

Els telòmers:

Alguna cosa més que l'extrem.



Curs: 2n BAT-"A"

Any: 2014-2015

Data d'entrega: 3 de Novembre del 2014



Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.

Voldria mostrar el meu agraïment a les persones que m'han ajudat en l'elaboració d'aquest projecte.

En primer lloc, al meu tutor per la seva dedicació en temps i orientacions.

Així mateix, agrair les notes de suport i, fins i tot, bibliogràfiques facilitades per:

- Elizabeth Blackburn , Premi Nobel de Medicina del 2009.
- Jack Szostak, Premi Nobel de Medicina del 2009.
- Thomas Cech, Premi Nobel de Química del 1989.

Finalment, també voldria agrair a la meva família pel suport que he rebut d'ells en tot moment.

«Con cada división celular, nuestros telómeros se acortan, el ADN va acumulando mutaciones y el estrés oxidativo producto de nuestro metabolismo envenena nuestras células. Nuestros somas celulares mueren incluso antes de nacer, pero ello es fundamental para conformar la estructura de nuestro cuerpo humano tal y como lo conocemos.

Alicia pasaba de la vigilia al sueño, una vez más, y la voz de su mentor resonaba dentro de ella. «A medida que se producen esas divisiones, se van acortando los telómeros en el extremo de los cromosomas, hasta alcanzar un tamaño crítico en el que se activa la muerte de la célula; una especie de suicidio celular programado que llaman apoptosis. Este proceso, que se puede desencadenar por muchos otros motivos, sirve por ejemplo para eliminar tejidos o células que no son necesarios.

Cuando la célula obvia las órdenes de suicidio y continúa dividiéndose de forma incontrolada se generan los tumores.»

«El Sueño de Alicia», Eduard Punset

Índex del contingut

0. Resum	Pàg.5
1. Introducció	Pàg.8
2. Els cromosomes	
2.1. Què són?	Pàg.9
2.2. Estructura	Pàg.10
3. Els àcids nucleics. La molècula d'ADN	
3.1. Els àcids nucleics	Pàg.12
3.1.1. Nucleòsids i nucleòtids	Pàg.12
3.2. La molècula d'ADN	
3.2.1. Història	Pàg.13
3.2.2. Què és?	Pàg.13
3.2.3. Estructura	Pàg.14
3.2.4. Procés de duplicació de l'ADN	Pàg.16
4. La divisió cel·lular	
4.1. La mitosi	Pàg.18
4.2. La meiosi	Pàg.20
4.3. Importància de la meiosi en criteris d'evolució	Pàg.21
5. Els telòmers	
5.1. Història	Pàg.22
5.2. Què són?	Pàg.24
5.3. Estructura	Pàg.25
6. La telomerasa	
6.1. Què és?	Pàg.27
6.2. Parts de què consta la telomerasa humana	Pàg.27
6.3. Com actua la telomerasa	Pàg.29
7. Hipòtesi : la longitud telomèrica està relacionada amb la longevitat	
7.1. Models en individus eucariotes	
7.1.1. Saccharomyces cervisiae	Pàg.31
7.1.2. Caenorhabditis elegans	Pàg.32
7.1.3. Models en ratolins	Pàg.33
7.2. Estudis en humans:	Pàg.34
7.3. Conclusió	Pàg.35

8. Hipòtesi 2: la deficiència de telòmers i/o el seu mal manteniment relacionats amb l'aparició de malalties	
8.1. La disqueratosi congènita	Pàg.38
8.2. Eскурçament de telòmers, envelliment cel·lular i malalties cardiovasculars degut a un estrès oxidatiu	Pàg.39
8.3. El càncer	Pàg.42
8.4. Conclusions	Pàg.43
9. Determinació	Pàg.44
10. Conclusió.	Pàg.46
10.1. Opinió personal	Pàg. 48
11. Fonts emprades	
11.1. Bibliografia	Pàg. 49
11.2. Articles	Pàg. 49
11.3. Webgrafia	Pàg.50

Annexos

0. RESUM

En l'actualitat, hi ha moltes qüestions sobre el nostre propi ésser que encara no tenen una resposta que expliqui el perquè són d'aquesta manera i/o el perquè es produeixen. S'estan desenvolupant diversos experiments per tal d'arribar a unes conclusions sòlides, i, entre aquests, n'hi ha un cert nombre que es dedica a la investigació de l'estructura i funció dels telòmers.

Dins d'aquest projecte, m'agradaria dirigir l'atenció cap a aquest nombre de científics i les seves investigacions, tractant d'averiguar les principals funcions dels telòmers i la seva importància a nivell genètic.

Al present treball intento donar una visió, el més exhaustiva possible, de l'estat actual de la ciència amb respecte als telòmers, i la seva implicació a nivell fisiològic. Aquestes estructures es troben als extrems dels cromosomes, i semblen protegir el material genètic.

Avui dia, també comença a semblar plausible que a més d'aquesta funció, segurament, tenen una implicació sobre la longevitat i sobre la predisposició a patir certes malalties.

Tanmateix, d'entre el conjunt d'avenços que han tingut lloc en aquesta branca de la ciència, ha aparegut un nou element implicat en el funcionament telomèric, es tracta de l'enzim telomerasa. Llavors, intentaré comentar quina funció té aquesta molècula i la seva possible futura importància en tractaments pioners no llunyans.

Òbviament, no tot està suficientment estudiat i provat, i per tant intentaré explicar allò que semblen provar les evidències científiques.

Paraules clau:

Telòmer, telomerasa, cromosoma, àcid nucleic, mitosi, meiosi, transcriptasa, longevitat, disqueratosi congènita, envelliment, estrès, càncer, malaltia cardiovascular, hibridació.

-RESUMEN

En la actualidad, hay muchas preguntas relacionadas con nuestro propio ser que aún no tienen una respuesta acerca de porqué se producen así, o simplemente porqué suceden. Se están llevando a cabo varios experimentos con el fin de obtener unas conclusiones sólidas. Y, algunos, vuelcan sus esfuerzos en la investigación de la estructura y función de los telómeros.

En este proyecto, quisiera dirigir mi atención hacia estos científicos y sus investigaciones, con el fin de intentar averiguar las principales funciones de los telómeros y su importancia a nivel genético.

Así pues, este estudio trata de ofrecer una visión, lo más exhaustiva posible, del estado actual de la ciencia en relación con los telómeros, y su implicación a nivel fisiológico. Estas estructuras se encuentran en los extremos de los cromosomas, y parece que protegen el material genético.

Hoy en día, empieza a parecer plausible el hecho de que, en paralelo con esta función, puedan tener una implicación en la longevidad y la predisposición a padecer determinadas enfermedades.

Sin embargo, a la luz de todos los avances que se han producido en este campo de la ciencia, ha aparecido un nuevo elemento vinculado con el funcionamiento telomérico: se trata del enzima telomerasa. Por consiguiente, intentaré comentar el cometido de esta molécula y su posible futura importancia en tratamientos pioneros no muy lejanos.

Obviamente, no todo está suficientemente estudiado y demostrado. Por consiguiente, pretendo explicar aquello que parece probado científicamente.

Palabras clave:

Telómero, telomerasa, cromosoma, ácido nucleico, mitosis, meiosis, transcriptasa, longevidad, disqueratosis congénita, envejecimiento, estrés, cáncer, enfermedad cardiovascular, hibridación.

- ABSTRACT

Nowadays, there are many questions related to our own being which have not yet been answered. In this way, we don't know why some processes happen the way they do or quite simply, why such things happen. Many experiments are being carried out in order to achieve sound conclusions, among which a few are committed to the investigation of the structure and function of telomeres.

In this essay, I would like to draw my attention to these scientists and their research, in order to find out about the major functions of telomeres together with their importance at the genetic level.

Hence, this study tries to give an exhaustive overview of the current state of science regarding telomeres and their involvement at the physiological level. These structures are found on the ends of all chromosomes, and they appear to protect the genetic material.

At present, it seems plausible to state that, apart from this role, they may also be involved in longevity and the risk of suffering from certain diseases.

However, among all the progress that has been made in this field of science, a new element linked to telomere activity has appeared: the enzyme telomerase.

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.

Consequently, I shall try to comment on the function of this molecule and its importance in pioneering treatments in the near future.

Obviously, not all of this has been studied or tested. Therefore, I shall try to explain what scientific evidences support.

Key words:

Telomere, telomerase, chromosome, nucleic acid, mitosis, meiosis, transcriptase, longevity, dyskeratosis congenita, ageing, stress, cancer, cardiovascular diseases, hybridisation.

1. Introducció

Aquest treball, en un primer moment, no anava dirigit cap a aquest camí. Abans d'iniciar-lo, creia que el tema perfecte seria parlar d'alguna malaltia important o freqüent en la societat, amb la qual jo estès vinculada d'alguna manera (a través d'algun familiar, d'algun conegut, etc.). Dins d'aquesta situació, crec que el treball que més m'hagués agradat fer hagués estat un relacionat amb l'estudi de la leucèmia.

Però al final, les coses no han acabat sent així. Totes les intencions, els projectes i les il·lusions que tenia en aquell moment de fer aquell treball, se'n van anar a passeig. I tot va ser degut a un fet que, a primer cop d'ull, pot semblar incoherent, irrellevant o inclús còmic: la realització d'un treball de ciències per al món contemporani.

En aquell moment, vaig haver de parlar, entre d'altres coses, de la molècula d'ADN, del seu empaquetament en els cromosomes i de les innovacions tecnològiques en els processos de modificació de la informació genètica. Va ser llavors quan, en veure la paraula telòmers, em vaig començar a plantejar qüestions sobre aquests, les quals no m'havien creuat mai per la ment: a què ens referim exactament quan parlem dels telòmers? Són importants per a l'organisme? Quina funció realitzen dins d'aquest?...

Cada cop tenia més curiositat per saber sobre aquestes estructures, i, per saciar una mica aquella sensació, em vaig posar a buscar.

Així va ser com, finalment, vaig arribar a la conclusió que volia parlar dels telòmers en el meu treball de recerca.

Les principals preguntes que m'agradaria, per tant, poder contestar en aquest treball serien, en primer lloc, què són exactament els telòmers, l'estructura que presenten i les seves funcions principals. En segon lloc, també voldria tractar en deteniment la telomerasa, que és l'enzim estrella en els extrems cromosòmics per excel·lència. I, finalment, també voldria exposar algunes de les teories que s'han proposat al llarg d'aquests últims anys i que relacionen els telòmers amb diversos processos biològics dels organismes, com, per exemple, amb l'embelliment.

Tot i això, el concepte de telòmers i tots els experiments relacionat amb aquests no han tingut l'oportunitat, encara, de ser massivament conegut. En part, penso que aquest fet es degut a què els descobriments més rellevants d'aquestes estructures s'estan realitzant en aquests moments.

En conseqüència, la possibilitat d'obtenir informació en català o castellà referent a aquest tema ha estat gairebé impossible. Ha estat per això que m'he vist forçada a buscar els continguts en fonts escrites amb una altra llengua: en anglès. També he tractat de posar-me en contacte amb professionals d'aquest àmbit.

2. Els cromosomes

2.1. Què són?

Els cromosomes (Figura 1, annexos pàg.54) són unes estructures que s'encarreguen de transportar llargs fragments de material genètic (ADN). Es troben en l'interior del nucli de les cèl·lules, i tan sols són visibles durant el procés de divisió cel·lular (especialment durant la metafase, que és quan la cromatina està més condensada).

Quan la divisió cel·lular no s'està produint, el material genètic es troba dispers pel nucli de la cèl·lula en forma de cromatina, que és una substància químicament formada per filaments de material genètic en diferents graus de condensació, i que a més està unit a algunes proteïnes del grup de les histones. Gràcies a aquest fet, podem distingir diversos tipus de cromatines: la eucromatina i la heterocromatina. La seva principal diferència rau, d'una banda, en la presència de major o menor proporció de les diferents bases que formen els àcids nucleics i, de l'altra, en el grau de condensació durant el cicle cel·lular.

Així, la heterocromatina està formada per seqüències altament repetitives i quan l'observem al microscopi apareix molt condensada. No presenta activitat transcripcional, és a dir, els gens localitzats en aquestes zones són inactius i, per tant, no es transcriuen. Tot i això, pot funcionar en el control d'activitats metabòliques, la transcripció i la divisió cel·lular. A la vegada, destacar que es tenyeix amb la màxima intensitat durant la interfase, que es localitza sobre tot a la perifèria del nucli i que se'n distingeixen dues tipologies: constitutiva i facultativa.

Per altra banda, la eucromatina depèn de l'estat fisiològic o del moment del desenvolupament, i és el material cromosòmic actiu a la expressió genètica durant la divisió cel·lular. Es tenyeix més intensament durant la mitosi, moment en el qual es condensa en forma de hèlix. Durant la divisió cel·lular sofreix un cicle continu de condensació i de dispersió. És en la que realment se està transcrivint el material genètic, o sigui, es passa d'ADN a ARNm.

Per tant, els cromosomes apareixen durant la divisió com conseqüència de la condensació de la eucromatina. Solen tenir una forma allargada, com un bastó. El nombre de cromosomes és constant en totes les cèl·lules d'un individu, de la mateixa manera que és constant en tots els individus d'una espècie. Entre espècies diferents, però, el seu nombre varia.

Si es dona el cas en què un individu pertanyent a una certa espècie no comparteix el mateix nombre de cromosomes que la resta, voldrà dir que ha sofert una mutació cromosòmica. Això, generalment, pot acabar provocant molts problemes (sols cal pensar, per exemple, en la trisomia del cromosoma 21 que dona lloc a la síndrome de Down).

El conjunt de característiques dels cromosomes de les cèl·lules dels individus d'una espècie (nombre, forma, mida, etc.) formen el cariotip – el qual sol ser estudiat durant la metafase cel·lular-. En aquest, també s'ha d'incloure la caracterització del bandejat de cada cromosoma, que consisteix en l'alternança de zones fosques i zones clares que apareixen en un cromosoma quan aquest ha estat tenyit amb colorants bàsics. Aquesta diferència de zones pot identificar diversos aspectes que poden ser d'interès, tot depenent del tipus de bandejat que s'utilitza.

El bandejat (Figura 2, annexos pàg.54) és específic en els cromosomes d'individus d'una espècie, i es pot comparar amb els d'espècies properes per tal de establir relacions evolutives. També gràcies a aquest es poden detectar i estudiar certes anomalies cromosòmiques dels individus d'una espècie.

Pel que fa al cariotip humà (Figura 3, annexos pàg.55), aquest està compost per 46 cromosomes.

2.2. Estructura

Un cromosoma està format per una molècula d'ADN. Aquesta s'enrotlla sobre una sèrie de cossos de proteïnes histones, formant així unes esferes anomenades nucleosomes. La combinació formada per la molècula d'ADN i les proteïnes histones s'anomena cromatina.

Aquesta cromatina s'enrotlla en una fibra de 300Å (10^{-10} metres) d'amplària aproximadament – tot i que es creu que poden presentar una certa irregularitat pel que fa als Àngstroms que puguin ocupar-. A més a més, també s'enrotlla sobre sí mateixa, condensant-se en una fibra solta. Hi ha parts, però, que en determinats moments s'han de desenrotllar per tal de que la informació que contenen aquests fragments d'ADN es pugui transcriure.

L'empaquetament és més dens durant la divisió cel·lular, fet que produeix unes estructures visibles que es reparteixen igual en totes les cèl·lules filles. En una cromàtide germana podem trobar uns 250.000.000 parells de bases d'ADN.

A nivell morfològic, un cromosoma està format per dues cromàtides germanes, i cada una d'aquestes correspon a un mateix filament d'ADN duplicat - sempre que es tracti d'un cromosoma d'una cèl·lula diploide, ja que, si parléssim d'una cèl·lula haploide, el cromosoma només estaria format per una cromàtide-.

Les principals parts de cada cromàtide (Figura 4, annexos pàg.55) són les següents:

- Un centròmer o construcció primària: és el punt d'unió entre les dues cromàtides germanes. Segons la localització del centròmer, els cromosomes es poden dividir en:

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.

- *Metacèntrics*: el centròmer es troba en posició central i els dos braços tenen la mateixa longitud.
- *Submetacèntrics*: el centròmer no està en posició central i els braços presenten una longitud lleugerament diferent.
- *Acrocèntrics*: el centròmer es troba clarament desplaçat cap a un extrem i amb un dels braços molt més llarg que l'altre.
- *Telocèntrics*: el centròmer es troba molt a prop dels telòmers.
- Braços: són les prolongacions que sorgeixen del centròmer. No tenen per què presentar la mateixa llargada. Aquests braços també són el fragment d'ADN en sí.
- Telòmers: són els extrems dels braços del cromosoma. No codifiquen cap seqüència del fragment d'ADN, sinó que formen un STOP per senyalar el final d'aquest.

Hi ha cops on els telòmers poden ser localitzats molt fàcilment gràcies a una construcció anomenada construcció secundària o satèl·lits.

3. Els àcids nucleics. La molècula d'ADN

3.1. Els àcids nucleics

Tal i com acabem de veure a l'apartat precedent, els cromosomes contenen el material genètic responsable de transmissió de caràcters a la descendència. Anem a tractar d'explicar què és i com s'organitza aquest material genètic i, per tant, els àcids nucleics.

Un àcid nucleic és un polinucleòtid de desoxiribosa o de ribosa implicat en l'emmagatzematge, la transferència o l'expressió de la informació genètica dels éssers vius i dels virus. Tenen caràcter àcid, tal i com indica el seu nom.

Estan formats per carboni, hidrogen, oxigen, nitrogen i fòsfor i, químicament, es defineix com a una cadena llarga i no ramificada formada per unes subunitats anomenades nucleòtids.

3.1.1. Nucleòsids i nucleòtids

Els nucleòtids (Figura 5, annexos pàg.56) són les subunitats que constitueixen els àcids nucleics que, al seu temps, estan formats per tres components:

- Una pentosa. Aquesta pot ser de dos tipus: de ribosa (és la que es troba en els nucleòtids de l'àcid ribonucleic o ARN) o de desoxiribosa (és la que es troba en els nucleòtids de l'àcid desoxiribonucleic o ADN. El seu nom fa referència al grup -OH que falta al segon carboni per tal que es formi una pentosa de ribosa).
- Àcid fosfòric (H₃PO₄). Es troba en els nucleòtids en forma de ió fosfat.
- Base nitrogenada heterocíclica. Segons la seva estructura poden ser de dos tipus: púriques – si deriven de la purina- , que són l'adenina i la guanina, o pirimidiques –si deriven de la pirimidina- , i són la timina, la citosina i l'uracil.

És una substància rica en nitrogen i amb propietats alcalines.

