

Trovato nel DNA un meccanico ANTICANCRO

a cura della redazione

Tra le ultime scoperte degli scienziati IFOM c'è SUMO, una proteina che protegge il patrimonio genetico dalle alterazioni che generano il cancro

È una proteina a proteggere il DNA dalle alterazioni che generano il cancro, evitando che durante la divisione da una cellula madre alle cellule figlie si accumulino sul codice genetico anomalie che possono causare tumori.

Questa la scoperta di Marco Foiani e di Dana Branzei all'interno del programma IFOM 'Controllo del ciclo cellulare e stabilità del genoma', in collaborazione con l'Università di Milano e vari gruppi internazionali, tra i quali il RIKEN Discovery Research Institute di Wako (Giappone). I risultati del loro studio sono stati pubblicati sulla rivista *Cell* e hanno meritato la copertina.

Un lottatore contro i danni al DNA della cellula

UNA PROTEINA SENTINELLA

La proteina, che è stata chiamata SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier), agisce come un meccanico. Ogni giorno in ogni cellula del nostro corpo si accumulano, per errore, da mille a un milione di lesioni molecolari. Se queste alterazioni riguardano un gene coinvolto nello sviluppo del cancro, le conseguenze sono potenzialmente gravissime. È qui che entrano in gioco le proteine sentinella, che pattugliano il DNA alla ricerca di errori e li riparano. "Il compito di SUMO è controllare che nella fase di replicazione del DNA tutto

scorra liscio, evitando che sulla doppia elica si accumulino strutture aberranti e impedendo che le cellule danneggiate proliferino e diano origine a tumori" spiega Marco Foiani. "La fase della replicazione del DNA è un momento molto delicato per la cellula". SUMO entra in azione prima che le due copie della doppia elica si allontanino, quando sono ancora avvolte l'una all'altra e rischierebbero di strapparsi. "Il meccanismo molecolare con cui SUMO agisce"

continua Foiani "è molto complesso. Ma si può fare un



Marco Foiani

paragone molto semplice: quando la doppia elica si danneggia e su di essa si accumulano strutture aberranti, è come se una macchina si fermasse in una strada stretta. Le altre auto continuano ad arrivare e si crea un ingorgo che manda in tilt l'intera circolazione".

LA RISPOSTA NEL LIEVITO

Alla scoperta si è arrivati con esperimenti condotti sul comune lievito della birra (*Saccharomyces cerevisiae*). Gli scienziati hanno dedotto che la presenza di mutazioni a livello dei geni connessi alla proteina SUMO e ai suoi enzimi associati determina l'accumulo, nei cromosomi, di strutture anomale, chiamate 'strutture cromosomali aberranti'. A loro volta, queste bloccano il normale processo di replicazione del DNA e inducono una ricombinazione eccessiva. "La ricombinazione" spiega Foiani "è quel processo naturale che avviene quando una cellula si divide e che permette il rimescolamento dei geni per dare, sul DNA delle cellule figlie, combinazioni genetiche differenti da quelle della cellula genitrice. Se le cellule si

ricombinano troppo, però, il risultato può essere un DNA 'pasticciato', con conseguenze talvolta gravissime". Stando alle osservazioni sperimentali, una ricombinazione eccessiva sarebbe associata a tutti i tipi di tumori.

NUOVI BERSAGLI TERAPEUTICI

Con l'aiuto di una serie di enzimi, SUMO riesce a impedire che le cellule con un DNA danneggiato continuino a duplicarsi, causando gravi malattie come tumori e metastasi. Il meccanismo con cui agisce, riparando il codice genetico, è stato chiamato dai ricercatori

La tecnologica renderà più accessibili i frutti della ricerca

sumolazione'. E la scoperta, secondo gli autori, potrebbe avere interessanti applicazioni in ambito terapeutico: le mutazioni diventeranno bersagli terapeutici, contro cui indirizzare farmaci specifici nelle terapie anticancro del futuro. Anche se la scoperta deve fare ancora molta strada prima di diventare un farmaco. "Gli apparecchi necessari" spiega Foiani "sono estremamente costosi. Ma è in corso una rivoluzione tecnologica e i frutti di queste ricerche diventeranno più accessibili con il passare degli anni".

Il gene della bottiglia

Se il nucleo delle cellule non capisce o capisce male i messaggi che partono dalla membrana plasmatica (in diretto contatto con l'esterno), possono essere davvero guai seri. Proprio sul fronte della comunicazione cellulare arrivano i risultati di uno studio condotto da Nina Offenhäuser e Pier Paolo Di Fiore (Programma IFOM 'Determinanti genetici della trasformazione neoplastica e della progressione tumorale'). La ricerca, svolta in collaborazione con lo IEO (Istituto Europeo di Oncologia), l'Università degli Studi di Milano, l'Università di Pavia, l'Università della California e il Karolinska Institutet di Stoccolma, ha svelato una connessione tra Eps8, un gene coinvolto proprio nella comunicazione cellulare, e il rischio di alcolismo. In realtà i ricercatori osservavano Eps8 perché è un gene sospettato di essere corresponsabile della comparsa di una serie di tumori, ma poiché nell'organismo umano le funzioni biologiche si sovrappongono spesso, sono incappati in tutt'altro.

Stando ai risultati ottenuti, la mancata espressione di Eps8 determinerebbe una patologia indistinguibile dall'etilismo umano, aumentando la capacità di assunzione di alcol e inducendo una maggior resistenza agli effetti di questa sostanza. In pratica, senza Eps8 aumenterebbe il rischio di alcolismo. Una scoperta che costituisce un importante passo verso la comprensione della componente genetica di una patologia che colpisce oggi tre milioni di persone in tutto il mondo.

E non è tutto. Si è detto che Eps8 ha a che fare con i processi di comunicazione cellulare che, a partire dalla membrana, consentono la trasmissione di segnali al nucleo. Segnali che la cellula interpreta ed esegue, per esempio interrompendo il proprio ciclo vitale, oppure accelerandolo, oppure ancora dividendosi. L'alterazione di questi meccanismi di comunicazione è comune a tante patologie, tra cui il cancro. Ecco allora che la scoperta assume anche una forte valenza nell'ambito della ricerca sui tumori. "Ciò che conta è smascherare tutti i meccanismi che alterano i processi di membrana" sottolinea Pier Paolo Di Fiore, Direttore scientifico di IFOM. "Perché più li conosceremo, più facile sarà trovare modi per interferire con essi con mezzi terapeutici mirati ed efficaci". E ciò vale sia per l'alcolismo sia per il cancro.



L'IFOM, Istituto di oncologia molecolare della Fondazione italiana per la ricerca sul cancro, può continuare a crescere nella sua attività scientifica d'avanguardia grazie a quanti sostengono concretamente la Fondazione. Dai anche tu il tuo contributo e senza versare denaro. Come? Aggiungi un piccolo lascito nel tuo testamento. È facilissimo. Se vuoi ulteriori indicazioni vai sul sito www.fondazionefirg.it o telefona allo 02 79 47 07. Grazie!