

Una ricerca sui telomeri svela come si può tornare giovani

L'Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti promuove e finanzia ricerche sui telomeri.

I cromosomi degli organismi superiori sono costituiti da una lunga doppia elica di DNA le cui estremità si associano a cappucci proteici formando strutture che prendono il nome di telomeri.

I telomeri “nascondono” le estremità dei cromosomi impedendo alla cellula di riconoscerle come rotture del DNA e di attivare sistemi di controllo che bloccano la divisione cellulare. Inoltre i telomeri proteggono i cromosomi dalla replicazione incompleta. Per ragioni intrinseche al suo meccanismo di duplicazione, il DNA terminale dei cromosomi non viene completamente replicato, provocando un accorciamento delle estremità cromosomiche ad ogni ciclo di replicazione. Per controbilanciare questo fenomeno ai telomeri si associa un enzima, la telomerasi, che aggiunge al DNA terminale dei cromosomi nuovo DNA. In assenza di attività telomerasica, il DNA telomerico delle cellule in attiva proliferazione si accorcia progressivamente; quando la lunghezza dei telomeri scende sotto una soglia critica, la cellula smette di dividersi e acquisisce una serie di caratteristiche che determinano la cosiddetta “senescenza cellulare”. Nella specie umana, e più in generale nei mammiferi, la telomerasi è attiva nelle cellule germinali (quelle destinate alla riproduzione) e nelle cellule staminali, ma non nelle cellule somatiche (che rappresentano la maggior parte delle cellule del nostro corpo). Pertanto i telomeri delle persone anziane sono più corti di quelli dei giovani, mentre i pazienti affetti da malattie genetiche che provocano invecchiamento precoce, come la progeria, hanno telomeri molto corti anche in giovane età.

Nei tumori, che generalmente si originano per trasformazione di cellule somatiche, i telomeri dovrebbero accorciarsi ad ogni ciclo di replicazione del DNA, provocando in tempi relativamente brevi il blocco della crescita e la senescenza delle cellule tumorali. Questo però non accade perché le cellule tumorali riattivano la telomerasi che consente loro una crescita illimitata. Pertanto, da un lato l'attività della telomerasi garantisce la giovinezza della cellula e dall'altro favorisce lo sviluppo dei tumori. E' quindi lecito aspettarsi che riuscendo a controllare il funzionamento della telomerasi, si potrebbe intervenire sia sull'invecchiamento che sulla crescita tumorale. L'importanza delle ricerche sui telomeri ha recentemente avuto il massimo riconoscimento internazionale, con il conferimento del premio Nobel 2009 per la Medicina a Elizabeth Blackburn, Carol Greider e Jack Szostak, i tre ricercatori che hanno scoperto la telomerasi.

Fino a poco tempo fa uno dei problemi aperti era se l'accorciamento dei telomeri e la senescenza ad esso associata fosse un fenomeno irreversibile o se invece potesse essere corretto provocando un riallungamento del telomero. Ha risposto a questa domanda un lavoro del gruppo del Prof. Ronald DePinho dell'Università di Harvard, recentemente pubblicato sulla rivista Nature (Jaskelioff et al., Nature, November 28, 2010). Utilizzando tecniche di ingegneria genetica gli autori di questo lavoro hanno costruito dei topi in cui l'attività della telomerasi poteva essere "spenta" e poi "riaccesa". Usando queste tecniche, l'attività telomerasica è stata inibita per quattro generazioni. I topolini di quarta generazione avevano telomeri molto corti e, anche se giovani, presentavano una serie di sintomi che venivano normalmente osservati solo nei topi molto vecchi, tra cui problemi neurologici, riduzione delle capacità olfattive, atrofia dei testicoli e ridotta fecondità. DePinho e colleghi hanno quindi riattivato la telomerasi in tutte le cellule (somatiche, germinali e staminali) di questi topolini prematuramente invecchiati e, dopo soltanto quattro settimane, hanno osservato un netto ringiovanimento degli animali. I difetti neurologici si sono fortemente ridotti, l'olfatto è migliorato, l'atrofia testicolare è regredita e la fecondità aumentata.

Queste osservazioni, che sono state ampiamente pubblicizzate dai media, hanno destato un grande scalpore perché dimostravano chiaramente che l'invecchiamento può essere combattuto e può regredire quando si interviene sul meccanismo che controlla la lunghezza dei telomeri. Rimangono però aperti alcuni problemi. Il gruppo di DePinho ha esaminato i topi quattro settimane dopo la riattivazione della telomerasi dimostrando che gli animali presentavano chiari segni di ringiovanimento senza però mostrare un aumento nella frequenza di tumori. Ma che cosa succederebbe se la telomerasi venisse mantenuta attiva nelle cellule somatiche per tempi più lunghi di quattro settimane? Si assisterebbe ad un aumento della frequenza di tumori? L'esperimento non è stato ancora fatto, ma possiamo aspettarci che prima o poi la ricerca risolverà il problema del completo controllo della telomerasi, riuscendo ad attivarla in cellule senescenti e a spegnerla nei tumori. Se e quando questo si tradurrà in interventi sull'uomo, e se questi interventi riusciranno a rallentare l'invecchiamento e a debellare tumori, è però più difficile da prevedere. La Ricerca sui telomeri dell'Istituto Pasteur –Fondazione Cenci Bolognetti potrà accelerare il raggiungimento di questo traguardo.

Prof. Maurizio Gatti