



Una proteína relacionada con el cáncer y la esclerosis lateral amiotrófica

Lunes, 12 de Noviembre de 2012 19:55

(Milán – Italia) El senataxina es una proteína implicada en la transcripción y replicación del ADN: su forma mutada está implicada en una enfermedad hereditaria neurodegenerativa y cáncer.

El senataxina jugaría un papel esencial en la replicación y transcripción del ADN y también puede tener un papel detrás de la formación de tumores. Esto fue revelado por primera vez un estudio conjunto entre el IFOM (FIRC Instituto de Oncología Molecular) en Milán y en el Instituto de Genética Molecular del Consejo de Investigación Nacional (IGM-CNR) de Italia, con el apoyo de la AIRC y Teletón, recientemente publicado en Cell

"Lo que se desprende de nuestros resultados es que la senataxina - proteína mutada en una rara enfermedad hereditaria neurodegenerativa, una forma juvenil de la esclerosis lateral amiotrófica y ataxia con unos defectos raros de los músculos del ojo (AOA2) -. actúa como un policía de tráfico que «regla de tráfico» durante la replicación del ADN regiones particularmente 'ocupado' ", dice Giordano Liberi, investigador IGM CNR-, Pavia y autor de la investigación de replicación y transcripción del ADN son dos acontecimientos fundamentales sin los que las células no pueden replicarse y funcionar: durante la primera se produce una copia idéntica de esta molécula, mientras que con la segunda de las dos hebras que constituyen la doble hélice de ADN se transcribe en ARN. "Estos procesos ocurren simultáneamente y deben estar bien coordinados para evitar interferir uno con el otro", dice Free.

"La tarea de senataxina en las regiones de ADN que los genes son altamente expresado constantemente de alojamiento complejos de transcripción, que es dar prioridad a la replicación, evitando al mismo tiempo peligroso" choque "entre el tenedor de replicación y transcripción complejo y bloque de tenedor ". Cuando el senataxina está alterado, como en el objeto de dos patologías de la búsqueda, la transcripción interfiere con la replicación del ADN hacer frágil, una característica común de las células de cáncer .. Este hallazgo por lo tanto, podría ser un paso adelante significativo tanto en la investigación del cáncer, tanto en el estudio de enfermedades neurodegenerativas en las que dos senataxina se altera. "Este estudio abre algunas preguntas", añade el investigador, "Desde el principio hasta aclarar la participación de senataxina, como garante de la estabilidad genómica, en los mecanismos moleculares que subyacen a la formación de tumores, donde se ve gravemente la integridad del ADN comprometidos: Intersección todavía misteriosa a la búsqueda de las enfermedades genéticas y el cáncer, entonces debemos determinar que las células del sistema nervioso en el que las lesiones del ADN contribuyen al desarrollo de la ELA y AOA2 ataxia Pero ahora tenemos una idea más clara de lo que debe buscar:.. sabemos que en ausencia de células

senataxina son más propensos a la inestabilidad genómica. " "Los resultados de este trabajo son una pieza importante en el cuadro que está surgiendo en la comunidad científica", dice Mark Foiani, director científico de IFOM. "Los engranajes mismos que mueven el tumor máquina a menudo se encuentran en la base de una amplia gama de enfermedades, su manifestación en la inestabilidad genómica diferente pero similar en términos de la disfunción en el nivel celular. Tanto, puede ser el denominador común entre el cáncer y trastornos neurodegenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica. Una vez más, en contraste con la sectorización de la investigación científica, este estudio demuestra el valor de la investigación básica que se cruzan, trabajando en biología básica, alcanza descubrimientos cuyas solicitudes mirar a una variedad de áreas aparentemente no relacionadas de investigación ". "Este estudio", dice Joseph Biamonti, director científico del IGM-CNR, Pavia, "es una confirmación importante de la colaboración emprendida por nuestras dos instituciones para apoyar la investigación de los mecanismos fundamentales que subyacen en la fisiología de las células humanas. No Esperamos que los próximos resultados ayudan a clarificar el papel que la desregulación de estos mecanismos fundamentales son importantes en la aparición de enfermedades neurodegenerativas y el cáncer. " El Artículo científico A. Alzu, R. Bermejo, M. Begnis, C. Lucca, et al. (2012) "Asociados senataxina con horquillas horquillas de replicación para proteger la integridad a través de ARN-polimerasa II-transcrito genes". Las células. Doi: 10.1016/j.cell.2012.09.041

Fuente: molecularlab.it

Idioma original:

