La ricerca dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, condotta in collaborazione con l'Università di Roma "Tor Vergata" e altri Centri di ricerca europei e statunitensi, fa luce sul ciclo di divisione cellulare. Individuato per la prima volta il rapporto tra le proteine Ambra1 e Ciclina D: quando è sbilanciato, si innesca il processo tumorale. Studio pubblicato su Nature



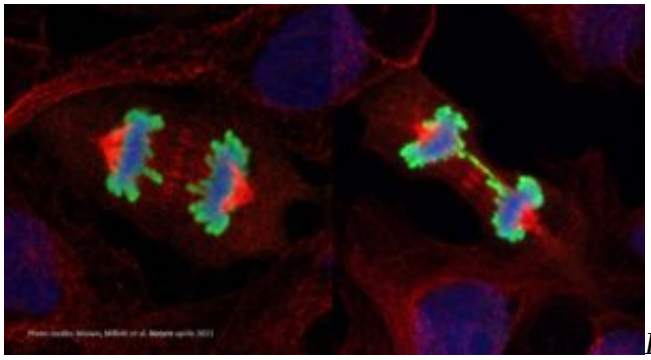
Roma, 14 aprile 2021 - Dopo decenni di ricerche e molte ipotesi, si chiude il cerchio sui meccanismi del ciclo cellulare, il processo attraverso cui le cellule, anche quelle tumorali, maturano e proliferano. I ricercatori dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e dell'Università di Roma "Tor Vergata", in collaborazione con altri Centri di ricerca europei e statunitensi, hanno scoperto il tassello mancante: cosa regola la vita della Ciclina D, una molecola essenziale nella divisione delle cellule.

L'interruttore che accende e spegne l'attività della Ciclina D è una proteina chiamata Ambra1: quando non funziona si innesca un processo che porta alla rapida formazione di tanti tipi di tumore. La scoperta apre la strada a terapie specifiche che inibiscono il sistema di difesa delle cellule malate sino alla loro autodistruzione. I risultati dello studio, sostenuto da AIRC, sono stati appena pubblicati sulla rivista

scientifica *Nature*.

Il ciclo cellulare
Il ciclo cellulare consiste in una serie di eventi concatenati e finemente regolati che porta alla divisione delle cellule; un processo vitale attraverso il quale da un ovulo fecondato si formano le cellule di tutto l'organismo, così come il processo mediante il quale le cellule della pelle, del sangue e degli organi vengono rinnovate.

Questo ciclo è regolato dalle Cicline, un gruppo di proteine classificate con le lettere A, B, C, D e così via. Ciascuna compie un pezzo del lavoro di divisione cellulare e vengono prodotte e distrutte in una precisa alternanza, sino alla nascita delle cellule figlie. Di queste molecole era già quasi del tutto noto il meccanismo di regolazione, tranne - sino ad oggi - della Ciclina D. Con lo studio coordinato dal Bambino Gesù è stato finalmente definito l'intero percorso.


Fig. 1

Tumori: gli "errori" del ciclo cellulare
Nel corso del processo di divisione, i geni responsabili del controllo del ciclo cellulare possono andare incontro a mutazioni da cui hanno origine molti tipi di tumore. Queste anomalie si sviluppano in genere durante la replicazione del patrimonio genetico (DNA) da trasferire alle cellule figlie: se il meccanismo si inceppa, gli eventuali errori accumulati in questa fase cruciale diventano causa di mutazioni, tumori e morte cellulare.

Lo studio
Lo studio che ha portato alla scoperta della correlazione tra le proteine Ambra1 e Ciclina D è stato realizzato dai ricercatori del Bambino Gesù - guidati dal prof. Francesco Cecconi dell'Area di Ricerca di Oncoematologia, diretta dal prof. Franco Locatelli - insieme al team di ricerca dell'Università di Roma

“Tor Vergata” e si è avvalso della collaborazione del Danish Cancer Society Research Center e di altri Centri europei e statunitensi.

