



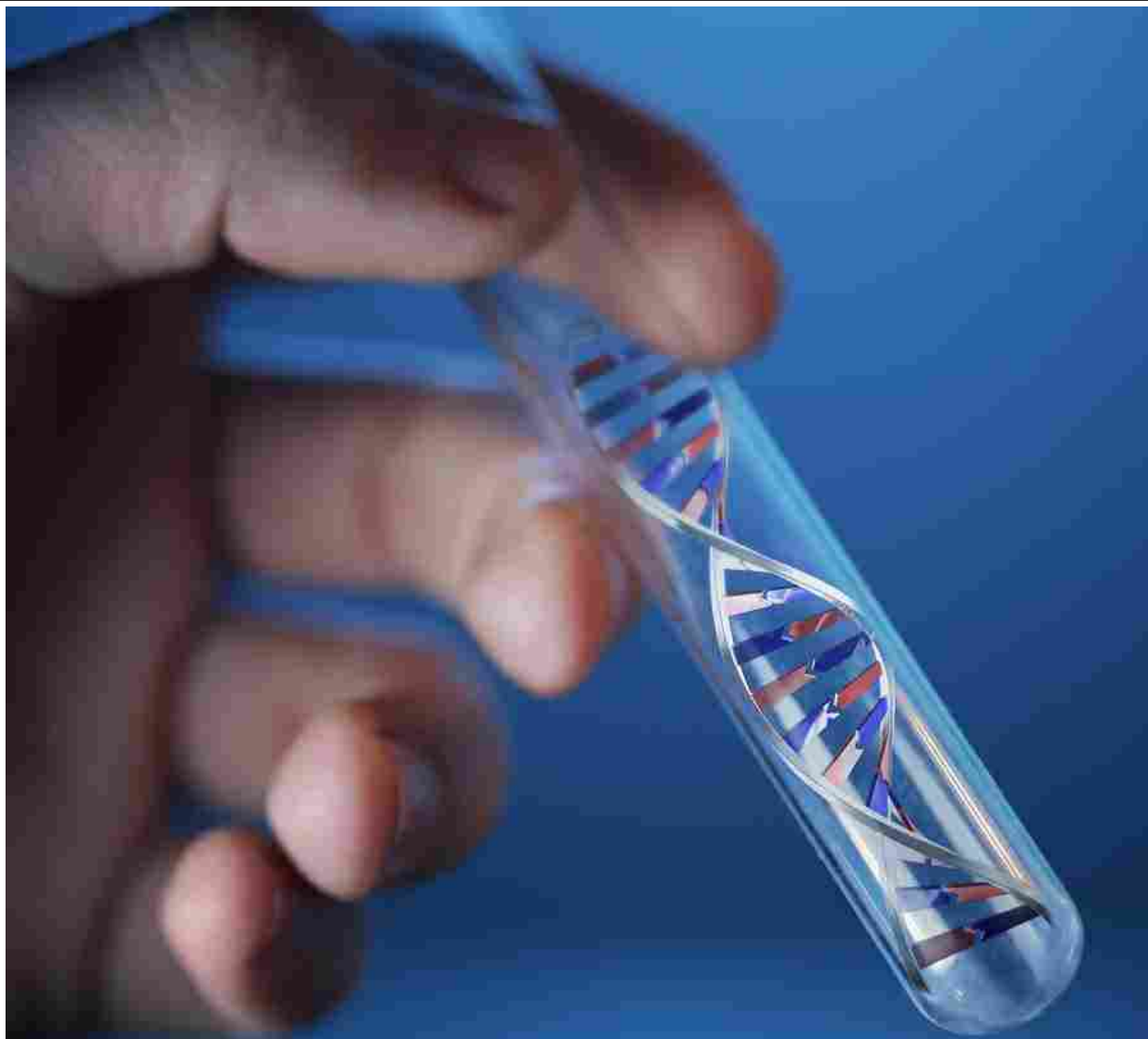
NAZIONALE, SALUTE

Telomeri: scoperto come si formano i circoletti del DNA

21 MARZO 2021 by CORNAZ



Scoperta l'origine dei circoletti di DNA che si formano a partire dai telomeri, in un processo che è anche alla base dello sviluppo di alcuni tumori e dell'invecchiamento



Il nostro DNA è organizzato in lunghi filamenti lineari, i cromosomi. A volte, da queste lunghe molecole lineari emergono dei segmenti di DNA che si staccano sotto forma di circoletti.

