

**RICERCA** ■ Il premio Nobel 2001 per la medicina, Timothy Hunt, anticipa le prospettive scaturite dai suoi studi sul ciclo cellulare

# «Nelle cellule l'arma per battere il cancro»

Capire il segreto della duplicazione biologica potrà servire per bloccare a monte il processo che dà origine alle masse tumorali

**MILANO** ■ Anche le cellule, al pari degli esseri viventi, hanno un proprio ciclo vitale: nascono, crescono, si riproducono e muoiono. E, come accade a ogni organismo vivente, queste fasi vengono influenzate — in questo caso regolate — da vari fattori sia interni (i geni) sia esterni (ambiente circostante): se per così dire, si ha la sfortuna di frequentare cattive compagnie è possibile "perdersi" e fare una brutta fine. Così anche la cellula nel suo piccolo può trasformarsi in un killer, vale a dire in una cellula tumorale. Ecco allora che l'identificazione degli attori (i geni) che controllano il cosiddetto ciclo cellulare, il cui funzionamento è lo stesso nelle piante, negli animali e nell'uomo, sono fondamentali per mettere a segno strategie efficaci e mirate contro il cancro. Il modo in cui il patrimonio genetico viene trasmesso dalla cellula madre alle cellule figlie è infatti strettamente collegato al corretto funzionamento del ciclo cellulare, le cui alterazioni sono cruciali nella formazione del tumore.

*Ribaltato l'approccio oncologico tradizionale che punta a distruggere le neoplasie*

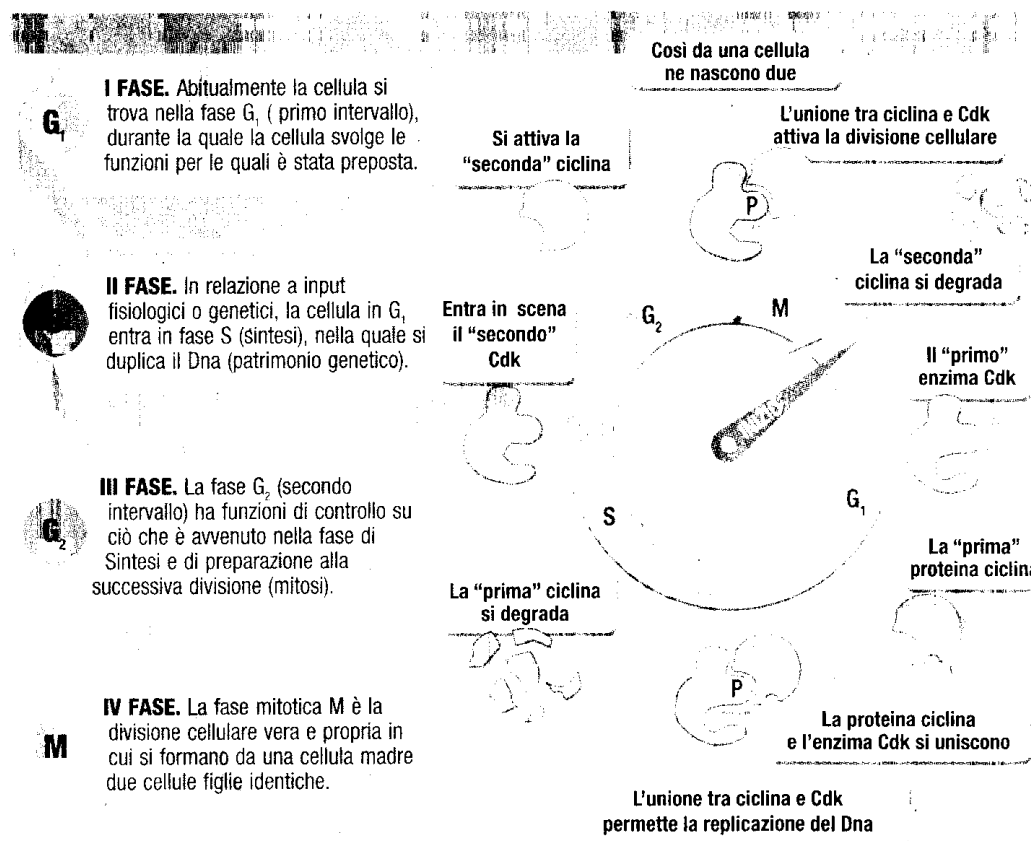
A suggerire all'oncologia questa nuova strada sono state le ricerche sulla comprensione dei complessi eventi che regolano la crescita e la divisione di una cellula a opera di tre biologi molecolari, l'americano Leland H. Hartwell con i britannici Paul Nurse e Timothy Hunt, in seguito alle quali hanno vinto nel 2001 il premio Nobel per la medicina. Ieri il Sole-24 Ore ha incontrato a Milano Tim Hunt, appena arrivato da Londra dove lavora al Cancer research institute per celebrare il primo anno di attività del dipartimento di Scienze biomolecolari e biotecnologie istituito presso l'ateneo meneghino.

