



*I ricercatori delle Università Milano-Bicocca, Insubria e Padova in collaborazione con il Cnr-Ifn hanno analizzato come si evolvono le strutture secondarie del DNA presenti in alcuni promotori di protooncogeni. Gli studi pubblicati su Nucleic Acids Research*



Roma, 6 ottobre 2021 - Osservare da vicino il comportamento dei G-quadruplex, strutture secondarie del Dna, per contribuire alla messa a punto di farmaci oncoterapici di nuova generazione. I risultati degli studi condotti in collaborazione dai ricercatori delle Università dell'Insubria, di Milano-Bicocca e di Padova, con il coinvolgimento dell'Istituto di fotonica e nanotecnologie del Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr-Ifn), sono confluiti in due lavori pubblicati sulla rivista *Nucleic Acids Research* (DOI: 10.1093/nar/gkab079 - 10.1093/nar/gkab674).

Quando pensiamo al Dna, la struttura che subito ci affiora alla mente è la doppia elica. Da anni, tuttavia, è noto come il Dna possa assumere localmente strutture non canoniche. Un aspetto particolarmente rilevante è che questi sistemi rappresentano degli interessanti punti di intervento terapeutico per trattare molte patologie tra cui tumori, malattie neurodegenerative, infezioni, e così via.

Per la loro particolare importanza funzionale, le strutture secondarie non canoniche denominate G-quartets (G4s) occupano un posto di rilievo in questo contesto. Finora la ricerca di nuovi farmaci

indirizzati verso questi bersagli non ha prodotto i risultati sperati e questo deriva in larga parte dal fatto che la struttura del Dna varia sensibilmente nel tempo e nello spazio.

I ricercatori hanno analizzato le proprietà conformazionali e nanomeccaniche dei G4s presenti nel promotore di un particolare protooncogene responsabile di diverse forme tumorali, abbinando tecniche di ensemble a misure di singola molecola per capire come queste strutture evolvono nel tempo, come la loro evoluzione è influenzata dalla matrice di Dna a doppia elica che le circonda e come interagiscono quando si formano una vicina all'altra. Inoltre, è stato osservato come la presenza di sequenze in grado di formare G4s in un tratto di Dna favorisca la denaturazione nanomeccanica della doppia elica in questo tratto, quindi l'inizio dell'espressione genica.

Poiché le proteine deputate alla trascrizione del Dna, evento che dà inizio alla sintesi proteica, funzionano esercitando forze e torsioni sui promotori al fine di indurre la denaturazione locale, le informazioni raccolte costituiscono una "fotografia" ad alta risoluzione del bersaglio di elezione. Infine, è stato possibile seguire come si ripiegano queste sequenze e con quale velocità. Queste informazioni aiuteranno a progettare farmaci di nuova generazione che siano in grado di controllare la produzione di oncoproteine in pazienti neoplastici.

“Si tratta di una collaborazione fra soggetti lontani geograficamente, ma coinvolti in una sorta di laboratorio delocalizzato, che sono in grado di realizzare strumentazioni innovative non commerciali e di applicarle alla caratterizzazione di campioni biologici progettati ad hoc. Tutto questo è possibile, grazie anche al supporto delle nostre Istituzioni Universitarie che permettono e facilitano questo networking” dichiara Luca Nardo del Dipartimento di scienza e alta tecnologia dell'Università dell'Insubria.

“La ricerca è stata condotta in modo interdisciplinare, con il coinvolgimento paritetico di Biofisici e Chimici Farmaceutici. Infatti, soltanto attraverso una stretta collaborazione tra ricercatori appartenenti a comunità scientifiche che tradizionalmente interagiscono solo marginalmente, disposti a partecipare competenze complementari, è possibile dare risposte a domande che apparentemente sembrano insolubili. In particolare è stato necessario realizzare misure di singola molecola su filamenti di Dna studiati letteralmente uno per uno, al fine di caratterizzare aspetti che vengono generalmente nascosti da misure di insieme”, afferma Francesco Mantegazza, del Dipartimento di medicina e chirurgia dell'Università di Milano-Bicocca.

“Il contributo fondamentale dei nostri risultati è quello di aver sottolineato in modo forte alla comunità scientifica come sia necessario capire l'evoluzione nel tempo e nello spazio dei bersagli che vogliamo colpire per intervenire in modo efficace e mirato. Il nostro network, coinvolgendo scienziati con visioni

apparentemente diverse, ci ha consentito di rispondere a questa necessità mettendo a punto approcci innovativi e versatili che potranno quindi ora essere utilizzati a più ampio respiro”, è quanto riassume Claudia Sissi del Dipartimento di scienze del farmaco dell’Università degli Studi di Padova.

“In qualità di responsabile del Laboratorio di fotofisica e biomolecole a Como, partecipato da Cnr e Insubria, sono estremamente soddisfatta degli importanti risultati ottenuti negli ultimi anni e di questo in particolare. Ringrazio tutti i giovani ricercatori che nel tempo si sono alternati in laboratorio, senza la cui dedizione e competenza la ricerca sarebbe stata impossibile”, conclude Maria Bondani del Cnr-Ifn.