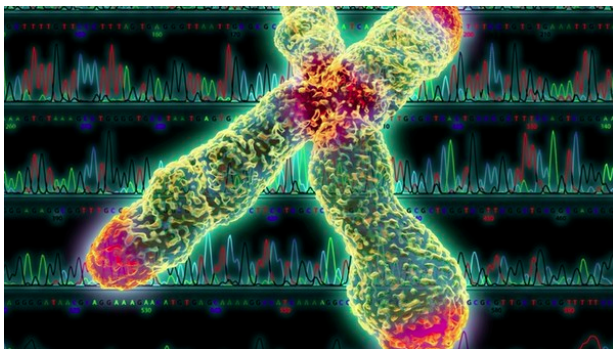


## Invecchiamento, uno stop all'elisir di giovinezza

Impedire che si accorcino i telomeri, le clessidre cellulari che proteggono i nostri cromosomi, non basta. Una scoperta italiana che rende più complessa la lotta contro l'età

19 marzo 2012 di Valentina Arcovio



È impossibile ingannare il tempo, bloccando o anche semplicemente rallentando le lancette dell'orologio. Anche la linea di ricerca sui **telomeri**, le nostre **clessidre cellulari**, che ha fatto guadagnare nel 2009 il Nobel per la Medicina agli scienziati statunitensi Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider e Jack W. Szostak, sembra destinata a scontrarsi contro il muro della nostra mortalità. A mettere la parola fine

alla **scienza dell'immortalità** è uno studio condotto da **Marzia Fumagalli** e **Francesca Rossiello**, guidati da **Fabrizio d'Adda di Fagagna**, responsabile del programma di ricerca Telomeri e senescenza all' Istituto Firc di oncologia molecolare (Ifom) di Milano. Alla ricerca – finanziata anche dall' Embo (Organizzazione europea di biologia molecolare), Telethon, Airc (Associazione italiana per la ricerca sul cancro) e Firc (Fondazione italiana per la ricerca sul cancro) – hanno partecipato anche ricercatori dell' Università Milano-Bicocca e della New Jersey Medical School americana. I risultati sono stati pubblicati sulla rivista *Nature Cell Biology*.

La scoperta dell'importanza dei **telomeri**, le estremità terminali che proteggono i cromosomi, nel processo d' **invecchiamento** ha negli ultimi anni alimentato entusiasticamente l'idea di realizzare un **elisir di eterna giovinezza**. All'inizio si pensava che per ingannare il tempo sarebbe bastato trovare un sistema per evitare l' **accorciamento** di questi pezzetti cromosomici: un sistema che bloccasse l'erosione dei telomeri a ogni ciclo di proliferazione della cellula. Ecco perché diversi gruppi di ricerca stanno lavorando su un particolare enzima, conosciuto come **telomerasi**, attraverso cui sembrava possibile invertire il processo di invecchiamento.

Ora, con questo nuovo studio, sappiamo invece che non è tutto così semplice come può apparire. L' **accorciamento dei telomeri** è solo una piccola parte del problema. La questione è ben più complessa: si tratta di trovare una soluzione alla **rottura** o al **danneggiamento** di queste clessidre cellulari. Cosa che al momento appare impossibile perché, a differenza di tutto il resto del dna, i telomeri non si possono riparare. *“Con l'età - precisa infatti d'Adda di Fagagna - abbiamo riscontrato un accumulo progressivo di danni in queste porzioni cromosomiche in cellule e tessuti, indipendentemente dal loro accorciamento”*. Sono queste **lesioni**, più che l' accorciamento, a far avanzare inesorabilmente il timer della nostra vita.

