

COMUNICATO STAMPA

CROMOSOMI PRESI AL “LAZO”: SCOPERTO UN MECCANISMO CHIAVE DELLA RIPRODUZIONE CELLULARE

Svelato al Campus IFOM-IEO il funzionamento di una molecola essenziale per trasmettere un genoma “corretto” dalla cellula madre alle cellule figlie. Lo studio, pubblicato su Cell, apre nuove vie di ricerca contro la tossicità delle chemioterapie anticancro.

Funziona proprio come il “lazo” dei cow boy: acchiappa i cromosomi e li lega a una struttura temporanea che si forma durante la riproduzione cellulare. Così legati, i cromosomi se ne stanno bene in ordine fino alla fine del processo riproduttivo, per ritrovarsi equamente ripartiti tra le due cellule figlie. Ma se il “lazo” non funziona i cromosomi si possono sparpagliare disordinatamente: un evento che, se le cellule sopravvivono, rappresenta un potenziale disastro genetico, con eredità genetica sbagliata e trasmissione di errori potenzialmente gravissimi. La scoperta della struttura e del funzionamento di questo “lazo” molecolare arriva dai laboratori del Campus IFOM-IEO (**IFOM Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare; Istituto Europeo di Oncologia**) di Milano ed è appena comparso sulla prestigiosa rivista *Cell*. “La molecola che abbiamo studiato – spiega Andrea Musacchio, autore principale dello studio, direttore presso il Campus IFOM-IEO di un gruppo di ricerca del Dipartimento di Oncologia Sperimentale (IEO), – si chiama Ndc80 e gioca un ruolo chiave nella trasmissione della corretta ereditarietà genomica. In caso di tumori, Ndc80 rappresenta un interessante target farmacologico perché potrebbe aiutarci a diminuire sensibilmente la tossicità degli attuali chemioterapici che, come il taxolo, agiscono prevalentemente come inibitori della riproduzione cellulare.” La chiave è nella parola “prevalentemente”: molti chemioterapici convenzionali colpiscono meccanismi che, pur essendo attivi soprattutto nella fase di riproduzione cellulare (la fase denominata “mitosi”), svolgono anche altre funzioni nella cellula. Invece Ndc80 si attiva solo nella mitosi: bloccando Ndc80, quindi, le cellule che non si stanno riproducendo sarebbero “risparmiate” dalla terapia. E le cellule tumorali, che si riproducono più delle cellule sane, diventerebbero l’unico bersaglio. Musacchio e colleghi (in collaborazione con il team IEO guidato da Peter De Wulf, coautore della ricerca) stanno già testando una serie di sostanze potenzialmente in grado di inibire Ndc80. La ricerca, che ha visto anche la partecipazione di team inglesi e americani, è stata possibile grazie al supporto finanziario dell’Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC).

Mitosi e chemioterapia anticancro

“Stiamo studiando da parecchi anni – spiega Musacchio – i meccanismi che permettono di mantenere l’accuratezza di duplicazione del genoma durante la riproduzione cellulare per trovare nuovi farmaci anticancro meno tossici. Con i farmaci tradizionali succede così: le cellule tumorali si riproducono a un tasso molto superiore alle cellule normali e molti chemioterapici, come ad esempio il taxolo, agiscono proprio come inibitori della riproduzione, contando su questa differenza nel tasso di riproduzione; il taxolo è quindi tossico per tutte le cellule in fase di mitosi, ma considerando che in presenza di un tumore la maggioranza delle cellule in mitosi sono quelle tumorali, il danno maggiore è inferto proprio al tessuto del tumore. Il problema è che il taxolo danneggia delle proteine che, pur essenziali nella riproduzione, assolvono anche funzioni critiche in altre fasi del ciclo cellulare, e quindi ha comunque una

