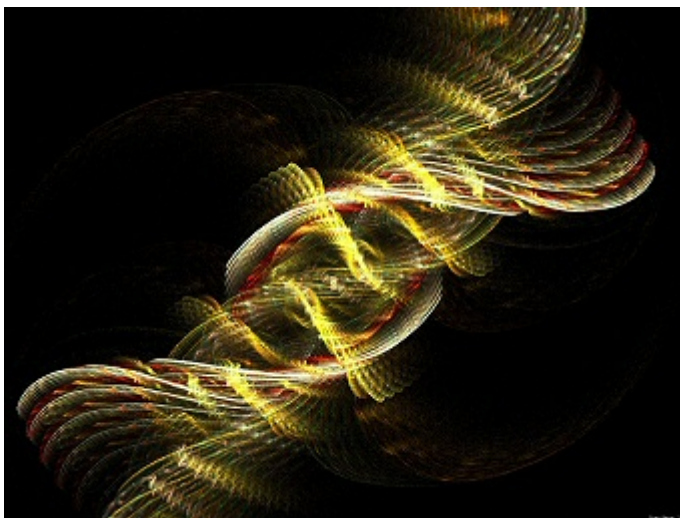




Le acrobazie dei cromosomi che ci proteggono dai tumori

Scritto da Luca De Nardo - 100scienze • Venerdì, 4 settembre 2009 • Categoria: Biologia



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, pubblicata 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

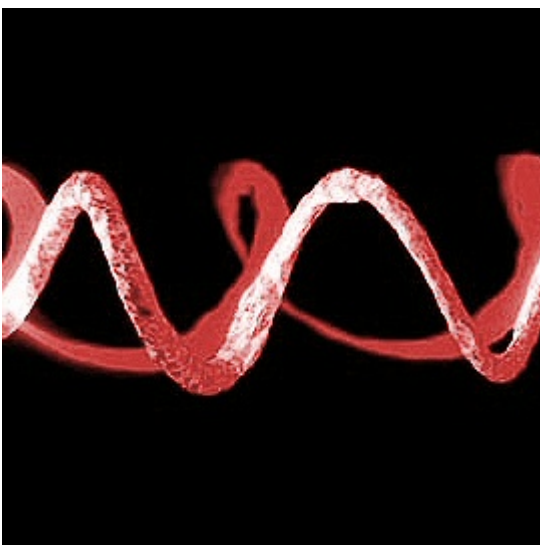
innumerevoli volte, si sdoppia affinché le cellule figlie possano ereditare l'intero corredo genetico e, per riuscire a farlo, ha bisogno di essere disteso e poi riavvolto.



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 **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 FIRC di Oncologia Molecolare) e Professore Ordinario di Biologia Molecolare dell'Università degli Studi di Milano (Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologie), è stato 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: 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.*

100 Scienze

[http://www.100scienze.it/index.php?/archives/69-Le-acrobazie-dei-cromosomi-che-ci-proteggono-dai-tumori.html&serendipity\[entrypage\]=all](http://www.100scienze.it/index.php?/archives/69-Le-acrobazie-dei-cromosomi-che-ci-proteggono-dai-tumori.html&serendipity[entrypage]=all)