

Medicina

# Uno studio italiano scopre le 'acrobazie' nemiche del cancro

Il nostro organismo fa vere e proprie acrobazie per proteggersi dai tumori. Si presenta infatti con una configurazione spaziale che ricorda le manovre acrobatiche di un aereo il processo regolato dalla proteina Top2 per tutelare la stabilita' del Dna, difendendo l'organismo dall'insorgenza spontanea di mutazioni e quindi di tumori.

Lo ha scoperto, visualizzando questo meccanismo per la prima volta nella complessita' tridimensionale, un team di scienziati dell'Ifom di Milano diretto da Marco Foiani, in collaborazione con l'Universita' degli Studi del capoluogo lombardo. La ricerca, pubblicata oggi online su 'Cell', contribuisce a chiarire - si legge in una nota - le basi molecolari del meccanismo di formazione del cancro e apre la strada allo sviluppo di cure antitumorali mirate. "Riuscire ad identificare i processi che salvaguardano l'integrita' del genoma e la loro organizzazione spaziale - dice Foiani - rappresenta 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 piu' mirati contro le cellule tumorali senza danneggiare il genoma delle cellule sane". La scoperta - condotta grazie ai finanziamenti dell'Associazione italiana per la ricerca sul cancro (Airc), di Telethon, della Comunita' europea (GENICA) e del ministero della Salute - e' stata resa possibile da un approccio sperimentale innovativo sviluppato dai ricercatori milanesi che hanno consentito la visualizzazione in laboratorio.

La salute delle cellule del nostro organismo e' legata, spiegano gli scienziati, 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 affinche' 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 stabilita' del nostro Dna e' 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 puo' essere scatenato non solo da agenti esterni (come ad esempio radiazioni, alcool o fumo) ma anche da fattori legati al metabolismo della cellula stessa, come l'attivazione di oncogeni, ovvero geni in eccesso o mal funzionanti, che provocano uno stato di 'iper-replicazione' del Dna e 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 regolarita' del processo replicativo e' affidato a 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 dei cromosomi. Una di queste proteine-chiave e' 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 perche' possa concludersi il processo replicativo. Il team milanese, con la sua sperimentazione innovativa, ha ora svelato un ruolo ancora piu' 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", esemplifica Foiani. "Grazie a queste complesse strutture regolate da Top2 - continua - i due processi risultano isolati spazialmente e fisicamente, senza interferenze e sovrapposizioni". Se il processo non e' ben pilotato da Top2 si puo' quindi determinare un'aberrante architettura del cromosoma e, di conseguenza, la formazione di rotture al Dna e l'insorgenza tumorale.

