

La ricerca del laboratorio ha due tematiche principali: lo studio del ruolo del RNA non codificante indotto dal danno al DNA nella neurodegenerazione della Sclerosi Laterale Amiotrofica, e la caratterizzazione del ruolo di DICER nella prevenzione del tumore al seno.

Il Ruolo dei non-coding RNA indotti dal danno al DNA nella SLA

Il materiale genetico presente nelle nostre cellule subisce ogni giorno migliaia di danni, che necessitano di essere prontamente riparati per evitare alle cellule una morte prematura. Pertanto esse hanno sviluppato un sofisticato sistema di segnalazione chiamato “risposta al danno del DNA” (o DDR), in grado di individuare velocemente i danni e ripararli. Sfortunatamente, si è visto che i motoneuroni di pazienti affetti da SLA non riescono a riparare efficientemente tali danni, che progressivamente si accumulano nella cellula, determinando, infine, la neuro-degenerazione. Tuttavia, i meccanismi molecolari, che sottintendono all’accumulo del danno al DNA nei motoneuroni colpiti dalla SLA, non sono stati ancora pienamente chiariti.

Il nostro gruppo, insieme ad altri ricercatori, ha recentemente scoperto una nuova classe di piccoli RNA che sono cruciali sia per il DDR, sia per il riparo del danno al DNA. Per produrre questi piccoli RNA, da noi battezzati DDRNA, la cellula utilizza un set specializzato di proteine come DROSHA e DICER le quali, se inattivate, possono impedire la normale abilità della cellula di riconoscere e riparare i danni al DNA. E’ importante sottolineare che alcune delle mutazioni che predispongono all’insorgenza della SLA ricadono in geni che codificano per altre due proteine in grado di legare l’RNA, chiamate TDP43 e FUS. Queste ultime, sono anche necessarie per assicurare il corretto funzionamento delle proteine DROSHA e DICER.

In effetti, abbiamo osservato che TDP43 è richiesto per percepire la presenza di danno al DNA al fine di ripararlo, probabilmente perché stimola la biogenesi dei DDRNA. Questa importante osservazione suggerisce che la inattivazione di TDP43 nelle cellule dei pazienti di SLA porta ad un difetto di riparo con accumulo di danno al DNA e conseguente morte cellulare. Inoltre abbiamo scoperto che l’uso di enoxacina, un composto con effetti benefici sulla funzione neuromuscolare di modelli murini di SLA, aumenta la biogenesi dei DDRNA e induce una riparazione del DNA più veloce.

Partendo da queste scoperte, ci prefiggiamo di dimostrare che la neuro-degenerazione associata alla SLA sia dovuta a difetti nel DDR e nel riparo del danno al DNA come conseguenza di un’inefficiente produzione dei DDRNA. Attraverso la delucidazione di un nuovo meccanismo molecolare sottostante l’accumulo del danno al DNA nella SLA, il nostro progetto potrà contribuire a sviluppare nuovi approcci terapeutici per il trattamento di questa grave malattia.

Un ruolo di DICER nella prevenzione del tumore al seno

Il progetto mira a caratterizzare un nuovo meccanismo molecolare rilevante nella prevenzione dell’insorgenza del tumore alla mammella associato ad un difetto nei meccanismi di riparazione del DNA per ricombinazione omologa con conseguente accumulo di danno al DNA e instabilità genomica. Recentemente abbiamo caratterizzato l’esistenza di una nuova classe di RNA non codificanti, processati dall’enzima DICER che sono richiesti per l’attivazione della risposta al danno al DNA, i DDRNA. Altri gruppi hanno dimostrato che i DDRNA prendono parte nella ricombinazione omologa durante la riparazione. Essendo noto che l’espressione di DICER è frequentemente ridotta nelle cellule del cancro alla mammella, in particolar modo negli stadi più avanzati ed aggressivi, intendiamo investigare se DICER ed i suoi prodotti ad RNA richiesti per il riparo tramite ricombinazione omologa, svolgano un ruolo di oncosoppressori in questi tumori. Per lo stesso principio si intende testare la sensibilità di linee cellulari da tumori con ridotta espressione di DICER, all’inibitore di PARP, noto per la sua efficacia in cellule deficitarie per la ricombinazione omologa. Il progetto si pone come obiettivi sia la caratterizzare un nuovo meccanismo alla base della instabilità genomica associata al tumore al seno che quello di testare se linee cellulari triplo negativi di tumore al seno che mostrano la repressione di DICER ma l’espressione wild-type per le proteine BRCA1/2, siano più sensibili alla inibizione di PARP tramite uso di Olaparib (Lynparza), rispetto a cellule con normali livelli di espressione di DICER.

Inoltre ci prefiggiamo di testare se l’uso di droghe che stimolano l’attività di DICER già esistenti in commercio (es: Enoxacin) possono recuperare l’efficienza di riparo tramite ricombinazione omologa di linee cellulari mutate per BRCA1/2.

Infine stiamo studiando se il fenotipo secretorio di citochine (SASP) delle cellule senescenti all’interno di campioni umani di tumore al seno, noto stimolare la progressione tumorale, correla inversamente coi livelli di espressione di DICER.