

## **Ένας νέος μηχανισμός βοηθά τα ανθρώπινα κύτταρα να αναγνωρίζουν τοξικές δομές («κόμπους») του DNA, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε καρκινογένεση**

2 Οκτωβρίου 2023

Ένα νέο μηχανισμό που βοηθά τα κύτταρα του ανθρώπου να αναγνωρίζουν «τοξικές» δομές του DNA, τις λεγόμενες «γέφυρες DNA», οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε καρκινογένεση, ανακάλυψε η ερευνητική ομάδα του Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Βιολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης Δρ Γεώργιου Ζάχου. Η ανακάλυψη αυτή η οποία δημοσιεύτηκε στο έγκριτο επιστημονικό περιοδικό «Journal of Cell Biology» με κύρια ερευνήτρια τη Δρ Ελένη Πετσαλάκη, και συμμετέχουσες ερευνήτριες τις κ. Σοφία Μπαλαφούτη και Αθηνά Κυριαζή, μας βοηθά να κατανοήσουμε πώς δημιουργούνται πολλές μορφές καρκίνου και ανοίγει το δρόμο για να αναπτύξουμε μελλοντικά, νέες «στοχευμένες» θεραπείες εναντίον τους.

<https://rupress.org/jcb/article-abstract/222/11/e202303123/276212/The-abscission-checkpoint-senses-chromatin-bridges?redirectedFrom=fulltext>

Για να αναπτυχθεί ο οργανισμός μας και να συντηρηθεί, τα κύτταρα του σώματος μας πολλαπλασιάζονται χιλιάδες φορές κατά τη διάρκεια της ζωής μας. Για το σκοπό αυτό, κάθε κύτταρο διπλασιάζει το γενετικό του υλικό (DNA) και το μοιράζει σε δύο κύτταρα-απογόνους με απόλυτη ακρίβεια, με μια διαδικασία που ονομάζεται κυτταρική διαίρεση. Όμως, πολύ σπάνια, τα μόρια του DNA, τα οποία μοιάζουν με μακριές κλωστές, μπλέκονται μεταξύ τους και σχηματίζουν «γέφυρες» DNA που ενώνουν τα κύτταρα-απογόνους. Όταν αυτό συμβεί, οι γέφυρες αυτές μπορούν να σπάσουν προκαλώντας βλάβες στο DNA και καρκινογένεση. Προκειμένου λοιπόν να προστατευτούν από την καρκινογένεση, τα υγιή κύτταρα του σώματός μας σταματούν την κυτταρική διαίρεση όταν υπάρχουν γέφυρες χρωματίνης, ωστόσο, πώς ακριβώς αυτό συμβαίνει δεν είχε έως τώρα γίνει κατανοητό. Οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι τα μπλεγμένα μόρια DNA σχηματίζουν «κόμπους» τους οποίους ανιχνεύει μια πρωτεΐνη του ανθρώπου η οποία ονομάζεται Τοποϊσομεράση 2. Η πρωτεΐνη αυτή συνδέεται στους κόμπους του DNA των γεφυρών και προσπαθεί να τους λύσει. Εάν δεν τα καταφέρει, η Τοποϊσομεράση 2 «μαρκάρει» τον κόμπο του DNA κάνοντας δύο μικρά κοψίματα πάνω στο μπλεγμένο DNA. Τα κοψίματα αυτά λειτουργούν ως σημάδι για να προσελκύσουν αρχικά την σηματοδοτική πρωτεΐνη Rad17 και ακολούθως άλλες σηματοδοτικές πρωτεΐνες του κυττάρου (τις MRN, ATM, Chk2 και INCENP) οι οποίες σταματούν την κυτταρική διαίρεση και εμποδίζουν το σπάσιμο των γεφυρών DNA. Επιπλέον, επειδή το παραπάνω σηματοδοτικό μονοπάτι είναι απαραίτητο για την επιβίωση και των καρκινικών κυττάρων, αναστολή πρωτεϊνών του μονοπατιού

αυτού με τη βοήθεια φαρμάκων θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη θανάτωση πολλών μορφών καρκινικών κυττάρων.

«Τα αποτελέσματά μας είναι τα πρώτα που περιγράφουν πώς τα κύτταρα του σώματος μας αισθάνονται την ύπαρξη των γεφυρών DNA ώστε να τις αντιμετωπίσουν και χαρτογραφούν ένα βασικό μηχανισμό που προστατεύει από καρκινογένεση. Επιπλέον, τα ευρήματά μας προτείνουν νέους στόχους γονιδιακής θεραπείας. Πιο συγκεκριμένα, αναστολή της δράσης ή απάλειψη των πρωτεϊνών που ανακαλύψαμε όπως η Τοποϊσομεράση 2 ή η Rad17 με φάρμακα ή μικρο-RNAs μπορεί να θανατώσει τα καρκινικά κύτταρα χωρίς να προκαλέσει σημαντικές βλάβες στα φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού μας, άρα με λιγότερες παρενέργειες από ό,τι άλλες μέθοδοι χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούνται στις μέρες μας», αναφέρει ο καθηγητής Δρ Γεώργιος Ζάχος. «Επειδή ο μηχανισμός που ανακαλύψαμε λειτουργεί σε όλα τα κύτταρα του ανθρώπου, μπορεί να αποτελέσει την «αχίλλειο πτέρνα» για τις περισσότερες μορφές καρκίνου στο μέλλον» προσθέτει η μεταδιδακτορική ερευνήτρια Δρ Πετσαλάκη.

Η παραπάνω έρευνα χρηματοδοτήθηκε από την Fondation Santé και το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας (ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ.).

#### **Αναφορά:**

Eleni Petsalaki, Sofia Balafouti, Athina Kyriazi and George Zachos. The abscission checkpoint senses chromatin bridges through Top2α recruitment to DNA knots. *Journal of Cell Biology* 2023, 222 (11), e202303123.

<https://doi.org/10.1083/jcb.202303123>