



Tumori : Le acrobazie dei cromosomi ci proteggono

Grazie a un approccio sperimentale innovativo 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 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 ha 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 . 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 giungere alla scoperta pubblicata sulle pagine di Cell è stato il particolare approccio sperimentale utilizzato: il team di scienziati dell'IFOM in collaborazione con l'Università degli Studi di Milano, è riuscito 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.