

La ricerca all' **IFOM**
Istituto FIRC di Oncologia Molecolare

di Francesca
Noceti



telomeri e senescenza

Fabrizio d'Adda di Fagagna, cervello italiano "in prestito" all'Inghilterra, ha scoperto il segreto di un importante meccanismo coinvolto nell'invecchiamento cellulare. E oggi è tornato in Italia. Destinazione: IFOM, Istituto FIRC di Oncologia Molecolare.

La terza età delle cellule

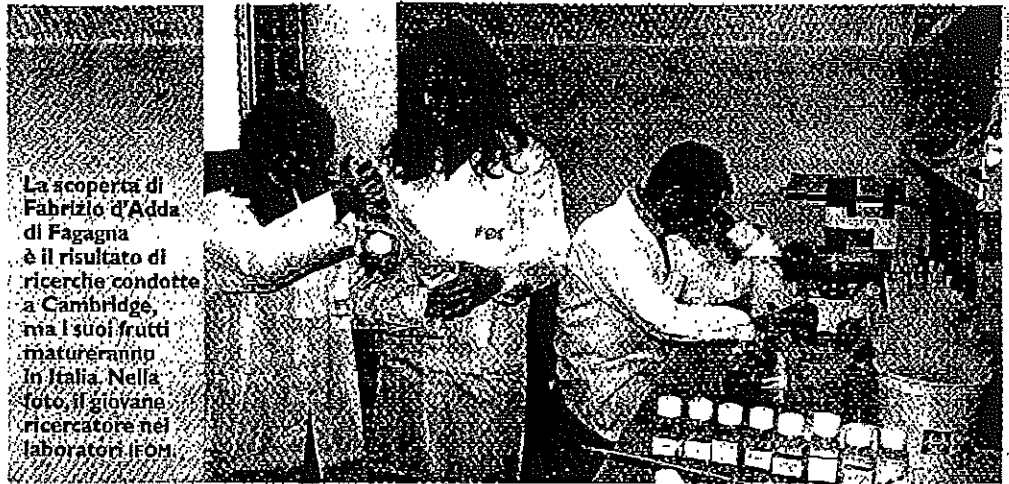
Ha trovato il modo per distinguere inequivocabilmente una cellula giovane da una vecchia. Una scoperta che potrebbe fornire la chiave dell'invecchiamento umano. E contribuire in maniera significativa alla lotta contro il cancro. Fabrizio d'Adda di Fagagna, 37 anni, udinese, era fino a poco tempo fa uno dei tanti "cervelli in fuga", i ricercatori italiani emigrati all'estero in cerca di fortuna scientifica.

Lavorava al Wellcome Trust/Cancer Research UK Institute of Cancer and Developmental Biology dell'Università di Cambridge (Gran Bretagna). Ma pochi mesi fa d'Adda ha invertito la rotta ed è tornato in patria: ora le sue ricerche continueranno a Milano, all'Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM), dove il giovane scienziato dirige la neonata Unità di "Telomeri e senescenza".

La salute di ogni cellula, sia essa giovane o vecchia, è legata al corretto funzionamento di una serie di meccanismi che assicurano l'ingresso all'interno della cellula di sostanze nutrienti e di ossigeno e provvedono contemporaneamente a smaltire i rifiuti. Il "ciclo cellulare", poi, decide quando la cellula è pronta a replicarsi, cioè a dividersi e originare due nuove cellule. E, al momento della replicazione, il DNA della cellula madre si sdoppia affinché le cellule figlie possano ereditare l'intero corredo genetico. Il ciclo cellulare però si ferma quando la cellula diventa vecchia (o, per meglio dire, "senescente"): a quel punto lo sdoppiamento del DNA e il processo di replicazione si interrompono e la cellula, pur mantenendo in funzione i propri meccanismi metabolici, non è più in grado di moltiplicarsi.