Osservati già dagli anni Sessanta, questi circoletti di DNA esterni ai cromosomi sono da allora oggetto di ricerche perché spesso sono stati osservati accumularsi in cellule tumorali e durante l'invecchiamento. Analizzando la sequenza contenuta in questi circoletti di DNA, si sono potute mappare le regioni sui cromosomi da cui originano più di frequente ed è stato osservato che parte di essi si staccano dai telomeri. I telomeri sono sequenze ripetute di DNA che si trovano all'estremità dei cromosomi e sono preposti alla protezione dell'integrità dei cromosomi stessi.

Ylli Doksani, che è responsabile del laboratorio *Replication Stress Response* all'IFOM di Milano e da oltre dieci anni studia i telomeri, spiega: "Questo fenomeno porta a un accorciamento dei telomeri, che equivale a un salto in avanti dell'orologio biologico della cellula, e per questo motivo ha attirato per anni l'attenzione di molti gruppi di ricerca. Uno dei punti chiave che però fino a oggi risultava ignoto – prosegue Doksani – è come si formano i circoletti di DNA telomerico. Rispondere a questa domanda potrebbe aiutare a capire meglio il fenomeno dell'invecchiamento e anche dell'instabilità genomica legata alla tumorigenesi, e quindi iniziare a studiare interventi terapeutici o di prevenzione. Ed è su questo interrogativo che ci siamo

concentrati, adottando un approccio alternativo a quelli in uso". Per molti anni è stato adottato il classico approccio genetico, ovvero andare a cercare le dipendenze genetiche alla base della formazione dei circoletti telomerici. Ma questa strategia non ha dato una risposta chiara sul meccanismo di formazione.

Il **gruppo di ricerca** guidato da Doksani ha pertanto affrontato il problema in modo diverso, andando a visualizzare la struttura del telomero con tecniche di microscopia elettronica, alla caccia di indizi sulla formazione dei circoletti. "Per rendere possibile questo approccio – spiega Giulia Mazzucco, coautrice dell'articolo – abbiamo sviluppato un sistema complesso e laborioso che ci consente di separare il DNA telomerico dal resto del genoma e quindi di visualizzarlo direttamente con la microscopia elettronica. In questo modo – prosegue la giovane ricercatrice – siamo riusciti a isolare e visualizzare i diversi stadi di formazione di un circoletto sulle sequenze telomeriche, prima ancora del distacco dal cromosoma. Questo ci ha permesso di capire che, sorprendentemente, i circoletti si formano come conseguenza della rottura di uno dei due filamenti del DNA". Dove sta il segreto? "Sta nel fatto – risponde Doksani – che il DNA telomerico è fatto di migliaia di ripetizioni di una breve sequenza di DNA e quando questo DNA è danneggiato in due o più punti, le unità ripetute interagiscono tra loro formando queste strutture che noi abbiamo battezzato i-loops, ovvero loop interni. Usando un approccio biochimico, abbiamo osservato che questi i-loops nella cellula vengono tagliati fuori dal telomero in forma di circoletti, probabilmente dovuto alla loro somiglianza con strutture fisiologiche che si formano e si risolvono normalmente durante la ricombinazione genetica."

Grazie ai risultati pubblicati su Nature Communications di questo studio sostenuto da Fondazione **AIRC**, i ricercatori **IFOM** sono riusciti a ricostruire una serie inattesa di eventi che inizia con un danno al DNA telomerico e alla fine risulta nella perdita di pezzi di telomero sotto forma di circoletti di DNA, con conseguente anticipazione della senescenza cellulare e dell'instabilità genomica.

Il gruppo coordinato da Doksani sta ora cercando di identificare le proteine coinvolte nei vari passaggi dall'accumulo di danno al DNA telomerico alla formazione di i-loops e a loro taglio. "Questo – conclude Doksani – è un passaggio necessario per capire se ci sono dei bersagli molecolari sui quali agire per contrastare il processo. Inoltre sospettiamo che il fenomeno non sia esclusivo dei telomeri, ma possa verificarsi anche in altre regioni ripetute del genoma, in particolare nei cosiddetti *trinucleotide repeats*, regioni instabili del genoma che sono coinvolte in una serie di malattie genetiche".

INFORMAZIONI

- TESTATA: *Nature Communications*
- TITOLO: **Telomere damage induces internal loops that generate telomeric circles**

Correlati

Progeria: nuove speranze da studio sui telomeri
2 Dicembre 2019
In "Nazionale"

Trapianto di Cromosoma: la sperimentazione continua
30 Marzo 2020
In "Nazionale"

Progeria: da molecole antisense nuove possibilità di cura
1 Febbraio 2020
In "Nazionale"

TAGS: DNA, **IFOM**, RICERCA SCIENTIFICA, TELOMERI