Quan es produeix la unió entre una ribosa o una desoxiribosa amb una base nitrogenada es forma un nucleòsid (Figura 6, annexos pàg.56). L'enllaç que ho uneix és un enllaç N-glicosídic, i es durà a terme entre el carboni 1^o de la pentosa i el nitrogen 1^o de la base nitrogenada si aquesta és pirimidínica. Si és una base púrica, l'enllaç es durà a terme al nitrogen 9^o de la base nitrogenada.

Per tal de què es formi un nucleòtid, s'ha d'unir un nucleòsid amb una molècula d'àcid fosfòric. L'enllaç és dut a terme entre la molècula d'H₃PO₄ i el carboni 5^o de la pentosa.

Gràcies a aquest grup fosfat, els nucleòtids tenen caràcter àcid.

3.2. La molècula d'ADN

3.2.1. Història

Va ser aïllat per primer cop per Friedrich Miescher (Figura 7, annexos pàg.57), un biòleg/metge suís que treballava a la Universitat de Tübingen (Tübingen, Alemanya). Al 1868 va començar una sèrie d'investigacions i, al 1869, va arribar a aïllar aquesta molècula mentre estudiava els leucòcits del pus.

Al 1944, els científics Avery, McLeod i McCarthy (Figura 8, annexos pàg.57) demostren que la informació genètica es troba a l'ADN.

Posteriorment al 1950, Erwin Chargaff va determinar que, en un fragment d'ADN, les quantitats d'adenina i timina com les de citosina i guanina són les mateixes. Això posteriorment va ser especificat, ja que es va demostrar que aquests càlculs només es compleixen quan parlem d'un ADN de doble cadena. Actualment també és conegut amb el nom de regles de Chargaff ($A+G/T+C=1$).

Entre el 1950 i el 1953, els científics Rosalind Franklin i Maurice Wilkins van poder establir, gràcies als seus estudis previs de difraccions de rajos X, les dimensions bàsiques de la molècula d'ADN. Gràcies a aquests experiments es va poder determinar que:

- La molècula d'ADN té una estructura fibril·lar de 20Å de diàmetre.
- Cada parell de nucleòtids està separat del següent parell per una distància de 3,4Å, i cada volta d'hèlix està formada per 10 parells de bases. Això implica que hi hagi una longitud de 34Å per cada volta d'hèlix.

Gràcies a aquests últims descobriments, al 1953, Watson i Crick, dos científics nord-americans, proposen un model tridimensional per a l'estructura de l'ADN. Aquest model explicava moltes coses de les propietats físiques i químiques de l'àcid, i, a més a més, va ser gràcies a aquest model que es va poder proposar un mecanisme mitjançant el qual el material hereditari es pogués duplicar amb precisió. És el model que tenim actualment de representar l'ADN.

3.2.2. Què és?

L'ADN (àcid desoxiribonucleic) és definit com una macromolècula del grup dels àcids nucleics que resideix en el nucli de les cèl·lules dels organismes i que conté tota la seva informació genètica, és a dir, que és capaç de coordinar la biosíntesi de tots els components cel·lulars de l'organisme (Figura 9, annexos pàg.58). També és anomenada la molècula de l'herència.

Està format per una cadena de nucleòtids d'adenina, citosina, timina i guanina, units mitjançant un enllaç fosfodièster en sentit 5' -3', és a dir, formats entre el grup fosfòric d'un nucleòtid i el grup -OH del C₃ de la pentosa del nucleòtid següent.

Encara que el més normal és que els individus continguin ADN com a material hereditari, existeixen algunes excepcions. En aquests casos, el que fa la funció del material hereditari és una altra macromolècula que normalment tan sols participa en l'expressió de la informació genètica: l'ARN. Alguns virus, com el bacteriòfag MS2, i el de la ràbia, el de la grip o el del SIDA; en serien exemples.

Aquestes dues macromolècules, tot i pertànyer ambdues al grup dels àcids nucleics, es diferencien per una sèrie de motius:

- En l'ADN apareix la timina, i en l'ARN el seu lloc és ocupat per l'uracil.
- Les cadenes d'ADN solen ser més llargues que les d'ARN.
- Les molècules d'ADN solen ser de doble cadena (bicatenàries), mentre que les d'ARN solen ser de cadena única (monocatenàries).

Els éssers vius que tenen ADN com a material genètic utilitzen l'ARN per tal de poder dur a terme els processos de transcripció i traducció. D'aquesta manera s'aconsegueix copiar la informació continguda en l'ADN i extreure-la del nucli per tal de poder utilitzar-la en la creació generalment, de proteïnes; les quals són necessàries per al nostre organisme.

Després d'estudiar-los en profunditat, es va poder descobrir que aquests processos que es porten a terme en les cèl·lules vives estaven regits per un conjunt de normes per les quals la informació codificada en el material genètic es traduïda a proteïnes (seqüències d'aminoàcids). És el que actualment coneixem com a codi genètic (Figura 10, annexos pàg.58).

Per tant, el codi genètic defineix la relació que existeix entre seqüències de tres nucleòtids -anomenades codons- i aminoàcids. Cada codó es correspon a un aminoàcid específic.

3.2.3. Estructura

La molècula d'ADN està formada per dues cadenes helicoïdals, una enrotllada a sobre de l'altra. En aquesta cadena d'ADN dúplex, cada filament s'enrotlla a un eix imaginari d'esquerra a dreta (sentit dextrogir). També es coneix la disposició antiparal·lela d'aquestes dues cadenes: mentre que una té el sentit 3'-5', l'altra té el sentit invers (5'-3').

A l'interior d'aquesta doble hèlix es queden les bases nitrogenades, gairebé perpendiculars a l'eix i enfrontades de manera ordenada i concreta. Per altra banda, a la part més externa està constituïda per una mena d'esquelet, format per una alternança entre pentosa-fosfat-pentosa-fosfat...; que es va repetint des de principi a fi.

L'enllaç que s'encarrega d'unir totes aquestes subunitats és l'anomenat enllaç fosfodièster.

Segons el nivell al que volem estudiar l'estructura de l'ADN, trobem tres nivells diferents (Figura 11, annexos pàg.59):

- Estructura primària: consisteix en la seqüència de nucleòtids, és a dir, l'ordre d'aquests en la molècula. Cada molècula d'ADN és específica, i cada organisme té un ADN idèntic en totes les seves cèl·lules amb una seqüència concreta on resideix la informació necessària per a la síntesi de les proteïnes. Aquestes proteïnes seran la base per a què l'organisme pugui realitzar la major part de les seves funcions cel·lulars.
- Estructura secundària: és la disposició en l'espai d'aquestes dues cadenes en doble hèlix que formen la molècula d'ADN. Com s'ha esmentat abans, aquestes dues cadenes presentaran les seves corresponents bases nitrogenades oposades i unides per ponts d'hidrogen.
- Estructura terciària: es dóna en les molècules que presenten un ADN circular -com podrien ser l'ADN bacterià o l'ADN mitocondrial- i consisteix en el fet que la fibra de 20Å es troba enrotllada sobre sí mateixa formant una espècie de superhèlix. És el que s'anomena ADN superenrotllat, i, en gran part, es produeix degut a l'acció d'uns enzims anomenats ADN-topoisomerases II.

Principalment, es considera que aquest superenrotllament de l'ADN té dos avantatges:

- ❖ Aconsegueix reduir la longitud de la molècula d'ADN i, per tant, dóna estabilitat a la molècula.
- ❖ Faciliten el procés de duplicació de l'ADN. Això és degut a què el sentit de les voltes de l'ADN superenrotllat és cap a la dreta, justament el sentit contrari que provoquen els enzims que s'encarreguen de desenrotllar la cadena d'ADN per a què es pugui fer la còpia. D'aquesta manera, quan s'està duent a terme aquest procés, enlloc d'augmentar les voltes cap a l'esquerra i anar creant tensions capaces d'aturar la duplicació, el que fa es anular, poc a poc, les voltes cap a la dreta, aconseguint que la molècula es relaxi.

3.2.4. Procés de duplicació de l'ADN

Com ja hem vist anteriorment, el material genètic s'estructura en forma de doble cadena helicoidal, de forma que les dues hebres són complementaries – en quant a les bases nitrogenades que contenen-.

Watson i Crick, en la seva hipòtesi, van enunciar el postulat que venia a dir que les dues cadenes d'ADN duplohelicoidals són complementaries i que la replicació de cadascuna d'elles per formar noves cadenes complementaries condueix a la formació de dues molècules filles d'ADN dúplex; per tant, cadascuna d'elles conté una cadena de l'ADN progenitor.

Meselson i Stahl al 1957 van poder demostrar -amb un experiment realitzat amb l'*Escherichia coli*- que la replicació té lloc de forma semi-conservativa, demostrant també d'aquesta manera l'anterior postulat teòric. A més, es va poder constatar més tard que, en els individus eucariotes, la replicació és bidireccional.

Quan una cèl·lula s'ha de dividir, necessita fer una còpia exacta del seu material genètic per a què les dues cèl·lules filles continguin tota la informació que presenta la cèl·lula mare. Aquesta informació és molt complexa i, per tal de dur a terme una còpia el més ràpid possible, cal que la replicació s'iniciï en diferents punts a la vegada. En aquests punts d'inici, la ARN-polimerasa-ADN-dirigida generarà un ARN encebador de les noves cadenes d'ADN. Els encebadors d'ARN són complementaris de les dues cadenes del cromosoma, i tenen una longitud de unes 10 bases.

Abans dels enzims replicadors, caldrà remoure les histones i l'actuació d'alguna proteïna desenrotlladora per tal d'obrir un braç o bombolla al dúplex. D'aquesta manera, les cadenes d'ADN resulten accessibles per la replicació.

La cadena guia del nou ADN es forma en direcció 5'- 3' sobre l'hebra patró 3' - 5' del cromosoma. Aquesta, al seu torn, s'estructura mitjançant l'addició de desoxiribonucleòtids a l'extrem 3' del encebador, els quals, alhora, requereixen l'acció de l'ADN-polimerasa III i de la molècula d'ATP.

A mesura que es sintetitza la cadena guia d'ADN –és a dir, la que segueix la direcció d'obertura de la bombolla- en la direcció 5'-3', comença la realització de la síntesi de l'hebra seguidora en la direcció oposada a la del moviment de la forqueta de rèplica.

Tant la cadena conductora com la seguidora es construeixen en forma de curts segments de 100 a 150 bases nitrogenades – anomenats fragments d'Okazaki-, cadascun dels quals comença amb un segment d'ARN encebador.

La replicació de les dues cadenes té lloc mitjançant l'addició de nucleòtids en la direcció 5'-3', per requeriments de la ADN-polimerasa III. Una vegada s'ha format un petit tros de ADN -fragment d'Okazaki-, l'ARN es escindit i separat a partir del seu extrem 5', base a base, per l'ADN-polimerasa I.

El “forats” que queden oberts entre els fragments d'Okazaki s'omplen amb bases complementaries gràcies a l'ADN-polimerasa I, i els terminals 5' i 3' s'uneixen per acció d'una ADN-lligasa.

Aquest mètode, però, presenta un problema, el qual serà tractat amb més deteniment més endavant. I és que de les dues cadenes de l'ADN, la que sigui la cadena endarrerida tindrà uns certs contratemps a l'hora d'acabar-se de duplicar fins al final -és a dir, fins a l'extrem del telòmer-.

4. La divisió cel·lular

En tots i cadascun dels éssers vius que existeixen al planeta, les cèl·lules que els constitueixen pateixen una regeneració constant. D'aquesta manera, podem dir que totes les cèl·lules tenen un període de temps en el qual poden realitzar la seva funció abans de desaparèixer. És el que actualment es coneix com a cicle cel·lular.

Dins d'aquest cicle, es diferencien dos moments:

- La interfase, que és aquell període on es produeix un fort creixement cel·lular. És també el període de temps que es compren entre les dues divisions cel·lulars successives -en la primera es produeix la formació de la cèl·lula i, en la segona, la divisió d'aquesta en dues de noves-.
- Divisió cel·lular, que indica la fi del període de vida de la cèl·lula progenitora i la posterior formació de les dues noves cèl·lules filles.

En aquest punt, m'encarregaré d'explicar els dos mètodes més freqüents de divisió cel·lular, el seu procés i el repartiment de la informació genètica en cada cas.

4.1.La mitosi

La mitosi (Figura 12, annexos pàg.60) és un procés de bipartició cel·lular que consisteix en la formació de dues cèl·lules filles a partir d'una cèl·lula progenitora. Aquestes cèl·lules tindran la mateixa dotació cromosòmica que la cèl·lula de la qual provenen, i la informació genètica serà idèntica tant entre les dues cèl·lules filles com entre aquestes i la de la cèl·lula mare.

Després d'haver sigut estudiada en profunditat des de la segona part del segle passat, ha anat rebent una gran quantitat de noms. De tots ells en destacaria citodièresi, cinesi, divisió indirecta o cariocinesi. Aquesta darrera denominació, però, juntament amb el mot mitosi, només haurien de ser emprats quan hi ha implicada la divisió del nucli cel·lular -sempre i quan ho analitzem amb un sentit etimològic molt estricte-.

En el cas dels humans, les cèl·lules que porten a terme aquest procés són totes aquelles cèl·lules somàtiques.

Per poder-se estudiar d'una manera més fàcil, aquest procés està dividit en cinc o inclús, en alguns llibres, sis fases principals:

- Profase: és la primera fase pròpiament dita de la mitosi, i es caracteritza per l'inici de la condensació dels cromosomes, la desaparició del nuclèol -els components del qual es dispersen per dins del nucli- i, en la major part dels éssers vius, l'inici de la desintegració de l'embolcall nuclear. També és en aquest moment quan es comencen a formar al citoplasma unes estructures bipolars formades per microtúbuls de proteïnes: el fus acromàtic o mitòtic. Concretament, consta d'un centròmer a cada extrem de la cèl·lula i d'aquí, organitzant-se entre ells, en surt un feix de microtúbuls. Aquests microtúbuls poden ser de 3 tipus: els microtúbuls polars, que són els que es troben dins del fus i van de pol a pol de la cèl·lula; els microtúbuls cromosòmics, que són els que estan situats perpendicularment i a banda i banda dels centròmers; i els microtúbuls astrals, que són els que estan localitzats a fora del fus.
- Prometafase: és en aquesta fase on la membrana nuclear desapareix completament i els cromosomes queden lliures pel citoplasma, ara ja ben condensats i perfectament visibles. En els moments posteriors, els cromosomes realitzaran un seguit de moviments fins a quedar disposats en el pla equatorial de la cèl·lula.
- Metafase: en aquesta fase ja s'ha format la placa metafàsica o "estrella mare", la qual és forma quan tots els cromosomes estan alineats al pla equatorial de la cèl·lula. Aquesta es produeix com a resultat de les forces generades pels microtúbuls cromosòmics, que són aquells que estan ancorats als pols oposats del fus i que s'encarreguen de separar les cromàtides germanes del cromosoma original.
- Anafase: és la fase més curta, i es caracteritzada per dos fets en concret: la divisió dels centròmers i la separació constant dels dos lots de cromosomes. Per tant, a partir d'aquest moment, cada una de les cromàtides germanes (ara ja s'ha d'anomenar cromosoma) que formaven el cromosoma inicial anirà cap a l'extrem oposat de la cèl·lula tot allunyant-se de la cromàtida germana. Així, en acabada l'anafase, obtenim com a resultat dos jocs de cromosomes amb la mateixa dotació cromosòmica i amb la mateixa informació genètica. Això sí, un a cada pol de la cèl·lula. Aquest desplaçament dels nous cromosomes, el qual és produeix primer al centròmer -que és d'on els microtúbuls estan estirant- i posteriorment als braços, va lligat a un escurçament de les fibres cromosòmiques del fus, el qual -quan s'acaba aquesta fase- només resta organitzat amb fibres polars.
- Telofase: en aquesta fase, es produeix la reconstrucció dels nuclis de les cèl·lules filles. Per a què es pugui dur a terme, s'utilitzen els fragments de l'embolcall nuclear de la cèl·lula mare, els quals es van situant damunt de la superfície dels cromosomes agrupats. Aquests cromosomes, al mateix temps, comencen a descondensar-se, tornant a aparèixer el nucli.

- Citocinesi: és l'última fase de la divisió, i consisteix en la formació de la membrana citoplasmàtica, la qual separarà els citoplasmes de les dues cèl·lules filles.

4.2.La meiosi

La meiosi (Figura 13, annexos pàg.60) és l'altre dels mètodes de divisió cel·lular més habituals. Consisteix en l'obtenció de quatre cèl·lules filles a partir d'una cèl·lula progenitora, i la informació que contindran aquestes quatre cèl·lules noves no coincidirà ni entre elles ni amb la de la cèl·lula progenitora. A més, el nombre de cromosomes d'aquestes quatre noves cèl·lules serà la meitat que el de la cèl·lula de la qual provenen.

Aquesta divisió es produeix generalment per a la formació de cèl·lules sexuals, ja siguin gàmetes – en animals pluricel·lulars- o espores –en plantes pluricel·lulars-. A més, a diferència del que succeeix en la mitosi, consta de dues divisions: una de reduccional (la primera) i una d'igual a la que es produeix en la mitosi (la segona). Els passos en què es poden dividir són exactament iguals als d'una mitosi, tot i que, en determinats moments, s'hi pot detectar algun canvi respecte a aquesta.

La primera divisió és aquella que marca una de les diferències més notables amb la mitosi, i, tal i com molt bé s'ha dit en el paràgraf anterior, és una divisió on es redueixen el nombre de cromosomes que conté la cèl·lula mare. Aquest fet es produeix gràcies a la separació dels cromosomes homòlegs que s'hi duu a terme.

Els cromosomes homòlegs són aquells que tenen la mateixa aparença i contenen la informació per als mateixos caràcters, però que provenen de diferents progenitors. Es troben en les cèl·lules diploides, i, tot i que posseeixen la informació per als mateixos gens, aquesta no té perquè ser la mateixa.

En aquesta primera divisió meiòtica, els cromosomes homòlegs -que prèviament han duplicat la seva informació- es situen a l'equador de la cèl·lula l'un al costat de l'altre (bivalents). Tot seguit, el fus meiòtic -com fa en la mitosi- n'estira un de la parella cap a un extrem, i l'altre, cap a la direcció oposada.

També és llavors quan es pot produir el que anomenem un quiasma. Aquest es coneix com la manifestació física de l'encreuament dels cromosomes homòlegs, i consisteixen en diverses zones de contacte que es poden arribar a establir entre una cromàtide d'un cromosoma i una altra de l'altre uns instants abans de què aquests es separin. La freqüència en què es solen presentar és directament proporcional a la longitud dels bivalents, i pot arribar a ésser de 10 quiasmes per bivalent.

