

CANCRO AL SENO, UNO STUDIO ITALIANO INDIVIDUA UN NUOVO PUNTO DEBOLE

Una ricerca **del Ifom** di Milano ha scoperto il meccanismo biologico con cui le proteine Brca vengono richiamate nella cellula. E un possibile nuovo bersaglio per nuovi farmaci

Si parla sempre più di terapie mirate, farmaci in grado di colpire selettivamente un bersaglio sulle cellule tumorali per bloccarne la crescita. Per arrivare a una target therapy però, prima di tutto bisogna individuare i meccanismi molecolari alla base di questa crescita, per poi costruire ad hoc il farmaco che li attacca. È noto da tempo che Brca 1 e Brca 2 sono proteine coinvolte nei processi di riparazione del Dna e che le mutazioni nei loro geni aumentano il rischio di sviluppare un tumore al seno o all'ovaio. Ora, una ricerca condotta nei laboratori **del Ifom** di Milano e pubblicata su Nature Communications, come una lente di ingrandimento ha fornito al mondo scientifico i dettagli su Brca1 e Brca2: su come vengano richiamate dentro alla cellula a svolgere il loro lavoro di riparatrici del Dna.

• **COME FUNZIONANO LE PROTEINE BRCA** Nei punti in cui il Dna è danneggiato sono prodotte delle molecole di Rna che contribuiscono al riconoscimento e alla riparazione della lesione stessa. Lo studio ha dimostrato che questo Rna prodotto nel sito 'guasto' si appaia con il Dna stesso, formando così una struttura ibrida di Dna e Rna. Sono proprio questi ibridi a chiamare all'appello Brca1 inizialmente e Brca2 successivamente. "Tramite potenti microscopi in super-risoluzione – spiega Giuseppina D'Alessandro, prima autrice dello studio – abbiamo potuto osservare come BRCA1 abbia una capacità inaspettata di associarsi a queste strutture ibride. Poi, in un secondo momento questi ibridi vengono smantellati grazie alla proteina BRCA2, che porta al sito del danno un'altra proteina cellulare in grado di degradarli, favorendo la riparazione del filamento di Dna danneggiato". Gli ibridi non sono quindi un 'incidente' per la cellula come si pensava, ma anzi rivestono un ruolo funzionale nella risposta al danno con il reclutamento di Brca1 e Brca2.

• **UN POSSIBILE BERSAGLIO PER UN NUOVO FARMACO** L'idea successiva è di utilizzare questa scoperta per fare scacco matto al tumore. Come? Andiamo per ordine: nel cancro al seno in cui sono mutati i geni di Brca1 e Brca2, quest'ultime vanno in tilt e perdono la loro capacità di riparatrici del Dna. Così i danni invece che risolversi si accumulano, generando un'instabilità genetica che è il terreno fertile per la crescita tumorale. Ma se si impedisse la formazione degli ibridi, Brca 1 e Brca2 non verrebbero chiamate in causa e di conseguenza si frenerebbe il tumore stesso. "Il prossimo passo sarà pertanto individuare un approccio farmacologico mirato a impedire l'attività degli ibridi nelle cellule tumorali", commenta Fabrizio d'Adda di Fagagna, coordinatore dello studio: "Per questo intendiamo sfruttare il grande potenziale di altre molecole di Rna, su cui già da tempo stiamo lavorando nei nostri laboratori". Un buon inizio per una futura strategia terapeutica mirata.