



Silenziato l'allarme cellulare dell'invecchiamento, i risultati di uno studio italiano

Descrizione

(Adnkronos) Silenziare l'allarme attivato dai telomeri danneggiati, i cappucci che proteggono le estremità dei cromosomi e che accorciandosi man mano segnano l'età biologica e l'invecchiamento delle cellule. È il nuovo approccio con cui un team dell'Istituto Airc di oncologia molecolare di Milano è riuscito a ripristinare la funzione delle staminali del sangue invecchiate e a potenziare le difese immunitarie. I risultati, ottenuti in modelli animali e su campioni umani e pubblicati su Nature Aging, aprono secondo gli autori prospettive inedite per le malattie rare legate ai telomeri e per il declino del sistema del sangue legato all'invecchiamento.

Con l'allungarsi della vita media cresce il numero di persone che vanno incontro a un progressivo indebolimento del sistema ematopoietico, ovvero il sistema che produce le cellule del sangue, e delle difese immunitarie, spiegano dall'Istituto Airc. Un processo che nell'invecchiamento fisiologico avviene lentamente, ma che in alcune malattie genetiche rare si manifesta in modo precoce e devastante. È il caso delle cosiddette malattie dei telomeri (Telomere Biology Disorders), tra cui la discheratosi congenita: patologie causate da difetti nel mantenimento dei telomeri strutture che come i cappucci di una stringa proteggono le porzioni finali dei cromosomi e salvaguardano l'integrità del Dna e che portano a insufficienza midollare, immunodeficienza e a un aumentato rischio di sviluppare tumori. Ad oggi, l'unica terapia potenzialmente risolutiva è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, che tuttavia non corregge tutte le manifestazioni della malattia. Le malattie dei telomeri rappresentano un modello estremo, accelerato, di ciò che accade nell'invecchiamento fisiologico. E l'invecchiamento, a sua volta, è uno dei principali fattori di rischio per numerose malattie tra cui il cancro afferma Fabrizio Adda di Fagagna, coordinatore del nuovo lavoro, direttore del programma di ricerca IIR "Risposta al danno al Dna e senescenza cellulare" e dirigente di ricerca al Cnr-IgM di Pavia. Ma cosa? di più: i telomeri corti e danneggiati, e l'infiammazione cronica che ne deriva, sono essi stessi promotori dell'instabilità del genoma, la condizione che favorisce la comparsa e la progressione dei tumori. Capire i meccanismi che collegano il danno telomerico alla perdita di funzione del sistema del sangue significa quindi aprire una finestra su processi biologici fondamentali, con implicazioni che vanno anche oltre le malattie rare.

Al centro dello studio c'è un meccanismo preciso: quando i telomeri si accorciano o si danneggiano a causa di difetti genetici o di stress cellulare, le cellule li riconoscono come una lesione al loro patrimonio genetico e attivano un segnale di allarme noto come risposta al danno del Dna telomerico (telomeric Dna Damage Response, tDdr), descrive una nota IfoM. Questo allarme ha conseguenze a cascata: spinge le cellule verso la senescenza, una condizione in cui smettono di dividersi e cominciano a rilasciare segnali infiammatori nell'ambiente circostante, innescando uno stato infiammatorio cronico che favorisce il deterioramento dei tessuti. Fino ad oggi, non disponendo di strumenti capaci di spegnere selettivamente questo allarme, non era mai stato possibile dimostrarne il contributo diretto alla malattia, né esplorarlo come bersaglio terapeutico. L'elemento innovativo dello studio sta proprio nella strategia: anziché tentare di riparare o allungare i telomeri, un obiettivo complesso e ancora lontano dalla clinica, i ricercatori hanno scelto di intervenire sull'allarme stesso. Per farlo, hanno sviluppato e utilizzato oligonucleotidi antisenso telomerici (tAso), molecole inibitorie progettate per bloccare selettivamente il segnale prodotto dai telomeri erosi, senza interferire con le normali funzioni cellulari. Il trattamento è stato testato in vivo in un modello murino di invecchiamento accelerato che riproduce le caratteristiche delle malattie telomeriche, e successivamente in animali invecchiati naturalmente.

Il momento più entusiasmante racconta Alessia Opezzo, prima autrice dello studio e ricercatrice IfoM, il cui lavoro è stato sostenuto anche da una borsa di studio Airc. È arrivato quando abbiamo osservato che, dopo il trattamento, le cellule staminali del sangue, quelle che nell'invecchiamento e nelle malattie telomeriche perdono progressivamente la capacità di funzionare, recuperavano la capacità di produrre nuove cellule del sangue e di sostenere il sistema immunitario in modo più efficace. Questo ci ha dimostrato chiaramente che il tDdr non è solo una conseguenza del danno, ma un meccanismo causale su cui è possibile intervenire per cambiare il corso della malattia. Abbiamo integrato competenze molto diverse: biologia dei telomeri, biologia delle cellule staminali, immunologia, istopatologia, modelli animali e questa lettura a più livelli è stata essenziale per dimostrare gli effetti del trattamento in modo completo e convincente.

I risultati osservativi confermano l'efficacia dell'approccio: nei tessuti ematopoietici, cioè gli organi in cui avviene la produzione delle cellule del sangue quali il midollo osseo e la milza, i modelli animali trattati mostravano una marcata riduzione dei segni di danno al Dna e di senescenza cellulare, insieme a un miglioramento della composizione e della funzionalità delle cellule del sangue. riporta IfoM. Le cellule staminali risultavano più efficienti nel generare nuove cellule e nel sostenere la produzione ematica. Significativo anche il risultato nei test immunitari: gli animali trattati rispondevano meglio a una vaccinazione rispetto ai controlli non trattati: un segnale concreto di un sistema immunitario più giovane e reattivo. Di rilevanza clinica anche il risultato di simile efficacia nelle cellule staminali del sangue di individui sani anziani.

Lo studio è stato reso possibile grazie al sostegno di Fondazione Telethon, del Consiglio europeo della ricerca (Erc), del Centro nazionale per lo sviluppo di terapie geniche e farmaci con tecnologia a Rna e di Age-It, entrambi parte del Pnrr. Determinante si legge nella nota è stata la collaborazione con Claudio Tripodo e il suo team per le analisi istopatologiche (lo studio dei tessuti al microscopio per valutare i segni di danno e di recupero), con Raffaella Di Micco per le analisi dei campioni umani e con Alfredo Nicosia per la sintesi e l'utilizzo del vaccino nei test funzionali. Questo studio conclude Adda di Fagagna dimostra che è possibile intervenire su un meccanismo molecolare specifico per migliorare la funzione del sistema del sangue e delle difese immunitarie nelle malattie rare e nell'invecchiamento fisiologico. Un sistema immunitario indebolito

non solo espone a infezioni, ma riduce anche la sorveglianza dell'organismo contro le cellule tumorali: rafforzarlo ha quindi un valore che va ben oltre la singola patologia. Il prossimo passo Ã¨ dimostrare che questo approccio possa essere trasferito all'uomo: i presupposti scientifici ci sono, e la direzione Ã¨ chiara•.

â??

salute/medicina

webinfo@adnkronos.com (Web Info)

Categoria

1. Comunicati

Tag

1. Ultimora

Data di creazione

Luglio 1, 2026

Autore

redazione

default watermark