En acabada aquesta primera divisió, s'obtenen com a resultat dues cèl·lules amb la meitat de cromosomes que la cèl·lula progenitora i amb la informació duplicada. Per solucionar aquest últim detall, es duu a terme la segona divisió meiótica, la qual és l'encarregada d'aconseguir cèl·lules haploides (n) sense tenir la informació repetida.

4.3. Importància de la meiosi en criteris d'evolució

Gràcies als estudis que s'han anat duent a terme durant el segle passat -sobretot en la segona meitat d'aquest- i en els primers anys d'aquest segle XXI, s'han pogut descobrir els motius pels quals la meiosi és un mètode de divisió cel·lular tan important a nivell evolutiu.

Aquests motius són:

- Manteniment dels cromosomes d'una mateixa espècie entre tots els individus.
- Increment de la variabilitat entre els individus. Aquest fet és el causant de què, gràcies a les opcions quasi inesgotables de recombinacions genètiques existents, es puguin arribar a produir canvis evolutius importants en espècies que les ajudin a una millor adaptació.
- Permet la regulació del sexe dels individus en els organismes on la determinació d'aquest és cromosòmica. Aquest fet implica que un dels progenitors produeix, per meiosi, dos tipus de gàmetes, l'un amb un cromosoma X i l'altre, amb un de Y. Així, amb la fecundació, s'originaran dos tipus d'individus: mascles i femelles.

5. Els telòmers

Tal i com ja s'ha explicat en el punt 2, un cromosoma està format per unes parts molt concretes, i una d'aquestes són els telòmers.

5.1. Història

Aquestes estructures van ser descrites per primer cop en la dècada del 1930 com als encarregats d'estabilitzar els extrems dels cromosomes lineals. Ja durant aquell temps, hi va haver un gran nombre de científics que van proclamar la necessitat de tenir una estructura al final dels cromosomes que els protegís de la degradació i la recombinació. Per posar alguns noms destacats d'aquell moment que anaven a favor d'aquesta teoria, es podria anomenar a Barbara McClintock, que estudiava els cromosomes del blat de moro (1938-1941), i a Herman Muller, que tractava de descobrir els efectes dels rajos X en la mosca del vinagre, la *Drosophila Melanogaster* (1938).

Als anys 70, amb la revolució de la biologia molecular, van arribar a entendre les bases dels mecanismes de replicació de l'ADN, i va fer-se evident que els telòmers no podien arribar a realitzar aquest procés basant-nos tan sols amb els coneixements que es tenien en aquell moment. James Watson, durant uns experiments realitzats el 1972, va descriure aquest problema i el va relacionar amb la concatenació que es produeix quan els genomes dels bacteriòfags es preparen per replicar-se.

Més endavant, a finals del 1973, Alexi Olovinkov va descriure un problema similar relacionat amb la replicació en aquestes zones dels cromosomes, i va especular que l'escurçament dels cromosomes podia estar relacionat amb el límit de la capacitat de divisió dels fibroblasts humans. Aquesta suposició ja havia estat formulada al 1965 per Lenard Hayflick.

A partir d'aquest moment, molts científics es van concentrar en l'elaboració de teories a partir de les quals es podia explicar el motiu pel qual els cromosomes es podien acabar replicant fins al final. Aquestes teories, però, no podien ser provades, ja que es necessitava conèixer l'estructura molecular dels telòmers per tal de poder dur a la pràctica els diferents projectes que es tenien.

Aquesta estructura va ser descoberta l'any 1978 per Elizabeth Blackburn i Joe Gall mitjançant un conjunt d'experiments en què utilitzaven com a model el protozou ciliat *Tetrahymena* (Figura 14, annexos pàg.61). A més, a partir d'aquest descobriment, també van poder demostrar que altres ciliats compartien en gran mesura l'estructura molecular dels seus respectius telòmers.

Malgrat tot, però, l'estructura dels telòmers en humans encara era desconeguda, i, tot i que Blackburn i d'altres insistien en la conservació al llarg de l'evolució dels mecanismes funcionals, hi havia també científics que es mostraven més escèptics davant d'aquesta postura, i no acceptaven que els telòmers dels humans poguessin tenir la mateixa estructura molecular que els telòmers del *Tetrahymena*. En part, aquesta diferència d'opinions va ser deguda al procés, força inusual, de fragmentació de cromosomes i regeneració del telòmer que té lloc en aquest ciliat.

Al 1982, el problema es va resoldre gràcies a l'experiment realitzat per Elizabeth Blackburn i Jack Szostak. En ell, el que varen fer fou afegir repeticions de la seqüència TTGGGG de la *Tetrahymena* a les terminacions de plàsmids linealitzats d'un llevat, amb un origen de replicació i un marcador de selecció.

El fet més rellevant de tot el procés fou quan el plàsmid es convertí en llevat replicant-se com un cromosoma lineal. A més, en aquest cas també van poder observar com els telòmers també es duplicaven seguint aquest procés.

Al final, en acabar la prova, es van anotar les conclusions. De totes aquelles a les quals es va arribar, les que capten la nostra atenció serien:

- La conservació de la funció dels telòmers al llarg de l'evolució, fet que es va veure confirmat pel paper que va dur a terme el fragment de telòmer del *Tetrahymena* introduït en el plàsmid del llevat. Aquest, tot i haver estat insertat en l'ADN d'un organisme d'un altre grup filogenètic i amb el qual no compartia la seqüència telomèrica, es mantenia i realitzava la funció de telòmer dins el llevat.
- La proposta d'un mecanisme per al manteniment dels cromosomes lineals completament diferent dels que hi havia en aquell moment. Els dos grans científics que ho investigaven es van percatar d'aquesta nova possibilitat en observar el llevat en més deteniment. Allà, al telòmer on hi havia el fragment provinent del *Tetrahymena*, es van trobar que -a part de mantenir-se- el que havia passat era que el telòmer del llevat havia crescut seguint la seva pròpia seqüència i no la insertada, que era el fet esperat.

Es llavors quan busquen una explicació possible, i arriben a coincidir en què ha d'existir un enzim que s'encarregui d'afegir seqüències terminals als extrems dels cromosomes.

Aquest enzim, perfectament conegut avui dia, no va tardar molt temps a descobrir-se. Al 1985, tres anys més tard d'haver fet aquesta predicció, Elizabeth Blackburn va tornar a ser notícia de portada en el món de la ciència -aquest cop conjuntament amb Carol W. Greider- degut a la seva exitosa identificació de l'enzim en qüestió mentre investigaven amb més deteniment al *Tetrahymena*. Aquest enzim és aquell que es coneix actualment com a telomerasa (la qual mirarem en deteniment en el punt següent).

A partir d'aquí, va ser més fàcil seguir amb les investigacions que pretenien trobar, entre altres coses, la seqüència telomèrica humana. Així finalment, al 1988, el científic Robert K. Moyzis va aconseguir desxifrar-la. Per fer-ho, va comparar tot un seguit de cèl·lules eucariotes i va aconseguir veure que hi havia una seqüència repetida de sis bases nitrogenades (TTAGGG) que es podia localitzar als extrems dels cromosomes.

Amb aquesta seqüència en mà, les possibilitats d'ampliar les investigacions es van multiplicar considerablement, podent així, per exemple, començar amb una investigació on es volia trobar la relació que podia existir entre els telòmers i l'envelliment, la qual, en l'actualitat, ja ha estat quasi provada.

Al 2009, el Premi Nobel de Medicina va ser per a les tres personalitats més destacades en la recerca dels telòmers: Elizabeth Blackburn, Jack Szostak i Carol W. Greider (Figura 15, annexos pàg.62). Van ser premiats pel descobriment de la telomerasa.

5.2. Què són?

Els telòmers (Figura 16, annexos pàg.63) són unes seqüències d'ADN curtes i senzilles que es repeteixen milers de vegades als extrems dels cromosomes -més concretament, la seqüència que es repeteix es compon de 6 bases nitrogenades-. Avui en dia sabem que és pot considerar universal, ja que tots els telòmers de gairebé tots els animals i plantes que coneixem es componen de la repetició d'aquestes bases -amb alguna base diferent segons l'espècie-. Aquestes bases són la timina i la guanina, i la seqüència de sis bases nitrogenades que es repeteix en els telòmers humans és TTAGGG.

Tot i això, els telòmers no codifiquen cap tipus d'informació, sinó que s'encarreguen de garantir l'estabilitat dels cromosomes. Això, dit d'una altra forma, vol dir que s'encarreguen de que no es perdi cap tipus d'informació important o vital per al bon funcionament de l'organisme que pugui contenir-se dins del cromosoma.

Aquesta pèrdua d'informació útil o necessària per a l'individu es produeix quan es duu a terme la divisió cel·lular, ja que és llavors quan els telòmers solen perdre algunes bases nitrogenades i, per tant, s'escurcen (el motiu s'explica en deteniment al següent punt) (Figura 17, annexos pàg.64). Així mateix, si segueix passant, pot acabar provocant que els telòmers acabin desapareixent progressivament i, per tant, que a partir d'aquest moment la informació que es pugui perdre sigui important. Com a conseqüència, l'organisme pot desenvolupar mutacions que, en alguns casos i amb un període de temps relativament curt, li poden costar la vida.

5.3.Estructura

Els telòmers d'un cromosoma lineal (Figura 18, annexos pàg.65) estan formats per dues cadenes complementàries on es repeteix una mateixa seqüència. Aquesta doble cadena, però, no es manté fins al final del telòmer, sinó que és només la cadena en sentit 5'-3' la que s'acaba de replicar completament (l'explicació completa d'aquest fenomen es troba al punt següent).

Al presentar, per tant, un extrem més llarg que l'altre, hi ha més facilitat de què enzims degradatius, molècules d'ADN fragmentades i altres estructures; puguin arribar a unir-se amb el telòmer. Aquesta situació, si s'arribés a produir, provocaria una alteració cromosòmica greu, i, com a resposta, la cèl·lula podria aturar la seva capacitat de proliferació.

Per tal d'evitar que això es produeixi, l'extrem del cromosomes està dotat d'una estructura única que els protegeix de qualsevol enzim degradatiu i que els diferencia de les molècules d'ADN fragmentades. És tracta d'una estructura coneguda dins el món de la ciència com a *t-loop*¹, i presenta una forma que recorda a una mena de "clip".

Aquesta, però, necessita d'un complex associat als telòmers per tal de poder formar l'estructura, anomenat complex "shelterina", el qual, al seu torn, engloba diversos factors. Cada un d'ells duu a terme una funció determinada, i a mesura que s'expliqui el procés, s'aniran anomenant alguns dels més importants.

S'inicia la formació del t-loop tot seguit acabada la duplicació dels telòmers. Així, diversos factors del complex anomenat anteriorment es dirigeixen a la zona corresponent dels telòmers i es preparen per actuar.

Podríem parlar, per exemple, dels factors d'unió a les repeticions telomèriques TRF1 i TRF2, que interaccionen amb dues proteïnes: la Rap1 (proteïna repressora activadora), que interacciona amb el TRF2, i la Tin2 (proteïna 2 nuclear), que interacciona amb el TRF1. A més, el TRF1 també reuneix als telòmers les poli(ADP)-ribosilases TANK1 i TANK2 o tanquiraces. Tots aquests factors, però, només actuaran a sobre la regió telomèrica de doble cadena i no a la cadena senzilla que sobresurt.

D'aquesta forma, la doble cadena és obligada - gràcies a aquests factors i proteïnes-, a doblegar-se sobre ella mateixa. Quan ja hi ha un segment considerablement llarg, aquests mateixos factors fan que es torni a doblegar, i forma així una mena de bucle. A més, ho fa coincidint amb el fragment telomèric on s'acaba la doble cadena i comença la cadena simple d'extrem 5'-3'.

¹ **T-loop**: nom que fa referència a l'estructura del cromosoma. La seva traducció literal de l'anglès seria *volta t*.

Quan arriba aquest punt, vol dir que ha arribat l'hora de què hi actuï un altre factor important i, aquest cop, sobre la cadena avançada. Es tracta de l'heterodímer de protecció del telòmer, també anomenat Pot1/TTP. La seva tasca consisteix en guiar la cadena simple fins dins el bucle que s'ha format i, mitjançant la localització de fragments amb la mateixa seqüència que l'extrem, forma un segon bucle. Aquest, però, serà un bucle més petit i intern en la doble cadena telomérica.

Quan estarà format, aquest factor s'assegurarà de què l'extrem 3' formi els enllaços corresponents a aquella seqüència amb la seva complementària, lligant així aquest extrem.

D'aquesta forma, els telòmers estan protegits completament de qualsevol estructura que pogués arribar a provocar un dany al cromosoma.

6. La telomerasa

6.1. Què és?

La telomerasa és l'enzim encarregat d'anar afegint desoxiribonucleòtids per compensar la pèrdua de telòmers, evitant així que aquests desapareguin i es puguin generar anomalies genètiques.

Aquest enzim, però, a l'igual que en altres processos que es duen a terme en organismes vius, està dirigit per una seqüència d'ARN, tractant-se així d'una transcriptasa inversa que, a més a més, sempre sintetitza la mateixa seqüència d'ADN.

En el seu descobriment, produït al 1985 per Elizabeth Blackburn i Carol W. Greider, es va poder constatar aquest fet mitjançant una investigació molt més acurada dels telòmers de la *Tetrahymena*. Així, en un determinat moment, van poder localitzar un fragment d'ARN de 159 nucleòtids amb la seqüència 3'-AACCCCAACCCC-5', la qual era complementaria amb la corresponent seqüència telomèrica (5'-TTGGGG-3'). Per tant, van deduir que aquest fragment d'ARN era el que servia de motlle per a la síntesi d'ADN telomèric.

Aquest enzim, però, no el podem trobar a tots els tipus de cèl·lules que constitueixen un organisme pluricel·lular, sinó que només el trobem en les cèl·lules germinals, teixits fetals i en algunes cèl·lules mare encara poc diferenciades. A més, també es troba actiu en les cèl·lules canceroses.

A la resta de cèl·lules del cos, conegudes més comunament com a somàtiques, la telomerasa es troba restringida. Com a conseqüència d'aquest fet, es pot observar un escurçament progressiu dels telòmers en cada divisió cel·lular.

6.2. Parts de què consta la telomerasa humana

Les tecnologies i les noves tècniques d'investigació que es van descobrir encara no han pogut respondre tots els interrogants sobre l'enzim que s'encarrega de mantenir la longitud dels telòmers. D'aquesta manera, la telomerasa, un enzim que va ser descobert fa aproximadament uns 25 anys, està despertant un profund interès en científics d'arreu del planeta.

Aquestes millores en els camps de la tecnologia i la investigació, però, no permeten que totes aquestes preguntes romanguin a l'espera d'una resposta. De fet, en els últims anys, molta informació sobre les parts que constitueixen l'enzim telomerasa i com duu a terme la seva funció dins el procés de divisió cel·lular (aqueta part s'explica en un altre apartat) han pogut ser explicades al detall. Ara, per exemple, exposaré les parts que formen aquest enzim (Figura 19, annexos pàg.65).

Aquestes són les següents:

- Un component ribonucleotídic: es tracta d'un fragment d'ARN no codificant -la informació del qual es troba situada dins el gen TR o TERC, de *Telomerase RNA*-. En el cas dels humans, està constituït per 451 nucleòtids. Aquest és el que utilitza per poder dur a terme la replicació de la cadena retardada del cromosoma lineal de forma completa. Per tant, és complementari a la seqüència telomèrica de l'individu.
 - *Disquèrnia DKC1*: és una partícula d'ARN nucleolar petita que s'associa amb el complex telomerasa, i la seva funció sembla ser donar-li estabilitat.
- Un component proteic: correspon a la part que s'encarrega de la transcriptasa inversa -la informació per dur a terme aquest procediment es troba en el gen TRT o TERT, de l'anglès *telomerase reverse transcriptase*-. En el cas dels humans (hTERT), constitueix una proteïna de 1.132 aminoàcids, i s'encarrega de traduir l'ARN en ADN, procés contrari al que normalment té lloc en les cèl·lules. Va ser identificada per primer cop el 2007 per Scott Cohen i el seu equip de Children's Medical Research Institute, d' Austràlia.

En els altres processos de transcriptases inverses que es coneixen, com la transcriptasa dels virus o la de la resta d'ADN polimerases, es necessita d'un encebador per sintetitzar ADN. La telomerasa, en canvi, no ho necessita, atès que ja conté per ella mateixa un fragment d'ARN que funciona com a encebador.

Si ens centrem en l'estructura tridimensional d'aquest enzim, veiem que, principalment, el que predominen són la part ribonucleotídica, o fragment d'ARN, i la part proteica. Aquesta última constitueix un polipèptid que, amb la seva forma de guant, es plega al voltant d'aquest fragment d'ARN, tot embolicant-lo per tal que es pugui finalitzar la duplicació del cromosoma.

A banda d'aquestes dues parts, però, encara n'existeixen algunes més que no es poden localitzar tan fàcilment. Són la disquèrnia DKN1 i la TEP1, les quals són unes subunitats que aporten estabilitat a l'enzim.

A més, un altre detall que ha pogut provar la ciència més recent és que tots aquests components de la telomerasa es troben situats en gens diferents, i que aquests, al seu torn, tampoc es troben inclosos a dins el mateix cromosoma. Aquests gens són el TERC, el TERT, el DKN1 i el TER1, d'entre d'altres.

6.3. Com actua la telomerasa?

En llibres publicats recentment on es tracten els telòmers com a principal objectiu d'estudi, es fa referència a les cèl·lules somàtiques d'un organisme eucariota -per exemple, les d'un ésser humà- com a “aquelles cèl·lules que perden informació de forma progressiva i continuada”. I, encara que en un primer moment pugui semblar estrany o confús, és cert.

El problema d'aquest fet resideix en el procés de divisió cel·lular, on, en duplicar-se la cadena d'extrems 3'-5' i eliminar-se l'últim encebador dels fragments d'Okazaki de l'extrem 5' -al telòmer del nou cromosoma-, es produeix un buit que l'ADN polimerasa no pot emplenar. Això és degut a què no hi ha espai suficient per formar el “primer” d'ARN necessari per començar a crear l'últim fragment situat just a la punta de la molècula d'ADN linear.

Com que l'ADN polimerasa només pot afegir nucleòtids en l'extrem 5'-3' i requereix d'un extrem 3'-OH lliure que després d'eliminar l'encebador no existeix, li és impossible l'acabar la síntesi de l'últim fragment d'Okazaki. I, degut a aquest fet, en els telòmers de les cèl·lules somàtiques es produeix un escurçament de 15-25 bases en cada replicació. Aquestes bases correspondran a les bases de l'encebador i, per tant, el nombre de bases que es perdran dependrà de l'espècie a la que ens referim.

