

## Comunicato stampa

### L'RNA: da messaggero del genoma a guardiano della sua integrità

individuato un nuovo e inatteso ruolo per l'RNA: difendere l'integrità e la stabilità del genoma. Uno studio pubblicato oggi sulla prestigiosa rivista scientifica *Nature* dimostra infatti che una classe di RNA fino ad ora sconosciuta – i neobattezzati DDRNA - riveste un ruolo chiave nell'attivazione degli allarmi molecolari necessari per salvaguardare il nostro patrimonio genetico quando si verificano danni al DNA scatenati da fattori interni od esterni. La scoperta, descritta sulle pagine di *Nature* emerge da uno studio condotto da Fabrizio d'Adda di Fagagna dell'IFOM di Milano in collaborazione con il CNR di Pavia, l'IIT presso il Campus IFOM-IEO di Milano e il Riken Omics Science Center di Yokohama in Giappone.

Data l'importanza che riveste la risposta cellulare ai danni al DNA tanto nei processi di invecchiamento quanto nella repressione e controllo dello sviluppo dei tumori nonché negli approcci terapeutici antitumorali, la scoperta potrebbe aprire delle promettenti prospettive interpretative e potenzialmente terapeutiche.

Per molti decenni la comunità scientifica ha attribuito al RNA un ruolo **subordinato** al DNA, funzionale ai processi di espressione dell'informazione genetica in proteine.

A parte alcune eccezioni note, come le classi dei tRNA e gli rRNA coinvolti nella sintesi delle proteine, gli RNA erano infatti considerati **molecole "di passaggio"**, strutture messaggere necessarie per trasportare le istruzioni genetiche dal nucleo, sede del genoma, al citoplasma, sede di fabbricazione delle proteine, l'impalcatura degli organismi viventi.

Questa visione semplicistica ha lasciato il passo, negli ultimi anni, a uno scenario **sempre più complesso**, identificando **nuove classi di RNA** implicate in molteplici eventi cellulari.

Una in particolare, però, non era mai stata individuata e descritta fino ad oggi: si tratta dei **DDRNA**, una classe di **RNA non codificanti proteine** che vengono generati ogni volta che il patrimonio genetico viene danneggiato. Hanno origine dalla stessa sequenza del DNA lesionato e hanno il compito essenziale di **lanciare gli allarmi molecolari** grazie ai quali la cellula si accorge del problema e vi pone rimedio riparando il danno.

**Dai DDRNA dipenderebbe quindi l'integrità del genoma.**

La scoperta emerge da uno studio pubblicato oggi online dalla rivista *Nature* e coordinato da **Fabrizio d'Adda di Fagagna**, responsabile del programma di ricerca "**Telomeri e senescenza**" all'IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) di Milano e ricercatore presso il **CNR** di Pavia.

I DDRNA, così battezzati appunto per la funzione di innescare la risposta cellulare ai danni al DNA (dall'inglese *DNA Damage Response RNA*), non sono semplicemente una nuova classe di RNA che si aggiunge ad altre trovate in precedenza.

«**Tutti gli RNA descritti finora** – spiega d'Adda di Fagagna – anche se molto diversi fra loro per struttura, sequenza e meccanismo d'azione, hanno fundamentalmente una caratteristica in comune: concorrono tutti, a molteplici livelli, a **regolare l'organizzazione funzionale e l'espressione del genoma**. I **DDRNA** sono unici perché del genoma **salvaguardano l'integrità**. Per un RNA, si tratta di **un compito inedito**, che allarga lo spettro della **versatilità funzionale** finora provata per questo tipo di molecole».

La scoperta rappresenta, quindi, una tappa fondamentale del processo che sta portando a un significativo cambiamento di orizzonte in questo ambito della biologia molecolare.

A rivoluzionare il campo sicuramente stanno contribuendo le **nuove tecnologie di sequenziamento** che consentono di svelare, dopo il genoma di diverse specie animali e vegetali, anche il cosiddetto **trascrittoma**, ovvero **l'intero e specifico programma di RNA espresso dalle cellule**. I DDRNA descritti oggi su *Nature* sono stati identificati proprio grazie all'applicazione di tecnologie genomiche all'avanguardia, capaci di identificare piccole quantità di RNA, utilizzate dagli scienziati di IFOM in stretta collaborazione con il team di **Piero Carninci** del **Riken Omics Science Center**, RIKEN Yokohama Institute, in Giappone.

Presso i laboratori di Milano e di Yokohama sono stati condotti esperimenti in cui venivano ricreate in provetta situazioni di stress capaci di generare lesioni al DNA cellulare ed in seguito è stato **sequenziato il set completo degli RNA espressi dalle cellule danneggiate**.

“I risultati di queste analisi hanno chiaramente dimostrato – commenta Carninci - che, in simili circostanze, dalla sequenza del DNA lesionato vengono trascritte corte molecole di RNA. Questo studio ha grossissime implicazioni per quanto riguarda la funzione degli RNA non codificanti. Questi RNA sono spesso stati considerati “la spazzatura” del genoma, in quanto, per molti di essi, la loro funzione non è ancora del tutto chiara. Questo studio dimostra inequivocabilmente che anche gli RNA poco trascritti possono avere una funzione nel mantenere l'integrità del genoma.”.

