

Scritto da Valerio Timi

Invecchiamento cellulare, dai telomeri alla compromissione del Dna: sviluppi per la ricerca

L'invecchiamento è un processo inscritto nel naturale percorso di vita della cellula: la causa risiede nei telomeri – le estremità dei cromosomi che segnano l'inesorabile trascorrere del tempo e determinano l'invecchiamento cellulare accorciandosi a ogni ciclo di proliferazione delle cellule: "l'ipotesi di studio ha preso il via osservando attentamente le cellule dopo eventi di danneggiamento, quando ci siamo accorti che in alcuni punti del genoma rimanevano accesi i caratteristici allarmi senza che le lesioni venissero riparate", spiega D'Adda di Fagagna, coordinatore del progetto di ricerca internazionale impegnato nello studio di queste regioni terminali dei cromosomi.

La scoperta è di uno studio italiano, condotto da Marzia Fumagalli e Francesca Rossiello sotto la guida di Fabrizio d'Adda di Fagagna – responsabile all'Ifom (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) del programma di ricerca denominato "Telomeri e senescenza" – che disegna la mappa delle regioni più indifese del genoma: le estremità dei cromosomi, i telomeri, i cui danni al Dna sono irreparabili.

La ricerca, che ha visto una stretta collaborazione tra i ricercatori dell'Ifom e studiosi dell'Università Milano-Bicocca e della New Jersey Medical School, è riuscita a dimostrare la vulnerabilità di queste porzioni del patrimonio genetico che ha implicazioni in uno dei processi fisiologici fondamentali, l'invecchiamento.

Si tratterebbe in sostanza di un sistema di auto-protezione che ripara la cellula, ovvero mette insieme o fonde estremità separate del Dna. I telomeri rimangono fuori da questo processo, perché, come spiega l'esperto, "se a essere scambiate per estremità da riunire fossero le parti terminali dei cromosomi, si avrebbe una fusione tra cromosomi anomala, indesiderata dalla cellula, che metterebbe a rischio la stabilità e l'organizzazione dell'intero genoma".

Le cellule, così come tessuti e organismi, invecchiano, ovvero smettono di proliferare e dividersi in continuazione. Le cellule proliferanti "si accorgono" dello scandire del tempo, e a un certo punto smettono di riprodursi, proprio a partire dai telomeri, poiché a ogni ciclo vitale ne perdono un pezzo.

Il fenomeno, del tutto normale, dipende dal meccanismo stesso con cui esse copiano il proprio materiale genetico prima di duplicarsi. Ci sono cellule, però, che non proliferano e non perdono le proprie sequenze telomeriche. Tra queste, i neuroni che specializzandosi nello svolgimento delle proprie funzioni,

hanno smesso di dividersi.

Come fanno queste cellule a capire che invecchiano? La risposta potrebbe emergere proprio dalle implicazioni della scoperta pubblicata oggi su *Nature Cell Biology*. Il trascorrere del tempo, infatti, non accorcia soltanto i telomeri: "dato che le lesioni al Dna vengono riparate ovunque nel genoma tranne che nei telomeri, ci siamo chiesti se questo potesse avere un nesso con l'invecchiamento e abbiamo riscontrato con l'età un accumulo progressivo di danni in queste porzioni cromosomiche in cellule e tessuti, indipendentemente dal loro accorciamento", ha spiegato d'Adda di Fagagna.

La cellula, quindi, leggerebbe il passare del tempo non solo nella lunghezza dei telomeri, ma anche nella loro compromessa integrità, parametro fondamentale in particolare per cellule che hanno smesso di dividersi e che, dunque, non accorciano i propri telomeri, ma comunque invecchiano.

Era noto all'interno della comunità scientifica che la lunghezza dei telomeri fosse un forte fattore predittivo della longevità: la correlazione statisticamente significativa è stata riscontrata nel diamante mandarino (*Taeniopygia guttata*), un piccolo uccello della famiglia degli Estrildidi, nell'ambito di uno studio condotto presso il College of Medical, Veterinary, and Life Sciences dell'Università di Glasgow e del Centre for Ecology and Conservation, College of Life and Environmental Sciences dell'Università di Exeter, nel Regno Unito, e pubblicato sulla rivista *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

Si ritiene che il logoramento dei telomeri, le parti terminali dei cromosomi nelle cellule eucariotiche, possa rivestire un ruolo cruciale nel deterioramento cellulare connesso all'avanzare dell'età. Gli studi in questo senso sono stati ostacolati dall'ampia scala temporale lungo cui occorre seguire gli individui della specie d'interesse, in particolare per quelle ove si riscontra grande variabilità in termini di longevità.

Per colmare questa lacuna, Britt J. Hiedinger e colleghi hanno pensato di misurare la lunghezza dei telomeri in 99 esemplari di diamante mandarino e in diversi momenti della loro vita, dal nido fino alla morte, con una longevità che può variare da meno di uno a nove anni. È stato così possibile riscontrare che la lunghezza dei telomeri misurata a 25 giorni di vita è un forte predittore della longevità individuale.

"Che il Dna si rompa è un evento tutt'altro che raro nella vita della cellula", spiega d'Adda di Fagagna, "al contrario, si potrebbe dire che il materiale genetico è sotto attacco praticamente di continuo. Senza considerare eventi straordinari come l'esposizione a radiazioni o a diversi agenti chimici e fisici in grado di danneggiarlo, le minacce vengono dalle stesse attività vitali della cellula".

Lo stesso meccanismo di auto-protezione vale per il cancro: "le cellule che invecchiano cessano di proliferare, dividersi o duplicarsi, e questo mette un freno alla proliferazione delle cellule cancerogene".

Il cancro è il campo d'indagine principe per gli scienziati che lavorano nei laboratori dell'Ifom, del quale fanno parte le ricercatrici Marzia Fumagalli e Francesca Rossiello: "comprendere appieno i meccanismi precursori del tumore, oppure bloccare l'invecchiamento cellulare modulando i sistemi di segnalazione dei quali stiamo studiando i segreti", conclude d'Adda di Fagagna.