



## **DNA: è nei telomeri l'inevitabilità delle lesioni del tempo**

Uno studio condotto all'IFOM di Milano svela l'esistenza nel patrimonio genetico di regioni completamente indifese. Si tratta dei telomeri, ovvero le estremità dei cromosomi che, accorciandosi a ogni ciclo di proliferazione delle cellule, segnano l'inesorabile passare del tempo e determinano l'invecchiamento cellulare. La scoperta del team di scienziati guidato da Fabrizio d'Adda di Fagagna di IFOM mette in luce ora come questi cronografi cellulari siano irreparabili, indipendentemente dal loro accorciamento. In altre zone del materiale genetico efficienti sistemi di riparazione entrano in azione all'occorrenza, ma qui no. Qui rimangono i segni di possibili danni al DNA che può subire la cellula nel corso della propria vita. Qui si accumulano lesioni durante l'invecchiamento di organismi, tessuti e cellule. Ma se da un lato la senescenza segna il deterioramento di tutta una serie di funzioni vitali dall'altro, a livello cellulare, è anche un meccanismo che messo in atto precocemente può prevenire l'insorgenza dei tumori. Tutti i dettagli della ricerca sono pubblicati oggi online dall'autorevole rivista scientifica Nature Cell Biology. Il DNA è l'unica molecola della cellula che, se danneggiata, non può essere sostituita. Non è così, invece, per altri costituenti cellulari. Se una proteina, per esempio, viene in qualche modo compromessa durante il suo funzionamento, come molto spesso accade, la cellula la degrada e poi ne fa un'altra uguale al suo posto: parte dal DNA, che viene trascritto in RNA, che a sua volta viene tradotto in proteina. Per la "molecola della vita", quella che contiene in sé tutto il progetto delle attività cellulari e il piano di sviluppo dell'organismo, tutto questo non vale. Se, infatti, è il DNA a essere compromesso la cellula non può seguire la stessa procedura d'intervento perché si trova in una situazione in cui è proprio lo stampo di partenza a essere rovinato. Allora l'unica soluzione per assicurare il mantenimento dell'informazione in esso contenuta è ripararlo. Il patrimonio genetico, però, non viene riparato tutto allo stesso modo. La scoperta emerge dallo studio pubblicato oggi dalla rivista Nature Cell Biology, 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 intitolato "Telomeri e senescenza" – che disegna la mappa delle regioni più indifese del genoma: le estremità dei cromosomi, dove i danni al DNA sono irreparabili. La ricerca, condotta in collaborazione con studiosi dell'Università di Milano-Bicocca e della statunitense New Jersey Medical School, dimostra anche che la vulnerabilità di queste porzioni del patrimonio genetico ha implicazioni in uno dei processi fisiologici fondamentali e inesorabili: l'invecchiamento. Le cellule, come i tessuti e gli organismi, invecchiano. Invecchiare per cellule che si dividono in continuazione significa prima di tutto smettere di proliferare. 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. Sono tante nell'organismo: i neuroni, per esempio, che specializzandosi nello svolgimento delle proprie funzioni, hanno smesso di dividersi.

Come fanno queste a capire che invecchiano? La risposta potrebbe emergere proprio dalle implicazioni della scoperta pubblicata oggi su Nature Cell Biology. Con il passare del tempo, infatti, accorciarsi non è l'unica cosa che può accadere ai telomeri «Dato che le lesioni al DNA – afferma lo scienziato – 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». La cellula, quindi, leggerebbe il passare del tempo non solo nella lunghezza dei telomeri, ma anche nella loro compromessa integrità, parametro fondamentale quest'ultimo in particolare per cellule che hanno smesso di dividersi e che, quindi, non accorciano i propri telomeri, ma comunque invecchiano. DNA sotto attacco «Che il DNA si rompa è un evento tutt'altro che raro nella vita della cellula» spiega d'Adda di Fagagna. «Al contrario – continua – 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. Qualche esempio? Respirare significa anche produrre specie reattive dell'ossigeno, i cosiddetti radicali liberi, che possono rompere la doppia elica di DNA. Copiare o decodificare il DNA in proteine comporta un rimaneggiamento continuo della molecola: torsioni, tensioni e altri stress fisici si accumulano su di essa e possono degenerare». Le rotture, quindi, fanno parte dei rischi della vita, ma precisa lo scienziato: «Come il DNA viene ripetutamente danneggiato da eventi fisiologici e non, così viene anche costantemente riparato. Le cellule reagiscono alla presenza di lesioni accendendo una serie di allarmi molecolari, proteine che scoprono il DNA danneggiato e innescano una cascata di reazioni che porta essenzialmente alla risoluzione del problema. Un sistema di protezione formidabile, su cui si basa l'integrità del genoma e il destino normale o tumorale di una cellula. 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». L'impiego di tecnologie genomiche all'avanguardia ha permesso di catturare all'interno dell'intero patrimonio genetico tutte le regioni da cui partivano gli allarmi persistenti e di leggerne la sequenza. «Così abbiamo localizzato le zone incriminate, scoprendo che nelle punte dei cromosomi i danni al DNA rimangono irrisolti» affermano le ricercatrici Marzia Fumagalli e Francesca Rossiello che hanno realizzato presso i laboratori IFOM gran parte degli esperimenti. Se riparare il DNA rotto è tanto importante per la cellula, come mai esistono regioni irreparabili? Perché l'evoluzione non le ha eliminate? È quello che si è chiesto anche il team di scienziati coordinati da d'Adda di Fagagna, che, interpretando i dati, ipotizza: «Riparare, di fatto, consiste nel mettere assieme o fondere estremità separate di DNA. Se queste estremità sono parti interne di un cromosoma separatesi a causa di una rottura, allora l'evento di riparo è un bene fondamentale per la sopravvivenza stessa della cellula. Se, invece, 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. Per questo, le estremità cromosomiche sono elementi di DNA selezionati dall'evoluzione in modo da evitare che cromosomi diversi possano unirsi formando strutture aberranti. I telomeri prevengono gli eventi di fusione inibendo le procedure specifiche che invece sono costantemente attive in tutto il resto del genoma e lo fanno non solo all'estrema punta dei cromosomi, ma per tutta la propria lunghezza. L'irreparabilità in caso di danno, quindi, è il prezzo che pagano per non correre il rischio di fondersi». Invecchiamento delle cellule e cancro: La senescenza