I si això succeeix a les cèl·lules somàtiques, com és que no acaba passant exactament el mateix a, per exemple, les cèl·lules germinals? Quina és la diferència entre els dos tipus de cèl·lules que evita que es pugui produir el mateix fet? La resposta és ben simple: el grau d'activació de la telomerasa (Figura 20, annexos pàg.66).

La funció de la telomerasa, com anteriorment he anomenat, és evitar la degradació dels extrems dels cromosomes i, així, evitar la pèrdua d'informació important. I, si ja en cèl·lules somàtiques la pèrdua d'informació pot derivar a situacions difícils, en aquelles que atorguen el do de la vida podria provocar la mort de l'individu, inclús, abans del part.

El mecanisme que utilitza per dur a terme la seva funció comença a actuar en el precís moment en què les dues cadenes han estat duplicades a excepció de l'últim fragment en l'extrem 5' de la cadena retardada. En aquest moment, la telomerasa reconeix les seqüències en tàndem que es repeteixen al llarg dels telòmers -en humans, aquestes seqüències es poden repetir al voltant de mil vegades en cada telòmer- i busca l'extrem desaparellat.

Quan ho ha fet, realitza una extensió del telòmer en sentit 5'-3' utilitzant com a motlle per a la síntesi d'ADN la seva pròpia molècula d'ARN -no requereix, per tant, de cap encebador-. La telomerasa hibrida el seu motllo d'ARN amb l'ADN del telòmer, i va afegint les bases fins completar la seqüència d'ADN complementària al seu ARN. Va desplaçant-se i repetint el procés, per la qual cosa podríem dir que va fabricant el telòmer de forma discontinua. Així mateix, es comença a formar a l'extrem del cromosoma aquella estructura coneguda com a t-loop (explicació d'aquesta en el punt anterior).

Aquest procés es duu a terme per mitjà de les seqüències TERC i TERT. La regió del motlle del TERC és 3'-CAAUCCCAAUC-5'. D'aquesta manera, la telomerasa pot unir els primers nucleòtids del motlle amb la darrera seqüència del telòmer en el cromosoma, afegir una nova seqüència de repetició de telòmers (5'-GGTTAG-3'), deixar anar, realinear el nou extrem 3' dels telòmers de la plantilla, i, després, repetir el procés.

Amb diversos cicles d'extensió, es forma un extrem 3' lliure més llarg que deixa espai per a que s'uneixi un encebador i iniciï la síntesi de la cadena retardada (l'ADN polimerasa donarà lloc a un telòmer bicatenari).

Per últim, actua una lligasa que uneix el nou fragment i a més elimina l'últim ARN encebador. D'aquesta forma s'aconsegueix mantenir, o fins i tot augmentar, la longitud del telòmer.

7. Hipòtesi 1: la longitud telomèrica està relacionada amb la longevitat

En els nostres dies, moltes de les afirmacions que s'han mantingut en el temps, sense prestar molta atenció al fet de si eren certes o no, estan sent qüestionades. A l'igual que els nens petits, reclamem respostes sobre fenòmens, successos o, simplement, detalls de la nostra vida quotidiana; dels quals els nostres avantpassats no es van preocupar en excés -ja fos degut a la vida que havien de suportar, a la falta de recursos per a investigar-ho, etc.-. I, com a prova irrefutable d'aquest fet, crec que, perfectament, podríem parlar del tema d'aquest mateix treball.

En aquest punt, m'agradaria parlar d'una hipòtesi que s'ha anat creant un espai en el món de la ciència durant, aproximadament, aquests últims 50 anys i que, modestament, opino que podria arribar a aportar un gran nombre de millores a tota la població: està la longitud telomèrica relacionada amb la longevitat?

Aquesta suposició, al seu torn, està basada en dues observacions que gairebé ja es poden considerar certes en aquests moments:

- L'escurçament dels telòmers acompanya l'envelliment humà.
- Els síndromes d'envelliment prematur estan sovint associats a la presència de telòmers curts.

Per a què la hipòtesi que acabem de plantejar sigui certa, aquests dos punts serien d'essencial compliment. Per tant, els mecanismes genètics que mantenen la llargada dels telòmers haurien de contribuir, de forma significativa, en les variacions en quant a longevitat de la població humana.

Per altra banda, l'escurçament dels telòmers també s'observa en molts desordres associats a l'edat. Però és clar: determinar si és una causa o una conseqüència no és una tasca fàcil.

Per tal de refutar aquesta hipòtesi, intentarem basar-nos en les dades recollides per diferents grups d'investigació els quals han utilitzat models animals per tal d'investigar sobre el tema. Així mateix, també utilitzarem dades obtingudes a partir de síndromes d'envelliment prematur en persones.

7.1. Models en individus eucariotes.

7.1.1. *Saccharomyces cerevisiae*

El llevat de la cervesa o llevat de panificació ha estat un dels organismes més amplament utilitzats en aquesta investigació. Referent a aquest tema, podem trobar resums dels estudis desenvolupats per Kaeberlein et al., 2007 i Piper, 2006, en els quals hi ha relatats experiments duts a terme amb aquest organisme.

En les proves dutes a terme s'han utilitzat dues mesures de la longevitat: l'esperança de vida cronològica, que és el temps que una cèl·lula de llevat pot sobreviure en estat de no divisió (Fabrizio i Longo, 2003), i l'esperança de vida replicativa, que és el nombre de cèl·lules filles que pot produir una cèl·lula mare abans de la senescència. Aquesta segona forma va demostrar que les cèl·lules del llevat tenen una capacitat de replicació limitada, la qual es influenciada per la llargada dels telòmers (Mortimer i Johnston, 1959).

De forma general i en totes les investigacions dutes a terme, s'ha pogut observar que els telòmers de llevats estan formats per repeticions irregulars en tàndem de forma general TG 1-3 -la primera d'aquestes investigacions fou duta a terme pel científic Shampay et al., al 1984- i que, a l'igual que en els eucariotes superiors, aquestes repeticions estan mantingudes per la telomerasa (Counter et al, 1997; Singer i Gottschling, 1994).

Durant la proliferació del llevat, no s'observa cap escurçament de telòmers (D'Mello i Jazwinski, 1991), indicant així que la telomerasa compensa activament el problema del final replicatiu dels telòmers a cada cicle cel·lular.

Posteriorment, també es va comprovar que l'alteració dels components de la telomerasa condueix a un escurçament progressiu dels telòmers, així com també a una frenada prematura del creixement dels cultius (Lendvay et al., 1996; Singer i Gottschling, 1994). Per altra banda, però, aquest era un fet bastant previsible degut a què ja es coneixia la importància de la telomerasa per al bon manteniment dels telòmers en alguns tipus de cèl·lules.

No obstant, altres experiències van donar resultats contradictoris, segurament per l'expressivitat de gens no telomèrics.

7.1.2. Caenorhabditis elegans

Un altre model animal emprat en aquestes investigacions ha estat el cuc *Caenorhabditis elegans*, del qual podem consultar recopilacions completes a Schaffitzel i Hertweck (2006).

Una de les particularitats d'aquest model és que el cuc adult, després d'un petit període reproductiu, conte un nombre definit de cèl·lules somàtiques -post-mitòtiques-, i que aquest nombre romandrà estable la resta de la seva vida. Per tant, es possible estudiar l'impacte de la longitud dels telòmers en l'envelliment de les cèl·lules mitòtiques -germinals- i les post-mitòtiques -somàtiques-.

La seqüència telomèrica d'aquest organisme consta de la repetició de les bases nitrogenades TTAGGC. Depenent de l'estrès que pateix l'individu, però, la longitud dels telòmers varia entre 2 i 9 kb. En el context de la divisió cel·lular en la línia germinal, per exemple, el manteniment dels telòmers és -al igual que als eucariotes superiors- essencial per l'estabilitat del genoma.

També en aquest cas, diferents estudis donen resultats contradictoris que caldria revisar. Tot i això és lògic, ja que és ara quan es comencen a iniciar les vertaderes investigacions i, segurament, el fet estudiat és més complex del que sembla.

7.1.3. Models en ratolins

Un tercer model utilitzat en aquestes investigacions ha estat el ratolí. Per consultar un resum dels models en ratolins es pot consultar la recopilació de Hasty and Vijg, 2004.

Els descobriments que tenen relació amb la longitud dels telòmers i l'envelliment en ratolins encara no es poden explicar ni entendre en la seva totalitat. En part, aquest fet és degut a que la majoria dels sistemes experimentals que estan en ús avui en dia estan basats en estrès innat isogènic, el qual potser no reflecteix acuradament la situació psicològica en el tipus salvatge (Beck et al, 2000).

Els telòmers més llargs (40-60Kb) van ser trobats en els ratolins de classe *Mus Musculus* -amb estrès innat- que havien estat mantinguts en captivitat per més temps. Per altra banda, els ratolins del tipus salvatge amb estrès adquirit tenien els telòmers més curts (10-15 Kb), i les línies de ratolins amb estrès adquirit tenien, en general, telòmers més curts que la línia innata corresponent.

També es va poder observar que els animals que viuen en llibertat tenen una esperança de vida més alta -fins 4 anys- en comparació amb els *M. Musculus* innats en reclusió -fins 2 anys-. Així mateix, també es va comprovar que ratolins que no són del gènere *Mus* i que tenien estrès adquirit -*Peromyscus leucopus*- tenen l'esperança de vida més llarga entre tots els estressos examinats; tot i això, però, també tenen els telòmers relativament més curts que la resta -al voltant de 12 Kb-, (Manning et al., 2002).

Aquests resultats, que recorden algunes de les observacions realitzades en llevats, podrien suggerir que els telòmers llargs tenen un impacte negatiu en la longevitat. Per tant, com que hi ha resultats contradictoris, encara resta per ser explicat. Malgrat tot, una possibilitat interessant podria suggerir efectes de la posició del telòmer en ratolins (Pedram et al., 2006) i la demostració de si telòmers, curts i llargs, estan associats a modificacions epigenètiques característiques (Benetti et al., 2007). Per ara, però, el saber si existeix una connexió entre aquestes dues situacions encara és una simple especulació.

Per altra banda, també es va poder observar que la llargària dels telòmers presenta diferències entre les diferents espècies del gènere *Mus* i que aquestes són -com a mínim parcialment- explicades amb factors genètics. D'aquesta forma, encreuaments entre *Mus Musculus* (50 Kb) i *Mus Spretus* (10 Kb) resulten ratolins amb una longitud telomèrica intermèdia i amb una distribució bimodal: els telòmers llargs provinents del *Musculus* -amb cap canvi en la mitjana de la longitud telomèrica- i els telòmers curts provinents del *Spretus* -els quals mostren elongacions parcials-, (Hug et al., 1998).

Els arguments mes consistents que connecten la longitud telomèrica i l'envelliment dels organismes han estat obtinguts en ratolins amb falta d'activitat de la telomerasa (Blasco et al., 1997; Rudolph et al., 1997). En les primeres generacions, el TERC-1 no mostra cap defecte fenotípic, indicant així que el TERC no es essencial per al desenvolupament embrionari o per a un envelliment normal en ratolins amb telòmers llargs. Tot i això, els telòmers d'aquests ratolins s'escurçaven fins a més o menys 5 Kb per generació, fent així que la inestabilitat cromosòmica aparegués en generacions posteriors. Així mateix, un anàlisi rellevant de l'envelliment fenotípic en el TERC-1 en ratolins va revelar que la llargària telomèrica estava inversament correlacionada amb la incidència de lesions de pell, alopecía i cabell canós; juntament amb una esperança de vida més curta. Com a regla general, l'envelliment fenotípic arriba a ser visible en la tercera generació de ratolins, i quan s'arriba a la sisena generació, es poden veure els símptomes de forma molt més pronunciada (Rudolph et al., 1999).

Per tant, podem dir que els models en ratolins amb telòmers curts ens han ensenyat moltes coses sobre l'impacte de la longitud telomèrica en l'envelliment. Tot i això, i tal i com s'ha comentat al principi d'aquesta secció, la inesperada relació inversa entre la longitud telomèrica i la longevitat en animals de tipus salvatge és confosa. En la meua opinió, aquest constitueix un punt important on la ciència hauria d'investigar.

7.2. Estudis en humans

Una vegada realitzada una pinzellada dels avenços obtinguts als models animals, anem a centrar-nos en les persones.

Es va realitzar un estudi comparant l'esperança de vida de 5.000 filles amb l'esperança de vida dels seus respectius pares. En aquest estudi s'observava que, respecte dels pares que havien viscut 75 anys o més, les seves filles manteníem també una esperança de vida generalment alta i amb un grau de relació entre totes dues poblacions elevada. Això donava peu a pensar que la genètica tenia un pes important en la longevitat –corroborant així els resultats en ratolins).

Al mateix estudi, s'observava que els pares que tenien menys de 75 anys, quan es relacionava la seva esperança de vida amb la de les seves filles, es detectava una relació menys consistent, donant-se per sentat que hi havia més influència ambiental i/o de factors estocàstics -al atzar-, (Gabrilova NS i Gabrilova La (2001), Journal Anti-Aging Med).

Si observem una malaltia com la disqueratosi congènita (que desenvoluparem en més detall al següent apartat) observem un clar cas en que la longitud dels telòmers es pot relacionar perfectament amb la longevitat de l'afectat. Així, es pot constatar que els afectats d'una determinada generació moren a una edat mitjanament elevada, i que, en la generació següent (amb herència de telòmers més curts), els afectats moren més a prop de les primeres etapes de la vida.

7.3. Conclusions

La longitud del telòmer és possiblement un factor de primer ordre que afecta a la longevitat. Encara que no estigui totalment demostrat, hi ha dos camins que suggereixen aquest idea: d'una banda, els pacients amb síndromes d'envelliment prematurs i els models en ratolins; i, per l'altra, el fenomen d'anticipació, ja que el fet d'heretar telòmers que són anormalment curts agreuja els síndromes d'envelliment.

Malgrat tot, queda molt per explorar per tal d'entendre millor l'impacte de les variacions, dins dels límits normals, de la longitud de telòmers sobre l'envelliment i la longevitat. En aquest context, el futur desenvolupament d'aproximacions d'alt nivell per mesurar les longituds dels telòmers, de forma individual, en les poblacions humanes permetrà obtenir informació crucial sobre una potencial relació entre polimorfismes en la longitud dels telòmers i l'envelliment.

L'estrès crònic donaria lloc a una reducció de l'activitat de la telomerasa, que, a la vegada, reduiria el manteniment de la longitud telomèrica. En conseqüència, es reduiria la habilitat de recanvi cel·lular.

La confecció al llarg del temps d'una base de dades amb una recopilació exhaustiva de característiques de les persones, els seus hàbits de vida, els factors de risc i, així mateix, la mesura dels seus telòmers; potser ens donaran en el temps una mica de llum en aquesta correlació.

8. Hipòtesi 2: la deficiència de telòmers i/o el seu mal manteniment estan relacionats amb l'aparició de malalties

Tal i com he esmentat en el punt anterior, moltes teories de les que ja es disposava s'han pogut comprovar gràcies als grans avenços en camps com, per exemple, el de la medicina o la tecnologia. De la mateixa forma, s'estan podent observar també molts progressos en investigacions de l'ésser humà. I, com a prova d'aquest fet, destacaria el coneixement d'estructures tant petites i importants com els cromosomes o bé el tema d'estudi d'aquest projecte en sí mateix.

En aquesta segona hipòtesi del treball, m'agradaria investigar sobre una segona conjectura que s'està sentint, cada cop amb més força, dins del món dels telòmers. Segons aquesta suposició, algunes malalties, com la disqueratosi congènita, determinades malalties cardiovasculars i bona part dels càncers –tot i que tan sols s'han investigat en deteniment els tumors esporàdics-, podrien estar relacionades amb la telomerasa, els telòmers i el bon estat dels gens que protegeixen a aquests últims.

Tot i això, però, aquesta tasca requereix tenir ben clars els procediments que es duen a terme i l'ordre en què succeeixen. És a dir, saber si primer es donen els telòmers curts i després sorgeixen les malalties o si, per altra banda, és la pròpia malaltia la que, per mitjà d'algun mecanisme, escurça els telòmers de forma progressiva.

Avui en dia, la major part dels estudis realitzats assenyalen que l'opció més probable és la que parteix dels telòmers curts. Per tant, jo realitzaré aquesta hipòtesi partint sempre de què aquest principi és cert.

Per altra banda, sabem que cap estructura cromosòmica ha estat lligada, tan estretament, a patologies de salut humana de primer ordre com els telòmers, particularment si fem referència a la seva longitud. Així, aquesta longitud ha acabat esdevenint un biomarcador obligat per a qualsevol que analitzi l'impacte d'un factor -ja sigui mediambiental o genètic- en la salut humana dins de poblacions envellides.

Podem dir que l'envelliment és un procés multifactorial, i queda clar que en edat avançada hi ha un augment de susceptibilitat a patir malalties. Arribats a aquest punt, seria bo poder distingir els factors ambientals i els factors genètics, encara que, com és lògic pensar, segurament hi ha una interacció entre tots dos.

Per altra banda, altres estudis mostren que els individus amb una esperança de vida excepcionalment alta semblen gestionar millor les malalties relacionades amb la edat, com les malalties cardiovasculars, diabetis mellitus i el càncer, les quals són les responsables de la mort d'una part important de la gent gran. (Atzmon et al, Journal of the American Geriatrics Society, 2004, Vol 52, 274).

Anem a intentar trobar la relació que tenen aquestes malalties, amb els telòmers i la telomerasa.

Si observem les cèl·lules d'una persona i analitzem la activitat de la telomerasa, tenim els següents casos:

- Telomerasa activa: cèl·lules mare i cèl·lules germinals. Podem dir que són immortals, i realitzen una divisió contínua.
- Telomerasa detectable: en alguns tipus de cèl·lules adultes normals.
- Telomerasa altament activa: en aproximadament el 90% dels tumors humans.

A les cèl·lules del cos amb un nivell de telomerasa intermedi –és a dir, no activa però tampoc absent-, l'ADN dels extrems telomèrics es va perdent poc a poc. Així doncs, la senescència arriba més tard que si la cèl·lula pateix una manca completa de telomerasa.

Es va realitzar un altre estudi, del qual es van obtenir una sèrie de mostres de sang de 140 persones que, posteriorment, es van congelar. Passats 17 anys es va mesurar la longitud telomèrica de les mostres congelades i les mostres de les persones just en aquell moment. A partir de aquestes mesures es van fer la següent deducció: les persones de 60 o més anys amb telòmers més curts, tenen una taxa de mortalitat més elevada.

Els resultats els podríem resumir de la següent forma:

- 3,2 punts per sobre de la taxa de mortalitat per malalties coronàries.
- 8,5 punts per sobre de la taxa de mortalitat per malalties infeccioses.
- Supervivència més pobre respecte d'un agregat d'altres causes.

