

Novosti/
News

Correspondence to:

Dr sc. med. *Zorica Lepšanović*,
Molekularni biolog Vojnomedicinske
akademije, Viši naučni saradnik
Medicinskog fakulteta u Beogradu.

E-mail: zorilep@eunet.rs

TELOMERE I TELOMERAZE -
NOBELOVA NAGRADA ZA FIZIOLOGIJU ILI
MEDICINU ZA 2009. GODINU

TELOMERES AND TELOMERASES -
THE 2009 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY
OR MEDICINE

Zorica Lepšanović

Molekularni biolog Vojnomedicinske akademije

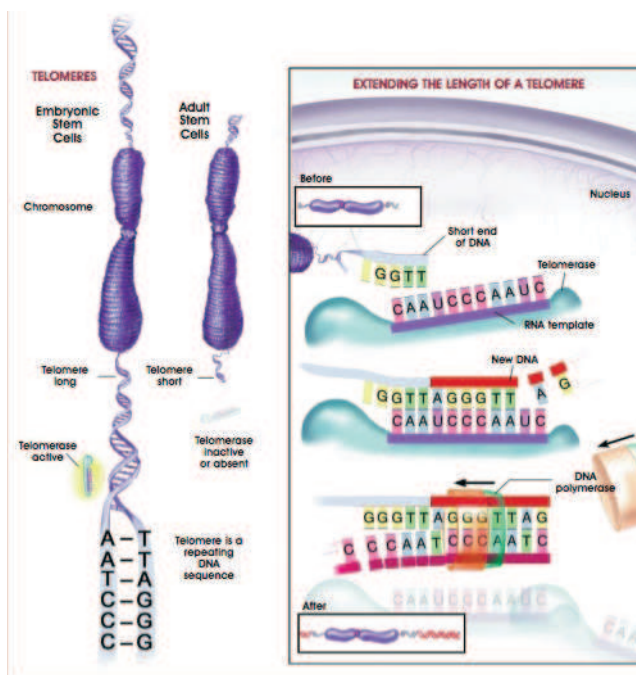
Nobelovu nagradu za medicinu ove godine su podelile dve dame Elizabeth Blackburn, molekularni biolog sa University of California u San Francisku i Carol Greider, molekularni biolog iz Cold Spring Harbor Laboratory, i njihov saradnik Jack Szostak, genetičar sa Harvard University. Nagrađeni su za višegodišnje istraživanje telomera i telomeraze, enzima za kojeg se smatra da je neophodan za održavanje mnogih karcinoma kod čoveka, a povezan je i sa procesom starenja.

Još znatno ranije zapaženo je da hromozomi na svojim krajevima imaju specijalne komponente koje im daju stabilnost. Dobile su naziv telomere, prema grčkim rečima telos za kraj i meros za deo. Bez njih hromozomi bi pretrpeli strukturne promene i druge nepravilnosti koje bi onemogućile njihovo funkcionisanje.

Kod mnogih organizama primećeno je da se telomere neprestano skraćuju i produžavaju. Detaljnim ispitivanjem ustanovljeno je da one sadrže kratke sekvence nukleotida koje se ponavljaju mnogo puta. Kod čoveka i miša ta sekvenca je -TTAGGG-, a vrlo je slična i kod drugih organizama. Broj ponavljanja ovih sekvenci razlikuje se između organizama, čak i između različitih ćelija istog organizma. Može se menjati i kod jedne ćelije tokom vremena. Svaka vrsta organizama ima karakterističan prosečan broj ponavljanja i on je kod ljudi 2000, a kod Tetrahymena, jednoćelijskog organizma, 70.

Ovaj fenomen povezan je sa problemom replikacije krajeva hromozoma. Kako DNK polimeraza, enzim koji replicira DNK, ne može kopirati linearni hromozom do samog kraja, mali deo na kraju ostaje nekopiran. Ako ćelija ne bi imala mehanizam da to kompenzira, hromozom bi se skraćivao nakon svake ćelijske deobe. Kao posledica, jednoćelijskim vrstama bi skraćivanje nakon nekog vremena onemogućilo funkcionisanje i one bi davno iščezle, a slično bi se dogodilo i sa ćelijama germinalne linije viševićijskih organizama.

