

IFOM Fondazione Istituto FIRCA di Oncologia Molecolare

## COMUNICATO STAMPA

### **“SUMO”: IL PALADINO DEL DNA**

***Uno studio internazionale, guidato da scienziati dell’IFOM di Milano, svela il funzionamento di un nuovo processo in grado di proteggere i geni dalle alterazioni tipiche del cancro.***

Una proteina ci protegge dalle alterazioni cromosomali che sono alla base del cancro. È la proteina SUMO (*Small Ubiquitin-like Modifier*) che, con l’aiuto di una serie di enzimi, è in grado di prevenire l’accumulo sul DNA di “strutture aberranti” durante la replicazione dei cromosomi. E di impedire così che cellule danneggiate proliferino e diano origine a gravi malattie, come tumori e metastasi. Questo fondamentale ruolo della “sumolazione” viene per la prima volta caratterizzato e descritto da un team internazionale coordinato da scienziati dell’IFOM (IFOM Fondazione Istituto FIRCA di Oncologia Molecolare) e dell’Università di Milano. Tra i gruppi che hanno partecipato, spicca la presenza del RIKEN Discovery Research Institute di Wako, in Giappone. I risultati compaiono oggi sulla prestigiosa rivista scientifica *Cell*. La scoperta, che chiarisce il funzionamento di uno dei meccanismi chiave preposti al controllo della stabilità genomica, ha potenziali applicazioni in ambito terapeutico, grazie all’identificazione di un nuovo “bersaglio terapeutico” che potrà in futuro essere utilizzato nella lotta al cancro.

“Nelle cellule tumorali – spiega il co-direttore dell’IFOM Marco Foiani, che ha guidato insieme a Dana Branzei il team di scienziati – avviene in misura eccessiva un fenomeno noto come ‘ricombinazione’ del DNA. In pratica, nel momento in cui una cellula si divide per dare origine a due cellule figlie, i geni si rimescolano e vanno a formare, sul DNA delle nuove cellule, combinazioni genetiche differenti da quelle della cellula genitrice. La ricombinazione di per sé è un fenomeno normale, ed è quello che fa sì che i figli non siano identici ai genitori.” Ma se le cellule ricombinano troppo, il risultato può essere un DNA “pasticciato”, con conseguenze talvolta gravissime. “Nelle cellule malate – spiega ancora Foiani – può avvenire la ricombinazione ordinaria al momento sbagliato e, quel che è peggio, si innescano dei processi di ricombinazione eccessiva e sbagliata.” E una ricombinazione eccessiva, stando alle osservazioni sperimentali, sarebbe associata a tutti i tipi di tumori. “Questo fatto – continua Foiani – è molto evidente in alcune sindromi genetiche, come la Sindrome di Bloom, che sviluppano tumori precoci: in questi casi buona parte dei cromosomi è coinvolta nei processi di ricombinazione.”

Andare a vedere cosa scatena la ricombinazione eccessiva diventa quindi un passaggio obbligato per chi, come Foiani e la sua collaboratrice Branzei si occupa proprio di stabilità del genoma. Con una serie di esperimenti condotti sul lievito *Saccharomyces cerevisiae*, gli scienziati hanno scoperto che mutazioni nei geni connessi alla proteina SUMO e ai suoi enzimi associati (cioè nei geni della “sumolazione”) inducono l’accumulo di “strutture cromosomali aberranti”, strutture anomale che bloccano il normale processo di replicazione del DNA. Con conseguente ricombinazione sbagliata e propagazione del danno genetico alle successive generazioni cellulari. “Il meccanismo molecolare è complesso – ammette Branzei – ma il concetto è semplice: pensiamo a una strada bloccata da un’auto ferma. Se il traffico non riprende a scorrere rapidamente, le altre auto che continuano ad arrivare si ammassano e alla fine si crea un ingorgo che manda in tilt tutta la circolazione. È proprio quello che accade alle cellule quando la sumolazione non funziona: il traffico non riparte e i danni si accumulano e si propagano.”

La correlazione tra i malfunzionamenti della sumolazione e l’insorgenza dei tumori e delle metastasi è un’evidenza emersa negli ultimi anni, ma gli scienziati erano fermi all’osservazione del fatto. “In molti

tumori – aggiunge Dana Branzei – gli enzimi della sumolazione sono presenti a livelli anomali. Questo è vero per diversi tipi di tumori. Ma, fino a questo momento, nessuno aveva cercato mutazioni nei geni della sumolazione negli stessi tipi di tumore. Sono certa che nei prossimi anni ne verranno evidenziate parecchie.” E saranno altrettanti potenziali bersagli terapeutici, contro cui indirizzare farmaci specifici nelle terapie anticancro del futuro.

Ma non solo. “La sumolazione – conclude Branzei – è un ‘paladino’ assai prezioso, che protegge in particolare dal danno genetico che avviene quando le cellule sono sottoposte a stress, come ad esempio durante la somministrazione di chemioterapici. Se la sumolazione non funziona la protezione salta. Sapere come funziona la sumolazione ci potrebbe aiutare a ottimizzare le terapie convenzionali, e a sceglierle specificamente in base al profilo genetico dei pazienti.”

Milano, 2 novembre 2006

Ufficio Stampa IFOM – Via Adamello 16 – 20139 Milano  
tel. 02 574303206 / 02 5693063 – fax 02 52209308 – cell.: 339 1779787  
e-mail: team-press  ifom-ieo-campus.it