Ulteriori indagini svolte presso l'IFOM hanno svelato come su di esse la cellula fa affidamento per avviare le operazioni di riparo del proprio patrimonio genetico danneggiato.

### **DDRNA: una barriera contro lo sviluppo tumorale**

La “Risposta al danno al DNA” o **DDR (DNA Damage Response)** è la reazione che la cellula innesca per mantenere il proprio patrimonio genetico integro: quando si registra una rottura in una porzione di DNA, si arresta temporaneamente il processo di crescita e proliferazione delle cellule danneggiate, evitando così di creare i presupposti per riarrangiamenti e mutazioni del genoma che potrebbero predisporre al **cancro** o all'accumulo di danni irrimediabili al DNA, causa dell'**invecchiamento cellulare**.

Questo sistema, quindi, costituisce un'efficacissima barriera alla crescita cellulare fuori controllo, tipica invece del tumore.

Il viaggio sperimentale che ha condotto il team di d'Adda di Fagagna presso l'IFOM, composto da **Sofia Francia** e **Flavia Michelini**, alla scoperta dei DDRNA ha preso le mosse proprio dallo studio di cellule tumorali: «analizzando queste cellule - Racconta **Sofia Francia**, prima autrice dello studio, che è stata sostenuta in questo progetto di ricerca anche dall'**Istituto Italiano di Tecnologia** presso il Campus IFOM-IEO di Milano – ci siamo accorti che quando bloccavamo la produzione di una specifica classe di RNA non codificanti, all'interno del nucleo cellulare si spegnevano gli allarmi molecolari che segnalano la presenza di danni al DNA, non si attivava quindi il meccanismo di DDR e, di conseguenza, le cellule tumorali ricominciavano a proliferare».

Approfondendo le ricerche su questo fenomeno mai osservato prima, gli scienziati di IFOM hanno individuato l'inedito ruolo dell'RNA come **mediatore della risposta cellulare alla presenza di danni al DNA** e, in quanto tale, di **soppressore della crescita tumorale**. E non solo: l'accumulo di danni al DNA e la persistente attivazione del DDR sono associati anche alla senescenza cellulare e all'invecchiamento degli organismi, processi nei quali la nuova specie di RNA potrebbe svolgere un ruolo chiave.

Senescenza e trasformazione tumorale costituiscono per molti aspetti facce opposte della stessa medaglia. Da anni d'Adda di Fagagna e il suo team si dedicano allo studio di questi due processi cellulari strettamente collegati fra loro e associati alla compromissione dell'integrità del genoma.

La scoperta di oggi svela un altro tassello del mosaico che emerge dalle ricerche condotte dagli scienziati di IFOM: «Questa nuova classe di RNA apre una prospettiva completamente nuova per interpretare i processi di invecchiamento e i meccanismi della trasformazione e della progressione tumorale legati alla generazione di danni al DNA» commenta d'Adda di Fagagna. «In particolare, studieremo ora se i meccanismi di sintesi di questi DDRNAs sono alterati nel cancro e l'impatto che queste alterazioni possono avere nell'insorgenza e sviluppo dei tumori. Ed è proprio in questa direzione – continua lo scienziato - che porteremo avanti le nostre ricerche **in stretta collaborazione tra IFOM e il CNR di Pavia**, dove abbiamo attivato di recente un laboratorio dedicato allo studio del mantenimento della stabilità genomica”.

Questo lavoro è stato realizzato grazie al sostegno, fra gli altri, della FIRC (Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), dell'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), di Human Frontier Science Program e di Telethon.

### La ricerca sugli RNA in tappe

**1953** La struttura della **doppia elica di DNA** viene descritta da James Watson e Francis Crick e diventa la chiave di volta su cui poggia la nascente biologia molecolare.

**1961** Francois Jacob e Jacques Monod pubblicano uno studio sulla genetica dei batteri dove ipotizzano l'esistenza di un messaggero chimico che trasporta l'informazione genetica dal nucleo, sede del DNA, al citoplasma dove avviene la sintesi delle proteine proteica. Nello stesso anno un altro futuro premio Nobel, Sydney Brenner scopre la natura dell'intermedio: si tratta di acido ribonucleico e viene definito **mRNA** o RNA messaggero.

**1993** Viene scoperto un piccolo RNA non codificante capace di regolare l'espressione dei geni legando una specifica regione dei loro RNA messaggeri. Si tratta del primo di una lunga serie di microRNA o **miRNA** che regolano da centinaia a migliaia di geni codificanti per proteine bloccando la traduzione dei loro messaggeri.

**2005 – 2007** Viene analizzato il trascrittoma dell'uomo e di altre specie ed emerge che i genomi sono quasi interamente trascritti. Più un organismo è complesso e più aumenta il numero non di RNA codificanti per proteine ma di lunghi o corti RNA non codificanti (**lnc** o **snc** RNA).

**2012** Vengono descritti per la prima volta i **DDRNA**, RNA essenziali per l'attivazione della risposta cellulare alla presenza di danni al DNA.