

Da Teramo al successo Usa: Luca Tottone, finalista del Paola Campese Award

IL RUOLO DEL «DNA SPAZZATURA» NELLE LEUCEMIE PER CAPIRE COME NASCONO I TUMORI DEL SANGUE

Washington DC, 25 novembre 2021 – Come nascono e proliferano i **tumori del sangue**? Perché alcune leucemie sono così aggressive e resistenti alle terapie? Per capirlo bisogna allargare lo spettro di indagine, analizzando anche quello che fino ad una decina di anni fa era definito «Dna spazzatura» e che invece si è scoperto avere un ruolo importante nei meccanismi di regolazione dell'espressione dei nostri geni. Volendo semplificare la genesi di un tumore in un gioco di cellule “cattive” impazzite, che cominciano a trasformarsi in maniera incontrollata, bisogna chiedersi quale siano le **alterazioni che colpiscono la regolazione dei geni antitumorali “guardiani”**, che dovrebbero impedire la proliferazione incontrollata delle cellule.

Per queste indagini **Luca Tottone**, 34enne di Teramo, è finalista del premio “**Paola Campese Award for Research in Hematologic Malignancies**”, promosso dall'**ISSNAF**, l'organizzazione no-profit che riunisce i ricercatori italiani che operano nel Nord America. «Ho cominciato gli studi proprio nella mia città natale, con una laurea triennale in biotecnologie – spiega –. Poi mi sono trasferito a La Sapienza, a Roma: sentivo l'esigenza di un percorso formativo ancora più innovativo, che si avvicinasse all'ambito medico. A Roma ho incontrato la professoressa Isabella Screpanti e ho individuato quel focus di indagini che tuttora è il mio campo: la medicina molecolare in campo oncologico, studiando in particolare le leucemie linfoblastiche acute a cellule T, chiamate in ambito medico T-ALL».

A Roma scatta probabilmente la scintilla decisiva. Gruppo di studio e argomento sono quelli giusti. «Ci siamo piaciuti», sintetizza con efficacia Tottone. «Ho fatto anche il dottorato in medicina molecolare a La Sapienza, mi sono specializzato nell'epigenetica di quel particolare tipo di tumori del sangue. In particolare, mi sono concentrato sullo studio di modificazioni genetiche che colpiscono i sistemi di regolazione genica non fissi, stabili, ma in continuo mutamento». Durante il differenziamento o la trasformazione di una cellula tumorale, infatti, la cellula stessa apre e chiude delle informazioni in maniera dinamica, quando e dove servono. E già si capisce, in questa “dinamicità”, la difficoltà di indagine per fenomeni che non sono standardizzati e ripetitivi, ma si aprono e chiudono a seconda delle esigenze della cellula. «**Fino a dieci anni fa questi studi non si facevano** – precisa Tottone –. Questo tipo di Dna era definito “spazzatura”, perché si pensava non avesse utilità regolazione dei processi della cellula». Tottone si è specializzato nello studio degli enhancer, pezzi di Dna che fungono da zone regolatorie per i geni, in maniera dinamica. «Ho studiato come alterazioni di queste regioni possano portare a disfunzioni geniche importanti». E si è capito che tali alterazioni concorrevano significativamente nell'insorgenza di un tumore o nella sua resistenza. Oltre a questo, in collaborazione con l'Istituto Italiano di

Tecnologia e con il dipartimento di Chimica de La Sapienza. Tottone è inoltre **riuscito a sviluppare (e brevettare) una nuova molecola con capacità antileucemica Notch specifica.**

A 30 anni, poi, è arrivata un'altra svolta: l'incontro con Daniel Herranz, un ricercatore appena uscito dalla Columbia University. Tottone è entrato a far parte del suo team di studi al Rutgers Cancer Institute del New Jersey. «Ho così continuato a lavorare su epigenetica e leucemia. Abbiamo pubblicato a inizio 2021 un lavoro molto complesso, nel quale siamo andati a cercare regione regolatorie di geni che sono guardiani anti-cancro, proteine con capacità rivolte a ridurre la proliferazione cellulare». Mentre tutti studiavano le proteine che promuovono l'insorgenza dei tumori, gli oncogeni, noi siamo invece andati ad indagare perché mal funzionavano le proteine definite protettive, gli oncosoppressori». Si è quindi scoperto che esiste «quello che abbiamo chiamato PE» ovvero un Enhancer dell'oncosoppressore Pten, molto distante dal gene Pten, ma che contribuisce alla sua espressione durante il differenziamento dei linfociti T ed i processi della loro trasformazione maligna. **Uno studio molto avanzato**, fatto in collaborazione con l'ospedale pediatrico St.Jude e col professor Charles Mullighan, luminare del settore, che ha permesso di rivelare mutazioni di PE in pazienti umani affetti da leucemia. Un lavoro che è stato presentato e premiato al FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology).

Maggiori informazioni su www.issnaf.org