La ricerca è stata condotta su centinaia di campioni (modelli animali, cellule prodotte in laboratorio, cellule derivate da tumori sia animali che umani) con una combinazione di tecniche avanzate (imaging, microscopia, fluorescenza, ingegneria genetica, biochimica, istologia), partendo dall’intuizione di un possibile ruolo di Ambra1 - molecola scoperta nel 2007 proprio dal team del prof. Cecconi - in alcuni difetti del ciclo cellulare.

Nel corso delle indagini, i ricercatori hanno infatti notato che in caso di assenza o di scarsa quantità di Ambra1, la Ciclina D non viene distrutta come dovrebbe e, quindi, si accumula. A causa di questo accumulo, le cellule cominciano a dividersi a velocità incontrollata, il DNA si danneggia e si innesca la formazione di masse tumorali. Lo squilibrio dei livelli delle due proteine è stato riscontrato in molti tipi di tumore tra cui l’adenocarcinoma polmonare, il sarcoma e il glioblastoma.

Le prospettive terapeutiche

Lo studio del Bambino Gesù descrive la sperimentazione di una terapia per i tumori basati sullo squilibrio di Ambra1 e Ciclina D. Non essendo disponibili, ad oggi, farmaci in grado di agire direttamente sulle due proteine per ripristinarne la giusta quantità, i ricercatori hanno individuato una soluzione alternativa che sfrutta uno dei punti deboli delle cellule tumorali: il sistema di riparazione.

La grande velocità con cui le cellule cancerose si dividono genera una serie di errori nel loro DNA che vengono via via corretti da un sistema di enzimi (presente in tutte le cellule del corpo umano) che consente loro di sopravvivere e proliferare. Se il processo di riparazione viene però inibito, le cellule malate accumulano così tanti difetti da andare incontro all’autodistruzione.

La terapia (un mix di farmaci specifici chiamati “inibitori del sistema di riparo”) è stata sperimentata con successo su modelli cellulari e animali: il tumore è regredito ed è aumentata la sopravvivenza. La ricerca, quindi, suggerisce che questa strategia di cura, già utilizzata per il trattamento di alcuni tipi di tumore dell’uomo, potrà essere applicata anche ai pazienti con la combinazione Ambra1 – Ciclina D alterata.

“L'idea è che ai pazienti a cui sia stato diagnosticato un cancro, vengano esaminati anche i livelli di Ambra1 e Ciclina D - afferma Francesco Cecconi, professore ordinario di Biologia dello Sviluppo all’Università di Roma “Tor Vergata” e ricercatore del Bambino Gesù - Qualora l’assenza o bassi livelli

di Ambra1 in associazione ad un accumulo di Ciclina D venga individuata nelle cellule tumorali, si potrebbe provare a sopprimere con farmaci specifici, già noti in terapia, la capacità delle cellule tumorali di riparare il materiale genetico. Se potessimo così limitarne la riparazione, potremmo puntare ad uccidere le cellule tumorali, sfruttando il loro tallone d'Achille, ovvero quella stessa instabilità genomica che le ha indotte a proliferare".

"I nostri dati si estendono anche ai processi di proliferazione cellulare nel sistema nervoso in via di sviluppo - aggiunge il dott. Giacomo Milletti, biologo ricercatore del Bambino Gesù, dottorando all'Università di Roma "Tor Vergata" e primo co-autore dello studio - e questo nuovo livello di regolazione potrebbe rappresentare una nuova frontiera nell'oncologia molecolare dei tumori cerebrali nel bambino".

3 studi su *Nature*

I risultati della ricerca del Bambino Gesù e dell'Università di Roma "Tor Vergata" sono ulteriormente confermati da altri due studi internazionali, condotti negli Stati Uniti d'America - a New York e a San Francisco - che, da punti di partenza differenti, arrivano alla stessa conclusione: Ambra1 controlla Ciclina D. Per l'alto valore scientifico della scoperta, i tre studi sono stati pubblicati in sequenza sullo stesso numero di *Nature*.

Fig. 1 - A sinistra una cellula sana in fase di duplicazione. A destra una cellula difettosa, priva della proteina Ambra1, in fase di duplicazione: gli errori accumulati sul DNA inducono la produzione di un sottile filamento di cromosomi (in verde brillante) che mantiene collegate le due cellule figlie, impedendo una corretta ripartizione del materiale genetico