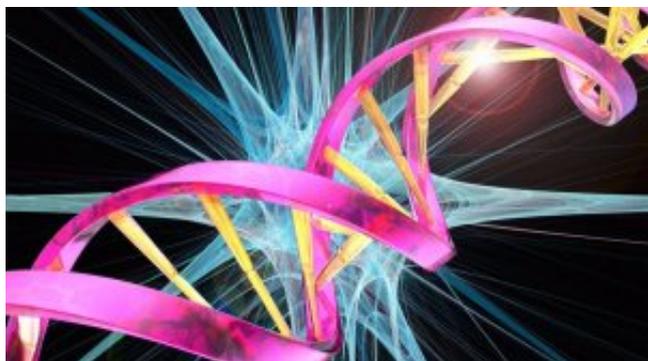




UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO

*Grazie a un approccio sperimentale innovativo sviluppato da un gruppo di scienziati diretto da Marco Foiani all'IFOM e all'Università degli Studi di Milano, è stato identificato per la prima volta nella sua complessità un codice inedito del DNA: si tratta di una configurazione simile a un fiore, con alla base particolari strutture di DNA cruciformi. Inoltre i ricercatori hanno stabilito che la proteina allarina (chiamata anche HMGB1) stabilizza questa configurazione, e la protegge dallo stress meccanico durante la replicazione del DNA, stress che potrebbe danneggiare i cromosomi e portare all'insorgenza di tumori. La ricerca, condotta con un approccio bioinformatico e matematico e pubblicata oggi sull'autorevole rivista Nature, segna un significativo avanzamento nella comprensione del codice della vita, contribuendo a chiarire le basi molecolari dei processi di riparazione e duplicazione del DNA e del meccanismo di protezione dal cancro. I risultati, raggiunti grazie al sostegno di Fondazione AIRC, aprono la strada allo sviluppo di cure anticancro complementari a quelle esistenti, per aumentarne l'efficacia e ridurre la tossicità*



Milano,

22 gennaio 2020 - Il DNA

è noto a tutti per la sua forma ormai iconica a doppia elica, descritta oltre 60 anni fa da James Watson e Francis Crick. Nelle cellule quella lunghissima sequenza a doppia elica è compattata e avvolta in un complesso di DNA, RNA e proteine che chiamiamo cromatina. La sua struttura, ovvero il modo in cui il DNA si attorciglia e contorce, non è indifferente alla comprensione della sua natura e del suo linguaggio.

Capire

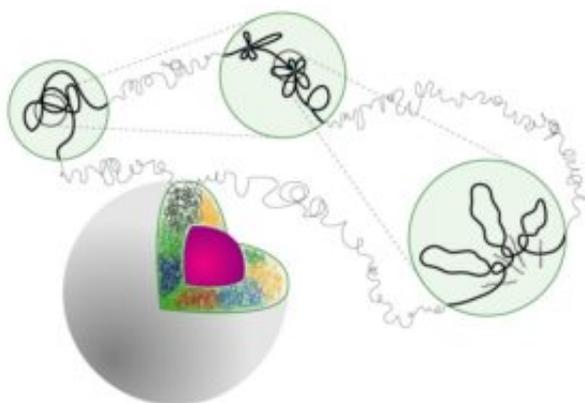
la cromatina significa anche poter individuare eventuali modalità di intervento a livello molecolare per prevenire o curare varie patologie e in particolare il cancro. La salute

delle cellule del

nostro organismo è infatti legata 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 doppia elica è sottoposta a plurime torsioni che provocano cambiamenti di forma e l'apertura dell'elica stessa. La stabilità del nostro DNA di conseguenza è costantemente messa alla prova da stress torsionali e meccanici che possono danneggiare i cromosomi e causare la perdita di materiale genetico, predisponendo pertanto all'insorgenza tumorale.



*Ricostruzione grafica della dinamica degli attorcigliamenti del DNA (Credits IFOM/Gilda Nappo)*

“Grazie

all'applicazione di sofisticati modelli computazionali e matematici abbiamo individuato un codice,

un linguaggio non studiato della topologia del DNA, che coordina una serie di

processi cellulari cruciali durante la replicazione dei cromosomi”, dice Marco Foiani, Direttore

Scientifico di IFOM e Professore di Biologia Molecolare dell'Università degli Studi di Milano, da anni specializzato nei processi di riparazione del DNA.

“L'importanza

degli attorcigliamenti del DNA e quindi dello stress meccanico che il DNA subisce durante le torsioni fisiologiche nel processo replicativo - prosegue

Foiani - erano già stati intuiti nel passato, ma dagli anni Novanta

l'attenzione si è focalizzata prevalentemente sul sequenziamento del genoma umano, nella convinzione che questo sarebbe

stato sufficiente e risolutivo per individuare soluzioni terapeutiche contro

patologie come il cancro. Il sequenziamento è stato essenziale, ma ora abbiamo

scoperto che esistono nuovi importanti livelli di organizzazione del DNA”.

“Abbiamo

portato avanti la nostra indagine sull'instabilità genomica e sugli aspetti meccanici del DNA - aggiunge Yathish

Achar, primo autore dell'articolo - e ora, grazie a un approccio

combinato, siamo riusciti a ricostruire la forma che assume dinamicamente il DNA in questo processo”.

Gli

attorcigliamenti che si verificano lungo il DNA vanno a formare una sorta di

corolla di petali di un fiore, all'interno dei quali è protetta la sequenza di

materiale genetico. Alla base dei petali il DNA assume una conformazione

cruciforme, simile a delle spine. Queste strutture cruciformi possono essere

aggredite danneggiando il materiale genetico. La cellula pertanto le protegge

tramite una proteina specifica: HMGB1, altrimenti chiamata, non a caso, allarmina.

“Ho

scoperto che l'allarmina protegge le strutture cruciformi alla fine degli anni

Ottanta - ricostruisce Marco

Emilio Bianchi, capo dell'Unità di Dinamica della cromatina IRCCS

Ospedale San Raffaele e docente l'Università Vita-Salute San Raffaele - quando

ero un giovane ricercatore. Ho continuato a studiare questa proteina, e le ho

dato il nome allarmina, perché è anche coinvolta nella segnalazione del

malessere di singole cellule al resto dell'organismo”.

Foiani

e Bianchi avevano condiviso il laboratorio all'Università degli Studi di Milano oltre vent'anni fa. "È bello ritrovare ora l'allarmina in questa ricerca, individuando un suo ruolo specifico in un codice prima inedito" conclude Foiani.

Oltre

alla portata conoscitiva, la ricerca apre promettenti prospettive per l'individuazione di quei processi cellulari che consentono alla cellula tumorale di orchestrare il processo di riparazione e, quindi, per l'identificazione di bersagli farmacologici complementari nelle terapie anticancro.

“Riuscire

a identificare i processi che salvaguardano l'integrità del genoma e la sua organizzazione topologica - conclude Foiani - costituisce un significativo avanzamento delle conoscenze nella ricerca oncologica a livello molecolare, gettando le basi per l'identificazione di combinazioni terapeutiche sempre più mirate contro le cellule tumorali, senza danneggiare il genoma delle cellule sane". Le interazioni proteina-DNA rappresentano un bersaglio importantissimo per l'individuazione di strategie terapeutiche che mirino a prevenire l'espansione delle cellule tumorali.

La

ricerca condotta da Marco Foiani è stata possibile soprattutto grazie ai generosi finanziamenti di Fondazione AIRC.