

L E TOPOISOMERASI COME BERSAGLIO DI FARMACI ANTITUMORALI

Le DNA-topoisomerasi sono la classe di enzimi che ha la funzione di eliminare i "superavvolgimenti" di DNA che si formano in processi cellulari quali la replicazione o la trascrizione. Comprendere nel dettaglio il loro funzionamento, potrebbe consentire di intervenire nelle fasi di riproduzione e moltiplicazione cellulare. Infatti, molti farmaci antitumorali sono stati concepiti per interferire nel meccanismo di rilassamento del DNA operato dalle topoisomerasi, così da bloccare la replicazione cellulare e provocare la morte delle cellule maligne. Tra i farmaci più usati, già dagli anni settanta, ci sono le camptotecine, che hanno come unico "bersaglio" la topoisomerasi di tipo I (Top1) e, soprattutto, alcuni loro derivati, come il topotecano, oggi usato in chemioterapia oncologica con risultati eccellenti su una vasta classe di tumori.

Offerta

Lo studio computazionale di questi processi di natura biologica, costituiti da complesse reti di reazioni chimiche, richiede sistemi di calcolo d'avanguardia e software estremamente specializzati. Per questo il CASPUR offre agli utenti di chimica e biologia computazionale un ambiente di calcolo in cui le più diffuse applicazioni per la simulazione classica e quantistica di questi processi sono installati e configurati per utilizzare al meglio le risorse di calcolo disponibili. Inoltre il Consorzio può contare su uno staff con competenze tecnologiche e scientifiche diversificate ed in grado di affrontare questo tipo di problematiche in collaborazione con ricercatori delle Università ed Enti di Ricerca convenzionati. Il CASPUR è anche all'avanguardia nella produzione di nuovo software per l'analisi di dati prodotti da vari laboratori e per il loro interfacciamento con banche dati di uso pubblico.

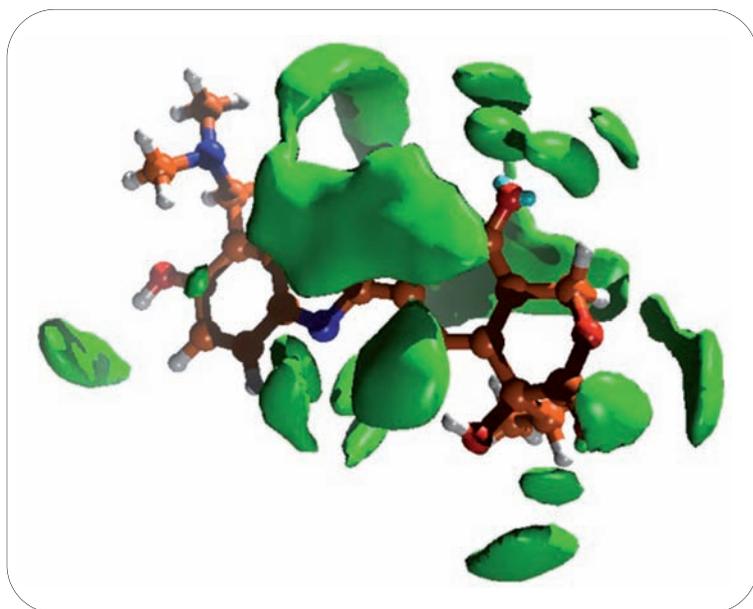


Fig. 1 Distribuzione spaziale delle molecole d'acqua intorno al Topotecano, calcolata da simulazione di Dinamica Molecolare.

Collaborazioni

La comprensione dei possibili meccanismi di azione dell'enzima Top1 richiede innanzitutto un modello chimico di interazione con il DNA, il complesso binario DNA-Top1. I ricercatori dell'Università di Roma Tor Vergata, guidati dal Prof. A. Desideri, ne hanno studiato le strutture chimiche, mostrando come le proprietà di Top1 di legarsi al DNA dipendano, in maniera determinante, dalla relativa orientazione dei loro costituenti.

