



**scienza attiva<sup>®</sup>**

**Cellule staminali e invecchiamento**

**Ilaria Zanardi**

**IBF CNR Genova**

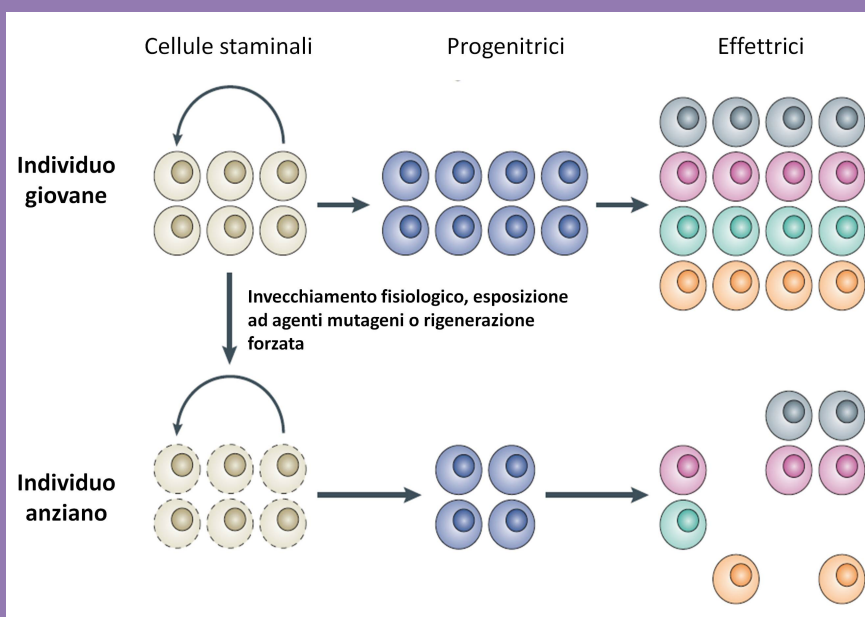
## Cellule staminali e invecchiamento

di Ilaria Zanardi @ IBF-CNR Genova

La popolazione del mondo sta invecchiando rapidamente. Entro il 2050, la percentuale della popolazione mondiale sopra i 60 anni raddoppierà fino ad arrivare al 22%. E' previsto che il numero di persone con più di 60 anni crescerà fino ad arrivare a 2 miliardi nel 2050.

Sappiamo bene cosa succede ad un corpo quando invecchia: i tessuti diventano meno elastici, le ossa più fragili, le ferite più lente a rimarginarsi, i vasi sanguigni si induriscono, la memoria si affievolisce così come la vista e l'udito. Come se questo ancora non bastasse, si può anche osservare un generale declino dell'efficienza del sistema immunitario che rende l'organismo più esposto ad infezioni e forme tumorali.

Tutti i fenomeni legati all'invecchiamento sono in qualche modo imputabili all'invecchiamento delle cellule staminali somatiche. La capacità di resistere allo scorrere del tempo è determinata in un organismo dall'abilità delle sue cellule staminali di rimpiazzare le cellule o i tessuti danneggiati. Possiamo quindi affermare che un individuo è vecchio quanto sono vecchie le sue cellule staminali, ma non sappiamo ancora come l'invecchiamento delle cellule staminali influenzi la durata della vita di un mammifero.



La quantità di cellule staminali e cellule in grado di autorigenerarsi (freccia curva) non diminuisce necessariamente con l'età, ma la funzione di produrre cellule progenitrici e diversi tipi di cellule effettrici invece è strettamente legata all'invecchiamento. L'invecchiamento delle cellule staminali può essere causato, in alcuni sistemi, dall'accumulo di danni al DNA ereditabile che può innescare l'attivazione di sistemi di soppressione tumorale nel momento in cui le cellule staminali iniziano una divisione asimmetrica.

