



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Si attiva in particolari condizioni durante i processi di trascrizione del DNA e può portare ad un grave danno genomico chiamato “rottura a doppio filamento”, da cui possono nascere malattie neurodegenerative come le atassie cerebellari. La scoperta può rivelarsi utile per sviluppare strategie di prevenzione e nuove terapie



Bologna, 14 ottobre 2019 - Un gruppo internazionale di ricercatori ha individuato per la prima volta un meccanismo molecolare connesso allo sviluppo delle atassie cerebellari, malattie neurodegenerative che nascono nel cervelletto e portano ad una progressiva perdita di coordinazione degli arti inferiori e superiori, oltre che a difficoltà nell'articolazione vocale e a difetti oculomotori.

Lo studio - pubblicato su *Cell Reports* - si è concentrato sull'analisi di particolari danni al DNA, chiamati “rotture a doppio filamento”, che per cause fino ad oggi non chiare possono generarsi anche all'interno di cellule non proliferanti, cioè non in grado di riprodursi, come i neuroni. I ricercatori hanno così scoperto che responsabile di queste pericolose rotture permanenti della doppia elica del genoma è l'azione di un enzima presente in tutte le cellule, chiamato topoisomerasi I.

“Con questo studio abbiamo mostrato per la prima volta come l'attività della topoisomerasi I possa generare un danno al DNA delle cellule non proliferanti, e quindi alterazioni nella struttura del loro genoma - dice Giovanni Capranico, professore dell'Università di Bologna tra i coordinatori dello studio - Rivelando in che modo il genoma di cellule non proliferanti come ad esempio i neuroni può diventare instabile, questa scoperta fornisce nuove informazioni utili per sviluppare strategie di prevenzione e trattamenti per malattie neurodegenerative come le atassie cerebellari”.

R-loop e topoisomerasi I

La rottura a doppio filamento del DNA – cioè una rottura di entrambi i filamenti di DNA nello stesso punto della doppia elica – è la più pericolosa tra le possibili lesioni del genoma. Generando instabilità genomica, questi danni possono infatti portare allo sviluppo di diverse malattie, comprese le sindromi neurodegenerative.

Nelle cellule proliferanti, quelle cioè in grado di riprodursi, l'instabilità genomica è spesso legata a errori che si generano e vengono trasmessi nel processo di duplicazione del DNA. Fino ad oggi non era però chiaro in che modo una lesione grave come la rottura a doppio filamento del DNA potesse formarsi anche in cellule non proliferanti, come ad esempio i neuroni.

Per trovare una risposta a questo enigma, i ricercatori sono partiti dall'azione degli R-loop, strutture non canoniche del DNA in cui al posto della classica doppia elica sono presenti due filamenti di DNA e uno di RNA. Gli R-loop nascono durante i processi di trascrizione del DNA - quando le informazioni contenute nel genoma vengono trascritte in una molecola complementare di RNA - e sono fondamentali sia per l'espressione genica, da cui nascono le proteine, che per la duplicazione e la riparazione del genoma.

È stato però osservato che questi processi di trascrizione, proprio attraverso l'azione degli R-loop, possono anche produrre danni al DNA e quindi portare a casi di instabilità genomica.

È qui che entra in gioco la topoisomerasi I, un enzima presente in tutte le cellule che ha il compito di mantenere sotto controllo la struttura del genoma. Per prevenire possibili danni causati dagli R-loop durante la trascrizione, infatti, la topoisomerasi I entra in azione generando una rottura temporanea di uno dei due filamenti di DNA, che una volta terminato il processo viene rapidamente riparata.

Rottura a doppio filamento

I ricercatori hanno però osservato che quando la cellula si trova in particolari condizioni fisiologiche o patologiche, la rottura temporanea del filamento prodotta dalla topoisomerasi I non viene riparata e diventa quindi permanente. E in parallelo l'azione del singolo R-loop che ha attivato la topoisomerasi I può produrre una rottura del filamento opposto di DNA. Quando questo accade, la somma delle due azioni genera quindi una pericolosa rottura a doppio filamento.

“I dati che abbiamo raccolto indicano che la rottura a doppio filamento del DNA in cellule non replicanti è generata dalla doppia azione della topoisomerasi I e degli R-loop - spiega il professor Capranico - Difetti genetici nel processo di riparazione della rottura temporanea di uno dei due filamenti di DNA prodotta dalla topoisomerasi I e nel corretto svolgimento degli R-loop possono condurre all'instabilità genomica”.

Gli studiosi suggeriscono che queste rotture a doppio filamento potrebbero essere pericolose in particolare per i neuroni, perché queste cellule hanno una minore capacità di riparazione dei danni che si accumulano nel DNA. Da qui il pericolo di sviluppare malattie neurodegenerative come le atassie cerebellari. La scoperta del meccanismo molecolare responsabile di questi pericolosi danni genomici è però ora un'arma in più per sviluppare strategie di prevenzione e nuove terapie.

I protagonisti dello studio

Realizzato da un gruppo internazionale di ricercatori, lo studio è stato pubblicato sulla rivista Cell Press con il titolo “Dual Processing of R-Loops and Topoisomerase I Induces Transcription-Dependent DNA Double-Strand Breaks”.

Tra gli studiosi coinvolti ci sono Giovanni Capranico, Jessica Marinello e Giulia Ricci del Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie dell'Università di Bologna. Un contributo significativo è stato fornito in particolare da Giulia Ricci, che su questo tema ha realizzato la sua tesi di laurea svolgendo anche un periodo di ricerca al Cancer Research Center dell'Università di Tolosa presso il laboratorio di Olivier Sordet, che ha coordinato lo studio.