significativa tossicità, che vorremmo ovviamente ridurre. Ndc80 era un obiettivo interessante per i nostri studi, perché la nostra ipotesi era che questo complesso si attivasse solo durante la riproduzione. E gli esperimenti ci hanno dato ragione. Abbiamo scoperto che Ndc80 costituisce una specie di 'lazo' molecolare che aggancia i cromosomi al 'fuso mitotico', una struttura che si forma solo durante la mitosi. Ndc80 tiene i cromosomi stabilmente legati al fuso finché le cellule non si sono separate e poi la sua funzione si esaurisce. Andando a interferire con Ndc80, quindi, si diminuisce sensibilmente la cosiddetta 'finestra di tossicità'." Una sostanza in grado di inibire l'azione di Ndc80 rappresenterebbe dunque un farmaco decisamente più selettivo di quelli oggi disponibili. "Insieme a Peter De Wulf – afferma Musacchio – abbiamo già identificato qualche molecola interessante. Dopo il nostro lavoro *in vitro* ci vorranno le conferme della validazione *in vivo* sui modelli di laboratorio, e poi i trial clinici standard."

Un necessario cambio di strategia: dai bersagli terapeutici ai farmaci

Il lavoro di Musacchio e colleghi rappresenta un avanzamento importante nella conoscenza dei meccanismi cellulari normali e tumorali. E costituisce un punto di partenza per la messa a punto di nuovi farmaci. Ma, come sottolinea lo scienziato, questo processo soffre oggi di una grave carenza da parte della ricerca accademica italiana. "Lo sviluppo di nuovi farmaci – spiega Musacchio – passa necessariamente attraverso una forte mutua interazione tra la Chimica e la Biologia. In Italia la ricerca accademica non ha ancora colto questa potenzialità e continua a fermarsi all'identificazione, pur necessaria e importantissima, dei target terapeutici, mentre la messa a punto dei farmaci è lasciata interamente alle grandi case farmaceutiche."

Oggi questo non basta più. La ricerca accademica (per definizione libera e non guidata da logiche di profitto) italiana può – e dovrebbe – dedicarsi anche allo screening di molecole (oltretutto spesso trascurate perché magari fuori dalle strategie di produzione delle case farmaceutiche) in grado di interagire con i target e inibirli. Come stanno facendo Musacchio e De Wulf per trovare molecole in grado di inibire Ndc80. Ma, appunto, non si tratta di uno standard di lavoro comunemente adottato nel nostro Paese. Un peccato, perché così si allarga il gap tra ricerca di base e ricerca traslazionale e applicata. "Scopriamo montagne da scalare – spiega ancora Musacchio con un'efficace metafora – ma non ci occupiamo degli equipaggiamenti indispensabili per il successo delle nostre 'spedizioni'". E non è affatto da sottostimare il grande patrimonio di composti che i laboratori chimici accademici potrebbero rendere disponibili pubblicamente. "Sarebbe un contributo – conclude lo scienziato – decisamente importante alla ricerca internazionale e un fiore all'occhiello per il nostro Paese."

Una collaborazione internazionale

Alla ricerca hanno partecipato anche l'Università della Carolina del Nord (USA), la *Colorado State University* (USA), la *Sir William Dunn Pathology School* (UK), il *Wellcome Trust Centre for Cell Biology* dell'Università di Edimburgo (UK) e l'Università di Londra (UK). Oltre al supporto finanziario dell'AIRC, gli scienziati hanno potuto avvalersi di fondi messi a disposizione dall'Associazione Internazionale per la Ricerca sul Cancro, dalla Fondazione Telethon e dal Ministero della Salute.

Milano, 6 maggio 2008

Ufficio Stampa IFOM

tel. 02 574303042 / 02 574303206 – cell.: 339 1779787 – e-mail: team-press@ifom-ieo-campus.it

Ufficio Stampa IEO

tel. 02 89075034 / 02 57489013 – cell.: 335 6150331 – e-mail: dfrancese@consulenti-associati.it – ufficio.stampa@ieo.it