

## CROMOSOMI ACROBATI CI PROTEGGONO DAI TUMORI

Difenderci dai tumori grazie alle acrobazie compiute dai nostri cromosomi. 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 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 se 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 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: 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.

**Italia Salute**

<http://italiasalute.leonardo.it/news2pag.asp?ID=6666>