Zapažene promene u dužini telomera ukazivale su da, osim skraćivanja tokom ćelijske deobe, postoji i mehanizam za njihovo produžavanje. Dobitnice Nobelove nagrade su još 1984. godine uradile eksperimente kojima su pokazale da enzim koji produžava telomere, nazvan telomeraza, zaista



postoji. Ustanovile su da ovaj enzim osim proteina, sadrži i kratke fragmente molekule RNK koji služe kao templet (uzorak) po kojem enzim dodaje sekvence nukleotida na krajeve hromozoma.

Telomeraze su nađene kod skoro svih orgizama čije ćelije sadrže nukleus. Međutim, u mnogim humanim ćelijama telomeraze nisu nađene zbog toga što su one aktivne samo na početku života. Kasnije, kada se telomeraze više ne produkuju, telomere se skrate kod svake deobe ćelije. Kada se skrate do određene kritične dužine, deoba ćelije prestaje.

Dalja istraživanja tokom devedesetih godina išla su u pravcu povezivanja redukcije telomera sa procesom starenja organizma i ispitivanja telomera i telomeraza kod kancera. Pokazano je da je proces starenja kompleksan i da zavisi od više različitih faktora, a telomere su samo jedan od njih.

Ispitivanjem tumorskih ćelijskih linija u kulturi, kao i tumora u organizmu, pokazano je da telomeraze jesu aktivne u njima. Zbog toga ćelije kancera imaju potencijal da žive i razmnožavaju se neograničeno.

Interesantno je bilo opažanje da su telomere humanih tumora kraće od telomera normalnog tkiva koje okružuje tumor. Istraživanja koja su sledila pokazala su da tumorske ćelije prvo počnu nekontrolisano da se dele i tako izgube određeni broj subjednica telomera, a zatim se aktiviraju telomeraze, zaustave dalji gubitak subjednica i učine ćelije besmrtnim.

Prema za sada hipotetičkom modelu, telomeraze se sintetisu u ćelijama germinalne linije embriona. Kada se organizam potpuno formira, u mnogim somatskim ćelijama dolazi do represije sinteze telomeraze i telomere se skraćuju kada se ove ćelije reprodukuju. Napredovanjem skraćivanja do kritične vrednosti, emituje se signal koji sprečava dalju reprodukciju. Kada genetičke mutacije, koje dovode do nastanka tumora, blokiraju signale za sprečavanje deobe, ćelija nastavlja da se deli. Telomere i dalje gube sekvence i moguće je da ćelija zbog toga umre. Međutim, ako zbog genetičkih promena telomeraze počnu da se sintetisu, telomere će se održati, a ćelija postati besmrtna, što je karakteristika kancera.

Kako su telomeraze nađene u različitim humanim kancerima, a odsutne u normalnim ćelijama, ovaj enzim bi mogao biti dobar target za antikancer terapiju. Smatra se da bi agensi koji bi inaktivirali telomeraze, mogli ubiti tumorske ćelije, a da ne utiču na aktivnost normalnih ćelija. Za razliku od toga, antikancer terapija koja se trenutno primenjuje, pored tumorskih ćelija oštećuje i normalne ćelije i često je dosta toksična.

Da put od ideje do primene neće biti tako jednostavan, pokazala je upravo Blackburn sa saradnicima. Oni su primenili inhibitor telomeraze kod ćelija kancera, ali su ćelije kompenzirale nedostatak ovog enzima tako što su reparirale krajeve hromozoma procesom rekombinacije sa drugim hromozomima i nastavile da se dele.

U godinama koje dolaze ostaje da se dobiju odgovori na brojna pitanja vezana za interakcije između različitih molekula koje utiču na dužinu telomere i da se nađe način da se nova strategija u borbi protiv kancera primeni.