

Is DNA repair a potential target for effective therapies against malignant mesothelioma?

AUTORI:

Ilaria Fuso Nerini, Elisa Roca , Laura Mannarino, Federica Grosso, Roberta Frapolli, Maurizio D'Incalci

RIVISTA:

Cancer Treat Rev 2020 Nov;90:102101. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102101. Epub 2020 Aug 25.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

PMID: 32892058, DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102101

INTRODUZIONE

La revisione bibliografica del II semestre dell'anno 2020 tratta di un nuovo potenziale target terapeutico per il mesotelioma pleurico maligno (MPM). Si tratta dei meccanismi di riparo del DNA e di come questi possano essere considerati un eventuale specifico bersaglio terapeutico contro il MPM.

Il danno del DNA può essere indotto da fattori fisici e chimici, ma il nostro organismo è in grado di attuare dei meccanismi di riparo in grado di superare e risolvere tali eventuali danni.

Studiare e comprendere come tali meccanismi vengano attuati è di fondamentale importanza per poter disegnare nuove strategie terapeutiche sempre più mirate ed efficaci.

Da queste premesse nasce l'interesse di approfondire questo argomento applicato ad una patologia che ad oggi rimane a prognosi infausta.

Questa revisione bibliografica è stata recentemente pubblicata come review su una rivista scientifica, per cui si rimanda al link specifico:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892058/>

Is DNA repair a potential target for effective therapies against malignant mesothelioma?

I meccanismi di ripar del DNA sono un potenziale obiettivo terapeutico efficace contro il mesotelioma maligno?

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è una rara neoplasia maligna causata principalmente dall'esposizione all'amianto.

Vi sono dati che dimostrano come nel MPM siano frequenti mutazioni germinali e acquisite nei geni implicati nelle vie di riparazione del DNA, in particolare della ricombinazione omologa.

Come è noto, vengono definite mutazioni germinali quelle alterazioni che avvengono nelle cellule da cui ha origine una nuova vita (cellule germinali); invece, le mutazioni acquisite sono quelle che avvengono in qualunque altra cellula del corpo (cellule somatiche). E' importante ricordare che solo le mutazioni germinali possono essere trasmesse per via ereditaria.

Le vie di riparazione dei danni al DNA sono molteplici, in particolare, la *ricombinazione omologa* è considerata una dei meccanismi principali per riparare le rotture a doppio filamento. In pratica, la ricombinazione omologa consiste nello scambio di filamenti di DNA a doppia elica, cioè segmenti che hanno una sequenza uguale o molto simile. Questo scambio permette ad un tratto di doppia elica di DNA di agire come stampo per ripristinare informazione persa o danneggiata in un altro tratto di doppia elica di DNA.

Tale meccanismo di riparo corregge queste alterazioni che possono essere molto frequenti nei cicli di replicazione del DNA, e pertanto consiste in un sistema di riparazione essenziale per ogni cellula che prolifera.)

Questa review ha lo scopo di studiare e riportare i dati sperimentali disponibili, che suggeriscono come un sistema di riparazione del DNA alterato possa influire sulla patogenesi del MPM.

Gli studi relativi ai sistemi di riparazione della molecola di DNA sono di particolare importanza.

Nel 2015 il Premio Nobel per la medicina è stato attribuito a tre scienziati proprio per le loro scoperte relative tali meccanismi di riparo: lo svedese Tomas Lindahl, il turco-americano Aziz

Sancar e lo statunitense Paul Modrich. In particolare si tratta di metodi e vie fondamentali per la cellula ed attivi h24! Il DNA può essere sottoposto a stress continui derivanti dall'esterno, come agenti chimici o fisici, o dall'organismo stesso, come nel caso di errori di processi specifici, per esempio la duplicazione del DNA. Tuttavia, le cellule sono provviste di precisi sistemi di riparazione di tali danni che evitano pericolose conseguenze per la cellula e per l'intero organismo.

Qualora vi siano delle alterazioni a livello dei meccanismi di riparo del DNA, si potrebbero verificare delle alterazioni genetiche in qualche modo essere implicate in questa neoplasia. In particolare, i difetti di riparazione del DNA sembrerebbero rappresentare una vulnerabilità, un limite, delle cellule di MPM.

Pertanto, un'eventuale strategia terapeutica futuribile per il MPM potrebbe essere l'applicazione di farmaci target che colpiscano queste carenze nel riparo al DNA.

Più in dettaglio, queste conoscenze potranno essere utili in futuro per mettere a punto terapie innovative. Un esempio di approccio terapeutico che sfrutta questa ipotesi è rappresentato dagli inibitori di PARP. Tali terapie agiscono contro cellule tumorali caratterizzate da difetti di funzionamento del processo di riparazione omologa. Gli inibitori di PARP bloccano l'azione degli enzimi Parp, molecole coinvolte nella riparazione delle rotture al singolo filamento di DNA.

Tali farmaci comportano l'impossibilità per le cellule neoplastiche di riparare il danno al DNA, con conseguente aumento di rotture nel doppio filamento. Ne deriva un meccanismo a loop continuo, perché tutte queste alterazioni che vengono a sommarsi nelle cellule tumorali non possono essere corrette, perché in queste cellule il meccanismo di riparazione omologa è stato per così dire "disattivato" dai farmaci. Questo non colpisce le cellule sane, nelle quali invece questo meccanismo è ancora attivo e che, pertanto, sopravvivono.

Questa review conferma come proseguire nella ricerca per comprendere i meccanismi molecolari più profondi MPM sia indispensabile e fondamentale per la definizione di cure sempre più mirate ed efficaci.