

DNA Quadruplex

di **Alessandra Battezzati**



Un équipe di ricercatori
del Dipartimento di Chimica
dell'Università di Cambridge
e del Cambridge Research Institute,
ha dimostrato la
presenza nel DNA umano
di strutture a quadrupla elica



L'ormai famoso modello a doppia elica del DNA proposto da James Watson e Francis Crick nel 1953 fu uno dei momenti più importanti della biologia e condusse a una trasformazione del modo di concepire e approcciarsi al mondo delle scienze della vita. Senza dubbio quei dati raccolti a Cambridge consentirono di presentare una struttura che permettesse di comprendere in che modo il DNA rappresenti il mattone genetico ed evolutivo degli organismi. Stesso luogo, 60 anni dopo. Lì dove Watson e Crick tagliarono un traguardo importante, un équipe di ricercatori del Dipartimento di Chimica dell'Università di Cambridge e del



Cambridge Research Institute, ha dimostrato la presenza nel DNA umano di strutture a quadrupla elica. In particolare, la scoperta è di una ricercatrice italiana, Giulia Biffi, che ha comprovato l'esistenza in cellule umane di un DNA a quadrupla elica, descrivendo su "Nature Chemistry" la struttura dei G-quadruplex. Queste strutture, così chiamate perché presenti in regioni di DNA ricche di guanina (una delle quattro basi azotate costituenti lo scheletro del codice genetico), sono strutture secondarie alternative alla doppia elica; più specificamente hanno un legame idrogeno tra quattro guanine che si trovano a essere vicine in conseguenza di un molteplice

ripiegamento del filamento di DNA. Benché appaia strano, la scoperta non crea totale sorpresa: i G-quadruplex erano già stati individuati e studiati in provetta da alcuni anni, tuttavia non si era ancora riusciti a dimostrare la loro presenza in vivo nell'uomo. La tecnica utilizzata si è basata sull'impiego di anticorpi sintetici fluorescenti con elevata affinità per le quadruple eliche del genoma umano; si è scoperto così che sono presenti in maggior quantità, laddove il DNA è in attiva replicazione prima della divisione cellulare. Un collegamento quindi a importanti aspetti della funzione genomica, compresa la trascrizione, la ricombinazione e la re-

plicazione. Analisi computazionali hanno rivelato la presenza di queste strutture in regioni regolatorie del genoma umano, come i promotori e le regioni non trascritte. Sono presenti anche nelle regioni telomeriche (estremità dei cromosomi) e possono perciò essere coinvolte anche nella regolazione del mantenimento della stabilità cromosomica. Questa conferma è arrivata dopo 10 anni di ricerche, combinando sperimentazioni di laboratorio, studi teorici e modellizzazioni al computer. "Stiamo indagando i collegamenti tra il legame dei G-quadruplex con le molecole e la loro capacità di impedire il processo di divisione cellulare", riferisce il

IL DNA

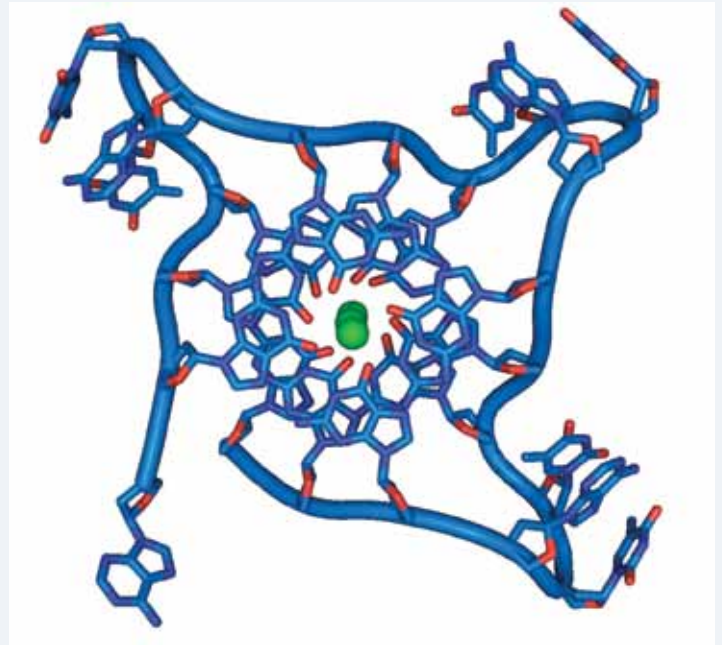
L'acido desossiribonucleico o DNA è un polimero costituito da piccole ed elementari molecole simili tra loro che nel caso del DNA sono detti nucleotidi. Ogni nucleotide è caratterizzato da:

- Zucchero desossiribosio a 5 atomi di carbonio.
- Base azotata.

