

COMUNICATO STAMPA

LUCE SULLA “MATERIA OSCURA” DEL DNA GRAZIE ALLA PROTEOMICA

Si tratta della regione meno esplorata del DNA ma che riveste un'importanza fondamentale poiché è qui che si originano molti dei tumori solidi e patologie genetiche come la Sindrome di Down: è il centromero, la struttura che si trova all'incrocio dei cromosomi. Per la prima volta viene chiarita la struttura e la composizione di questa regione cromosomica avvalendosi di sofisticate tecnologie come la proteomica e la microscopia elettronica. Lo studio condotto dall'Istituto FIRCC di Oncologia Molecolare di Milano ha osservato e dimostrato come il centromero si protegge dalle alterazioni genetiche che possono formarsi durante la duplicazione dei cromosomi. S'inaugura per il DNA una fase di conoscenza più approfondita e al tempo stesso si apre la strada per l'affinamento delle terapie chemioterapiche.

Milano, 5 maggio 2016 - Un po' di luce arriva sulla “materia oscura” del DNA che costituisce la culla dei tumori. Si tratta del centromero, la regione del genoma che forma l'incrocio della X dei cromosomi: una zona finora in gran parte misteriosa per gli scienziati poiché difficilmente visualizzabile. Il materiale genetico è qui infatti estremamente concentrato e le sequenze sono altamente ripetute.

Grazie a un nuovo approccio integrato che coniuga tecnologie proteomiche con analisi *in vivo*, i ricercatori sono riusciti a far luce sul centromero e sulla sua funzione chiave. “Quando abbiamo osservato il meccanismo, dopo molti anni di ricerca, è stato un susseguirsi di “wow!”: la grande quantità di risultati inaspettati ci ha permesso di far luce sulla regione che si può chiamare la *materia oscura* del genoma” commenta **Vincenzo Costanzo** dell'Istituto FIRCC di Oncologia Molecolare di Milano e coordinatore dello studio. “Metà delle alterazioni cromosomiche tumorali avviene proprio nel centromero, e il nostro studio fa maggior chiarezza sul perché”.

La ricerca, pubblicata su [Nature Cell Biology](#) e prossimamente in evidenza in un [Research Highlight](#) dell'autorevole testata scientifica, analizza e ricostruisce per la prima volta la struttura di questa zona così complessa dei cromosomi. Rivelando un aspetto ancora del tutto sconosciuto: il centromero concentra la maggior parte dei fattori di riparazione del DNA al fine di mantenere la sua integrità. Questa schermatura permette al centromero il lusso di silenziare il meccanismo di monitoraggio degli ostacoli naturali che le sequenze di DNA centromerico formano durante la sua replicazione. Il fenomeno descritto consente la duplicazione veloce del centromero ma di contro espone le cellule ai rischi dovuti al malfunzionamento della riparazione del DNA.

“Il fatto che il centromero non veda, per così dire, gli ostacoli della replicazione ma si affidi alla riparazione del DNA per porvi rimedio è stato per noi l'aspetto più sorprendente - spiega Costanzo. “Questo meccanismo, se da un lato facilita la replicazione di questa regione così complessa del cromosoma, dall'altra lo espone a errori che possono facilitare la formazione di tumori”. Il meccanismo è stato identificato grazie all'utilizzo di sofisticate tecniche di spettrometria di massa. “Siamo riusciti - spiega **Angela Bachi**, responsabile dell'unità di Proteomica Funzionale sempre all'IFOM - non solo a identificare ma anche a quantificare per la prima volta i fattori proteici che legano specificamente il DNA centromerico e ne forniscono quindi la schermatura.”

La scoperta potrebbe avere importanti ricadute terapeutiche. “La maggior parte dei chemioterapici agisce su meccanismi di divisione cellulare e replicazione del DNA” conclude Costanzo. “La nostra scoperta aiuta a capire come funzionano questi agenti e cosa si potrebbe fare per aumentarne l'efficacia”.