Quando nel complesso binario entra in gioco il farmaco, prima di tutto bisogna conoscerlo nel suo dettaglio chimico: il Prof. A. Desideri ed il Prof. V. Barone della "Scuola Normale Superiore" di Pisa, hanno studiato, grazie a complessi calcoli quanto-meccanici e

ad accurate misure in laboratorio, la risposta del farmaco alla radiazione ultravioletta e visibile. Una volta disponibili queste informazioni, si può realizzare un modello che le riunisca nel complesso ternario DNA-Top1-farmaco. Questi esperimenti al computer e in laboratorio hanno recentemente prodotto i primi interessanti risultati che mostrano gli effetti dell'inibizione della Top1 per tutta una serie di farmaci della classe delle camptotecine. La pubblicazione

di queste ricerche ha suscitato un ampio interesse da parte di università ed industrie italiane (U. Milano, Sigma-Tau) che hanno portato, di recente, alla formazione di collaborazioni con enti ed industrie estere (Queen's U., Aarhus U., CLCBio), confluite poi in diverse proposte di progetto all'Unione Europea.

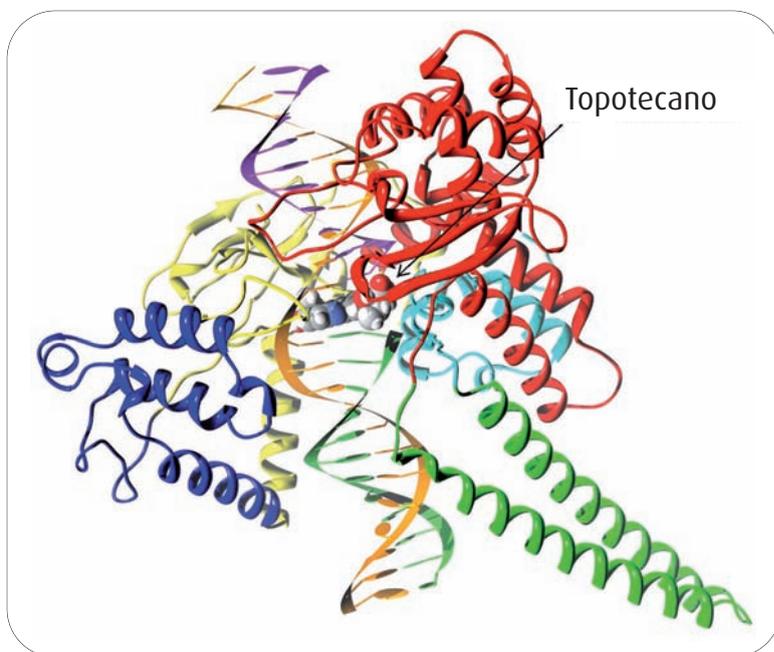


Fig. 2 *Struttura tridimensionale del complesso ternario DNA-Top1-Topotecano. L'enzima Top1 avvolge il DNA e ne taglia uno dei filamenti. Il farmaco antitumorale Topotecano impedisce il risaldamento del filamento interrotto, provocando la morte della cellula maligna.*

Bibliografia essenziale

Sanna, N., *et al.* (2009). UV-vis spectra of the anticancer camptothecin family drugs in aqueous solution: specific spectroscopic signatures unraveled by a combined computational and experimental study. *J. Phys. Chem. B.*, **113**(16), 5369-75.

Fiorani, P., *et al.* (2009). Evidence of the crucial role of the linker domain on the catalytic activity of human topoisomerase I by experimental and simulative characterization of the Lys681Ala mutant. *Nucleic Acids Res.*, **37**, 6849-58.

Chillemi, G., *et al.* (2008). Thr729 in human topoisomerase I modulates anti-cancer drug resistance by altering protein domain communications as suggested by molecular dynamics simulations. *Nucleic Acids Res.*, **36**, 5645-51.

Nico Sanna

Gruppo di Chimica
computazionale e Bioinformatica
del CASPUR
n.sanna@caspur.it

Giovanni Chillemi

Gruppo di Biologia
e Medicina computazionale
del CASPUR
g.chillemi@caspur.it

Costantino Zazza

Gruppo di Chimica
computazionale e Bioinformatica
del CASPUR
c.zazza@caspur.it

Giordano Mancini

Gruppo di Biologia
e Medicina computazionale
del CASPUR e Dipartimento
Produzioni Animali, Università
degli Studi della Tuscia
g.mancini@caspur.it