

IFOM - ISTITUTO FIRCA DI ONCOLOGIA MOLECOLARE

Ricerca farmacologica

# Il legame tra invecchiamento e cancro si legge (anche) nel DNA

Le ultime ricerche nell'ambito della biologia molecolare e cellulare stanno mettendo in luce una serie di relazioni inaspettate tra le cellule tumorali e quelle sane che invecchiano, tanto profonde da arrivare fino al DNA

## NUTRIZIONE

### LA DIETA PER LE CELLULE CHE INVECCHIANO

Invecchiare bene attraverso una dieta sana: questo concetto vale per l'uomo nella sua totalità, ma può essere applicato anche a ogni singola cellula. Se conosciamo i meccanismi dell'invecchiamento cellulare, possiamo in-

fatti pensare di bloccarli o rallentarli attraverso diversi approcci, uno dei quali è sicuramente l'alimentazione. "Si è visto per esempio che, in una situazione di sovrabbondanza di nutrienti, la cellula non attiva i meccanismi di difesa che di solito utilizza in caso di stress e che la aiutano, per così dire, a mantenersi giovane" spiega Costanzo, ricordando che anche da qui è nata l'idea di studiare gli effetti anticancro della restrizione calorica o del digiuno.

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

## In questo articolo:

- invecchiamento
- telomeri
- senescenza cellulare

## a cura della REDAZIONE

Il tumore è una malattia dell'invecchiamento. Nell'ultima edizione del rapporto *I numeri del cancro in Italia*, al quale hanno contribuito anche gli esperti dell'Associazione italiana registri tumori (AIRTUM), si legge infatti che la frequenza dei tumori aumenta con il passare degli anni: da qualche decina di casi all'anno ogni 100.000 persone nei primi decenni di vita, fino a oltre un migliaio dopo i 60 anni. "I dati clinici mostrano un picco di malattie oncologiche intorno alla sesta e settima decade di vita con specificità a seconda dei tipi di tumore" conferma Vincenzo Costanzo, che dirige il programma di ricerca Metabolismo del DNA presso l'IFOM di Milano. "È innegabile che il cancro è una malattia che si sviluppa con maggiore probabilità in età avanzata, e quindi l'interesse della ricerca è oggi rivolto a comprendere quali siano i meccanismi correlati all'invecchiamento che possono poi dare il via a un problema oncologico" aggiunge.

## LE CELLULE TORNANO BAMBINE

Dal punto di vista di cellule e DNA, non si può parlare di invecchiamento senza citare alcune scoperte fondamentali, come quella dei telomeri, strutture poste all'estremità dei cromosomi, dove sono impacchettati i geni. A ogni replicazione cellulare i telomeri si accorciano, determinando così la durata della vita replicativa di una cellula.

"Il tumore in realtà è in grado di riallungare e mantenere stabili queste estremità, come se riuscisse in qualche modo

a evitare i meccanismi dell'invecchiamento" spiega Costanzo, ricordando che questo è solo uno dei segnali che ci indicano che le cellule del cancro, in un certo senso, ritornano bambine. "Sappiamo per esempio che il tumore riesce a superare i normali meccanismi di senescenza cellulare, una risposta all'invecchiamento che la cellula mette in campo probabilmente per autodifesa e per impedire che cellule con genoma danneggiato continuino a proliferare" aggiunge. Stanno inoltre emergendo prove del fatto che a livello molecolare le cellule che invecchiano, così come quelle tumorali, non sono più in grado di mantenere la propria funzione, in pratica perdono la propria identità, e mentre così si comportano riaccendono alcuni geni che erano stati spenti nel corso dello sviluppo.

C'è però un problema: questa sorta di ritorno al passato avviene in modo casuale e fa riemergere solamente alcune caratteristiche. "Non sappiamo il motivo: siamo solo agli inizi della comprensione di questi processi che dipendono da molteplici fattori, legati per esempio ai geni, ma anche alla struttura del DNA" dice l'esperto.

## STESSE MUTAZIONI, EFFETTI DIFFERENTI

Una ipotesi consolidata in oncologia ritiene che il legame tra cancro e invecchiamento passi attraverso le mutazioni del DNA. "In altre parole, con il passare degli anni aumenta il numero di mutazioni con le quali i nostri geni devono fare i conti, e se queste si verificano in geni che favoriscono o bloccano la cre-

scita, il destino della cellula ne può risentire" precisa Costanzo. Le mutazioni sono il frutto di errori che possono quindi "far deragliare" la cellula, allontanandola da quello che era il suo percorso originale e facendola avvicinare alla via che porta al cancro.

"Nel nostro laboratorio presso IFOM stiamo cercando di comprendere se e come gli errori di replicazione condizionino il destino delle cellule, con particolare attenzione alle cellule staminali" afferma il ricercatore. Anche in questo caso le domande aperte sono molte. Alcune delle mutazioni osservate nel cancro si verificano in geni che hanno abitualmente un peso importante nello sviluppo della malattia; le stesse mutazioni sono presenti anche nei tessuti sani che invecchiano, ma in questo caso non si sviluppa alcun tumore. Merito forse di un basso livello di infiammazione e dell'interazione delle cellule con l'ambiente circostante, con il sistema immunitario o con altri elementi che fungono da freno al tumore.

## UN ANFIBIO COME ALLEATO

"Diversi studi suggeriscono che nel cancro, come nell'invecchiamento, si perdano i meccanismi fisiologici di mantenimento dello status quo. Capire quali siano i processi che impediscono l'invecchiamento,

inteso proprio come perdita di tali meccanismi, è secondo me la strada da seguire" afferma Costanzo, che nel suo laboratorio lavora con un modello molto particolare, lo *Xenopus laevis*. "Si tratta di un anfibio con caratteristiche uniche, che lo rendono ideale per lo studio di processi biologici essenziali nei vertebrati" spiega l'esperto, pur ricordando che nessuno

Nei tessuti sani le stesse mutazioni dei tumori

dei modelli oggi disponibili può essere considerato perfetto. "Gli organoidi, strutture che mimano gli organi umani e che possono cresce-

re in vitro, ci potranno probabilmente aiutare molto in futuro, ma al momento è necessario collaborare con esperti che lavorano in altri campi per completare un puzzle davvero complesso" precisa.

Grazie alle sue peculiarità, lo *Xenopus* permette di ripercorrere in provetta le prime divisioni embrionali e di studiare in dettaglio le diverse tappe del ciclo cellulare. Inoltre, grazie a intuizioni vincenti di Costanzo e del suo gruppo, il modello è diventato fondamentale per studiare i meccanismi di riparazione del DNA e la funzione di alcune proteine essenziali coinvolte nella stabilità del genoma. È curioso notare come alcune chiavi di lettura del complesso legame tra cancro e invecchiamento potrebbero quindi arrivare da questo animale, che in genere non sviluppa tumori e non mostra segni di vecchiaia.

IFOM, l'Istituto di oncologia molecolare che svolge attività scientifica d'avanguardia a beneficio dei pazienti oncologici, è sostenuto dalla FIRC.