*“Le cellule **reagiscono** alla presenza di lesioni - spiega il ricercatore - accendendo una serie di allarmi molecolari, proteine che scoprono il dna danneggiato e innescano una cascata di reazioni che porta alla risoluzione del problema. Osservando attentamente le cellule dopo eventi di*

*danneggiamento, però, ci siamo accorti che in alcuni punti del genoma rimanevano accesi i caratteristici allarmi, senza che le lesioni venissero riparate". Proprio come se qualche meccanismo si inceppasse.*

Gli scienziati hanno quindi deciso di andare a fondo e, grazie a tecnologie genomiche d'avanguardia, hanno mappato le aree da cui partono questi *guasti* al sistema d'allarme. *"Abbiamo localizzato le zone incriminate, scoprendo che nelle punte dei cromosomi i danni al dna rimangono irrisolti"* spiegano Fumagalli e Rossiello, autrici degli esperimenti.

È difficile riuscire a pensare a un modo per riparare i telomeri danneggiati: è come rimettere insieme centinaia di pezzetti di un vaso di cristallo rotto. Riparare i telomeri infatti vuol dire mettere assieme o fondere **estremità separate** di dna. *"Se queste estremità – spiega d'Adda di Fagagna - sono parti interne di un cromosoma, allora l'evento di riparo è un bene fondamentale per la sopravvivenza della cellula. Se invece a essere scambiate per estremità da riunire fossero le parti terminali dei cromosomi, si avrebbe una fusione anomala tra cromosomi, che metterebbe a rischio la stabilità e l'organizzazione dell'intero genoma. Proprio perché hanno il compito di proteggere i cromosomi, i telomeri sono stati selezionati dall'evoluzione in modo da non poter essere riparati. Si può dire che l'irreparabilità in caso di danno è il prezzo che pagano per non correre il rischio di fondersi".*

Ma, come ci ha più volte dimostrato la storia della scienza, **mai dire mai**. Mentre infatti gli scienziati dell'Ifo di Milano ci dicono che è impossibile arrestare l'invecchiamento perchè non è possibile riparare i telomeri, un altro gruppo di ricerca sta studiando un modo per prevenire queste lesioni. E i risultati sono promettenti, soprattutto per lo sviluppo di eventuali terapie anticancro. In uno studio pubblicato sulla rivista *Nature Structural and Molecular Biology*, un gruppo di ricercatori del Salk Institute for Biological Studies hanno individuato una particolare proteina, la **TRF-2**, che protegge i **telomeri** e che si dissocia da loro quando si verifica un ritardo o un blocco nella divisione cellulare, esponendolo a danni irreparabili.

Quindi la **caccia all'immortalità** è tutt'altro che chiusa, solo che ci vorrà molto di più che di un sistema per evitare l'accorciamento dei telomeri. Ancora più promettente è la linea di ricerca che tenta di sfruttare questa *debolezza* dei telomeri per sconfiggere il cancro. In uno studio finanziato dall'Airc qualche anno fa, D'Adda di Fagagna ha scoperto che alcune volte la **senescenza** ci protegge dai **tumori**. La logica è intuitiva: se il tumore è una massa di cellule che proliferano all'impazzata, un fenomeno che le fa *invecchiare* e smettere di proliferare ci difenderà dall'insorgenza del tumore. Il meccanismo molecolare era meno ovvio e ha richiesto tre anni di intenso lavoro.

Il risultato, pubblicato sulla rivista *Nature*, ha dimostrato che gli oncogeni, quei **geni mutati** che causano l'inizio del cancro, danneggiano il dna quando si attivano. Le cellule rispondono entrando in senescenza, arrestando perciò il cancro alla sua insorgenza.

Solo quando le cellule riescono a sorpassare il blocco indotto dalla senescenza allora il tumore si sviluppa. La serie degli eventi ricostruita da d'Adda di Fagagna è perciò la seguente: quando si attiva un oncogene, la cellula è avviata a generare un tumore ma la senescenza cellulare la blocca, riconoscendo la presenza di dna danneggiato dalla cellula. Questo previene il tumore. Solo se una ulteriore mutazione impedisce il mantenimento della senescenza cellulare allora il tumore si scatena. La sfida resta aperta. D'Adda di Fagagna è ottimista: *"aver scoperto che le cellule tumorali hanno il dna danneggiato potrebbe avere esposto il loro tallone d'Achille".*