

## Intervista

di Valentina Murelli

# Alla ricerca della stabilità genomica

Dopo tanti anni all'estero, dove ha collaborato con un Nobel, Vincenzo Costanzo è tornato in Italia, all'IFOM di Milano, per studiare stabilità e riparazione del DNA

“**I**l miglior momento per lasciare un istituto è quando sei al picco della tua carriera». La massima è del premio Nobel John Gurdon, ma anche Vincenzo Costanzo, medico con la passione per la ricerca, sembra averla fatta propria. Dopo nove anni passati ai Clare Hall Laboratories, il ramo del London Research Institute dedicato allo studio della stabilità genomica, dove era collega e amico di un altro premio Nobel, Tim Hunt, Costanzo è da poco rientrato in Italia. Ora è a capo del programma di ricerca sul metabolismo del DNA all'IFOM, istituto FIRC di oncologia molecolare di Milano, dove continua a lavorare su stabilità genomica, ciclo cellulare e riparazione del DNA. L'abbiamo incontrato proprio nel suo nuovo laboratorio, già animato da alcuni giovani ricercatori: a regime saranno una quindicina.



### Che cosa si intende con l'espressione stabilità genomica, e perché è così importante?

È la capacità della cellula di mantenere struttura e numero dei cromosomi durante il ciclo cellulare, e in particolare durante la replicazione del DNA e la divisione dei cromosomi tra le cellule figlie. Se viene meno, o se viene meno la capacità di controllare che tutto è andato bene, si può verificare instabilità genomica: i cromosomi si presentano rotti, riarrangiati in modo casuale e in numero diverso rispetto al normale. È una condizione tipica di alcune malattie, tra le quali il cancro. Anzi, nel caso dei tumori pensiamo che ne sia una causa.

### In una cellula gli errori sono all'ordine del giorno: i danni al DNA, per esempio, sono frequentissimi. Come si mantiene l'integrità genomica?

Con meccanismi che avvertono che qualcosa non va, bloccano la proliferazione cellulare per non propagare il danno e promuovono la riparazione dell'errore. In pratica si tratta di checkpoint molecolari che impediscono la progressione del processo se la fase precedente non è stata completata correttamente e attivano processi di soluzione del problema. Se i checkpoint non funzionano, la cellula va incontro a instabilità genomica.

### Lei si è occupato in particolare di checkpoint che lavorano sulle rotture del DNA. Può dirci qualcosa in più?

Le rotture del DNA sono un segnale d'allarme potente, perché la cellula non può correre il rischio di trasmettere a una cellula figlia un cromosoma rotto e dunque privo di importanti pezzi di informazione genetica. A partire dal mio postdoc alla Columbia University ho lavorato per definire meglio l'attività di due geni coinvolti nella «percezione» delle rotture: *ATM* e *MRE11*. Il primo lega i monconi di DNA rotto, innescando una cascata di eventi che portano al blocco del ciclo cellulare. Il secondo carica *ATM*

### CHI È

**Vincenzo Costanzo** è nato a Napoli nel 1973. È medico, ma già da studente universitario ha cominciato a interessarsi alla ricerca di base e a occuparsi di ciclo cellulare.

**Dopo la laurea** ha conseguito, sempre all'Università Federico II di Napoli, il dottorato in biologia e patologia cellulare e molecolare.

**È stato postdoc** alla Columbia University di New York, dove ha messo a punto un importante sistema *in vitro* per lo studio della riparazione del DNA.

**Dal 2004 al 2013** ha diretto un laboratorio dedicato al danno al DNA e alla stabilità genomica presso il London Research Institute. Grazie a finanziamenti della FIRC e della Fondazione Armenise-Harvard è da poco rientrato in Italia, all'IFOM di Milano, dove si occupa di metabolismo del DNA.

**Ha vinto il Lister Institute Research Prize** ed è stato Young Investigator di EMBO. Ha pubblicato più di 40 articoli sulle riviste scientifiche principali ed è nel comitato editoriale di «Cell Division».



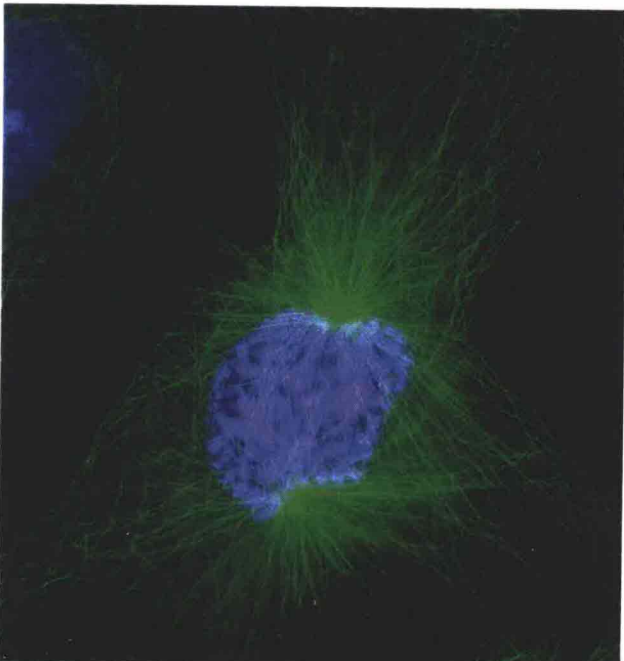
Cortesia Vincenzo Costanzo (Costanzo) Science Picture Co./Corbis