Le cellule staminali somatiche devono cambiare le loro proprietà nel corso della vita per adeguarsi ai cambiamenti della crescita e alla richiesta di rigenerazione dei vari tessuti. Durante lo sviluppo fetale, esse si dividono rapidamente per supportare una crescita velocissima che rallenta e cessa subito dopo l'adolescenza. A questo punto la maggior parte delle cellule staminali diventa quiescente, dividendosi ad intermittenza per mantenere l'equilibrio tissutale. Questo rallentamento della proliferazione protegge la cellula da tutti quei danni che si possono verificare durante la replicazione del DNA e la mitosi ed inoltre, essendo meno attive a livello metabolico, le cellule sono esposte a minori concentrazioni di alcuni prodotti secondari del metabolismo che sono potenzialmente pericolosi come, per esempio, i radicali liberi. Con la capacità di autorinnovarsi, però, aumenta il rischio: le lesioni genetiche che non vengono riparate nelle cellule staminali passano alla generazione cellulare successiva e si accumulano con il passare del tempo. Per ovviare a questa possibilità, le cellule staminali possiedono una serie di meccanismi enzimatici di rafforzamento che hanno lo scopo di mantenere l'integrità genomica.

L' **apoptosi** è una forma di morte cellulare programmata condotta in modo ordinato e regolato; richiede consumo di energia e generalmente porta a un vantaggio durante il ciclo vitale dell'organismo.

Quando però una mutazione sfugge al controllo di questi meccanismi "normali" le cellule staminali hanno ancora due armi per sconfiggerla prima che si sviluppi una forma tumorale: la senescenza e l'apoptosi.

### **La senescenza cellulare: l'invecchiamento parte dalle cellule**

La senescenza è una forma di arresto della crescita specializzata che può essere indotta da vari stimoli come, ad esempio, la perdita dei telomeri, esposizione a radicali liberi, alcune forme di danno del DNA e attivazione di geni oncosoppressori.

Durante il processo di senescenza le cellule staminali cominciano a "difendere il fortino" aumentando l'espressione dei fattori di soppressione tumorale, processo che può ridurre le capacità rigenerative di questa specie cellulare o addirittura arrivare a bloccarle.

Nello specifico esistono delle molecole con funzione di soppressione del tumore, come la proteina p53, che esercitano degli effetti “invecchianti” quando sono attivate in cellule staminali specifiche di un certo tessuto.

La proteina **p53** è definita “guardiana del genoma” ed è un fattore di trascrizione in grado di innescare i processi di attivazione della riparazione del DNA danneggiato, di blocco del ciclo cellulare e può dare inizio all’apoptosi. Si chiama p53 in virtù della sua massa molecolare di 53 kDa.

Quindi è proprio vero che le cellule staminali invecchiano? Un rallentamento della funzione replicativa è osservabile in molti tessuti nei mammiferi e svariati effetti dell’invecchiamento sono visibili già a partire dal sangue: diminuzione delle difese immunitarie, anemia e riduzione della funzionalità del midollo osseo. Una scoperta sorprendente è stata fatta studiando le cellule staminali dei roditori: l’attività delle cellule staminali ematopoietiche cala sensibilmente con l’età, ma questo non è correlato specificamente con la riduzione della popolazione cellulare. Nei topi, per esempio, il numero di cellule staminali ematopoietiche può aumentare con l’età. Nei roditori è osservabile un declino nella proliferazione delle cellule staminali neurali associato ad un aumento delle malattie neurodegenerative di tipo Parkinsoniano e ad un indebolimento delle capacità olfattive. L’ingrigimento del pelo è invece attribuibile ad un rallentamento della rigenerazione dei melanociti. La capacità di replicarsi delle cellule che producono insulina nelle isole di Langerhans dura tutta la vita. Questa costante rigenerazione ci protegge dallo sviluppo di una forma di diabete associato all’invecchiamento, il diabete mellito di tipo 2.

## Ma cos'è che fa invecchiare le cellule?

Sono stati suggeriti numerosi meccanismi per spiegare l'invecchiamento cellulare, ma è piuttosto chiaro che il danneggiamento del DNA scatena l'attivazione di meccanismi, come la senescenza, che limitano la funzione delle cellule staminali con l'aumento dell'età. Danni al DNA comportano un logoramento delle cellule staminali. L'accumulo di danni alle macromolecole cellulari (proteine, DNA, RNA) potrebbe essere la causa del logoramento cellulare durante l'invecchiamento. Il DNA è continuamente soggetto a mutazioni spontanee o provocate da agenti esterni e, nonostante la sua sensazionale capacità di riparazione, un DNA danneggiato può sfuggire al controllo e accumularsi nel tempo.

