

Titia de Lange

Contributo del Prof. Alessandro Quattrone

*Professore ordinario del Dipartimento CIBIO (Università di Trento)
e membro del Consiglio di Amministrazione della Fondazione Pezcoller*

Il lavoro scientifico di Titia de Lange si è concentrato su un tema di assoluta importanza perfettamente al crocevia fra biologia e oncologia, la cosiddetta protezione dei telomeri.

Per capire di cosa si tratta, dobbiamo partire da due fatti di base: il primo è che il Dna mantiene l'informazione necessaria alla costruzione delle cellule e degli organismi, e il secondo che esso si presenta entro le cellule come un sottile filamento. Mentre negli esseri più semplici (batteri, virus) questo filamento è unico e quasi sempre circolare, a mano a mano che la complessità dell'organismo aumenta, aumenta anche la dimensione del Dna, finché a un certo punto esso per avere una duplicazione efficiente comincia a presentarsi sotto forma di filamenti distinti, lineari, che si chiamano cromosomi. Il nostro Dna, ad esempio, ha 46 di questi singoli filamenti lineari.

Quando nell'evoluzione si compie questo salto dal circolare al lineare nasce un grosso problema. Nelle cellule, fino dai batteri, si sono evoluti dei sofisticati sensori di rottura del Dna, e questi sensori funzionano perché ne "leggono" le estremità che si producono con la rottura. Ma le estremità rotte sono identiche alle estremità normali dei singoli filamenti. Come fare allora a distinguerle? Nasce per questo il complesso di proteine chiamate "**shelterin**" (da "shelter", riparo), che Titia de Lange ha studiato in modo sistematico ed estremamente efficace. Il complesso è un macchinario sofisticato che si associa alle estremità dei cromosomi, chiamate **telomeri** da una parola greca, e riesce a sopprimere il segnale che altrimenti attiverebbe ben sei tipi di sensori diversi della rottura del Dna.

A questo meccanismo di salvaguardia dai tumori se ne aggiunge un altro, fondamentale. Le cellule contengono al loro interno una *bomba a orologeria* che è centrale per impedire la formazione di tumori: a ogni duplicazione le estremità dei filamenti, i telomeri, si accorciano di un poco, fino a che sono talmente corti che non sono più mascherabili dal complesso "shelterin", e allora *sembrano* un danno al Dna: a questo punto la cellula muore. Qualunque tumore che voglia insediarsi e crescere ha bisogno di un numero di duplicazioni molto maggiore di quello consentito dalla bomba telomerica, e allora ogni tipo di tumore, senza alcuna eccezione, deve trovare il modo di *inattivare il timer di innesco della bomba*. Esistono almeno due modi importanti per farlo, e tutti coinvolgono il sistema studiato da Titia de Lange. Si può immaginare quindi quanto questo meccanismo di protezione dei telomeri possa ispirare lo sviluppo di nuovi farmaci.

E' sempre al crocevia fra biologia e oncologia che risiedono le maggiori speranze di soluzioni davvero innovative nella cura dei tumori, e quanto raggiunto da Titia de Lange può dirsi uno dei migliori esempi di questo tipo di lavoro.

13/02/2024