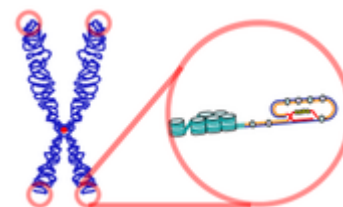


TELOMERI E TELOMERASI

Come è noto, il ciclo cellulare si arresta quando la cellula diventa vecchia: a quel punto lo sdoppiamento del DNA e il processo di replicazione si interrompono e la cellula, pur mantenendo in funzione i propri meccanismi metabolici, non è più in grado di moltiplicarsi. Questo può essere un bene od un male. È un male se la cellula che si ferma è una cellula sana che perciò diventa incapace di sostituire altre cellule: questo si pensa essere una delle cause dell'invecchiamento. Ma può anche essere un bene, se la cellula che si ferma presenta delle mutazioni al DNA, perchè arrestandosi previene l'insorgenza del cancro. Ma come fa la cellula a sapere di aver oltrepassato la "soglia della terza età" e di dover fermare il proprio ciclo di replicazione? La risposta è nei **"telomeri"**, le regioni terminali dei



cromosomi contenenti DNA altamente ripetuto, che non codifica per alcun prodotto proteico (nell'uomo, la sequenza ripetuta nei telomeri è composta di sei nucleotidi *TTAGGG*, ripetuti per una lunghezza che va da 3000 a 20000 paia di basi). I telomeri si accorciano a ogni replicazione successiva (dalla cellula originaria alle due prime figlie, da



queste alle successive quattro cellule e così via), e a un certo punto diventano "troppo corti", segnalando alla cellula che essa deve uscire dal ciclo cellulare. In sostanza i telomeri agirebbero come una sorta di *orologio biologico*, legato cioè ad un numero massimo di mitosi (e di replicazioni del DNA), al termine del quale la cellula sarebbe troppo vecchia per essere mantenuta in vita e prenderebbe la via della *morte cellulare programmata*. La scoperta dei telomeri è valso il **Premio**

Nobel 2009 per la Medicina a **Elizabeth Blackburn, Carol Greider** e **Jack Szostak**, di nazionalità americana.

La presenza dei telomeri ha un ruolo determinante nell'evitare la perdita di informazioni durante la duplicazione dei cromosomi. La DNA polimerasi, infatti, non è in grado di replicare il cromosoma fino alla sua terminazione; se non ci fossero i telomeri, che quindi vengono accorciati ad ogni replicazione, la replicazione del DNA comporterebbe in ogni occasione una significativa perdita di informazione genetica.

I telomeri sono allungati dall'enzima **telomerasi**, che nell'uomo (così come nella maggior parte degli organismi multicellulari) è attivo in condizioni fisiologiche solo nelle cellule della linea germinale (ovuli e spermatozoi): ciò significa che negli altri tipi di cellule (definite somatiche) ad ogni replicazione, i telomeri umani si accorciano di un certo numero di paia di basi. Fanno eccezione le *cellule staminali*, che mantengono la corretta lunghezza dei telomeri attraverso la presenza di telomerasi attive in modo da garantire un efficace ricambio cellulare.

Esistono teorie che associano il continuo accorciarsi dei telomeri con l'invecchiamento delle cellule e con la prevenzione del cancro. Infatti, Se i telomeri si accorciano, le cellule invecchiano più rapidamente. Al contrario, se la lunghezza dei telomeri è mantenuta, la cellula avrebbe la vita eterna, e questo potrebbe anche essere problematico. Ciò accade nel caso in cellule tumorali, come è

dimostrato dal fatto che in molte forme di cancro le cellule mantengono permanentemente attivo l'enzima telomerasi, impedendo alle cellule di accorciare i telomeri, e quindi di degradarsi progressivamente fino a morire.

Il meccanismo molecolare attraverso cui i telomeri troppo corti possono portare alla morte cellulare sembra essere legato alla perdita del loro corretto ripiegamento naturale (evento legato ad una loro dimensione troppo ristretta). Secondo alcune teorie comunemente accettate, la cellula è infatti in grado di riconoscere questo diverso ripiegamento come danno al DNA, avviando la *morte cellulare programmata* sulla base dell'attività di molecole come p53.

Numerosi sostenitori delle tecnologie per l'allungamento della durata della vita hanno da tempo focalizzato la loro attenzione sul ruolo dei telomeri e sulle possibilità di allungarli. Ciò sarebbe in linea di principio possibile attraverso l'induzione delle telomerasi temporaneamente o permanentemente. Uno studio condotto sul verme *Caenorhabditis elegans* indica che effettivamente l'estensione dei telomeri può *allungare* la vita. Sono infatti stati realizzati due gruppi di vermi, aventi come unica differenza la lunghezza dei telomeri. Il verme con i telomeri più lunghi ha mostrato, in media, una aspettativa di vita superiore del 20% a quello con telomeri non modificati. La telomerasi è quindi un fattore chiave per la vita eterna? Pare proprio di no. Questo enzima costituisce un'arma a doppio taglio in quanto il prezzo da pagare per l'immortalità sembra essere il cancro. Attivando la telomerasi, le cellule cancerose umane divengono immortali. Piuttosto, numerose ricerche puntano ad inibire l'enzima telomerasi per determinare la morte cellulare programmata nelle cellule tumorali.



Fonti:

Wikipedia (<http://it.wikipedia.org/wiki/Telomero>)

Sito IFOM (http://www.ifom-firc.it/fddf_senescenza.php)