Un'altra importante patologia che potrebbe essere analizzata alla luce di questi dati è la sindrome di Down, che potrebbe dipendere da problemi di stabilità del centromero del cromosoma 21, la cui mancata

disgiunzione comporta l'acquisizione di un cromosoma, che oltre a provocare ben noti problemi di sviluppo potrebbe predisporre i piccoli soggetti a sviluppare leucemie acute. "Le neoplasie ematologiche come la leucemia – commenta Vincenzo Costanzo - sono più comuni nei bambini con sindrome di Down. In particolare, la leucemia linfoblastica acuta, che si accompagna spesso all'acquisizione non-casuale di alcuni cromosomi, è da 10 a 20 volte più frequente". A maggior ragione, pertanto, il risultato di questo studio dimostra il valore trasversale della ricerca di base che, lavorando sui meccanismi biologici fondamentali, perviene a scoperte ricche di implicazioni valide per molteplici aree di indagine apparentemente lontane, aprendo la strada allo sviluppo di strategie terapeutiche innovative per patologie diverse nella loro manifestazione ma accomunate da una stessa disfunzione a livello cellulare."

La ricerca di Costanzo e colleghi è stata condotta grazie al sostegno dell'Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC), dell'European Research Council, di Telethon, di EPIGEN progetto Bandiera e della Fondazione Giovanni Armenise-Harvard. In particolare, il metodo biochimico che ha reso possibile lo studio è stato messo a punto nell'ambito del grant Career Development Award della Fondazione Armenise-Harvard, vinto da Vincenzo Costanzo nel 2013 per aprire il suo laboratorio di Metabolismo del DNA all'IFOM, dopo aver lavorato per oltre 10 anni negli Stati Uniti e in Gran Bretagna.

FOCUS1: Centromeri, cosa sono e cosa sapevamo

Il centromero è il punto in cui il cromosoma viene agganciato dall'apparato di divisione delle cellule per ripartire il materiale genetico in egual misura tra le cellule figlie. Questo processo va in tilt nei tumori portando a una ripartizione asimmetrica del materiale genetico, malfunzionamento a cui contribuiscono proprio le rotture del cromosoma che avvengono nel centromero.

La struttura del centromero era ancora un mistero per gli scienziati, e il suo funzionamento è stato inaccessibile per oltre 50 anni: questa zona è infatti formata da tantissime sequenze di DNA ripetute centinaia di volte, che occupano un'area del cromosoma sconfinata se paragonata ai singoli geni normalmente studiati nei laboratori.

È come confrontare la lunghezza totale di 1.000 treni rispetto a un'automobile: gli scienziati non capivano perché l'evoluzione si portasse dietro un simile fardello di sequenze complicate.

FOCUS2: Centromero, il meccanismo svelato

Il team di Vincenzo Costanzo è riuscito a isolare un pezzo di cromosoma umano, ricostruendo per la prima volta la struttura del centromero al microscopio elettronico. I risultati mostrano che il centromero serve per "agganciare" i cromosomi durante la loro ripartizione nelle cellule figlie e per compattare e duplicare tutta questa massa di DNA ripetuto.

Le sequenze di DNA contenute nel centromero sono quindi così tante probabilmente per ragioni fisico-meccaniche: il cromosoma deve essere fisicamente trasportato da una parte all'altra della cellula, e questo è reso possibile proprio dal centromero.

Si tratta di una sorta di compromesso messo in atto dalla natura: se da un lato la struttura del centromero permette di trasportare i cromosomi, dall'altro è molto difficile da duplicare per via della sua complessità. Questo potrebbe generare errori di replicazione che a loro volta possono portare all'insorgenza di tumori e di altre patologie. È per questo motivo che il centromero concentra su di sé molti fattori di riparazione che prevengono questi errori. Nel caso in cui i fattori di riparazione non funzionino bene si ha un aumento di rotture del centromero che sono alla base dello sviluppo delle modifiche genetiche delle cellule tumorali.

Lo studio

Titolo: Centromeric DNA replication reconstitution reveals DNA loops and ATR checkpoint suppression

Autori: Antoine Aze, Vincenzo Sannino, Paolo Soffientini, Angela Bachi & Vincenzo Costanzo

doi:10.1038/ncb3344

Testo: <http://www.nature.com/ncb/journal/vaop/ncurrent/full/ncb3344.html>

Research Highlight: <http://www.nature.com/nrm/journal/vaop/ncurrent/full/nrm.2016.61.html>

Contatti:

Elena Bauer

Responsabile Comunicazione

IFOM Istituto FIRC di Oncologia Molecolare

Tel. +39 02/574303821 - +39 3387374364

E-mail: elena.bauer@ifom.eu - Web: www.ifom.eu

Mauro Scanu

Ufficio Stampa

Fondazione Giovanni Armenise-Harvard

Mauro Scanu

Tel. +39 333 1615477

E-mail: armeniseharvardfdnpress@hms.harvard.edu - Web: www.armeniseharvard.org