

IFOM - ISTITUTO FIRCA DI ONCOLOGIA MOLECOLARE

Ricerca farmacologica

Studiare placenta ed embrioni per capire il cancro

Sempre più studi, tra i quali anche alcune ricerche svolte in **IFOM**, stanno mettendo in luce analogie e legami molecolari tra processi tipici delle prime fasi dello sviluppo dei mammiferi e quelli caratteristici del cancro

BIOLOGIA

REPLICAZIONE, CHE STRESS!

La replicazione del DNA, che tutte le cellule devono affrontare per potersi dividere e dare origine a cellule figlie, è un processo tutt'altro che semplice. Per poter essere "copiato" il DNA richiede infatti l'intervento di numerose molecole, una squadra di lavoratori instancabili che srotolano la doppia elica, la copiano e poi rileggono il trascritto per trovare eventuali errori e, nel caso, correggerli. Quando però la replicazione avviene "sotto stress" (il cosiddetto stress replicativo) per la velocità elevata o per la presenza di ostacoli, l'analisi del filamento al microscopio elettronico mette in luce alcuni errori, veri e propri "buchi" che devono essere riparati per un corretto funzionamento della cellula.

In questo articolo:

- sviluppo cellulare
- embriologia
- bersagli molecolari

a cura di
CRISTINA FERRARIO

Cosa hanno in comune sviluppo embrionale e cancro? E placenta e metastasi? Apparentemente nulla, ma se si guarda più a fondo – arrivando fino al DNA – il legame emerge in modo piuttosto chiaro. I ricercatori guidati da Vincenzo Costanzo, responsabile del laboratorio che studia il metabolismo del DNA presso IFOM e professore di patologia generale dell'Università di Milano, hanno recentemente pubblicato sulle riviste *Nature Communication* e *eLife* i risultati delle loro ultime scoperte su questo tema ancora in gran parte misterioso. “Nel nostro gruppo studiamo lo sviluppo dei vertebrati per capire il cancro e, negli anni, questa scelta si è rivelata vincente. Le analisi più recenti stanno infatti dimostrando che il tumore non è solo il risultato di una crescita incontrollata delle cellule, ma una vera e propria ricapitolazione degli stadi iniziali dello sviluppo di un embrione. È come se il tumore ripercorresse le tappe di questo sviluppo” spiega il ricercatore.

L'ORIGINE FA LA DIFFERENZA

Durante lo sviluppo embrionale, il DNA si replica a partire da diversi punti, detti appunto “origini di replicazione”, e questi punti sono molto più numerosi rispetto a quelli presenti nelle cellule adulte. Pertanto le cellule embrionali si replicano con una velocità molto elevata, che non si osserva più nell'organismo adulto se non per al-

cune cellule particolari. Gli esperimenti hanno messo in luce che alcune cellule adulte possono, in determinati contesti, riprogrammarsi e ricominciare a replicarsi velocemente come quelle embrionali, aumentando le origini di replicazione.

Il team di Costanzo ha identificato uno dei fattori che rendono possibile questo passaggio: è la proteina SSRP1, capace di sbloccare la replicazione del DNA, eliminando uno dei suoi freni, ovvero l'istone H1. “Nei tumori i livelli di SSRP1 sono quasi 100 volte superiori rispetto a quelli delle cellule normali” aggiunge l'esperto, precisando che alti livelli di SSRP1 e bassi livelli di istone H1 sono presenti soprattutto nelle cellule staminali del cancro. In altri termini, SSRP1 si comporta come una specie di “gomma molecolare” che cancella alcuni cambiamenti avvenuti nelle cellule in età adulta e fa in modo che cellule adulte ricomincino a comportarsi come durante lo sviluppo embrionale. “Secondo noi si tratta di una proteina chiave, sulla quale stiamo lavorando per cercare eventuali inibitori” dice Costanzo. “Se riuscissimo a bloccarla o a ridurne l'espressione nelle cellule tumorali potremmo migliorare il controllo della malattia” aggiunge.

QUESTIONE DI TOLLERANZA

Oltre alla capacità di crescere velocemente e in modo incontrollato, i tumori han-

no un'altra peculiarità che rappresenta spesso la loro arma vincente: la capacità di dare origine a metastasi. “Anche in questo caso è possibile trovare un legame con lo sviluppo embrionale e in particolare con la formazione della placenta” spiega Costanzo. La placenta ha infatti la capacità di invadere un tessuto sano (in questo caso l'utero) così come fanno le metastasi tumorali che riescono a invadere tutta una serie di organi. Inoltre è un distretto immunitario protetto in grado di difendere il bambino dall'attacco del sistema immunitario della madre, che vedrebbe come “estranei” gli antigeni provenienti dal padre e presenti nel feto.

Per giustificare questi fenomeni il team di ricerca ha ideato alcune ipotesi che cominciano a essere suffragate dai primi dati di laboratorio. Nel corso dello sviluppo embrionale, le cellule che contengono errori – e sono dunque materiale da scartare – vengono relegate nella placenta per evitare che creino problemi di sviluppo al feto. “A livello evolutivo la placenta è un meccanismo di protezione del feto: è cioè un tessuto capace di tollerare situazioni molecolari insostenibili per un tessuto normale” precisa Costanzo, ricordando che nella placenta si incontrano cellule con gran-

di anomalie a livello di geni e cromosomi. Quando questi stessi meccanismi si riattivano nell'adulto, si generano cellule capaci di tollerare situazioni estreme, di muoversi nell'organismo e di attecchire in ambienti nuovi, le metastasi appunto. C'è poi anche una seconda ipotesi: le cellule della placenta si sono sviluppate in risposta a uno stress esterno. “Quando l'embrione si annida nell'utero causa infatti uno stress infiammatorio che richiede la nascita di nuove cellule (quelle della placenta) che proteggono dall'infiammazione” afferma il ricercatore, sottolineando che anche il cancro può originare come risposta a uno stress esterno, per esempio infiammatorio. “È possibile che questi stress diano origine a una riattivazione di processi evolutivamente molto antichi” dice.

Per portare questi risultati in clinica, Costanzo e il suo gruppo si stanno concentrando su alcuni dei geni protagonisti di queste “riprogrammazioni”, in particolare il già citato SSRP1 e Dux4, che regola l'attivazione zigotica (lo zigote è la prima cellula dell'organismo, quella che nasce dall'unione della cellula uovo e dello spermatozoo). “È un gene incredibilmente specifico, attivo solo a livello dello zigote, che si riattiva nei tumori ma è del tutto assente nelle altre cellule. Un bersaglio potenzialmente perfetto per nuove terapie mirate” conclude Costanzo.

Lo sviluppo dei vertebrati aiuta a spiegare il cancro

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