

Topo P16-3MR

Il coinvolgimento della senescenza cellulare nell'invecchiamento e nelle patologie età associate, nonché il loro potenziale per lo sviluppo di nuovi farmaci per le condizioni degenerative e croniche dell'età, è ormai una realtà scientifica ben documentata. Tuttavia, si è anche ben compreso che modulare la senescenza cellulare è un obiettivo estremamente complesso e non privo di rischi. Per questo motivo è necessario un'intensiva fase pre-clinica che consenta di approfondire e chiarire i meccanismi e gli effetti della modulazione di tale fenomeno sull'organismo.

Il topo p16-3MR è stato ingegnerizzato proprio a tal fine, in quanto consente di identificare, isolare, and rimuovere selettivamente le cellule senescenti. Il modello si caratterizza per esprimere una proteina di fusione, denominata reporter trimodale (3MR), in risposta all'attivazione del promotore p16^{INK4a} (caratteristico della senescenza). La proteina 3MR comprende:

- 1) Il dominio funzionale della Renilla luciferase (LUC), che consente di visualizzare le cellule senescenti nel topo vivo senza necessità di sacrificare l'animale
 - 2) La proteina fluorescente rossa (mRFP), che consente di isolare attraverso tecniche di sorting le cellule senescenti (generalmente al fine di caratterizzarle o studiarne le componenti secretorie)
 - 3) La timidina chinasi troncata dell'herpes simplex virus 1 (HSV-TK) che consente l'uccisione selettiva delle cellule senescenti mediante trattamento con ganciclovir (GCV) (Ray et al., 2004). Infatti, l'HSV-TK (espressa solo nelle cellule senescenti a seguito dell'attivazione del promotore p16^{INK4a}) converte il GCV in un composto tossico per la cellula.
- Tutti i topi transgenici sono indistinguibili come comportamento e fenotipo da un topo normale, ma tutti contengono il gene reporter che però viene espresso solo quando si attiva il promotore p16^{INK4a}.
 - Questo modello complesso è stato ideato per comprendere il ruolo della senescenza cellulare nell'invecchiamento e nelle patologie età associate e per studiare gli effetti di terapie di rimozione e delle cellule senescenti. Tale modello consente inoltre di verificare gli effetti di farmaci e nutrienti che possono agire sulle componenti secretorie delle cellule senescenti (SASP). L'importanza del SASP è dovuta al suo coinvolgimento nella rigenerazione dei tessuti e nella fisiopatologia dei tumori, delle patologie cardiovascolari e dei processi neurodegenerativi, nonché di una moltitudine di condizioni croniche dell'invecchiamento (e.g. sarcopenia e obesità).
 - Riferimento bibliografico: Marco D. et All: An Essential Role for Senescent Cells in Optimal Wound Healing through Secretion of PDGF-AA Dev Cell. 2014 December 22; 31(6): 722-733.([sottolink 29-Articolo](#))