

Press Release

## Le acrobazie dei cromosomi che ci proteggono dai tumori

Grazie a un approccio sperimentale innovativo sviluppato da un team di scienziati dell'IFOM di Milano diretto da Marco Foiani in collaborazione con l'Università degli Studi di Milano, è stato visualizzato per la prima volta nella sua complessità tridimensionale il processo regolato dalla proteina Top2 per tutelare la stabilità del DNA, difendendo l'organismo dall'insorgenza spontanea di mutazioni e quindi di tumori: si tratta di una configurazione spaziale che ricorda le manovre acrobatiche di un aereo. La ricerca, pubblicato oggi on line su Cell, contribuisce a chiarire le basi molecolari del meccanismo di formazione del cancro e apre la strada allo sviluppo di cure anticancro mirate.

Si tratta di un **loop**, una configurazione spaziale circolare simile a quella disegnata da un volo acrobatico, ed è il processo molecolare regolato dalla proteina **Top2** per tutelare il nostro organismo dall'**insorgenza tumorale** causata da quei fenomeni di **instabilità genomica** che si possono verificare durante la riproduzione cellulare anche **in assenza di fattori di rischio esterni**.

La salute delle cellule del nostro organismo è legata infatti al corretto funzionamento di una serie di meccanismi preposti alla regolazione del **ciclo di riproduzione cellulare**, durante il quale la cellula si divide per originare due nuove cellule. Al momento della **replicazione**, il DNA della cellula madre, avvolto su sé stesso innumerevoli volte, si sdoppia affinché le cellule figlie possano ereditare l'intero corredo genetico e, per riuscire a farlo, ha bisogno di essere disteso e poi riavvolto.

In questa fase delicata la **stabilità** del nostro DNA è costantemente messa alla prova da **stress torsionali** che possono provocare l'accumulo di rotture, causando l'insorgenza di tumori. L'insieme di eventi che determinano la trasformazione della cellula normale in cellula tumorale possono essere scatenati non solo da **agenti esterni** (come ad esempio radiazioni, alcol o fumo) ma anche da **fattori insiti nel metabolismo della cellula stessa**, come l'**attivazione di oncogeni**, ovvero geni sovraespressi o mal funzionanti, che inducono uno stato di "**iper-replicazione**" del DNA e che provocano l'**interferenza della fase di replicazione con quella di trascrizione** (il processo di riproduzione del materiale genetico in una molecola complementare di RNA).

Il compito di garantire la regolarità del processo replicativo è affidato a un **network di proteine specializzate** che ci proteggono dalle alterazioni cromosomali alla base della formazione di tumori, impedendo la formazione di "nodi" irrimediabili nell'intreccio del DNA e l'accumulo di rotture cromosomali.

Una di queste proteine-chiave è appunto la **Topoisomerasi (Top2)**, che ha il compito di **tagliare la doppia elica del DNA** per ridurre le tensioni causate dallo srotolamento della molecola e **poi di distenderla** perché possa concludersi il processo replicativo.

Grazie a un nuovo approccio sperimentale il team di scienziati guidato da Marco Foiani, Direttore Scientifico di IFOM (Istituto FIRCA di Oncologia Molecolare) e Professore Ordinario di Biologia Molecolare dell'Università degli Studi di Milano (Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologie), ha ora **svelato un ruolo ancora più specifico di Top2 nella regolazione fisica dei processi di replicazione e di trascrizione per evitarne la "collisione"**. "Si tratta un'organizzazione spaziale

sofisticata e fino ad oggi inedita che articola i filamenti di DNA in **forme circolari** simili ai “loop”, le manovre acrobatiche di un aereo.” spiega Foiani “Grazie a queste complesse strutture regolate da Top2 i due processi risultano **isolati spazialmente e fisicamente**, senza interferenze e sovrapposizioni”. Se il processo non è ben pilotato da Top2 si può quindi determinare un’aberrante architettura del cromosoma e, di conseguenza, la formazione di rotture al DNA e l’insorgenza tumorale.

Fondamentale per pervenire alla scoperta pubblicata oggi sulle pagine di Cell è stato il **particolare approccio sperimentale** utilizzato: “grazie a un **metodo di visualizzazione** sviluppato nei nostri laboratori - illustra Rodrigo Bermejo, primo autore della scoperta – siamo riusciti ad **osservare per la prima volta spazialmente e simultaneamente su tutto il genoma i due processi cruciali che avvengono nel DNA**”.

La ricerca apre promettenti prospettive per l’individuazione di quei processi cellulari che consentono alla cellula tumorale di sopravvivere e, quindi, per l’identificazione di nuovi bersagli farmacologici nelle terapie anticancro: “Riuscire ad identificare i processi che salvaguardano l’integrità del genoma e la loro organizzazione spaziale – dichiara Foiani - costituisce un significativo avanzamento delle conoscenze nella ricerca oncologica a livello molecolare e nell’osservazione della formazione di **qualsiasi tipo di tumore**, gettando le basi per **l’identificazione di farmaci sempre più mirati contro le cellule tumorali senza danneggiare il genoma delle cellule sane**”.

La ricerca condotta da Marco Foiani è stata possibile grazie ai finanziamenti dell’AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), di Telethon, della Comunità Europea (GENICA) e del Ministero Italiano della Salute.

## DETTAGLI EDITORIALI

Pubblicazione: **Cell** del 4 Settembre 2009

Titolo originale: *Genome-Organizing Factors Top2 and Hmo1 Prevent Chromosome Fragility at Sites of S phase Transcription.*

Autori: Rodrigo Bermejo, Thelma Capra, Victor Gonzalez-Huici, Daniele Fachinetti, Andrea Cocito, Gioacchino Natoli, Yuki Katou, Hiroshi Mori, Ken Kurokawa, Katsuhiko Shirahige, and Marco Foiani.

## GLI SCIENZIATI

**Marco Foiani:** Responsabile del Programma di Ricerca “Controllo del ciclo cellulare e stabilità del genoma” e Professore Ordinario di Biologia Molecolare presso il Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologie dell’Università degli Studi di Milano, è Direttore Scientifico di IFOM. Foiani si è distinto negli ultimi 15 anni per i suoi importanti contributi alla ricerca relativa alla stabilità del genoma, pubblicando numerosi articoli scientifici sulle più prestigiose riviste internazionali.

**Rodrigo Bermejo:** primo autore della ricerca, è un medico ricercatore spagnolo che lavora come *staff scientist* presso l’IFOM di Milano e collabora con Marco Foiani da diversi anni. Il Dott. Bermejo ha pubblicato diversi articoli scientifici sul ruolo delle topoisomerasi e sui meccanismi che controllano la duplicazione del genoma in cellule umane.

*Milano, 3 settembre 2009*

Elena Bauer, Press Office

IFOM - The FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation

Via Adamello 16 – 20139 Milano - tel. 02 574303042/ 02 5693821 -+39 3387374364 - fax 02 574303041

e-mail: [team-press@ifom-ieo-campus.it](mailto:team-press@ifom-ieo-campus.it) – [elena.bauer@ifom-ieo-campus.it](mailto:elena.bauer@ifom-ieo-campus.it)