Ma come fa la cellula a sapere di aver oltrepassato la "soglia della terza età" e di dover fermare il proprio ciclo di replicazione? In altre parole, cosa distingue una cellula giovane da una senescente? L'unico modo per

La scoperta di Fabrizio d'Adda di Fagnagna è il risultato di ricerche condotte a Cambridge, ma i suoi frutti matureranno in Italia. Nella foto, il giovane ricercatore nel laboratorio IFOM.



Andreas Pavesi/Debellis

distinguerle, fino a questo momento, era metterle in coltura e aspettare giorni o addirittura mesi: se si replicavano erano ancora "giovani", altrimenti erano "vecchie".

C'era però un fenomeno che risultava molto spesso strettamente connesso alla senescenza: l'accorciamento eccessivo delle estremità del DNA, i cosiddetti "telomeri". I telomeri si accorciano a ogni replicazione successiva (dalla cellula originaria alle due prime figlie, da queste alle successive quattro cellule e così via), e a un certo punto diventano "troppo corti". Si trattava dunque di scoprire il meccanismo molecolare che collega il fenomeno "telomero troppo corto" al fenomeno "senescenza".

Un vero e proprio enigma scientifico, del quale proprio d'Adda di Fagnagna ha finalmente trovato la soluzione.

Con una serie di esperimenti condotti su cellule umane, il ricercatore ha scoperto che quando i telomeri sono troppo corti, oppure danneggiati, si attiva un sistema di emergenza specifico, corrispondente alla rottura irreversibile del DNA. «In pratica», spiega d'Adda di Fagnagna, «parte un segnale che dice "Attenzione, il DNA è rotto e

non posso più ripararlo! Interrompere istantaneamente la replicazione". Così, per evitare di propagare il danno genetico alle generazioni successive di cellule, il ciclo si ferma e la cellula entra nella fase di senescenza».

La scoperta di d'Adda, pubblicata sulla prestigiosa rivista scientifica *Nature* (13 novembre 2003), è il risultato della ricerca che il giovane studioso ha condotto a Cambridge. Ma i frutti di questa scoperta matureranno in Italia.

«Una delle conseguenze più interessanti della nostra scoperta», sottolinea il ricercatore, «è che questo segnale d'allarme è facilmente rilevabile in laboratorio, con opportuni marcatori. Poiché le cellule con l'allarme acceso sono molto probabilmente senescenti, potremo identificarle in vivo, senza doverle mettere in coltura. Ora siamo finalmente in grado di cercarle in un essere umano vivente; lo faremo all'IFOM, per capire se e quanto la loro presenza è legata all'invecchiamento generale. Potremo ad esempio capire se le cellule senescenti si accumulano o meno negli anziani».

Un'altra non meno impor-

ante implicazione della scoperta è nel campo della ricerca sui tumori. Il meccanismo appena caratterizzato è una delle forme più importanti di "instabilità genomica", fenomeno che, in numerosi casi già dimostrati, è coinvolto nell'insorgenza del cancro. Il gruppo di ricerca IFOM, guidato da d'Adda di Fagnagna, cercherà proprio di capire qual è il ruolo dell'instabilità genomica "da telomeri corti" nella degenerazione neoplastica.

La "molla" principale che ha spinto Fabrizio d'Adda di Fagnagna, il cui brillante curriculum di ricerca conta pubblicazioni su riviste come *Science*, *Nature Genetics* e *Nature*, a tornare in Italia è la prospettiva professionale. «Sono venuto all'IFOM», precisa lo scienziato, «perché questo è il miglior centro italiano per la ricerca sui tumori: le risorse sono ottime, l'ambiente è stimolante e la scienza che si produce è competitiva a livello internazionale». Ma non solo. Fabrizio d'Adda è un esperto e appassionato rocciatore. E se a Cambridge la prima parete rocciosa è a circa 500 chilometri di distanza, da Milano si raggiungono le Alpi in poco meno di due ore. ■

Il segnale d'allarme è ora rilevabile in laboratorio con opportuni marcatori.

Come fa una cellula a sapere di aver oltrepassato la "soglia della terza età"?