cellulare è collegata anche al cancro. I tumori, si sa, sono malattie provocate dalla crescita forsennata di cellule “impazzite”, fuori controllo, rese frenetiche dall’accumulo di molteplici alterazioni nel proprio materiale genetico. È noto da tempo che fra gli eventi legati alla genesi del cancro ci sono mutazioni che attivano in maniera abnorme gli oncogeni, ovvero quei geni definiti acceleratori della proliferazione cellulare associata alla trasformazione tumorale, capaci tra le altre cose di indurre una gran quantità di danni al DNA che, in un circolo vizioso, mettono via via fuori servizio gran parte dei sistemi cellulari di difesa e controllo. La cellula, come è emerso per la prima volta proprio da uno studio condotto dal team di Fabrizio d’Adda di Fagagna nel 2006, ha un sistema per impedire tutto questo: evocare precocemente la senescenza che bloccando la proliferazione cellulare blocca l’espansione delle cellule impazzite, dove in qualche modo è stato attivato un oncogene. In genere, quando questo fallisce e le cellule riescono a sfuggire al blocco imposto dai meccanismi di senescenza, il destino tumorale diventa inevitabile. «Considerando queste connessioni tra senescenza e cancro – conclude lo scienziato – stiamo proseguendo le ricerche per comprendere se e in che modo i danni irreparabili che si accumulano nei telomeri siano in relazione con l’azione degli oncogeni durante la trasformazione tumorale e durante i tentativi della cellula di contrastarla». Questo lavoro di ricerca è stato realizzato grazie al supporto, fra gli altri, della FIRC (Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), dell’AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), dell’AICR (Association for International Cancer Research), della Comunità Europea, dell’EMBO (European Molecular Biology Organization) e di Telethon. Nature Cell Biology, 18 marzo 2012 – Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation – DOI: 10.1038/ncb2466. – Focus: Il fascino degli estremi: Organismi semplici come i batteri hanno il proprio materiale genetico organizzato in molecole circolari di DNA, ma organismi più complessi, andando dal lievito della birra all’uomo, possiedono cromosomi lineari, frammenti di DNA con un inizio e una fine. L’uomo, per esempio, ne ha 46. Nelle regioni alle estremità dei cromosomi – che derivano il proprio nome “telomeri” dal Greco telos (fine) e meros (parte) – si concentra però, un interesse particolare. Queste zone del genoma, fatte di particolari sequenze di DNA ripetute e non codificante, sono oggetto di attenzione crescente nella comunità scientifica internazionale per le loro peculiari caratteristiche biologiche. Come la singolare modalità con cui nei telomeri la cellula porta a termine la duplicazione del materiale genetico, che nel 2009 è valso il premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia agli scienziati che l’hanno svelato, Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider e Jack W. Szostak. Oggi si sa anche che i telomeri si accorciano ogni volta che una cellula si duplica e che questo segna per essa l’inesorabile passare del tempo. – Fabrizio D’Adda di Fagagna, che da diversi anni studia i telomeri e i processi cellulari a essi correlati, ha contribuito già in passato a chiarire aspetti chiave delle loro funzioni. Nel 2003 è stato pubblicato su Nature un suo studio che messo in luce come l’accorciamento dei telomeri venga considerato dalle cellule come una minaccia per l’integrità del genoma e ciò le porta a intraprendere la via della senescenza, smettendo di proliferare e diventando incapaci di riprodursi. Questo è considerato oggi dagli scienziati il meccanismo principale che regola la proliferazione delle cellule e il loro invecchiamento. La nuova scoperta aggiunge ora elementi determinanti proprio per la comprensione dei meccanismi legati all’invecchiamento cellulare anche in quelle cellule del nostro corpo che non proliferano.