Esistono purine e pirimidine: le purine sono adenina e guanina, le pirimidine sono invece timina, citosina e uracile.

- Gruppo fosfato.

I componenti del DNA sono universali, quello che varia è la disposizione dei singoli mattoni: ciascun individuo è caratterizzato da una sequenza di basi azotate che è unica. È la combinazione nella sequenza che fa la differenza ed è ciò che rende il DNA di ogni individuo differente da tutti gli altri.



Professor Shankar Balasubramanian coordinatore della scoperta; “Il nostro studio suggerisce che queste strutture hanno maggior probabilità di formarsi laddove si verificano processi di rapida divisione cellulare, come le cellule tumorali.”.

Non è ancora accertato ma sembra che nella cellula tumorale ci siano più strutture quaduple rispetto alle cellule normali, anche perché le cellule cancerogene si moltiplicano di continuo. Se così fosse, si ipotizza che bloccando la quadrupla elica con molecole sintetiche si potrebbe fermare il processo di replicazione e quindi la proliferazione del tumore, considerando così queste strutture come bersaglio per trattamenti personalizzati in futuro. Tanta strada ancora da percorrere; secondo Carlo Alberto Redi, biologo dello sviluppo dell'Università di

Pavia, “la nostra visione del DNA è ancora ingenua. Sempre più si va delineando il fatto che abbiamo una versione naïf del genoma, in cui sequenziando il DNA si ottengono tutte le informazioni sugli organismi – prosegue Redi - finalmente, grazie alle scienze ‘omiche’, dalla genomica alla metabolica, stiamo capendo come mai una ‘manciata’ di geni, che abbiamo in comune con i lieviti, sia in grado di delineare tutte le forme viventi. Scoperte come questa sono fondamentali, perché ci permettono di capire come funziona veramente la vita”.

GENOMA, GENOMICA E APPLICAZIONI

Tra i progetti nati sulla scia del sequenziamento del genoma umano, vi è il progetto internazionale ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements), che sotto il coordina-

mento del National Human Genome Research Institute (NHGRI) e dell'EMBL-European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) si è prefitto l'obiettivo di determinare che cosa permetta di volta in volta l'attivazione e il silenziamento dei geni. I primi risultati di ENCODE hanno evidenziato che il cosiddetto DNA spazzatura, così originariamente chiamato perché non codificante alcuna proteina, si è rivelato in realtà centrale nel controllo dell'attività genica, una specie di interruttore per regolare i corretti ritmi di attivazione cellulare: da qui l'idea che siano proprio queste le regioni coinvolte, più che i geni, nei processi di insorgenza di numerose patologie. Molti passi sono stati fatti nella targetizzazione delle terapie avvalendosi della genomica e applicandola in abito oncologico. Todd Golub del Broad Institute in

T

TERAPIE PERSONALIZZATE *DNA quadruplex*

Massachusetts, è esperto di fama mondiale sulla comprensione dello sviluppo tumorale, tramite la creazione e l'applicazione di strumenti di genomica, gettando le basi per la diagnosi e la classificazione dei tumori umani mediante l'analisi genica.

Ha anche aperto la strada allo sviluppo di approcci di screening chimico basati sull'espressione genica. Secondo Golub il confronto del genoma delle cellule tumorali con quello delle cellule normali sarebbe il modo migliore per indi-

viduare le molecole responsabili dell'insorgenza di alcune neoplasie. Le attuali tecnologie di sequenziamento permettono infatti di individuare le regioni mutate responsabili di una certa malattia, disegnando perciò molecole ad hoc e sperimentando questi farmaci sulle proteine mutate senza che vi sia una comprensione completa del loro meccanismo biologico. Un esempio dell'applicazione di tale scienza in ambito farmacologico è stato imatinib, farmaco utilizzato nella cura del-

la leucemia mieloide cronica che ha determinato un netto miglioramento nella sopravvivenza dei malati. Esso agisce bloccando alcuni enzimi specifici noti come tirosin-chinasi che possono essere trovati in alcuni recettori sulla superficie di cellule cancerogene, compresi i recettori coinvolti nello stimolo di cellule a dividersi in maniera incontrollata. Bloccando questi recettori, imatinib contribuisce a ridurre la divisione cellulare e ad arrestare la proliferazione tumorale.