Així mateix, telòmers curts han estat associats amb la obesitat, desmineralització òssia i altres manifestacions relacionades amb l'envelliment. Aquests individus presentant, doncs, un alt risc de mort prematura i de desenvolupament d'alguna malaltia com el càncer, malalties vasculars o de còlon (Bekaert et al., 2005; Benetos et al., 2004; Braberg et al, 2005, Cawthon et al., 2003; Epel et al, 2006; O'Sullivan et al, 2006, 2002; Shen et al., 2007; von Eglinicki et al, 2000; Wu et al., 2003). Tot i això, algunes d'aquestes observacions no s'han reproduït en estudis independents (Adams et al., 2006; Bischoff et al, 2006; Martin-Ruiz et al., 2005).

Malgrat tot, decidir si els telòmers curts són la causa i no la conseqüència d'un estat de salut alterat -el qual al seu torn està associat a l'envelliment o a una esperança de vida curta- no és una tasca ni fàcil ni ràpida. Per exemple, la incidència de càncer augmenta de forma exponencial a partir de la quarta dècada de vida (Balducci, 2005), i al voltant del 70% de les malignitats succeeixen en persones d'edat igual o superior a 65 anys.

Curiosament, pacients amb cèl·lules cancerígenes en bufeta, cap, coll, pulmó o ronyons tendeixen a mostrar, als seus limfòcits de sang perifèrica, telòmers més curts que als individus de la mateixa edat i sense càncer. Els factors de risc, però, són similars (Wu et al, 2003). També existeix el cas de les malalties inflamatòries cròniques, com l'*arteriosclerosi*² –la qual també està relacionada amb telòmers curts-, o el fet de poder argumentar que respostes immunes provocades per processos cancerosos poden afectar al recanvi hematopoètic, afectant així a la longitud telomèrica de les cèl·lules nucleades de la sang.

Per altra banda, tal i com va ser suggerit pels models amb ratolins i els síndromes d'envelliment prematur en humans, sembla plausible que la presència de telòmers curts desencadeni *senescència cel·lular*³ in vivo, afectant així les funcions orgàniques i de teixits. Tot i això, aquesta senescència cel·lular podria tenir altres raons, a banda dels telòmers curts, i s'hauria d'aprofundir aquesta hipòtesi.

En un estudi recent en babuïns (Jeyalapan et al.), es va mostrar que el nombre de cèl·lules nucleades senescent amb una concentració de telòmers danyats tendeixen a incrementar en la pell amb la edat, mentre que aquest increment no es pot veure a les cèl·lules musculars (Jeyapalan et al., 2007).

L'observació recolza fortament la idea que l'escurçament telomèric crític és la causa més important de la senescència cel·lular en òrgans amb un potencial proliferatiu alt. Cal remarcar en aquest sentit que la pell presenta una regeneració constant, amb cèl·lules mare en continua divisió. Encara ara, resta per demostrar que el mateix fenomen es detectable en individus humans amb certa edat.

8.1. Disqueratosi congènita

Un cas concret de relació directa entre telòmers curts i malaltia és la disqueratosi congènita, també coneguda com a síndrome de Zinsser-Cole-Engman. És una malaltia molt poc comuna en la nostra societat, i més freqüent en homes. Els principals símptomes que presenta són hiperpigmentació reticulada de la pell, leucoplàquia oral i distròfia ungueal, també acompanyats –en la major part dels casos- d'alteracions gastrointestinals, oculars, hematològiques i genitals. Al final, més d'un 70% del casos acaba patint una mort prematura –en els casos més greus, abans de l'adolescència- degut a una fallada progressiva del moll d'os.

Es transmet a través d'un patró d'herència recessiu lligat al cromosoma X –més concretament, es produeix degut a una mutació del gen Xq28-, fet que justificaria la diferència de població afectada en quant als sexes. Les dones a les que s'ha pogut detectar aquesta malaltia ha estat degut a què eren portadores d'aquest gen.

² **Arteriosclerosi:** Inicialment, l'arteriosclerosi no és una malaltia inflamatòria crònica. Tot i això, quan s'acumula la placa de colesterol a les artèries, fa que aquella zona s'inflami com a resposta. I, si no s'elimina el colesterol, aquesta inflamació acaba sent crònica.

³ **Senescència:** envelliment de la cèl·lula a un nivell molt elevat.

Però on afecten aquestes mutacions que acaben derivant a un problema tan greu? Doncs un seguit d'estudis (Vulliamy et al, Nature, 2001) proposen una possible explicació: que el problema vingui dels telòmers, o, més aviat, del mal funcionament del seu enzim principal: la telomerasa.

Quan es duu a terme el procés reproductiu, rebem un cromosoma de part de cada progenitor, aconseguint, així, tenir-ne els 23 parells característic de l'espècie humana. Per tant, es rebran dos gens que expressen el mateix caràcter. La malaltia en qüestió apareixerà quan un dels dos gens que codifiquen la seqüència d'ARN de la telomerasa estigui afectat o sigui deficient.

Les morts per aquesta malaltia van des de la infantesa fins a mitjana edat, però sempre s'observa la presència de telòmers curts, un sistema immunitari "fatigat" i una certa propensió a l'aparició de càncer.

Les persones que tenen una de les còpies del gen afectada per una mutació al gen hTERT, donen lloc a la malaltia (Vulliamy et al., Nature, 2001). Per tant, es necessiten tots dos al·lels de la ARN telomerasa funcionals per tal que la persona disposi d'una esperança de vida completa.

Es poden donar tres situacions molt diferents.

1. Si l'altre gen és de tipus salvatge –normal-, no s'expressarà la malaltia, ja que hi ha establerta una relació de dominància (aquest cas es dona en dones, ja que són les que tenen dos cromosomes X).
2. Si l'altre gen és també un gen deficient, es manifestarà la malaltia (és un cas que també es dona en dones, però és molt poc freqüent).
3. Si enlloc d'un altre cromosoma X hi ha un cromosoma Y (cas donat en homes), el gen deficient es manifestarà, ja que no n'hi haurà cap altre cromosoma amb el que es pugui comparar.

Per tant, seria necessari tenir ambdós al·lels del gen de l'ARN telomerasa normals per tal de poder evitar aquesta malaltia.

8.2. Esgurçament de telòmers, envelliment cel·lular i malalties cardiovasculars degut a un estrès oxidatiu

L'estrès és un estat d'ànim que, per desgràcia, està molt present en la societat actual: haver de seguir horaris molt concrets, les obligacions de la feina, les preocupacions per la família, etc. Hi ha molts elements que possibiliten el fet de tenir uns índexs d'estrès més elevats del que seria normal. Això, en els casos més extrems, pot afectar en la longitud telomèrica, i, al mateix moment, pot augmentar el risc a patir certes malalties cardiovasculars.

Per corroborar aquesta afirmació, es van fer uns estudis a càrrec d'una de les personalitats més importants dins de la recerca dels telòmers: Elizabeth Blackburn –ja anomenada en anteriors ocasions-. Juntament amb el seu equip, van poder arribar a comprovar l'efecte que produeix aquest estrès sobre els telòmers i, posteriorment, com repercuteixen aquests efectes en la vida i el benestar de la persona.

La primera fase consistia en analitzar a 62 dones d'entre 20 i 50 anys, saludables i mares biològiques ja bé d'un nen sa, o, per altra banda, d'un nen amb una malaltia crònica –se les va anomenar "mares cuidadores". En ambdós casos, el nombre de dones era el mateix.

A totes els va tocar realitzar una prova per extreure una petita mostra de sang, a més d'omplir un qüestionari estandarditzat. Aquest darrer tractava, principalment, de donar un valor numèric al grau d'estrès percebut que aquelles mares havien patit al llarg de l'últim més –així, com més puntuació, més estrès percebut-. A part, també mesurava altres aspectes com, en el cas de les mares cuidadores, el temps que feia des de què havien començat a fer-se càrrec del fill afectat.

Sabent que els marcadors de l'envelliment cel·lular eren telòmers curts, baixa activitat de la telomerasa i un estrès oxidatiu cel·lular, van analitzar cada un d'aquests aspectes separadament i amb els mètodes necessaris corresponents.

D'aquesta manera es van poder arribar a uns resultats concrets, el quals eren:

1. L'activitat de la telomerasa era un 48% menys activa en les mares cuidadores.
2. Els telòmers, com a conseqüència de la poca activitat de la telomerasa, també eren més curts en el grup de les mares cuidadores.
3. L'estrès oxidatiu cel·lular que presentaven les mares dels nens amb malalties cròniques era també molt més elevat que la resta de mares amb fills normals.

Tots aquests tres punts, quan s'ajuntaven, feien que els telòmers que posseïen les mares cuidadores equivalguessin als d'unes dones, amb fills sans, d'entre 9 a 17 anys d'edat més grans. Per tant, podem afirmar que hi ha una clara relació lineal entre la durada de l'estrès percebut i la longitud telomèrica.

També es va realitzar un estudi en què es relacionava l'activitat de la telomerasa amb les hormones de l'estrès (Figura 21, annexos pàg. 67).

Però quina relació hi ha amb aquest fet i l'aparició de malalties cardiovasculars? Doncs bé, hi ha un estudi en particular que va ser de molta ajuda per ajudar a respondre aquesta pregunta (Lusef et al, Lancet, 2004)

Els principals factors de risc de patir una malaltia cardiovascular són:

- Fumador habitual.
- Alta pressió sanguínia.
- Estrès psicològic (sol acabar en estrès oxidatiu).
- Diabetis.
- Obesitat abdominal.
- Nivells de colesterol i/o lípids alts.

En l'estudi de les mares cuidadores i les mares de fills sans exposat anteriorment, l'únic factor de risc estudiat fou l'estrès psicològic, el qual causava, entre d'altres coses, una disminució de l'activitat de la telomerasa. Així mateix, quan es van comparar altres estudis on es relacionaven altres factors es va poder observar que l'activitat de la telomerasa també disminuïa considerablement respecte la quantitat que hi hauria d'haver.

Degut a aquests resultats, es van voler realitzar una sèrie de proves per tal de poder verificar si existia una relació entre l'activitat de la telomerasa i el cor (Epel et al, 2006).

De forma més concreta, podem dir que es van analitzar els batecs del cor per minut, l'adaptació del cor a un sobreesforç i la pressió sanguínia. Cal destacar que la meitat de les persones examinades presentaven algun factor de risc dels anomenats anteriorment.

Així mateix, després de realitzar aquestes proves, van arribar a les següents conclusions:

- Batecs/minut: com menys batecs, més alta serà l'activitat de la telomerasa.
- Adaptació del cor a un sobreesforç: com més alta estigui l'activitat de la telomerasa, hi haurà una millor adaptació.
- Pressió sanguínia: tindrà una pressió sanguínia normal com més activitat de la telomerasa es tingui.

Per tant, podem dir que, gràcies a aquests experiments, es va poder determinar la importància de l'estrès psicològic, juntament amb la resta de factors de risc, els quals es poden transformar en les causes de l'aparició de malalties cardiovasculars.

També es va veure que la telomerasa prenia una part significativa en el procés, però el saber del cert si la quantitat d'aquest enzim podria ser un indicador de risc de malalties cardiovasculars encara és tan sols una hipòtesi.

8.3.El càncer

Finalment, m'agradaria parlar d'una de les malalties més famoses dels nostres dies: el càncer. Aquesta és, sens dubte, una de les malalties que més gent coneix, en part, degut a que és la responsable de més del 10% de les morts que es produeixen al planeta cada any. Tot i això, la major part d'aquesta gent no sap per què es dona aquesta malaltia, i això és el que, en part, m'agradaria explicar en aquest punt.

En el món de la medicina, es sap que, de forma general, un tumor esporàdic apareix quan hi ha una mutació en el material genètic d'una cèl·lula. Així mateix, aquesta mutació provoca que la cèl·lula es comenci a dividir formant noves cèl·lules que no tenen res a veure amb els teixits normals que l'envolten.

Aquest tumor, que, inicialment, es pot considerar benigne, canviarà a maligne si envaeix teixits veïns degut a la ràpida reproducció incontrolada de les cèl·lules. A més, aquestes cèl·lules poden viatjar pel torrent sanguini i reproduir-se en altres òrgans (metàstasi).

També és conegut dins de la medicina que, en l'inici del càncer, hi ha també dues classes de gens que són necessàries de saber per explicar la correcta formació d'un tumor, que són:

- Protooncogens: són gens latents que, quan s'activen, codifiquen proteïnes encarregades d'estimular la divisió i el creixement cel·lulars. Són molt importants en les primeres etapes de la vida d'un individu, en especial en el desenvolupament embrionari, i, tot i que la major part d'aquests gens s'aturen quan l'individu arriba a un cert moment, n'hi ha un determinat grup que no ho fa degut a la necessitat d'alguns teixits que necessiten regenerar-se contínuament.
- Gens supressors: són gens que, a diferència dels protooncogens, la seva funció consisteix en codificar proteïnes de caràcter inhibidor i controlador del creixement i la proliferació de les cèl·lules.

Per a què es produeixi un tumor, el que ha de passar és que una protooncogen pateixi una mutació i es converteixi en un oncogen. Aquest serà un gen que s'encarregarà de codificar proteïnes hiperactivadores de la proliferació cel·lular. Les divisions cel·lulars posteriors aconseguiran que es formi un creixement anormal del teixit sobre el qual actua, resultant-ne una massa tumoral relativament gran en poc temps.

Aquesta és, més o menys, la part que sabia la medicina fins fa poc. Ara però, sabem una altra dada molt interessant, i és que s'ha pogut determinar que la telomerasa està altament activada en més del 90% dels càncers esporàdics que s'han analitzat.

Aquest fet és summament incoherent, ja que les cèl·lules somàtiques presenten nivells de telomerasa baixos degut a què la majoria no presenten una regeneració contínua. Tan sols presenten el nivell necessari per tal de regenerar-se en casos altament estranys (gairebé podrien estar considerats com a excepcions), els quals, al llarg de la vida, aniran disminuint progressivament.

A partir d'aquest fet, els científics s'han arribat a plantejar certes qüestions: realment podria ser que la telomerasa tingués un paper important en l'aparició i, sobretot, en la proliferació dels càncers? Podríem nosaltres inhibir l'activitat d'aquest enzim en les cèl·lules cancerígenes a fi d'aconseguir frenar el seu creixement o, fins i tot, fer-lo desaparèixer? Podria ser aquesta la cura que permetés salvar la vida d'un gran nombre de persones a tot el món?

Sens dubte aquest fet seria una gran alegria per a tothom, però ara, en aquests moments, tot això només són un llistat de preguntes que no tenen resposta. Jo, però, confio en què la ciència podrà mostrar-nos una solució ben aviat.

8.4. Conclusions

Arribats a aquest punt, crec que queda clar i manifest que alteracions dels gens que codifiquen la telomerasa comporten problemes greus per al manteniment de la vida. En aquests individus podem relacionar la presència de telòmers curts, amb un sistema immunitari "envellit o fatigat" i moltíssima propensió al càncer.

Un altre fet destacat es que l'estrès psicològic comporta una disminució de l'activitat telomerasa, un escurçament dels telòmers i un estres oxidatiu a nivell cel·lular.

S'ha demostrat també un lligam entre la telomerasa i les malalties cardiovasculars. Sembla que una bona activitat telomerasa facilitaria un nombre de batecs per minut baix, millor adaptació del cor a la sobrecàrrega –o sobreesforç- i una pressió sanguínia més baixa.

D'igual forma, també sembla haver alguna mena de vincle entre la longitud telomèrica i la predisposició a patir càncer. Potser, en aquest cas, l'enzim facilitaria el manteniment de la protecció que donen els telòmers als cromosomes. Així, al perdre aquesta protecció, s'alteraria la informació genètica i potser passarien a expressar-se gens en principi silencians (protooncogens) i que donarien lloc a la desregulació de la divisió cel·lular.

9. Determinació

Avui dia, gràcies a les in comptables innovacions en els camps de la tecnologia i la medicina, ja podem realitzar un test de laboratori per tal d'apreciar la longitud telomérica dels cromosomes d'un organisme (Figura 22, annexos pàg.67).

El procés corresponent no representa cap tipus de perill o incomoditat per a l'individu en qüestió, ja que és duu a terme gràcies a l'extracció d'una petita mostra de sang -semblant a una analítica normal-. Aquesta ha de ser enviada al laboratori, juntament amb un qüestionari complet on s'avaluen els factors que influeixen sobre els telòmers i, en poc temps, rebrem una informació prou detallada i acurada al respecte dels nostres telòmers.

Ja actualment, l'empresa Life Length esta confeccionant una base de dades, tant per homes com per dones, que permet determinar els diferents percentils de longitud telomérica per a cada edat. És a dir, a partir de les dades obtingudes de cadascun dels usuaris, es confecciona una mena d'interval de normalitat per a cada grup de població d'una determinada edat. Això, després, permet poder comparar les dades d'una determinada persona amb el seu grup d'edat.

La base de dades va ampliant-se de forma constant gràcies a dues fonts: d'una banda, amb les dades que nosaltres -com a usuaris- contestem en el qüestionari, i, per l'altra, estan les dades obtingudes a partir de la mostra.

Tot aquest procés permet situar a cada persona en un determinat percentil de longitud telomérica tenint en compte l'edat cronològica, tant a nivell de longitud mitjana com per la mitjana dels seus telòmers. A més, també es té en compte el percentatge de telòmers curts que presenta l'individu examinat -és un detall molt important a tenir en compte, ja que els telòmers críticament curts serien els responsables de danys permanents a la cèl·lula-.

Per tal de poder mesurar els telòmers de les nostres cèl·lules sanguínies, es realitza una tècnica anomenada FISH quantitativa o Q-FISH, la qual necessita de les cèl·lules nucleades de la sang -és a dir, dels leucòcits o glòbuls blancs- amb els nuclis en interfase. També es pot realitzar amb cèl·lules d'altres teixits, sempre i quan aquests puguin formar una capa cel·lular en placa de cultius (HT Q-FISH).

Però, en què consisteix aquesta prova? Es tracta d'una hibridació in situ, en la qual els telòmers es marquen amb una sonda telomérica fluorescent. Tal i com ja hem vist al llarg del treball, s'observa una afinitat selectiva d'una determinada cadena d'ADN per la seva complementaria. Gràcies al coneixement d'aquest fet, en aquesta prova es preparen sondes d'ADN -cadena d'ADN complementaries de la seqüència telomérica-, formades per unes 200 bases i les quals són complementaries de la seqüència diana - la seqüència telomérica-. A més, tal i com indica el nom, porten incorporat un fluorocrom -és a dir, una substància fluorescent que emet aquest tipus de llum-.

Quan la sonda s'acobla sobre la diana, obtenim uns cromosomes que emeten fluorescència. Tot i això, el grau variarà segons el nombre de fragments de sonda acoblats, i, per tant, en funció de la longitud telomèrica.

