



## Scoperto meccanismo che tutela la stabilità del genoma

Uno studio condotto da un team internazionale di scienziati dell'IFOM di Milano svela la complessa rete dei processi che tutelano la stabilità del genoma, proteggendolo dalle lesioni che sono alla base delle alterazioni tipiche del cancro. La ricerca apre promettenti prospettive per l'individuazione di nuovi bersagli farmacologici nelle terapie anticancro. Il controllo della stabilità genomica svolge un ruolo cruciale nella protezione dell'organismo dall'insorgenza di tumori e il suo studio costituisce una delle frontiere più promettenti nella ricerca contro il cancro. Un team di ricerca internazionale guidato da Dana Branzei, giovane ricercatrice Responsabile del Programma di Riparazione del DNA presso la Fondazione IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) di Milano, chiarisce ora in uno studio pubblicato da Nature il complesso sistema di regolazione tra sumolazione e ubiquitinazione, due importanti processi coinvolti nella riparazione del DNA e, quindi, nel controllo della stabilità genomica. Il processo di riparazione del DNA è un meccanismo che interviene nel corso del ciclo cellulare, durante il quale le cellule si riproducono dividendosi in due cellule figlie, garantendo il funzionamento e la sopravvivenza dell'organismo. Affinché il patrimonio genetico della cellula venga correttamente trasmesso alle cellule figlie, il genoma deve essere fedelmente duplicato, prima della divisione cellulare, attraverso un processo conosciuto come replicazione. Durante la replicazione le sequenze che compongono i due filamenti del DNA vengono ricopiate. Non è insolito che durante questo processo si verifichino lesioni a carico di uno dei due filamenti del DNA, causate dal metabolismo stesso o da fattori chimico-fisici esterni, come le radiazioni ultraviolette. Di solito, queste lesioni vengono immediatamente riparate perché la cellula ha adottato degli straordinari sistemi di salvaguardia del proprio genoma. Infatti, se nel corso della replicazione una porzione di sequenza di uno dei due filamenti viene omessa o copiata male, la cellula può riparare il danno attuando un processo noto come "ricombinazione omologa". Questo processo permette al filamento danneggiato di deviare repentinamente la copiatura sul filamento complementare sano e, quindi, di ricavare da questo l'informazione mancante o alterata. Dopodiché il percorso di riparazione viene risolto (ovvero viene "cancellata" ogni traccia della deviazione) e il processo di replicazione viene ricondotto sul filamento di partenza garantendo alla cellula il normale proseguimento del proprio ciclo cellulare. Si tratta di un sistema di riparazione molto efficiente e veloce, ma se si inceppa in qualche punto o non è rigorosamente controllato, il difetto riparativo diventa irreversibile e provoca un accumulo di alterazioni nei cromosomi, con la conseguenza che la stabilità dell'intero genoma è messa a repentaglio, predisponendo all'insorgenza di tumori o di sindromi genetiche rare - come la Sindrome di Bloom - che sviluppano tumori precoci. La sumolazione e l'ubiquitinazione rappresentano proprio gli snodi cruciali attraverso i quali il processo della ricombinazione viene finemente regolato e coordinato: "il ruolo della Sumolazione e dell'Ubiquitinazione nel processo di riparazione del DNA era

noto” spiega Dana Branzei “tuttavia non era chiaro come e se questi processi fossero coordinati nella regolazione dell’attività degli enzimi che svolgono operativamente l’attività di riparazione”. L’investigazione condotta da Dana Branzei con un sofisticato approccio sperimentale che consente di osservare in modo diretto i processi di replicazione e riparazione del DNA nel loro svolgersi, ha ora svelato un affresco dinamico da cui emerge una stretta collaborazione tra due processi regolativi. Nella fattispecie questi due processi concorrono insieme al coordinamento e al controllo della ricombinazione omologa, attivando gli enzimi preposti alla riparazione e garantendo che il processo si svolga correttamente. “Tramite la visualizzazione diretta del processo abbiamo potuto osservare come due distinti meccanismi molecolari siano perfettamente coordinati per garantire la riparazione del DNA”, continua Branzei. “È come se si costituisse una vera e propria task force d’emergenza finalizzata a proteggere la stabilità del genoma, affidando ai suoi componenti precise linee guida in base alle loro competenze specifiche e coordinandoli secondo precise modalità operative”. La scoperta costituisce un significativo avanzamento delle conoscenze nella ricerca oncologica e apre uno scenario promettente per l’identificazione di bersagli terapeutici nella lotta contro il cancro. In particolare la caratterizzazione degli enzimi regolati da questa “task force” di riparazione del DNA potrebbe permettere di studiare farmaci sempre più mirati per combattere le cellule tumorali senza danneggiare il genoma delle cellule sane. Lo studio condotto da Dana Branzei è stato realizzato in collaborazione con l’Università degli Studi di Milano ed è stato sostenuto dai finanziamenti dell’AIRC e della Comunità Europea, con il contributo di Telethon, del MIUR, del Ministero della Salute e dalla Fondazione Adriano Buzzati Traverso.