

Invecchiamento cellulare: una molecola antisenso per bloccarlo

Individuata per la prima volta da un team di ricercatori dell'IFOM di Milano una classe di molecole antisenso specifiche per bloccare i segnali che portano all'invecchiamento cellulare causato dal deterioramento dei telomeri. Lo studio, pubblicato oggi su *Nature Communications*, getta le basi per intervenire sull'invecchiamento cellulare in alcune patologie telomeriche, che comprendono la cirrosi epatica, fibrosi polmonare, diabete, osteoporosi e artrite o in malattie rare come la progeria, caratterizzata da invecchiamento precoce.

Milano, 27 febbraio 2017

Nei telomeri, le protezioni alle estremità dei cromosomi che prevengono l'erosione del resto del materiale genetico, rimane traccia del tempo che passa. È fisiologico che i telomeri si accorcino progressivamente ogni volta che il DNA della cellula si replica per riprodursi o che si danneggino nel tempo anche in assenza di divisione. L'accorciamento e il danno ai telomeri costituiscono una minaccia alla stabilità del nostro DNA e la cellula reagisce attivando un allarme molecolare che blocca la proliferazione della cellula danneggiata inducendo la sua senescenza, una sorta di invecchiamento cellulare. La cellula senescente perde per sempre la sua capacità di replicarsi e di svolgere efficientemente le sue funzioni, e questo impedisce ai tessuti di rigenerarsi.

Un'olta in una classe di RNA non codificanti del tutto inedita, i DDRNA (DNA Damage Response RNA), il ruolo di guardiani del DNA: sarebbero loro a intervenire ogni volta che si rileva un danno al DNA per far scattare l'allarme a tutela dell'integrità del genoma. Le ricerche sul rapporto tra telomeri, DDRNA e senescenza hanno stimolato altre domande, portando ora con lo studio pubblicato su *Nature Communications* ad una comprensione più avanzata di come avviene la segnalazione all'interno della cellula della presenza di telomeri danneggiati e allo sviluppo di soluzioni per impedirla.

"Abbiamo osservato – spiega d'Adda di Fagagna – che i telomeri, quando sono corti o danneggiati, possono indurre essi stessi la formazione di DDRNA e quindi l'attivazione dell'allarme e la conseguente senescenza della cellula". Quindi la cellula invecchia e va in senescenza a causa dell'allarme molecolare attivato sui telomeri dai DDRNA. Questo può accadere nel processo d'invecchiamento fisiologico o in sindromi in cui i telomeri sono disfunzionali. Come spegnere questi allarmi molecolari, i DDRNA, specificamente sui telomeri, in modo da prevenirne la senescenza? E qui arriva il secondo elemento di novità: lo sviluppo di un approccio e di strumenti per prevenire l'attivazione di tali allarmi specificamente ai telomeri. d'Adda di Fagagna e il suo team hanno sviluppato una nuova batteria di molecole antisenso complementari agli RNA che si formano all'estremità dei cromosomi. "Si tratta di oligonucleotidi che agiscono specificamente sui telomeri inibendo la funzione dei DDRNA telomerici - spiega Francesca Rossiello, ricercatrice del team IFOM e coautrice della pubblicazione - impedendo perciò l'attivazione di quegli allarmi molecolari che condurrebbero inevitabilmente la cellula alla senescenza".

Le molecole antisenso sono oligonucleotidi ormai noti come una classe di farmaci innovativa, che trova la sua forza nella capacità di targettare una sequenza di RNA complementare. Sperimentata sia in vitro in cellule umane e murine sia in vivo in modelli murini, la nuova molecola antisenso è stata costruita in base allo studio dei DDRNA identificati tramite una nuova tecnologia, il Target Enrichment, sviluppato appositamente dal team di IFOM in collaborazione con il Center for Life Science Technologies diretto dall'italiano Piero Carninci all'interno del Riken Institute a Yokohama in Giappone. Il Target Enrichment ha consentito infatti di identificare per la prima volta questi DDRNA telomerici e di decodificare la loro sequenza. "Siamo entusiasti dei risultati ottenuti – afferma Carninci - e certi del potenziale che questo approccio tecnologico offrirà nel futuro per caratterizzare sempre meglio e in contesti sempre diversi la genesi e le funzioni di questi RNA".

La prossima sfida che affronterà il team IFOM di d'Adda di Fagagna sarà di capire come le nuove molecole antisenso possano essere utili per prevenire l'invecchiamento cellulare in patologie associate al danno ai telomeri, come la cirrosi epatica, la fibrosi polmonare, l'aterosclerosi, il diabete, la cataratta, l'osteoporosi e l'artrite o in malattie rare come la progeria caratterizzata da invecchiamento precoce.

Questa ricerca non sarebbe stata possibile senza il contributo, tra gli altri, di un European Research Council advanced grant, della Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, di un Marie Curie Initial Training Network, di SIPOD e dell' Human Frontier Science Program.

Fabrizio d'Adda di Fagagna

Nato a Udine nel 1966, Fabrizio d'Adda di Fagagna dirige dal 2003 in IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) il Gruppo di Ricerca "Risposta al danno al DNA e senescenza cellulare" da lui stesso avviato presso l'Istituto milanese dopo essere rientrato in Italia dopo 7 anni di attività di ricerca in Inghilterra presso il Gurdon Institute di Cambridge. I risultati dei suoi studi – quasi 40 all'attivo - sono stati pubblicati su riviste internazionali prestigiose come Science, Nature Genetics e Nature e sono stati sostenuti da grant prestigiosi come gli europei ERC.

Negli ultimi anni Fabrizio d'Adda di Fagagna ha ottenuto diversi prestigiosi riconoscimenti per i risultati delle sue ricerche, tra cui il premio EACR Young Cancer Researcher Award, promosso dall'European Association for Cancer Research, l'autorevole associazione internazionale per la ricerca sul cancro, e il Premio Sapio per la Ricerca Italiana. Nel 2011 è stato inoltre nominato membro dell'EMBO, figurando tra i pochi scienziati operanti in Italia selezionati dalla prestigiosa Organizzazione Europea per la Biologia Molecolare nella comunità scientifica internazionale. Oltre al gruppo di ricerca di composizione internazionale che dirige in IFOM, dal gennaio 2012 Fabrizio d'Adda di Fagagna è stato nominato Primo Ricercatore dal CNR di Pavia con riconoscimento del valore eccezionale, dove dirige un laboratorio dedicato allo studio del mantenimento della stabilità genomica.

L'ARTICOLO

TESTATA: *Nature Communications*

DATA DI PUBBLICAZIONE: 27 febbraio 2017

TITOLO: DNA damage response inhibition at dysfunctional telomeres by modulation of telomeric DNA damage response RNAs

DOI: 10.1038/NCOMMS13980