Els valors es poden treballar o distingir a nivell individual, és a dir, mirant cada cromosoma un per un. D'aquesta forma és possible mesurar la longitud telomèrica mitjana i el percentatge de telòmers curts d'una població cel·lular.

Es consideren telòmers curts aquells que estan formats entre 3.000 i 3.600 bases, i es consideraran críticament curts aquells que estan per sota dels 3.000. Amb aquesta tècnica, per tant, es poden mesurar telòmers amb una longitud mínima d'uns 200 parells de bases – que és la longitud mitjana de la sonda-.

Després de la realització de la tècnica amb les nostres cèl·lules sanguínies, podem saber si el nostre percentatge de telòmers curts es troba dins de la mitjana de la població que es comparable amb nosaltres o, per contra, si està per sota o per dalt. Si el resultat és inferior a la mitjana voldrà dir que hem de fer un toc d'atenció i que hem d'introduir canvis en els nostres hàbits de vida per tal de reduir la taxa d'envelliment.

Tal i com diu Simone de Beauvoir al seu llibre sobre la vellesa: *L'edat cronològica i l'edat biològica estan molt lluny de coincidir sempre.*

El tipus d'informació que obtenim es podria comparar amb la que es dona a una persona quan se li detecta un nivell alt de colesterol. Per tal de reduir-lo, s'aconsella a l'individu en qüestió seguir pautes saludables com ara una dieta sana, activitat física, etc.

Si bé actualment no disposem de fàrmacs que permetin controlar la longitud dels telòmers, és molt probable que això sigui possible en un futur no molt llunyà.

10. Conclusions del treball

Si bé a hores d'ara no hi ha la certesa absoluta, podem afirmar que les evidències científiques apunten cap a un paper molt més rellevant dels telòmers del que s'havia previst fins ara.

Tot i no ser una part especialment important -a nivell morfològic- del cromosoma, s'entreveu però que aquesta peça té una gran importància vers la salut i l'esperança de vida.

Així, al llarg del treball s'ha fet una revisió de l'estructura del material genètic, per tal de poder explicar una mica la problemàtica que presenta el telòmer a l'hora de replicar-se - al sí de la divisió cel·lular -.

Com a conseqüència de les investigacions realitzades respecte a l'estructura i replicació del telòmer, s'han anat observant aspectes relacionats i que van donant visions noves, pel que fa a les seves funcions i implicacions. D'aquesta manera:

- Queda provat que el telòmer realitza una mena de funció de protecció dels extrems cromosòmics, fet que implica el manteniment de la integritat del material cromosòmic en sí. D'aquesta manera s'evita que es perdi informació d'una banda i, de l'altra, que no es fusioni amb d'altres extrems.
- Sembla evident també que les divisions cel·lulars, si no hi ha un mecanisme compensatori, donen lloc a l'escurçament de la longitud telomèrica. I això, comporta que el nombre de divisions cel·lulars sigui finit: límit de Hayflick.
- Alhora s'ha demostrat que, al llarg de l'evolució i en els diferents éssers vius estudiats - inclòs l' ésser humà -, el telòmer està format per la repetició de milers de còpies de les bases T i G; i aquesta seqüència presenta petites diferències entre els diferents organismes. Llavors, l'estructura telomèrica hauria sorgit al llarg de l'evolució, i així es manifesta amb diminutes dissemblances entre els organismes - suposadament més insignificants quant més propers són els éssers vius.
- Hi ha evidències que impliquen una certa relació de la longitud telomèrica amb l'esperança de vida de les persones. Sembla que referent a aquesta relació, té un pes important la genètica de les persones; atès que s'ha trobat una clara correlació entre la longevitat de pares i fills - amb telòmers llargs -. No obstant, és obvi també que la influència ambiental i el pur atzar hi són presents.

En aquest sentit, cal afegir que avui dia podem realitzar de forma completament pràctica la determinació de la nostra edat biològica – és a dir, la determinació de la longitud dels nostres telòmers -; per tal de comparar-la amb la nostra edat cronològica. Aquest fet, ens permet variar els nostres hàbits de vida per tal de millorar la nostra longevitat – i així, evitar un envelliment accelerat -.

- Sembla també haver-hi un consens científic respecte a la relació entre l'escurçament dels telòmers i la predisposició a patir certes malalties:
 - Malalties coronàries i/o vasculars: s'ha intentat trobar una relació respecte a la major o menor predisposició a patir malalties cardiovasculars. Sembla també clara la relació entre uns nivells elevats de telomerasa, amb un nombre baix de batecs cardíacs per minut –millor adaptació del cor a sobreesforços-, i amb una pressió sanguínia normal o baixa.
Per tant, sembla acceptada la idea que una activitat telomeràsica normal o alta evitaria, en part, l'aparició de malalties cardiovasculars.
 - Malalties infeccioses.
 - Càncer: una part important dels càncers presenta una alta activitat telomeràsica, i aquest fet semblaria explicar la immortalitat d'aquest tipus de cèl·lules.
 - Malalties inflamatòries cròniques.

A més, hem comentat també l'existència d'una malaltia, la disqueratosi congènita, en la qual s'observa clarament el lligam entre l'escurçament telomèric i l'esperança de vida dels afectats.

- Una altra conclusió que podem treure, i que sembla acceptada per la comunitat científica, és la relació entre l'estrès crònic i la longitud telomèrica. Sembla doncs, que l'estrès crònic influiria negativament sobre la telomerasa i que, al mateix temps, aquest fet reduiria l'homeostasi telomèrica. Aquestes observacions s'han relacionat també amb les variacions en la quantitat d'hormones de l'estrès.

En referència a la problemàtica que ha acompanyat la realització d'aquest treball, destacaria que a les conclusions he intentat expressar les diferents evidències que semblen tenir un aval més important de la comunitat científica.

Tot i això, ha quedat palès, que sovint ens hem trobat amb estudis i resultats contradictoris. Per tant, tots els avenços no estan plenament consensuats i segurament el que indica és que cal aprofundir més en el coneixement d'aquesta temàtica.

Una altra dificultat a comentar ha estat que he trobat informació de caràcter més general en castellà i català però, en el moment d'intentar aprofundir en el tema i esbrinar aspectes més específics, la bibliografia trobada ha estat en anglès.

Com que el tema tractat és molt específic, vaig creure convenient posar-me en contacte amb el món de la recerca i vaig intentar contactar amb diferents investigadors, amb la sort d'haver rebut respostes de parla anglesa.

10.1. Opinió personal del tema tractat

Tal i conforme he anat treballant aquest tema, m'ha semblat descobrir tot un seguit d'implicacions a nivell de la salut i de la qualitat de vida.

Sembla com si, en un futur, poguéssim incidir sobre la longevitat de les persones, però no en el sentit de conferir-los immortalitat, sinó de retardar l'aparició de malalties que es desenvolupen majoritàriament a partir d'una certa edat.

S'obre també la porta a possibles noves teràpies del càncer que podrien tenir la seva base en la inactivació de la telomerasa.

I per què no també, és possible que en un futur, la pròpia telomerasa sigui utilitzada en el tractament "anti-aging" o anti-edat.

Quant a l'estratègia seguida en la realització del treball, podríem distingir diversos apartats:

- Cerca d'informació a través d'Internet, mitjançant l'ús de cercadors tipus GOOGLE SCHOLAR, i així mateix, alguna base de dades científica (mitjançant una biblioteca virtual universitària).
Bibliografia en format paper, llibres generals de biologia, bioquímica i biologia molecular.
- Contactes, via e-mail, amb investigadors d'aquest tema.
- Una vegada realitzada la cerca, he procedit a la lectura i selecció dels textos que he considerat més adients.
- Per últim, he intentat fer la redacció del tema seguint un esquema prèviament pensat i pactat amb el tutor.

11. Fonts d'informació

11.1. Bibliografia

- **Berkaloff, A.; Bourguet, J.; Favard, P.; Lacroix, J.** (1987) *Biologia*. Ed: Omega S.A. Barcelona.
- **Cohen, G.** (1973) *El metabolismo celular y su regulación*. Ed: Omega S.A. Barcelona.
- **Cuello, J.; Domínguez, A.** (1990) *Àmbit biologia*. Ed: Barcanova S.A. Barcelona.
- **Franco, L.; Furió, J.; García, M^aA.; García, M.; Reig, J.; Sandra Coord, R.** *Biologia*. Ed: ECIR. Paterna (València).
- **Petit, C.; Prevost, G.** (1976) *Genética y evolución*. Ed: Omega S.A. Barcelona.
- **Strickberger, M. G.** (1987) *Genética*. Ed: Omega S.A. Barcelona.

11.2. Articles

- **Andrews, N.P.; Fujii, H.; Goronzy, J. i Weyand, C.M.** 2010 “Telomeres and immunological diseases of aging” *Gerontology*; 56; pàg.390-403.
- **Armanios, M. i Blackburn, E.H.** 2012 “The telomere síndromes” *Nature Reviews*; 13; pàg. 693-704.
- **Autexier, C. i Shawi, M.** 2008 “Telomerase, scenescence and ageing” *Mechanisms of ageing and development*; 129; pàg. 3-10.
- **Ayuso, E.; Bernardes de Jesús, B.; Blasco, M. Bosch, F.; Schneeberger, K.; Tejera, A.M. i Vera, E.** 2012 “Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aiging and increases longevity without increasing cancer” *EMBO Molecular Medicine*; 4; pàg. 691-704.
- **Baird, D.M.** 2008 “Telomeres II” *Experimental Gerontology*, 43; pàg. 15-19.
- **Bernardes de Jesús, B. i Blasco, M.** 2011 “Aging by telomere los can be reversed” *Cell Stem Cell*; 8; pàg. 3-4.
- **Blasco, M.A.** 2007 “Telomere length, stem cells and aiging”, *Nature Chemical Biology*; 10; pàg. 640-649.
- **Blasco, M.; Chang, S.; DePinho, R.A.; Gottlieb, G.J.; Greider, C.W.; Lee, H.W. i Rudolph, K.R.** 1999 “Longevity, stress response and cancer in ageing telomerase - deficient mica”, *Cell*, 96, pàg. 701-712.

- **Buoni, S.; Chiarelli, F.; Messina, M.; Miracco, C.; Mohn, A.; Pietrobelli, A. i Zannolli, R.** 2007 “Telomere length and obesity” *Acta Paediatrica*; 97; pàg. 952-954.
- **DePinho, R.A. i Sharpless, N.E.** 2004 “Telomeres, stem cells, senescence and cancer” *The Journal of Clinical Investigation*; 2; pàg. 160-168.
- **DePinho, R.A. i Wong, K.K.** 2002 “The age of cancer: telomeres, checkpoints and longevity” *ASCI Award Lecture*; 7; pàg. 509-514.
- **Greider, C.W.** 2011 “Els telòmers i la telomerasa: una breu història sobre els telòmers i el descobriment del seu paper en les malalties que afecten els humans” *Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya*; 4; pàg. 142-146.
- **Hageman, G.J.; Houben, J.M.J.; Moonen, H.J.J.; i van Schooten, F.J.** 2008 “Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress?” *Free Radical Biology and Medicine*; 44; pàg.235-246.
- **Huzak, M.; Ivankovic, M.; Kalajzic, A.C.; Rubelj, I. i Vidacek, N.S.** 2014 “Telomere Q-PNA-FISH-Reliable results from stochastic signals” *PLOS ONE* (open access available online); 3; pàg. 1-10.
- **Kappei, D. i Londoño-Vallejo, J.A.** 2008 “Telomere length, inheritance and ageing”, *Mechanisms of aging and development*; 129; pàg. 17-26.
- **Shay, W.J. i Wright, W.E.** 2007 “Hallmarks of telomeres in ageing” *Wiley Interscience*; 211; pàg 114-123.
- **Suen, E.; Tang, N.L.S. i Woo, J.** 2010 “Telomeres and the ageing process” *Reviews in Clinical Gerontology*; 20; pàg.1-9.

11.3. Webgrafia

- **Autor anònim** “Els telòmers reben el Premi Nobel de Medicina”. 5 d'octubre del 2009. [Consultat el 4 de febrer del 2014]. Disponible a: <http://www.ca.globaltalentnews.com/actualitat/noticies/760/Els-telomers-reben-el-premi-Nobel-de-Medicina.html>
- **Autor anònim.** “L'ADN”. [Consultat el 19 d'abril del 2014]. Disponible a: <http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/2bachillerato/biomol/contenidos18.htm>
- **Autor anònim.** “Friedrich Miescher”. [Consultat el 19 d'abril del 2014]. Disponible a: http://adntr.blogspot.com.es/p/miescher_06.html
- **Autor Anònim.** “Cromosomes”. [Consultat el 29 d'abril del 2014]. Disponible a: <http://www.xtec.cat/~jgurrera/cromsma.htm>

- **Autor anònim.** “*La cèl·lula: composició, estructura i funció*”. [Consultat el 29 d’abril del 2014]. Disponible a: http://recursostic.educacion.es/ciencias/biosfera/web/alumno/2bachillerato/La_celula/contenidos15.htm
- **Autor anònim.** “*Nomenclatura per a cromosomes normals i aberracions cromosòmiques constitucionals*”. [Consultat el 4 de maig del 2014]. Disponible a: http://web.udl.es/usuarios/e4650869/docencia/GenClin/content/sessions_informatica/Nomenclatura%20ISCN.pdf
- **Autor anònim.** “*Premi Nobel de Medicina i Fisiologia '09: la font de l’eterna joventut*”. 6 d’octubre del 2009. [Consultat el 7 de juliol del 2014]. Disponible a: <http://icientificats.wordpress.com/tag/telomers/>
- **Autor anònim.** “*L’estrès oxidatiu*”. [Consultat el 23 de setembre de 2014]. Disponible a: http://estresoxidativo.com/index.php?option=com_content&view=article&id=42&Itemid=28
- **Blasco, M.; Donate, L. i Foronda, M.** “*Importància dels telòmers i la telomerasa en el càncer, l’envelliment i la medicina regenerativa*”. [Consultat el 23 de setembre de 2014]. Disponible a: http://www.serina.es/empresas/aecientificos/documentos/revision_definitiva_telomeros_figuras.pdf
- **Campion, R. i Canet, J.C.** “*Seqüenciació d’àcids nucleics*”. [Consultat el 19 d’abril del 2014]. Disponible a: http://www.ibt.unam.mx/computo/pdfs/met/secuenciacion_acidos_nucleicos.pdf
- **Casany, T.** “*Àcids nucleics*” [Consultat el 19 d’abril del 2014]. Es pot consultar a: <http://www.oocities.org/tonicasany/acnucleic.pdf>
- **Departament de Ciències Naturals, IES Torreforta.** “*Cicle de condensació/descondensació de la cromatina durant la mitosi*”. [Consultat el 22 de maig del 2014]. Disponible a: <http://blocs.xtec.cat/pgarcia7/files/2008/06/3-cellular-per-mitosi.pdf>
- **Dr. Tango.** “*Cromosomes*”. 1 de desembre del 2012. [Consultat el 29 d’abril del 2014]. Disponible a: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002327.htm>
- **Howard Hughes Medical Institute.** “*Telomeres and replication*”. [Consultat el 13 de juliol del 2014]. Disponible a: http://media.hhmi.org/biointeractive/click/rna_telomeres/03.html
- **Kyrk, J.** “*Els cromosomes*”. [Consultat el 17 de maig del 2014]. Disponible a: <http://www.johnkyrk.com/chromosomestructure.esp.html>
- **Lange, T.** “*T-loops and the origin of telomeres*”. Abril del 2004. [Consultat el 18 d’agost del 2014]. Disponible a: http://www.nature.com/nrm/journal/v5/n4/fig_tab/nrm1359_F2.html

- **Narváez, P.** “*Biomolècules i àcids nucleics*”. 17 de març del 2010. [Consultat el 19 d'abril del 2014]. Disponible a: <http://www.slideshare.net/guestbc7d6b/acidos-nucleicos1>
- **Pujals, L.** “*El cicle cel·lular. Estudi de la interfase i la mitosi*”. 20 de desembre del 2012. [Consultat el 1 de juliol del 2014]. Disponible a: <http://es.scribd.com/doc/145282214/EL-CICLE-CEL-LULAR-Estudi-de-la-interfase-i-la-mitosi>
- **Roldan, A.** “*El ADN i els cromosomes*”. 15 d'abril del 2012. [Consultat el 29 de maig del 2014]. Disponible a: <http://cmc-alicia.blogspot.com.es/2012/04/e1-t-5-el-adn-y-cromosomas.html>
- **Vila, A. i Puig L.** “*Manifestacions cutànies y malalties digestives*”. [Consultat el 17 de setembre de 2014]. Disponible a: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/cutaneadigestiva_0.pdf
- **Vilanova, B.** “*Els àcids nucleics*”. [Consultat el 19 d'abril del 2014]. Disponible a: http://www.iesguillemcifre.cat/menu7/menu7_2/biob2/TEMES/T%205%20Acids%20nucleics%201112.pdf
- **Vilaseca, M.** “*Cucs, telòmers i immortalitat*”. 29 de febrer del 2012. [Consultat el 4 de febrer del 2014]. Disponible a: <http://bondiaciencia.blogspot.com.es/2012/02/cucs-telomers-i-immortalitat.html>

ANNEXOS

Curs: 2n BAT

Any: 2014-2015

**Data d'entrega: 3 de Novembre
de 2014**

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.



Figura 1: Imatge d'un cromosoma.

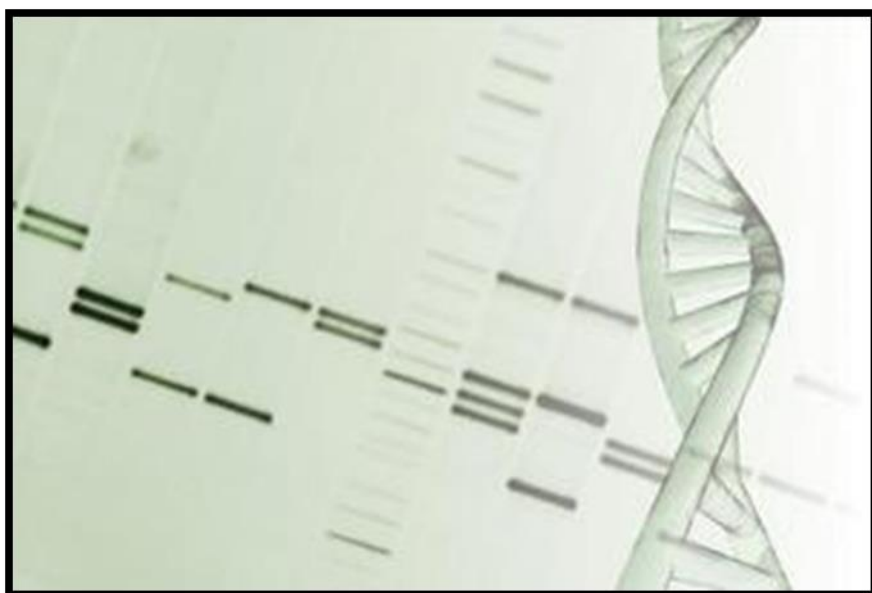


Figura 2: Tècnica del bandejat cromosòmic.