Una proteina connessa al cancro e sclerosi laterale amiotrofica

La senataxina è una proteina coinvolta nella trascrizione e replicazione del dna: una sua forma mutata è coinvolta in un patologie neurodegenerative ereditarie e tumorali

La senataxina svolgerebbe una funzione essenziale nella trascrizione e replicazione del DNA e potrebbe anche avere un ruolo alla base della formazione dei tumori. A rivelarlo per la prima volta uno studio congiunto tra l'IFOM (Istituto FIRC di oncologia molecolare) di Milano e l'Istituto di genetica molecolare del Consiglio nazionale delle ricerche (Igm-Cnr) di Pavia, con il supporto dell'Airc e di Telethon, pubblicato in questi giorni su Cell. "Ciò che emerge chiaramente dai nostri risultati è che la senataxina - proteina mutata in due rare patologie neurodegenerative ereditarie, una forma giovanile di Sclerosi laterale amiotrofica e una rara atassia con difetti dei muscoli oculari (AOA2) - agisce come un vigile che 'regola il traffico' durante la replicazione di zone del DNA particolarmente 'affollate'", spiega Giordano Liberi, ricercatore dell'Igm-Cnr di Pavia e autore della ricerca. La replicazione e la trascrizione del DNA sono due eventi fondamentali senza i quali le cellule non potrebbero duplicarsi e funzionare: durante il primo viene prodotta una copia identica di questa molecola, mentre con il secondo uno dei due filamenti che costituisce la doppia elica di DNA viene trascritto in Rna. "Questi processi avvengono contemporaneamente e devono essere ben coordinati per evitare che interferiscano tra loro", prosegue Liberi.

"Compito della senataxina, nelle regioni del DNA dove sono presenti geni molto espressi che ospitano costantemente i complessi di trascrizione, è proprio dare la precedenza alla replicazione, evitando al contempo un pericoloso 'scontro' tra la forcella replicativa e il complesso di trascrizione e il blocco della forcella". Quando la senataxina risulta alterata, come nelle due patologie oggetto della ricerca, la trascrizione interferisce con la replicazione rendendo il DNA fragile, una

caratteristica comune delle cellule tumorali.. Questa scoperta potrebbe segnare quindi un significativo passo avanti sia nella ricerca sul cancro, sia nello studio delle due patologie neurodegenerative in cui senataxina è alterata. "Lo studio apre alcune domande", aggiunge il ricercatore, "Da chiarire innanzitutto il coinvolgimento della senataxina, quale garante della stabilità genomica, nei meccanismi molecolari alla base della formazione dei tumori, dove l'integrità del DNA risulta gravemente compromessa: un'intersezione ancora misteriosa nella ricerca tra malattie genetiche e cancro. Dobbiamo poi stabilire quali sono le cellule del sistema nervoso in cui le lesioni al DNA contribuiscono allo sviluppo di Sla e atassia AOA2. Ma adesso abbiamo un'idea più precisa di cosa cercare: sappiamo che in assenza di senataxina le cellule sono maggiormente soggette a instabilità genomica". "I risultati di questo lavoro costituiscono un importante tassello nel quadro che sta emergendo nella comunità scientifica", conferma Marco Foiani, direttore scientifico di IFOM. "Gli stessi ingranaggi che muovono la macchina del tumore spesso si trovano alla base di una vasta gamma di patologie, diverse nella loro manifestazione ma simili in termini di disfunzioni a livello cellulare. L'instabilità genomica potrebbe essere quindi il comun denominatore tra cancro e malattie neurodegenerative come la Sla. Ancora una volta, in controtendenza rispetto alla settorializzazione della ricerca scientifica, questo studio dimostra il valore trasversale della ricerca di base che, lavorando sui meccanismi biologici fondamentali, perviene a scoperte le cui applicazioni guardano verso molteplici aree di indagine apparentemente lontane". "Lo studio", conclude Giuseppe Biamonti, direttore scientifico dell'Igm-Cnr di Pavia, "rappresenta un'importante conferma della collaborazione intrapresa dai nostri due istituti per supportare la ricerca dei meccanismi fondamentali alla base della fisiologia delle cellule umane. Ci aspettiamo che i prossimi risultati contribuiscano a chiarire il ruolo che la deregolazione di questi meccanismi fondamentali hanno nell'insorgenza di importanti patologie neurodegenerative e tumorali". [L'Articolo scientifico](#) A. Alzu, R. Bermejo, M. Begnis, C. Lucca, et al. (2012) "Senataxin Associates with Replication Forks to Protect Fork Integrity across RNA-Polymerase-II-Transcribed Genes". Cells. DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.041