

## Nello Zebrafish il modello per colpire Ras, un gene alla base di tumori e malattie genetiche

Ritardo mentale, tratti somatici alterati e problemi cardiaci. Queste le caratteristiche principali dei bambini colpiti dalla sindrome di Costello, una malattia genetica che colpisce in età infantile.

La radice della Sindrome risiede in un'alterazione del gene Ras che si manifesta in una delle cellule germinali da cui ha origine l'individuo. Si tratta dello stesso tipo di alterazione che viene individuata in circa il 20% dei tumori. I bambini nati con questa malformazione genetica, quindi, presentano una mutazione del DNA che attribuisce a tutte le cellule del corpo delle caratteristiche del tutto simili a quelle delle cellule del cancro, senza però che questo si manifesti: come se fossero per lunghi anni dei "portatori sani di tumore".

La stessa alterazione all'interno di una cellula adulta può avere tre conseguenze diverse: o la cellula va in apoptosi (muore, per evitare di arrecare ulteriori danni), o va in senescenza (si disattiva, non riproducendosi più) o da origine ad un tumore.

La mutazione del gene Ras nella sindrome di Costello invece induce le cellule solo alla senescenza, ma non tutte: solo le staminali del cuore e del cervello. Da qui, i conseguenti disturbi a livello cerebrale e cardiaco, che sono presenti in tutti i casi e che accorciano notevolmente la vita degli individui affetti da questa malattia. Grazie all'utilizzo dello Zebrafish come modello di ricerca biomedica, il gruppo di ricerca dell'IFOM (Istituto Firc di Oncologia Molecolare) di Milano guidato dalla dottoressa Marina Mione è riuscito a scoprire i meccanismi che stanno alla base del legame tra il gene Ras e la sindrome di Costello.

Lo Zebrafish si è rivelato un modello fondamentale per questo tipo di ricerca là dove altri modelli più vicini all'uomo avevano fallito.

"Le prospettive di questa ricerca" dichiara Marina Mione "sono di individuare possibili cure che riducano l'insorgenza della senescenza nelle cellule staminali di cervello e cuore nei malati di sindrome di Costello". Insieme ad altre malattie genetiche (neurofibromatosi, sindrome di Noonan e sindrome cardio-facio-cutanea) tutte caratterizzate da un aumento dell'attività di segnalazione del gene Ras, la malattia di Costello viene diagnosticata in un numero esiguo ma crescente di casi. "Questo" spiega Cristina Santoriello, la giovane ricercatrice prima autrice dello studio "apre le porte ad un nuovo fronte della ricerca sul cancro: capire come un organismo in via di sviluppo si difenda da mutazioni nella via di segnalazione del gene Ras attraverso la senescenza permetterebbe di sviluppare nuove cure contro il tumore che sfrutterebbero proprio questo meccanismo per bloccarne la proliferazione".

La ricerca è stata sostenuta da un finanziamento dell'AIRC, l'Associazione Italiana per la Ricerca contro il Cancro.

*Titolo: Expression of H-RASV12 in a zebrafish model of Costello syndrome causes cellular senescence in adult proliferating cells*

*Autori: Cristina Santoriello, Gianluca Deflorian, Federica Pezzimenti, Koichi Kawakami, Luisa Lanfrancone Fabrizio d'Adda di Fagagna, and Marina Mione*

*Titolo rivista: Disease Models & Mechanisms , 2009*

*Milano, 18 febbraio 2008*

Elena Bauer, Responsabile Comunicazione e Ufficio Stampa

IFOM - The FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation

Via Adamello 16 - 20139 Milano - tel. 02 574303042/ 02 5693821 - +39 3387374364 - fax 02 574303041

e-mail: team-press@ifom-ieo-campus.it - elena.bauer@ifom-ieo-campus.it