



Nytt om telomerer og telomerase

REDAKSJONELT

BRØGGER A

NYTT OM TELOMERER OG TELOMERASE

Forskere som syslet med undersøkelser av stråleinduserte kromosomskader i 1930-årene, oppdaget at det måtte være noe spesielt med enden på kromosomet. H.J. Muller og Barbara McClintock observerte at endestykker oppstått ved kromosombrudd kunne fusjonere og danne nye kombinasjoner. Man fikk delesjons- og translokasjonskromosomer. Men de frie endene på kromosomene fusjonerte aldri slik som kromosomfragmenter kunne gjøre. Muller skjønnte at kromosomendene måtte ha en egen struktur, og kalte dem for telomerer. Muller og McClintock oppdaget også at kromosomer uten telomerer ikke var levedyktige; celler med slike kromosomer gikk til grunne.

Elektronmikroskopiske studier har vist at telomeren, liksom kromosomet for øvrig, består av en 25 nm tykk fiber som er uregelmessig foldet. I enden av kromosomet sees løkker av fibre som løper tilbake inn i kromosomet. Kromosomet består fra ende til annen av et langt DNA-molekyl, pakket inn i histoner og andre proteiner. Da detaljene i DNA-replikasjon ble kjent, dukket det opp et problem, fordi DNA-polymerase bare kunne arbeide i én retning, nemlig fra 5' deoksyribose til 3' deoksyribose. Dette er greit i den ene DNA-tråden. I den andre tråden er løsningen RNA-primere som bindes i forkant av replikasjonsgaffelen. Men på enden av DNA-tråden er det ikke noe sted RNA kan feste seg, og dermed vil et lite endestykke av den ene DNA-tråden ikke bli replikert.

Man forsøkte å lage modeller som skulle omgå denne vanskeligheten. Noen tenkte seg til og med at alle kromosomene egentlig var knyttet sammen i en stor superstruktur, en måte å unngå frie ender på. Replikasjon av sirkulært DNA byr nemlig ikke på samme problem. Løsningen på problemet lot vente på seg. Først de siste års molekylære studier av telomerstrukturen har vist at vi hadde laget oss et ikke-eksisterende problem. I virkeligheten blir nemlig endestykket av DNA ikke replikert. Ved hver celledeling mister faktisk telomerene en liten del av sitt DNA.

Telomerene i våre kromosomer består av repetert DNA. En sekvens på seks basepar (TTAGGG) er gjentatt ca. 1500 ganger i hver telomer i menneskespermier (lengde ni kilobaser), mens det i kroppscellene våre bare er fire kilobaser med telomerasekvenser i hver kromosomende.

Det har lenge vært kjent at celler i kultur bare kan dele seg et 50-talls ganger. Deretter dør cellekulturen ut. Mange tror nå at grunnen til dette er at for meget telomer-DNA er gått tapt. Kanskje disse tapene også er årsak til at kroppen vår blir gammel og dør? Hud- og blodceller mister 15-40 basepar per år. I løpet av 70 år blir dette 1000-3000 basepar - nok til å sende oss i graven? Celler fra pasienter med prematur alderdom-syndrom, progeria

(Hutchinson-Gilfords syndrom), har kortere telomer-DNA enn normalt.

Med slike katastrofale tap av DNA, hvordan kan det ha seg at hvert nytt menneske får starte på ny frisk? Livets redning er telomerase. Det finnes et enzym som kan skjøte på nye telomerasekvenser og gjenopprette tapene for neste generasjon. Telomerase er nøkkelen til evig liv. HeLa-celler, som deler seg i uendelighet i kultur, inneholder dette enzymet, som antakelig finnes i kjønnsellelinjen også. Spermier har nesten dobbelt så meget telomer-DNA som kroppsceller, som mangler telomerase. Normale kroppsceller mangler altså telomerase, i motsetning til tumorceller i en etablert kreftsvulst. Kreftceller synes å ha evig liv, og - ganske riktig - i 90 av 101 prøver av primære tumorer fra 12 ulike cancertyper ble det funnet aktivitet av telomerase. Likeledes viste 98 av 100 kreftcellelinjer i kultur telomeraseaktivitet, men ingen av 22 kulturer av normale celler.

På den annen side har man også sett at tumorceller har tapt telomerasekvenser. I kolorektale tumorer er det påvist reduksjoner i lengden av telomer-DNA i forhold til normal colonmucosa fra samme pasient. Liknende funn er gjort i prøver fra pasienter med ovarial- eller lungekarsinom og med Wilms tumor. Data tyder på at tap av telomerasekvenser kan føre til kromosomfusjoner og cytogenetiske avvik, som i sin tur kan lede til neoplastisk utvikling. Kanskje induksjon av telomerase er et senere trinn i tumorutviklingen?

Optimistiske spekulasjoner foreligger naturligvis allerede om bruk av telomerasehemmere som et nytt prinsipp i bekjempelse av kreft. Telomerase er et merkelig enzym. Det består av en proteindel og en RNA-del. Den sistnevnte inneholder en sekvens som er komplementær til telomer-DNA, og som tydeligvis styrer baserekkefølgen når enzymet lager nytt telomer-DNA. Med sin unike struktur, og det at enzymet mangler i normale kroppsceller, kan det være velegnet for en målrettet kjemoterapi. Men alt er kanskje ikke så enkelt som det først kan se ut til. Ved siden av kjønnsellelinjen er det mulig at stamceller både i bloddannende vev og i kroppens ytre og indre epitel trenger telomerase om de skal fungere livet ut.

Dersom telomerase virkelig er ungdomskilden, kan en nøkkel til forlenget liv ligge i den omvendte terapi: å indusere telomerase i kroppsceller der genet for telomerase åpenbart er skrudd av. Hva nå det skulle være godt for.

De første oppdagelser av telomeresens molekylære struktur og enzymet telomerase ble gjort i encellede ciliater (tøffeldyr og noen andre arter), og kunne neppe like lett vært gjort i celler fra pattedyr og menneske. Det viser igjen hvor viktig tilsynelatende eterisk og unyttig grunnforskning er for viktige vitenskapelige fremskritt.

Litteraturhenvisningene (1-8) gir gode oversikter med henvisning til de originale publikasjoner.

Anton Brøgger

LITTERATUR:

1. Boeke JD. Reverse transcriptase, the end of the chromosome, and the end of life. *Cell* 1990; 61: 193-5.
2. Blackburn EH. Telomeres and their synthesis. *Science* 1990; 249: 489-90.
3. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* 1991; 350: 569-73.
4. Marx J. Chromosome ends catch fire. *Science* 1994; 265: 1656-8.
5. Cech TR. Chromosome end games. *Science* 1994; 266: 387-8.
6. Kipling D. Telomerase: immortality enzyme or oncogene? *Nature Genetics* 1995; 9: 104-6.
7. Haber DA. Clinical implications of basic research. Telomeres, cancer and immortality. *N Engl J Med* 1995; 332:955-6.
8. Lingner J, Cooper JP, Cech TR. Telomerase and DNA end replication: no longer a lagging strand problem? *Science* 1995; 269: 1533-4.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no