



## medicina e fisiologia

### PROTEGGERE I CROMOSOMI: TELOMERI E TELOMERASI

di Giorgio Dieci\*

**L**e scoperte riconosciute nel 2009 con il premio Nobel per la medicina e la fisiologia prendono origine da studi biologici di base di organismi che, a uno sguardo superficiale, appaiono irrilevanti per la medicina e la salute umana: il protozoo *Tetrahymena thermophila* e il lievito di birra, *Saccharomyces cerevisiae*. Ma, come molto spesso è accaduto nella storia recente e ricchissima della biologia, scoperte rivelatesi in seguito di fondamentale importanza per la medicina sono nate dall'intelligenza e dalla curiosità di scienziati che hanno avuto la possibilità di approfondire gli aspetti molecolari fondamentali degli esseri viventi.

Il genoma (ovvero l'insieme delle informazioni genetiche) di moltissimi esseri viventi, incluso l'uomo, è rappresentato in ogni cellula da diverse macromolecole lineari di DNA a doppio filamento, i cromosomi. Ogni cromosoma lineare presenta due estremità, dette telomeri, che svolgono un ruolo importante per il mantenimento e la stabilità dell'intero cromosoma. A ogni divisione cellulare, ognuno dei cromosomi deve essere replicato in modo esatto, affinché le due cellule figlie ricevano un identico corredo genetico. Ora, il meccanismo di replicazione del DNA da parte degli enzimi preposti, le DNA polimerasi, presenta un grave limite: la porzione terminale di uno dei due filamenti di DNA non può essere copiata, il che dovrebbe portare a un leggero accorciamento dei cromosomi a ogni ciclo di divisione cellulare, con conseguenze a lungo termine molto dannose per le cellule e l'organismo. Questo accorciamento, tuttavia, non avviene. Perché?

I vincitori del premio Nobel di quest'anno, Elizabeth Blackburn, Carol Greider e Jack Szostak, hanno fornito una risposta chiara a questa importante domanda.

Essi hanno svelato le caratteristiche del DNA telomerico, e hanno scoperto e isolato un enzima, denominato telomerasi, il quale è responsabile del mantenimento dei telomeri e quindi di una corretta lunghezza dei cromosomi.



\*Professore Associato di Biochimica all'Università degli Studi di Parma.

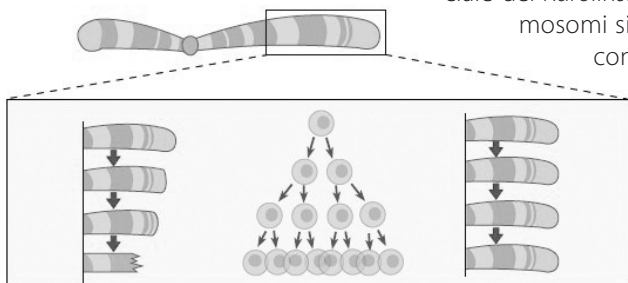
Elizabeth H. Blackburn, statunitense, nata nel 1948 a Hobart, Tasmania, Australia, lavora alla *University of California* San Francisco, CA, USA



Jack W. Szostak, statunitense, nato nel 1952 a Londra, United Kingdom, lavora alla *Harvard Medical School*; *Massachusetts General Hospital* Boston, MA, USA e al *Howard Hughes Medical Institute*

Carol W. Greider, statunitense, nata nel 1961, lavora alla *Johns Hopkins University School of Medicine* di Baltimore, MD, USA

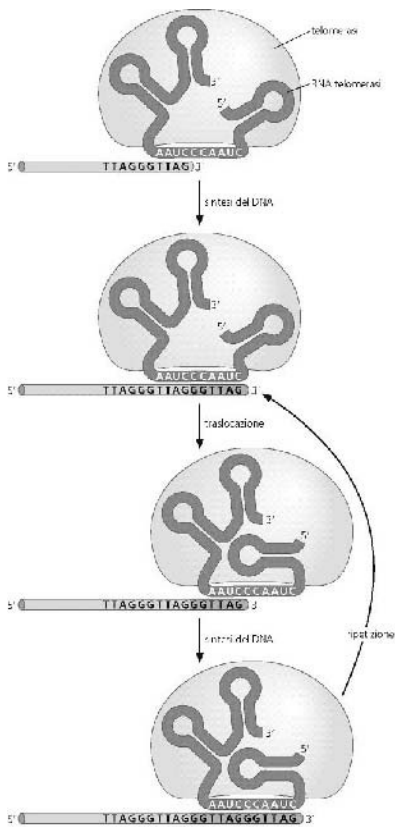
Come si vede nell'immagine a lato, tratta dal comunicato stampa ufficiale del *Karolinska Institute*, in assenza di telomerasi, i cromosomi si accorciano a ogni divisione cellulare, con conseguente loro danneggiamento.



© "The Nobel Committee  
for Physiology or Medicine 2009 Illustration:  
Annika Röhl

Il DNA telomerico ha la peculiarità di essere mantenuto in una forma a singolo filamento, ed è costituito da una semplice sequenza ripetuta che varia da una specie all'altra. La telomerasi è un enzima straordinario, in quanto è costituito da diverse subunità proteiche associate a una molecola di RNA.

Come si vede nello schema riportato, l'RNA della telomerasi funziona proprio come stampo endogeno per la sintesi delle ripetizioni telomeriche alle estremità dei cromosomi, sintesi che avviene a opera della subunità proteica della telomerasi denominata TERT (*telomerase reverse transcriptase*).



Qual è la rilevanza di queste scoperte per la medicina? Da un lato, l'accorciamento dei telomeri contribuisce in misura importante, anche se in maniera complessa e ancora in larga parte da esplorare, all'invecchiamento cellulare e degli organismi. Per esempio, il DNA telomerico isolato da una persona giovane è tendenzialmente più lungo di quello isolato da una persona più anziana. D'altro canto, la capacità di moltiplicarsi indefinitamente tipica delle cellule cancerose (così come l'alta attività proliferativa delle cellule staminali) è in parte dovuta a livelli elevati di attività telomerasica, necessaria per la preservazione dei telomeri.

Questa scoperta ha aperto la strada a nuove possibili terapie per il cancro, basate sull'utilizzo di inibitori della telomerasi come chemioterapici. Difetti della telomerasi sono anche alla base di importanti malattie ereditarie.

La prima e più studiata «malattia telomerica» è la discheratosi congenita, una malattia rara le cui complicazioni letali più comuni sono insufficienza del midollo osseo, fibrosi polmonare e cancro. Ma lo spettro delle malattie legate ai telomeri si sta rivelando molto vasto e complesso, ed è oggetto di intensi studi.

Un aspetto che vale la pena di sottolineare, riguardo agli studi biologici premiati quest'anno con il Nobel, è che ancora una volta una attività di ricerca rigorosamente orientata alle grandi questioni di base ha aggiunto una nuova dimensione alla nostra comprensione della cellula, e ha aperto così la strada a nuove applicazioni di enorme importanza per l'uomo. ❖