

Disfunció telomèrica, inestabilitat cromosòmica i càncer

El paper dels telòmers en la carcinogènesi

La informació que regeix el funcionament cel·lular en humans està codificada en quaranta-sis molècules individuals de DNA o cromosomes. Quan aquesta informació és modificada de manera errònia i la cèl·lula no pot reparar-la, apareixen mutacions que poden desencadenar l'aparició de malalties com el càncer.

La major part dels tumors que afecten la població humana adulta són de tipus carcinoma, tumors derivats de cèl·lules epitelials la incidència dels quals creix de manera exponencial amb l'edat. A escala cromosòmica, les cèl·lules de carcinoma exhibeixen dos tipus d'alteracions: la presència de cromosomes estructuralment anòmals i l'excés i/o manca de cromosomes sencers. Aquestes alteracions resulten d'errors en els mecanismes cel·lulars que controlen l'estabilitat del DNA, cosa que desencadena una inestabilitat cromosòmica que remodela constantment el genoma a mesura que les cèl·lules proliferen. En relació amb el desenvolupament tumoral, la inestabilitat cromosòmica eleva la taxa de mutació del DNA, fet que permetria l'adquisició de mutacions promotores de la carcinogènesi.

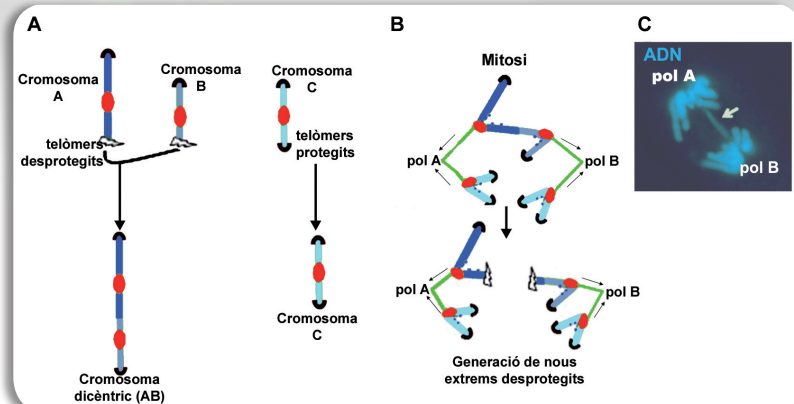
Malgrat que existeix un ampli ventall de mecanismes generadors d'inestabilitat, només se n'ha descrit un que relaciona alhora l'envelliment de l'individu i la carcinogènesi: la disfunció telomèrica. Situats als extrems cromosòmics per preservar-ne la integritat, els telòmers estan formats per una seqüència de DNA específica (seqüència telomèrica) i proteïnes especialitzades. Presenten una estructura de llaç que funciona com un caputxó. Quan el llaç telomèric no es pot formar, els extrems cromosòmics romanen lineals i desprotegits, fet que els predisposa a patir processos erronis de fusió i/o degradació.

La renovació dels teixits d'un organisme comporta que les cèl·lules epitelials vagin proliferant. A mesura que ho fan, la longitud de la seqüència telomèrica

disminueix, perquè la maquinària cel·lular és incapaç de copiar completament els extrems cromosòmics. Això pot accentuar-se per diferents factors, com ara l'estrès oxidatiu causat per radicals lliures. Quan una seqüència telomèrica és massa curta, es perd la capacitat de formar el llaç i els telòmers esdevenen lineals i disfuncionals. Quan detecten aquesta situació, les cèl·lules deixen de proliferar i entren en un estat de *senescència* o moren. Però, si els mecanismes de detecció estan malmesos, les cèl·lules poden seguir proliferant en presència de cromosomes desprotegits, fet que inicia una cascada d'inestabilitat cromosòmica.

Estudis en ratolins modificats genèticament han evidenciat les conseqüències fatals de combinar telòmers desprotegits i defectes de control del cicle cel·lular. Mentre que els animals joves, amb els telòmers llargs i funcionals, presentaven neoplàsies hematològiques, els ratolins envellits, que exhibien evidències clares de disfunció telomèrica, mostraven un canvi en el tipus de neoplàsies: bàsicament patien carcinomes. Tot plegat, va permetre relacionar la disfunció telomèrica i l'envelliment cel·lular amb l'aparició de carcinomes.

A escala molecular, quan el llaç protector no es pot formar, els extrems cromosòmics lineals són detectats com si fossin trencaments de doble cadena de



DNA. Aleshores, les cèl·lules reparen de manera *il·legítima* aquests extrems: els fusionen entre si i donen lloc a cromosomes reorganitzats. Aquests cromosomes anòmals presenten dos centròmers (cromosoma dicèntric) en lloc d'un. La presència de més d'un centròmer pot comportar problemes a l'hora de distribuir el cromosoma a les cèl·lules filles durant la divisió cel·lular, i porta a l'aparició d'inestabilitat cromosòmica (fig. 1).

Així doncs, durant el procés de desenvolupament tumoral, la contínua disfunció telomèrica en cèl·lules que proliferen generarà una inestabilitat cromosòmica massiva que contribuirà a l'aparició de mutacions. Com si es tractés d'una selecció darwiniana, les cèl·lules acabaran acumulant mutacions que els conferiran els trets necessaris per esdevenir tumorals. |

▲ **Figura.** A) Quan dos cromosomes presenten extrems telomèrics disfuncionals són susceptibles de ser fusionats entre si (AB). B) Durant la divisió cel·lular, si cada centròmer del cromosoma AB és dirigit cap a extrems oposats de la cèl·lula, es genera un pont cromosòmic. Majorment, aquests ponts es trenquen i es generen nous extrems desprotegits susceptibles de ser reorganitzats de nou. Per contra, el cromosoma C és repartit de manera correcta. C) Fotomicrografia d'una anafase. La fletxa indica un pont cromatínic que connecta les dues masses de cromosomes en migració cap a pols oposats.