

LA RICERCA | Contro l'invecchiamento

Allungherai la vita se allunghi il Dna alle estremità

C'è un rimedio al danno e alla morte subiti dalle nostre cellule? Le scoperte di Fabrizio d'Adda di Fagagna sui «telomeri» (le parti terminali dei cromosomi), edite sulla rivista «Nature»

di DOMENICO RIBATTI

Le vie che possono portare alla morte cellulare sono distinte e ben riconoscibili: è stato possibile distinguere con precisione gli aspetti e i meccanismi di regolazione della cosiddetta «morte cellulare programmata» o apoptosi da quelli che caratterizzano un evento più rapido, la necrosi. La necrosi può essere indotta da numerosi agenti chimico-fisici, batteriologici e virali, e il danno cellulare è correlato alla natura dell'insulto e alle caratteristiche genetiche della cellula, con la eccezione dei geni che regolano l'espressione di fattori responsabile della suscettibilità o della resistenza all'aggressione. Nel caso dell'apoptosi invece il danno cellulare segue vie precise e mediate da fattori geneticamente determinati che svolgono un ruolo primario.

Il professor Fabrizio d'Adda di Fagagna, che lavora a Milano presso l'Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, conduce da anni ricerche sulle cause dell'invecchiamento. Una delle strategie impiegate per allungare la vita umana prevede la sostituzione ogni dieci anni dei telomeri, che sono stati portati all'attenzione del grande pubblico da quando si è incominciato ad associarli al processo d'invecchiamento.

I telomeri umani, che corrispondono alle regioni terminali dei cromosomi, trovandosi all'estremità del DNA nel nucleo di ciascuna cellula, contengono 250-1500 copie di una sequenza nucleotidica che è stata molto conservata nel corso dell'evoluzione, in quanto tutti i vertebrati posseggono la stessa identica sequenza che sarebbe critica per la sopravvivenza degli organismi.

Le estremità del DNA si accorciano ad ogni divisione cellulare fino a scomparire, favorendo in questo modo l'apoptosi. I

telomeri proteggono i cromosomi dall'accorciamento durante ogni ciclo replicativo del DNA. Le sequenze ripetute che costituiscono i telomeri garantiscono che,

anche se la molecola di DNA si accorcia durante la sua replicazione, questo non comporta la perdita di importanti informazioni genetiche. Inoltre, un enzima specifico, la telomerasi, catalizza la formazione di copie addizionali della sequenza telomerica, compensando in questo modo il graduale accorciamento che si verifica alle due estremità del cromosoma durante la replicazione del DNA. Nell'uomo, alla nascita, i telomeri sono lunghi circa 10.000 paia di basi ed è possibile che siano lunghi a sufficienza per durare tutta la vita, anche in assenza di attività telomerasica.

Il fatto che ogni telomero si accorci ad ogni divisione cellulare e che in presenza della telomerasi, che blocca tale accorciamento, le cellule diventino quasi immortali, ha suggerito che lunghezza del telomero agisca come orologio mitotico responsabile della limitata durata della vita della nostra e delle altre specie. La sostituzione dei telomeri potrebbe allungare la durata della vita da cento fino a duecento anni e oltre.

D'Adda di Fagagna ha potuto dimostrare che una cellula vecchia rispetto ad una più giovane emette una sorta di segnale di allarme che blocca la duplicazione delle cellule quando i telomeri si accorciano oltre un certo limite. Con una serie di esperimenti condotti su cellule umane, il ricercatore ha scoperto che quando i telomeri sono troppo corti si attiva un sistema di allarme cellulare, perché la cellula percepisce i telomeri corti come DNA danneggiato. Dal momento che il DNA è la cosa più preziosa per la cellula, appena percepito il danno, essa arresta la propria proliferazione. Ricercatori coreani hanno potuto sperimentare su di un verme una proteina che provoca l'allungamento dei telomeri e che viene trasmessa per via ereditaria.

Ma la senescenza cellulare non è necessariamente un fenomeno svantaggioso. D'Adda di Fagagna ha recentemente scoperto che le cellule possono andare in senescenza e proteggerci dai tumori. Se il tumore è una massa di cellule che proliferano in forma incontrollata, un fenomeno che le fa «invecchiare» e smettere di proliferare ci difenderà dall'insorgenza del tumore.

I risultati di questo studio sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista «Nature», hanno 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.

I telomeri non sono implicati solo nel controllo della proliferazione cellulare. Molto recentemente è stato dimostrato che i pazienti con malattia coronarica hanno telomeri di lunghezza più corta rispetto ai pazienti con coronarie normali. L'associazione fra telomeri più corti e malattia coronarica è indipendente dai fattori di rischio classici o nuovi, inclusi i marcatori dell'infiammazione.



I segni dell'invecchiamento