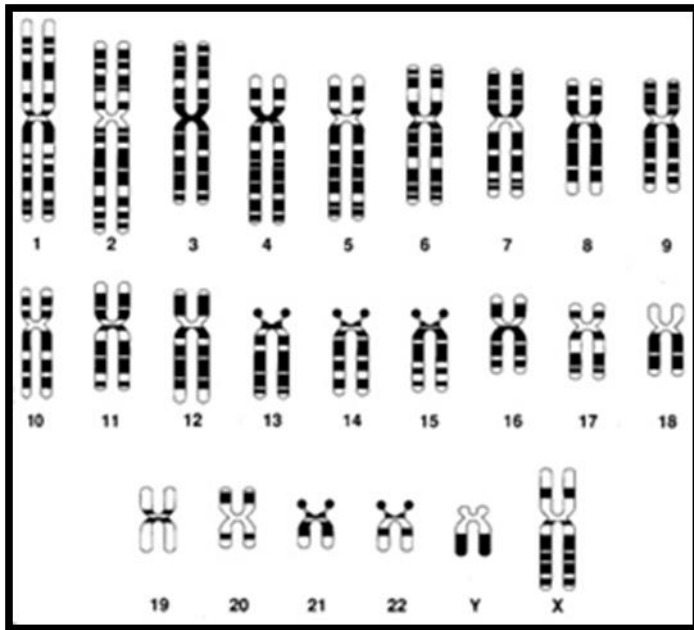


Figura 3: Cariotip humà.

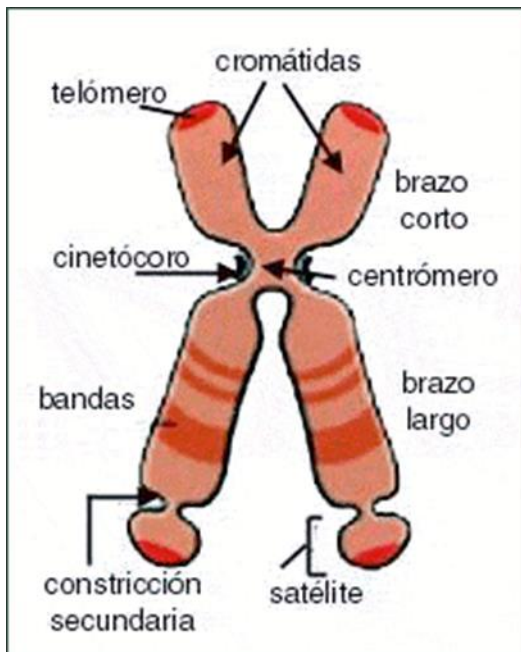


Figura 4: Parts d'un cromosoma.

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.

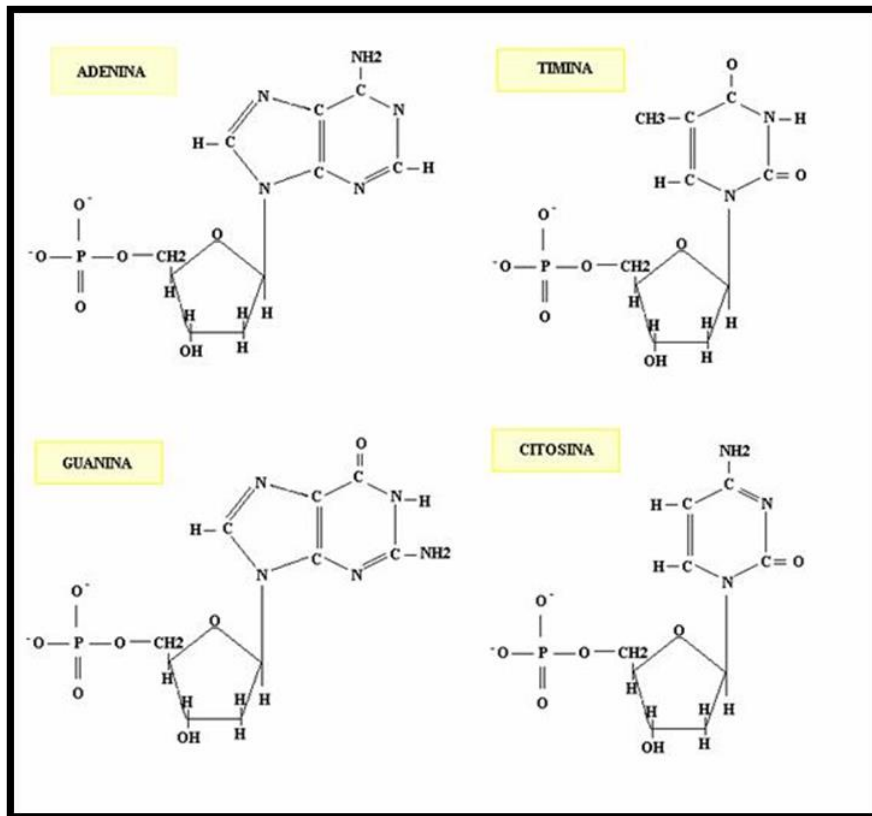


Figura 5: Esquema dels nucleòtids de l'ADN.

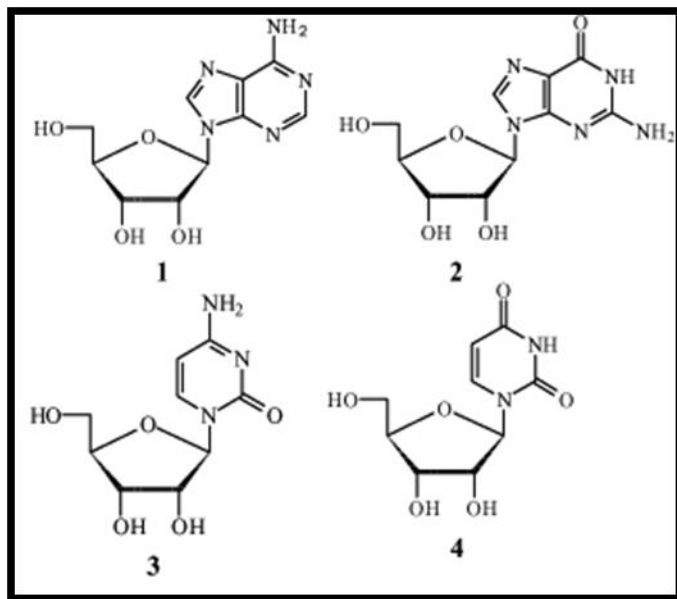


Figura 6: Esquema d'un nucleòsid.

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.



Figura 7: Friedrich Miesher i el seu laboratori.

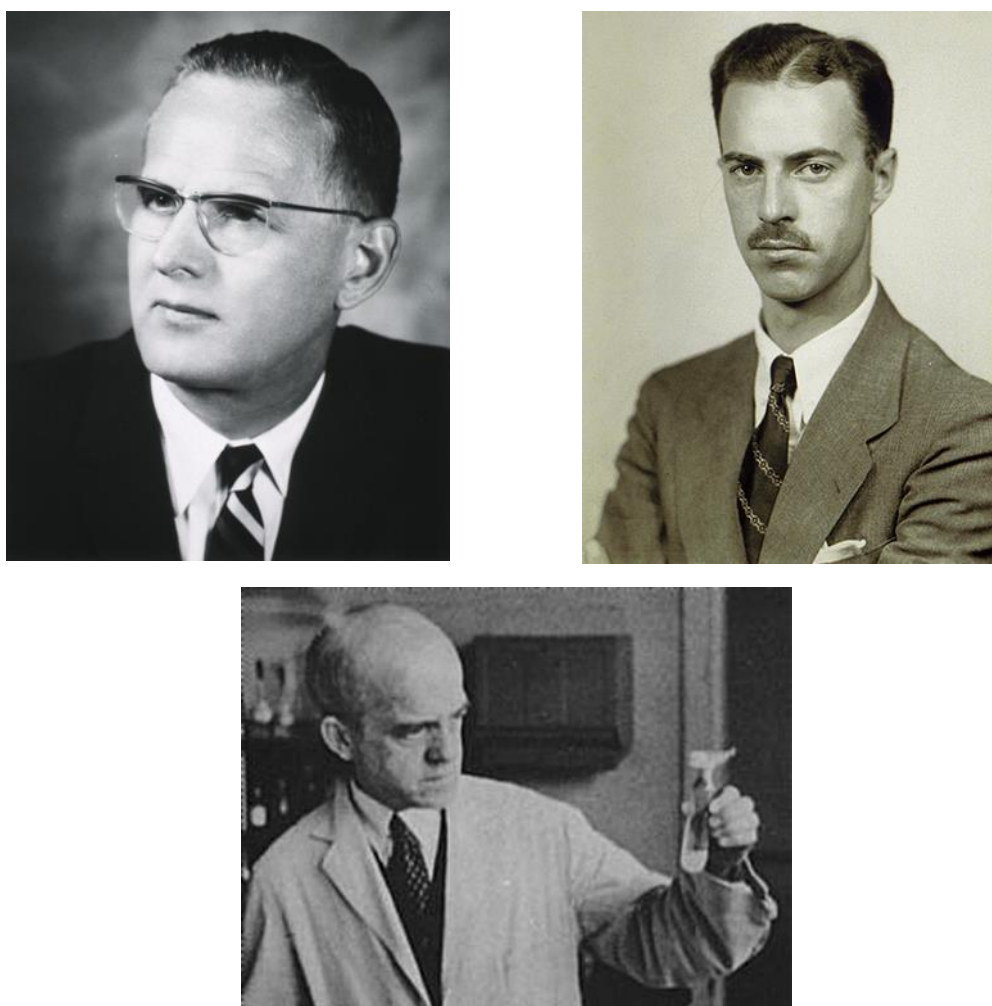


Figura 8: McCarthy, McLeod i Abery.

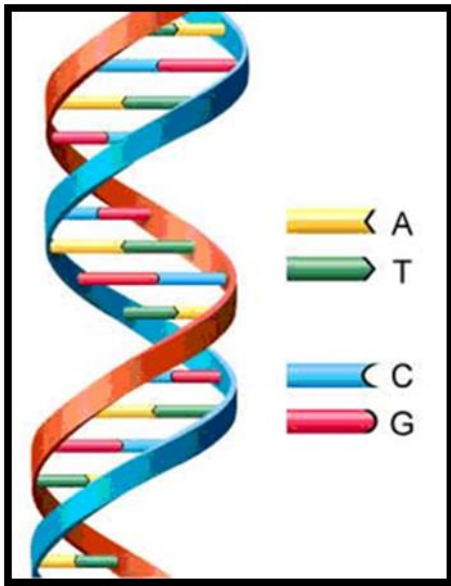


Figura 9: Esquema d'una molècula d'ADN.

		Segona lletra				
		U	C	A	G	
Primera lletra	U	UUU } Fen UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } Stop UAG }	UGU } UGC } UGA } Stop UGG } Trp	U C A G
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CCG }	U C A G
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG } Met	ACU } ACC } Trp ACA } ACG }	AAU } AAC } AAA } AAG } Lys	AGU } AGC } Ser AGA } AGG } Arg	U C A G
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } GAC } Asp GAA } GAG } Glu	GGU } GGC } GGA } GGG }	U C A G
						Tercera lletra

Figura 10: Taula del codi genètic.

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.

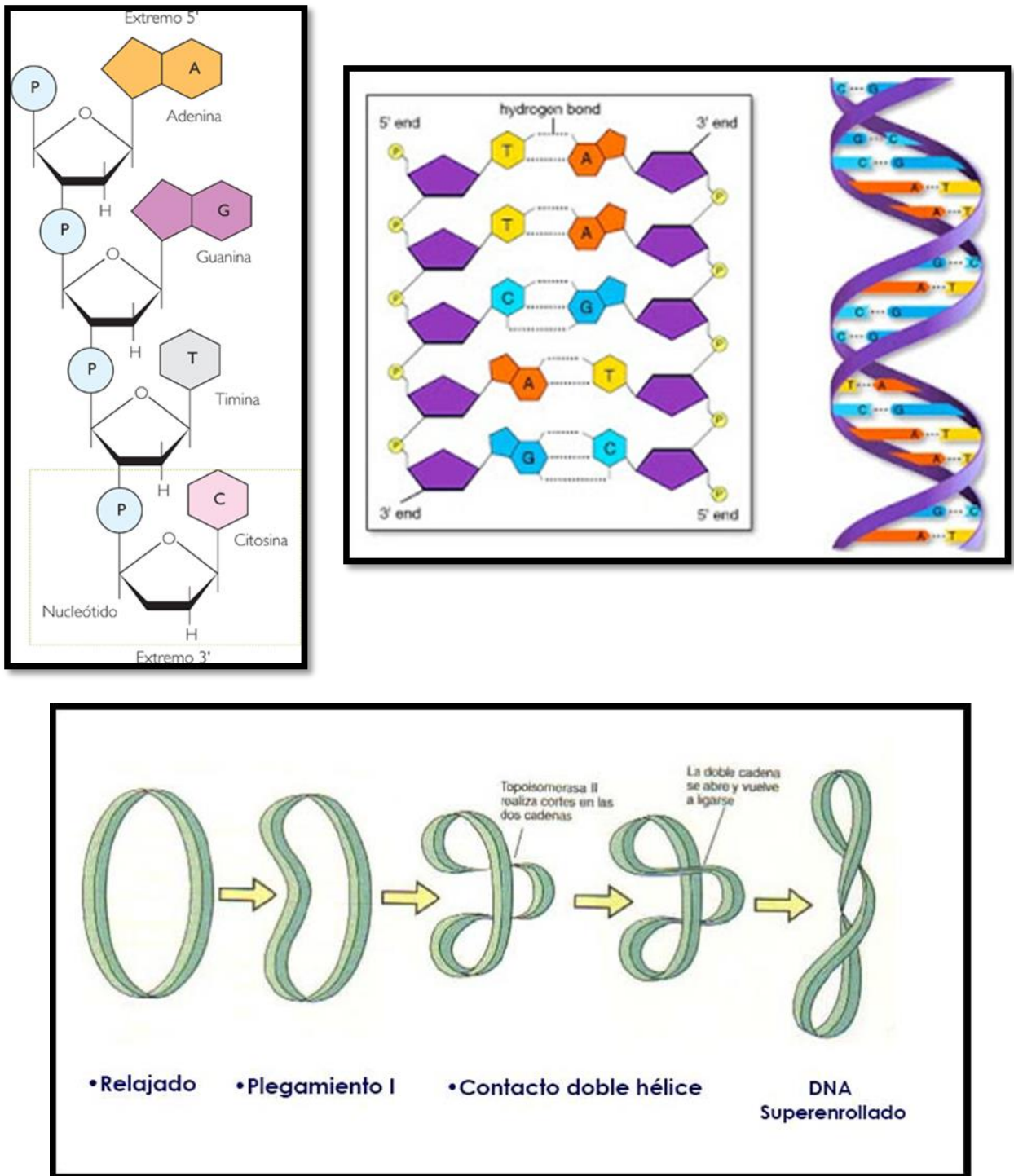


Figura 11: Estructures del ADN.

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.

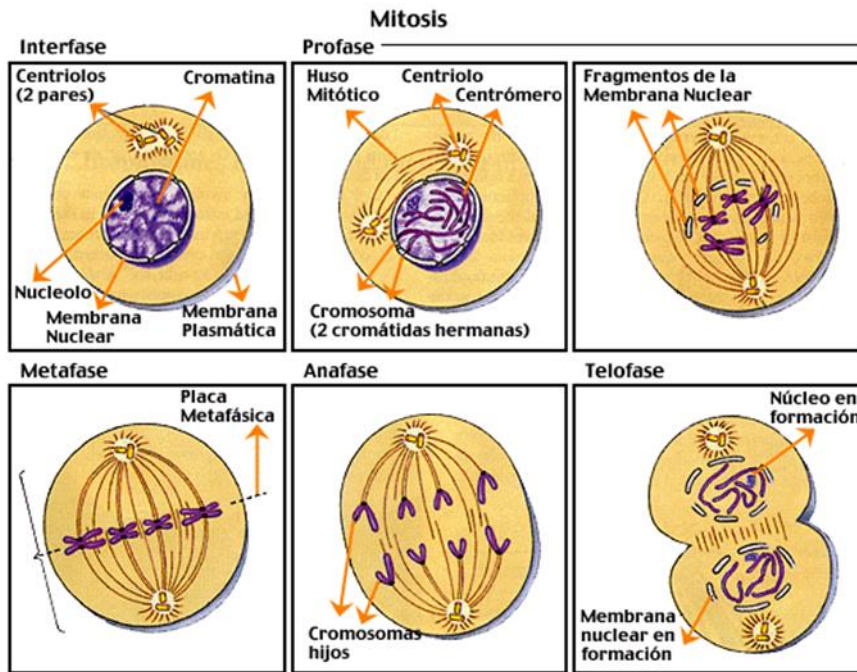


Figura 12: Fases de la mitosi.

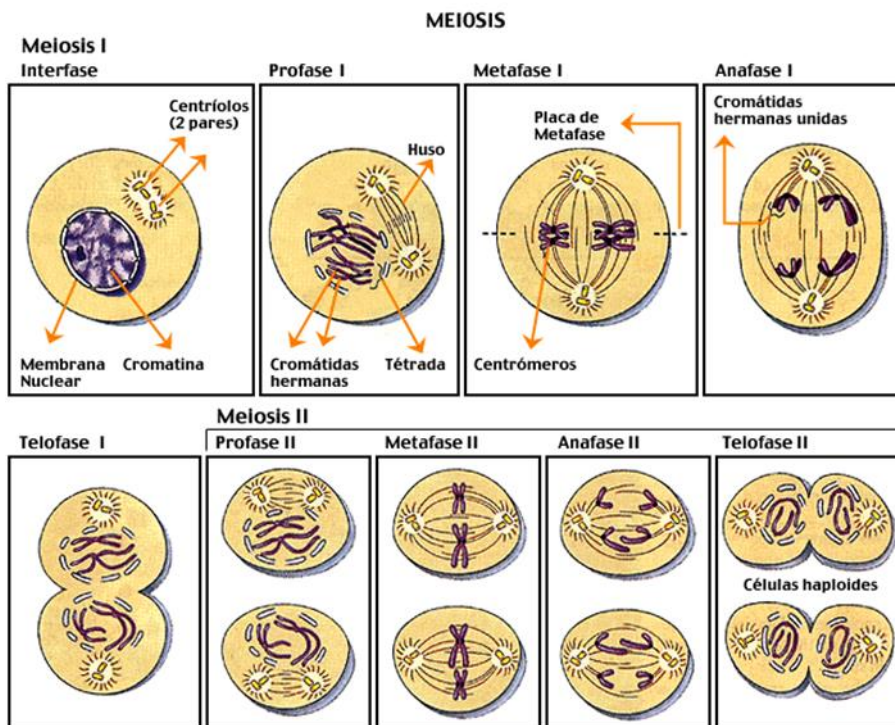


Figura 13: Fases de la meiosi.