**Professor Hunt, era consapevole che le sue ricerche sui regolatori chiave del ciclo cellulare, ovvero le cicline, avrebbero aperto nuove vie per combattere i tumori?**

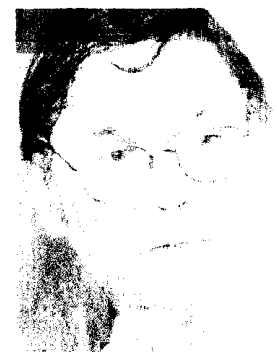
Naturalmente non ero consapevole che potessero avere questo tipo di sviluppo. Alle mie scoperte, in realtà, ha contribuito una certa dose di fortuna. Il collegamento con il cancro è stato scoperto successivamente e sono legate alle ricerche che ho svolto sulle uova dei ricci di mare: ero curioso di capire come queste uova riuscissero a sintetizzare tanti nuovi embrioni. È a quel punto che mi sono reso conto come dalle cellule venisse creato qualcosa che però in seguito veniva degradato, si distruggeva. Insomma, esisteva qualcosa che in maniera altalenante regolava la divisione cellulare. Non fu per niente facile identificare una particella che era presente in alcuni momenti e poi improvvisamente

non ritrovavo più. Se a questo aggiungiamo che lungo le coste non si trovano facilmente né le uova di riccio né tanto meno i laboratori, a eccezione del Massachusetts, portare a termine la ricerca ha richiesto davvero tanta costanza e un'alta dose di curiosità. E non le nascondo che più di una volta mi sono sentito dare del pazzo.

## Un motore a quattro fasi



**Una vita per la scienza.** Tim Hunt, 61 anni, lavora al Cancer research Uk di Londra, anche se le sue origini sono più a nord, a Neston, poco lontano da Liverpool. Da qui, all'età di 14 anni si trasferisce al Magdalene College school di Oxford, dove nasce il suo amore per la chimica e dove ha la fortuna di incontrare il premio Nobel per la medicina George Beadle, quando tiene una conferenza al college. A 18 anni, nel 1961, si trasferisce a Cambridge per frequentare scienze naturali con l'obiettivo di diventare biochimico. Nel '64 incomincia la carriera scientifica al dipartimento di Biochimica a Cambridge dove i ricercatori venivano incoraggiati a studiare ogni aspetto del Dna, dell'Rna e della sintesi proteica. Negli anni Ottanta, Tim Hunt (nella foto Ap) e i suoi collaboratori identificano nelle uova di riccio di mare una classe di proteine che chiamano cicline perché la loro espressione oscilla seguendo le varie fasi del ciclo cellulare. In seguito viene dimostrato che queste cicline sono legate al funzionamento di particolari enzimi, le chinasi, che vengono quindi chiamate Cdk, "chinasi ciclina dipendenti".



- **CICLO CELLULARE.** È l'insieme degli eventi che regolano la crescita e la divisione di una cellula. Il ciclo è costituito da 4 fasi: G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>, M.
- **CICLINE.** Sono le più importanti proteine implicate nella regolazione del ciclo cellulare e hanno il compito di attivare le Cdk.
- **CDK.** Sono gli enzimi chinasi ciclina-dipendenti che con le cicline formano un complesso che controlla la divisione cellulare.

**Cosa l'ha spinto verso la biologia molecolare?**  
La biologia molecolare ha sem-

pre svolto un grande lavoro nella identificazione dei singoli componenti del sistema-cellula. Facciamo un esempio: quando osserviamo un'auto, possiamo valutare il motore, la carrozzeria, lo sterzo, le gomme eccetera, a me

invece interessava capire chi sta alla guida e in quale direzione decide di andare. Il parallelo con le cellule è capire chi è al "volante" della divisione cellulare. Se noi capiamo chi guida possiamo bloccare la divisione e di conse-

guenza il tumore.

**Le ricerche sul ciclo cellulare hanno già portato alla scoperta di farmaci anti-cancro?**  
In realtà, potremmo dire che fino a poco tempo fa si è verificato il contrario, cioè studiando le

gli suggerirei di "lavorare" sulla consapevolezza. Bisogna avere sicuramente una forte e costante motivazione per approfondire i propri studi, ma non deve mancare la consapevolezza che per ottenere grandi risultati occorre partire e risolvere i problemi più semplici, uno alla volta, passo dopo passo.

cellule cancerogene si è arrivati a comprendere meglio le cellule "normali". La differenza sostanziale sta nel fatto che mentre la ricerca oncologica si è concentrata sulla distruzione del tumore, il mio approccio e quello dei miei collaboratori è stato quello di individuare il meccanismo di controllo del ciclo di replicazione in modo da bloccarlo. La scoperta delle cicline è stata fatta forse in modo irrazionale, ma il principio è quello di osservare con attenzione chi attiva la bomba (tumore, ndr) per trovare il modo di prevenirne lo scoppio (duplicazione).

**Secondo lei in quali settori della ricerca scientifica andrebbero indirizzati fondi ed energie?**

Spesso io e miei colleghi biologi ci chiediamo se non sia meglio e più produttivo andare nelle piazze per convincere la gente a non fumare, piuttosto che stare chiusi in un laboratorio a fare ricerca. La diagnosi precoce è infatti la chiave di tutto e risolve con successo il 95% dei problemi, contro il 5% di un intervento a malattia conclamata.

**Sulla base della sua esperienza cosa consiglia a un giovane ricercatore?**

Gli suggerirei di "lavorare" sulla consapevolezza. Bisogna avere sicuramente una forte e costante motivazione per approfondire i propri studi, ma non deve mancare la consapevolezza che per ottenere grandi risultati occorre partire e risolvere i problemi più semplici, uno alla volta, passo dopo passo.

FRANCESCA CERATI