



Inventata all'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, la tecnica permette di prevedere il comportamento di cellule e tessuti in rapida trasformazione, con ricadute importanti sullo studio dell'evoluzione tumorale e dei meccanismi di resistenza ai farmaci



Milano, 12 ottobre 2021 - Le tecniche di analisi genetica ed epigenetica sono strumenti imprescindibili per capire cosa accade dentro le cellule e i tessuti del nostro organismo, tecniche da cui dipende la messa a punto di nuove strategie terapeutiche e lo studio della loro efficacia.

Da oggi, grazie al lavoro dei ricercatori del Centro di Scienze Omiche dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, diretto da Giovanni Tonon, gli scienziati hanno a disposizione un nuovo e potente strumento. Si chiama "scGET-seq" ed è stato sviluppato con il coordinamento di Francesca Giannese e Davide Cittaro, responsabili dell'area bioinformatica dell'innovation lab recentemente aperto, e dallo stesso Giovanni Tonon.

Lo strumento, descritto sulle pagine della prestigiosa *Nature Biotechnology*, permetterà di ottenere contemporaneamente - e per ogni singola cellula di un tessuto - sia la sequenza di DNA sia il suo stato di compattamento nel nucleo, che fornisce informazioni preziose per predire il comportamento della cellula. Grazie a questa nuova tecnica gli scienziati potranno studiare meglio i sistemi dinamici di cellule come lo sviluppo embrionale, la medicina rigenerativa e il cancro.

Cromatina e comportamento cellulare

Il DNA viene conservato all'interno del nucleo delle cellule in una forma altamente compatta: arrotolato più volte attorno a delle specifiche proteine, come un fittissimo gomitolo. È solo grazie a questa conformazione che il DNA - lungo circa 2 metri e piuttosto fragile - è in grado di conservarsi stabilmente all'interno delle cellule.

L'insieme del DNA e delle proteine attorno a cui viene compattato si chiama cromatina ed è una struttura altamente dinamica. La cellula ha infatti continuamente bisogno di accedere a parti diverse della sequenza di DNA per leggere i geni e tradurli in proteine e questo significa che la cromatina deve continuamente aprirsi e chiudersi in punti diversi.

“Se conoscere la sequenza di DNA di una cellula ci dà moltissime informazioni sulla sua identità - perché ci dice che cosa è potenzialmente in grado di fare - lo stato di apertura e chiusura della cromatina ci dice di più su come la cellula si stia comportando - spiega Francesca Giannese - L'apertura della cromatina è infatti necessaria per poter accedere a una data porzione del DNA e quindi per tradurre un gene in proteina e attivare qualsiasi processo cellulare. La nostra tecnica permette di ottenere entrambe le informazioni”.

Predire il comportamento cellulare

I ricercatori del Centro di Scienze Omiche dell'Ospedale San Raffaele hanno inventato questa nuova tecnica di analisi partendo da un enzima già esistente in natura, il cui compito abituale è spostare pezzi del genoma da una posizione all'altra della sequenza, attraverso un processo di “taglia e cuci”. Tramite l'ingegnerizzazione dell'enzima, i ricercatori sono riusciti a ottenere uno strumento biotecnologico completamente nuovo: una molecola in grado di leggere allo stesso tempo lo stato di apertura della cromatina e la sequenza di DNA.

“Il livello di informazioni ottenute per singola cellula è abbastanza dettagliato da consentire anche - tramite un approccio computazionale - la costruzione di una sorta di modello predittivo del comportamento cellulare - continua Davide Cittaro - Siamo cioè in grado di capire, partendo dalla conformazione della cromatina, in che direzione stiano andando le cellule di un tessuto: quali geni stiano

per leggere e quindi quali programmi cellulari stiano avviando”.

Questo può avere un'implicazione molto importante nello studio di sistemi altamente dinamici, come lo sviluppo embrionale - durante il quale le cellule si differenziano e vanno a formare i vari tessuti - o come il cancro. Le cellule tumorali sono infatti sottoposte a una notevole pressione selettiva e sono per questo in continuo cambiamento.

“L'evoluzione delle cellule tumorali verso comportamenti sempre più aggressivi e lo sviluppo di fenomeni di resistenza ai farmaci sono dovuti solo in parte all'emergere di nuove mutazioni nel DNA del tumore - spiega Giovanni Tonon, direttore del Centro di Scienze Omiche e responsabile del laboratorio Genomica Funzionale del Cancro presso il San Raffaele - Una parte importante di queste nuove abilità del tumore dipende invece da modifiche nel comportamento della cellula, ovvero da modifiche epigenetiche: a cambiare è il modo in cui le cellule tumorali leggono e utilizzano il DNA, non il DNA di per sé. Ecco perché lo strumento che abbiamo messo a punto è così importante per la ricerca contro il cancro: potrà aiutarci a prevedere e comprendere meglio il comportamento delle cellule malate, aiutandoci a sviluppare nuove terapie ed approcci sempre più precisi”.

La ricerca è stata possibile grazie al sostegno di Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro, di Cancer Research UK e del Ministero della Salute Italiano.