Tetrahymena thermophila



Figura 14: Imatge protozou Tetrahymena.

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.



Figura 15: Elizabeth Blackburn, Carol W. Greider i Jack Szostak.

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.

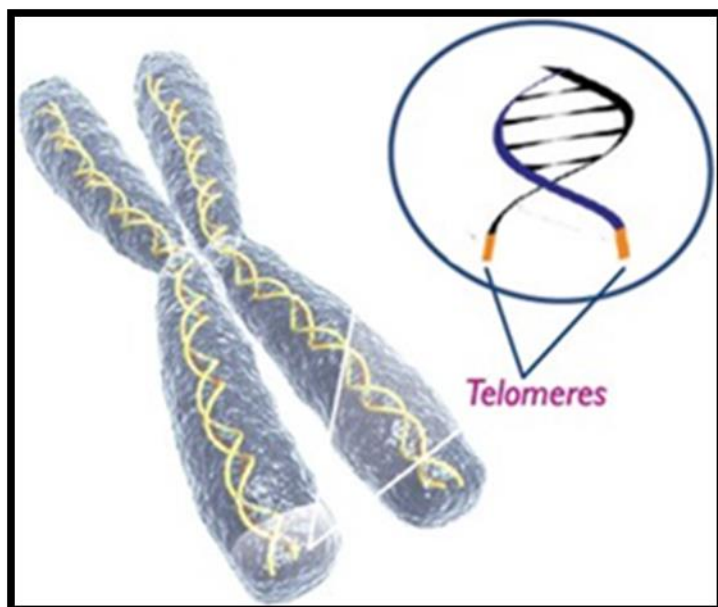
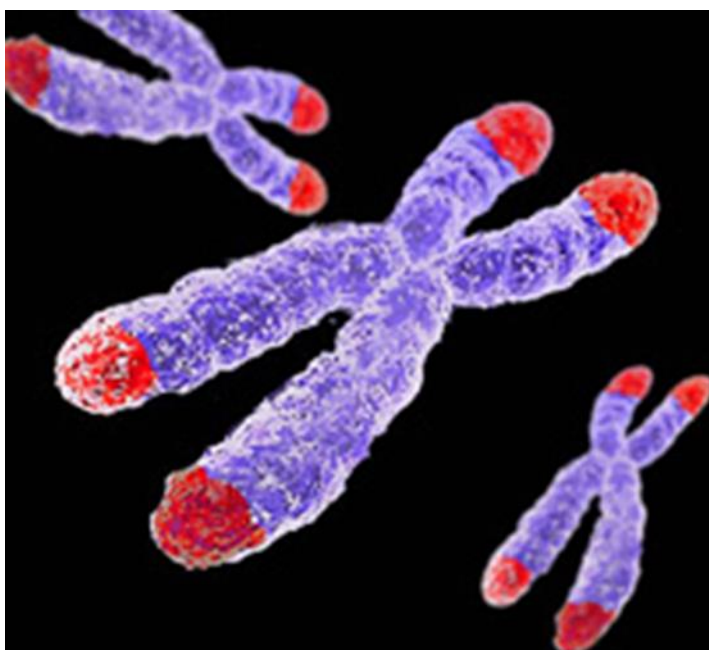


Figura 16: Imatge d'un cromosoma amb els telòmers marcats.

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.

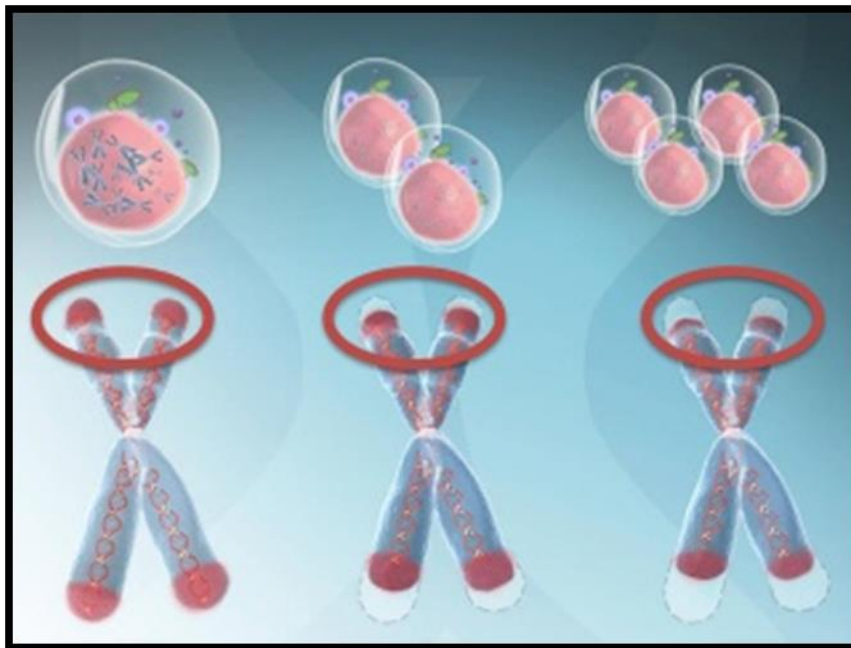
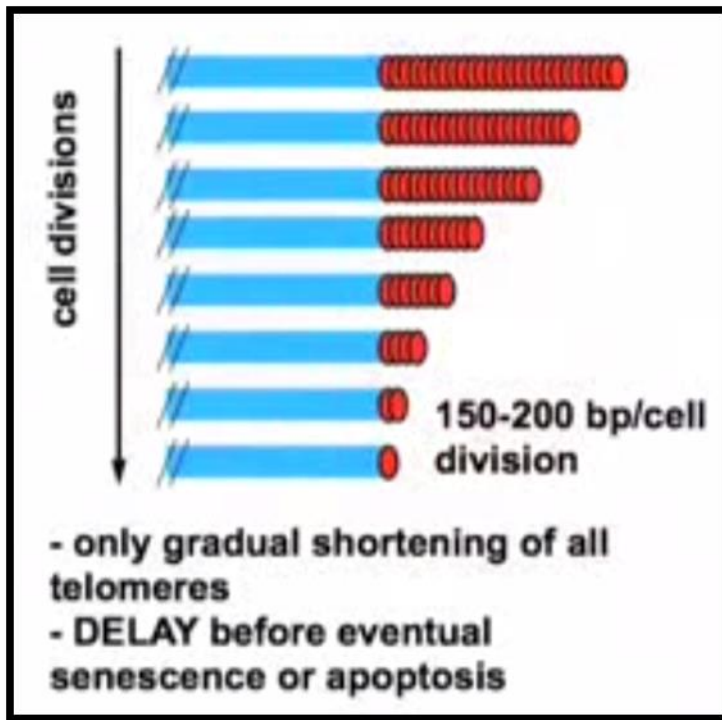


Figura 17 : Esgurçament progressiu dels telòmers.

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.

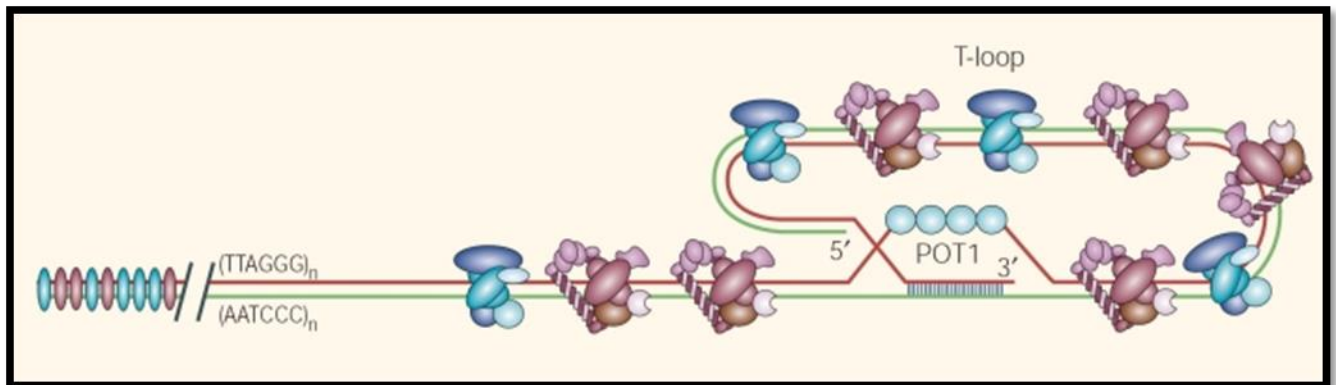


Figura 18: Estructura d'un telòmer.

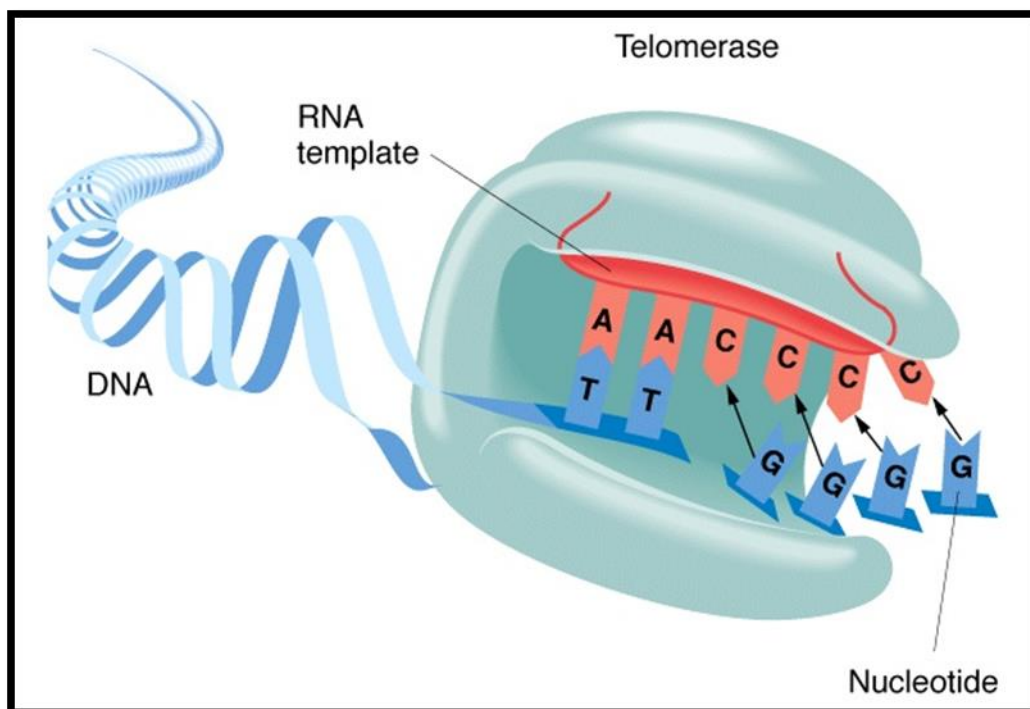


Figura 19: estructura de la telomerasa.

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.

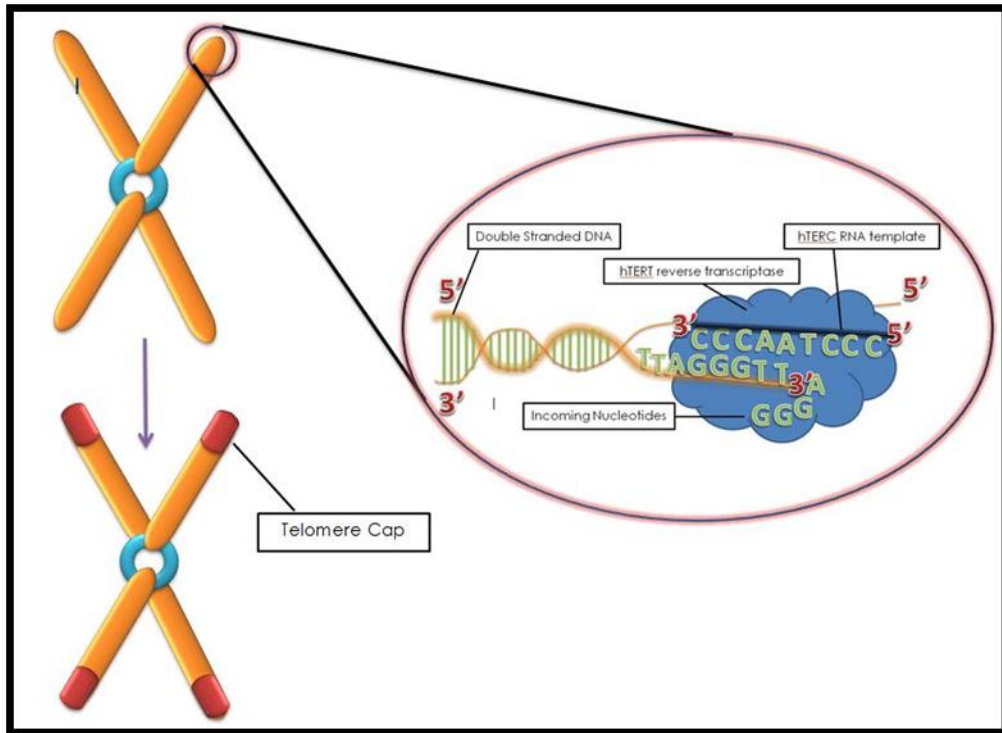


Figura 20: activitat de la telomerasa.

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.

Cortisol	ALTS	Telomerasa	BAIXA
Epinefrina			
Norepinefrina			

Cortisol	BAIXOS	Telomerasa	ALTA
Epinefrina			
Norepinefrina			

Figura 21: relació entre l'activitat telomeràsica i les hormones d'estrès.

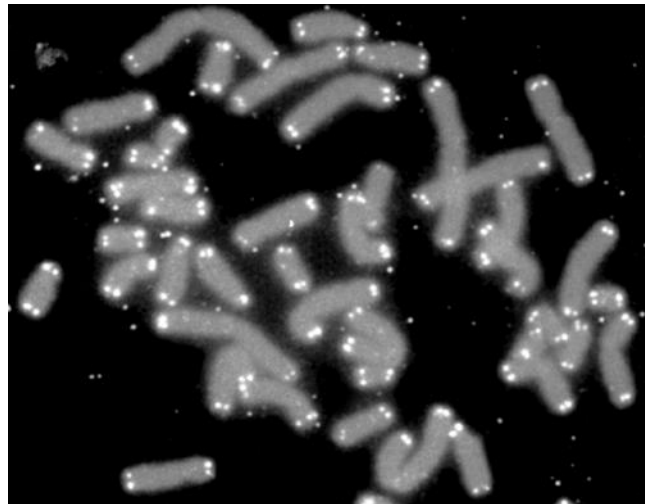
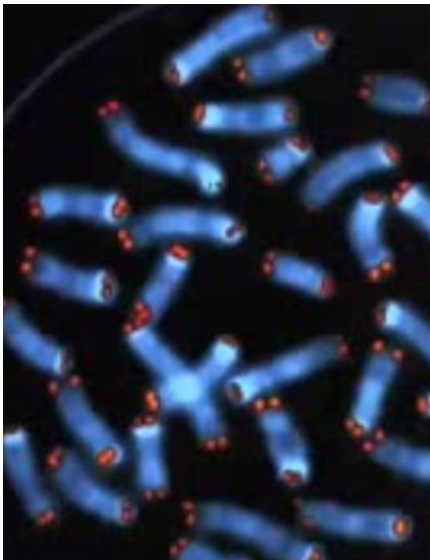


Figura 22: Observació de telòmers després d'haver realitzat la prova de la determinació.

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.

Blackburn, Elizabeth <Elizabeth.Blackburn@ucsf.edu> 18/7/14 ☆
para mí ▾

inglés ▾ > español ▾ Traducir mensaje Desactivar para: inglés ×

Dear

Thank you for your interest in Dr. Blackburn's work! She definitely encourages girls who are interested in science, as she was at your age. I'm afraid you have chosen a very busy scientist for your research project, and as such, she will not be able to answer your questions personally. It looks like you will have to do some of your own research, like any good scientist would do!

You can get more information about Dr. Blackburn's work and watch relevant videos on her website:
<http://biochemistry.ucsf.edu/labs/blackburn/>

Also, I love this video of Dr. Blackburn and the advice she would give a 20-year-old version of herself, knowing what she knows today. Although you are younger than 20, I think it is relevant advice for many students:
<https://www.youtube.com/watch?v=uTl4iSwcG-c>

Best of luck with your project!

Sincerely,

Tissa Hami

szostak <szostak@molbio.mgh.harvard.edu> 25/7/14 ☆
para mí ▾

inglés ▾ > español ▾ Traducir mensaje Desactivar para: inglés ×

Dear

Thank you for your email; I am glad to hear of your interest in telomeres. However, I have to tell you that I stopped working on telomeres 25 years ago, so I am not the best person to talk to about recent advances or practical applications. Liz Blackburn in the US might be more helpful, or María Blanco in Spain. I have attached a pdf of a review that I wrote several years ago with Liz Blackburn and Carol Greider, on the occasion of the Lasker Awards. I hope that this review of telomere biology will be helpful to you.

Best wishes,

Jack Szostak

Thomas R Cech <thomas.cech@colorado.edu> 17/7/14 ☆
para mí ▾

inglés ▾ > español ▾ Traducir mensaje Desactivar para: inglés ×

Dear

Thank you for your interest in telomere research.

As you know from your reading, telomeres are extended or "built-out" by the enzyme telomerase. See: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2009/

Practical applications of these discoveries are still in the future, but we have reasons to be very optimistic.

We know that human cancer cells cannot grow without stably maintaining their telomeres, and mostly this occurs through activation of telomerase. I attach a paper for you. The recent findings of mutations in the promoter of the telomerase gene that appear to activate its expression hold promise for practical application: diagnostics based on looking for the TERT promoter mutation, and then anti-telomerase therapeutics for those patients that have tumors that rely on telomerase activity. None of this is available yet – but today's science often provides tomorrow's applications, and we hope that this will be yet another example.

Best wishes for the success of your report,

Figura 23: Contactes amb investigadors del tema.

Els telòmers: alguna cosa més que l'extrem.