Prove a conferma del fatto che i danni del DNA attenuano la funzione delle cellule staminali sono state fornite da studi su cellule staminali ematopoietiche di topo. Usando una linea di topi con deficit nel funzionamento dei sistemi di riparazione del DNA o nel metabolismo telomerico, è stato dimostrato un grave e prematuro declino della funzione rigenerativa delle cellule staminali emopoietiche. Questo modello di invecchiamento può portare le cellule staminali a diversi possibili destini: trasformazione, senescenza, apoptosi o malfunzionamento. Col progredire di questo processo, cellule staminali indebolite o disfunzionali non riescono più a soddisfare il bisogno di rigenerazione di un determinato organo e l'equilibrio tissutale viene meno. Allo stesso modo, se diverse lesioni del DNA si accumulano in una cellula staminale che si rigenera, la generazione successiva di cellule staminali recanti queste lesioni può condurre allo sviluppo di un tumore.

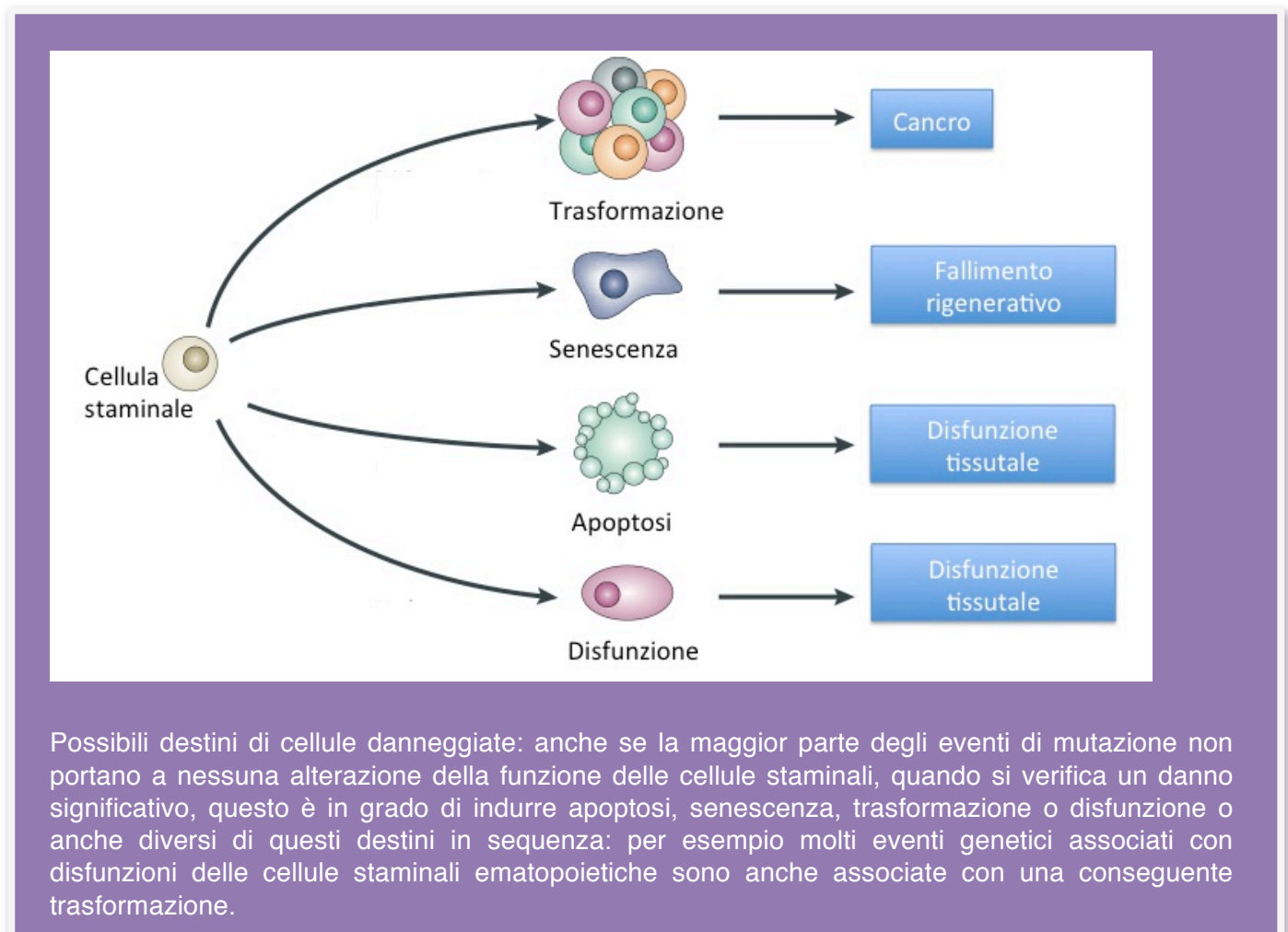
Si può speculare che cancro e invecchiamento siano dei traguardi inevitabili e correlati nei casi di accumulo di danni al DNA in quei tipi cellulari in grado di autorigenerarsi.