sul moncone e funziona anche come «cerotto» che tiene insieme i frammenti rotti, in attesa della riparazione. La presenza di mutazioni in *ATM* o *MRE11* è associata a vari tipi di cancro; mutazioni in *ATM*, inoltre, sono responsabili dell'ataxia telangectasia, una rara malattia ereditaria caratterizzata da immunodeficienza e dalla predisposizione a sviluppare tumori.

**Per ottenere queste informazioni ci è voluto un sistema originale, basato sull'estratto di uova della rana *Xenopus laevis*. Come è arrivato a metterlo a punto?**



**Dividersi per vivere.** Sopra, cromosomi umani; sotto, una cellula del tessuto epiteliale in una fase della mitosi, il processo responsabile della divisione e della replicazione cellulare: in blu, i cromosomi.



Dr. Torsten Wittmann/SPL/Corbis

In genere i geni coinvolti nella riparazione del DNA e nel ciclo cellulare sono essenziali per la vita della cellula, e dunque non si possono studiare con il metodo classico, cioè spegnendo il gene di interesse per vedere che cosa accade. Così si è pensato di usare l'estratto di cellule uovo di *Xenopus laevis*, proprio le cellule sulle quali John Gurdon ha condotto negli anni cinquanta i suoi esperimenti di trasferimento nucleare. L'estratto svolge le stesse funzioni di una cellula intera, ma non muore se si toglie qualche componente essenziale.

La mia idea originale è stata aggiungere all'estratto frammenti di DNA rotto. Abbiamo scoperto che in questo caso la replicazione del DNA e la segregazione dei cromosomi si bloccano. Se però si toglie *ATM* questi processi riprendono, a indicare che il gene funziona come una sentinella per le rotture del DNA.

### Su che cosa si concentrerà il lavoro in **IFOM**?

Su altri geni che partecipano alla riparazione e al metabolismo del DNA, come *BRCA2* (coinvolto nell'insorgenza del cancro ereditario alla mammella e all'ovaio) e *RAD51*. Entrambi prendono parte alla ricombinazione omologa, un processo che permette di riparare le rotture del DNA in modo molto preciso perché usa come modello sequenze omologhe presenti in punti rimasti integri. Se il sistema non funziona, la cellula ripiega su un meccanismo di riparazione non omologa, che può essere pericoloso perché può provocare la perdita di sequenze di DNA. Per queste indagini lavoriamo anche con il microscopio elettronico, per vedere che cosa accade al DNA posto in un estratto privo di questi geni: abbiamo scoperto che senza *BRCA2* il DNA si riempie di buchi.

### Un ottimo esempio di quanto sia importante la ricerca di base.

Senza questi approcci sarebbe stato impossibile capire il ruolo di *ATM* o di *BRCA2*. E invece sapere che cosa fanno è fondamentale per sviluppare terapie su misura. Di molti chemioterapici in uso non sappiamo affatto come funzionano, il che significa che non possiamo sapere a priori in quali pazienti saranno efficaci e in quali inutili se non dannosi: spesso l'unico modo per scoprirlo è fare buona ricerca di base. Per questo sono un po' scettico quando sento parlare di ricerca fatta direttamente sul paziente e sulle sue cellule.

### Per chiudere, una curiosità: perché ha seguito il suggerimento di Gurdon, lasciando Londra al culmine della carriera?

Cambiare colleghi e ambiente significa trovare nuovi stimoli, nuove tematiche con cui confrontarsi. Significa vedere il proprio «problema» scientifico con occhi nuovi, ed è importante farlo anche quando ci si sente arrivati. Mi interessava tornare in Italia, perché molti dei miei collaboratori a Londra erano giovani ricercatori italiani, ed è sempre stato chiaro che hanno una marcia in più, grazie a una preparazione teorica che studenti di altre nazionalità non hanno. Perché allora non venire direttamente alla fonte?

Poi c'è stata un'ottima occasione concreta: due finanziamenti importanti, della **FIRC** e della Fondazione Armenise-Harvard, e la possibilità di lavorare in un centro d'eccellenza. In **IFOM** ho trovato tutte le *facilities* necessarie e un bel respiro internazionale. Di recente l'istituto ha avviato varie collaborazioni con laboratori asiatici: presto arriveranno studenti e ricercatori da Singapore, Kyoto, Bangalore. Quale occasione migliore per affrontare vecchi problemi con occhi nuovi?