Il **telomero** è la parte terminale di un cromosoma ed è composto da sequenze ripetute di DNA. La sua funzione è quella di proteggere le terminazioni dei cromosomi, consentire la divisione cellulare, proteggere dall'invecchiamento e dal cancro. Il telomero impedisce la degradazione progressiva dei cromosomi con rischio di perdita di informazione genetica.

La **senescenza** è una forma di arresto della crescita specializzata che può essere indotta da vari stimoli come, ad esempio, perdita dei telomeri, esposizione a radicali liberi, alcune forme di danno del DNA e attivazione di geni oncosoppressori.

## In cosa consiste l'accorciamento dei telomeri e come influenza l'invecchiamento delle cellule staminali?

Il telomero è la parte finale del cromosoma ed è composto da DNA altamente ripetuto. Durante la duplicazione dei cromosomi è possibile che avvenga una perdita di informazioni, poiché l'enzima che replica il DNA, la DNA polimerasi, non arriva a replicare il cromosoma fino alla sua terminazione. Quindi le zone altamente ripetute dei telomeri hanno la funzione di "salvare" zone più interne ed importanti del cromosoma dall'essere perdute dopo ogni replicazione. Questo però è possibile grazie all'azione di un altro enzima, la telomerasi, che continua ad aggiungere pezzi di DNA non codificante ai telomeri per far sì che non si consumino troppo. Nell'uomo l'azione della telomerasi è particolarmente intensa nelle cellule germinali, nelle cellule staminali somatiche o progenitrici e nei linfociti proliferanti. E' stato ipotizzato che una disfunzione della telomerasi contribuisca all'invecchiamento delle cellule staminali umane: è possibile che un telomero "consumato" possa venire riconosciuto dalla cellula come un danno al DNA e quindi induca l'attivazione di un potente meccanismo di soppressione tumorale.



L'invecchiamento è quindi il risultato di un equilibrio tra le capacità delle cellule staminali di autorigenerarsi e l'azione di controllo esercitata da molteplici meccanismi che impediscono la propagazione di materiale genetico danneggiato. Tali meccanismi sono attivi in tutti i tipi cellulari , ma la loro azione è particolarmente intensa proprio nelle cellule staminali.

La morte di una cellula staminale è la condanna finale di un tessuto senescente perchè esaurisce la capacità del tessuto stesso di rinnovarsi.

Una più precisa comprensione di questi processi è però necessaria prima che queste conoscenze possano essere tradotte in terapie e trattamenti anti-invecchiamento.

**Per il momento i consigli più prudenti che ci danno i medici in questo senso sono non fumare, mantenere una dieta equilibrata e tenere in esercizio le nostre funzionalità psico-fisiche.**

## **Bibliografia**

World Health Organization <http://www.who.int/ageing/en/>

Sharpless NE, DePinho RA. **How stem cells age and why this makes us grow old** Nat Rev Mol Cell Biol. 2007 Sep;8(9):703-13.

GK Alderton **Ageing: Getting old and cancer: hand-in-hand?** Nat Rev Mol Cell Biol. 2007 Sep;8(9)

Evans M. **Discovering pluripotency: 30 years of mouse embryonic stem cells** Nat Rev Mol Cell Biol. 2011 Sep 23;12(10):680-6. doi: 10.1038/nrm3190.