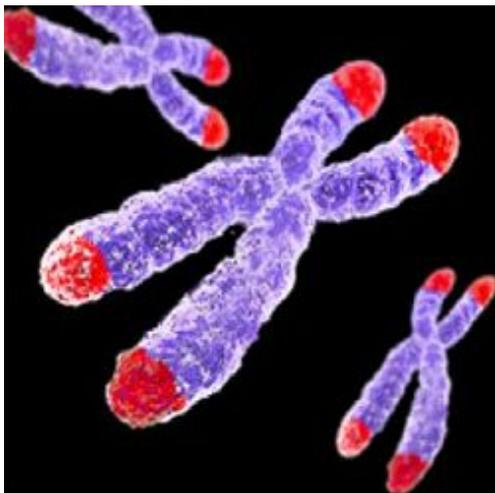


# L'importanza dei telomeri nella riproduzione

LUNEDÌ 14 GENNAIO 2013 00:00 SCRITTO DA SEBASTIANA PAPPALARDO



## **I telomeri forniscono un timer di invecchiamento riproduttivo nella donna**

I telomeri sono brevi ripetizioni di DNA presenti sulla parte terminale dei cromosomi e fanno da chiusura al cromosoma. Sono componenti essenziali che proteggono i cromosomi dalle fusioni terminali tra loro e dalla instabilità del genoma in generale.

La lunghezza dei telomeri diminuisce con l'età, fornisce un marker per età biologica, e prevede una serie di condizioni legate all'età, compreso il diabete mellito, le malattie cardiovascolari, i disturbi epatici e la morte cellulare. La conservazione della lunghezza dei telomeri prevede eccezionale longevità e una buona salute in età avanzata. La longevità generale è correlata con la longevità

riproduttiva nelle donne, quindi meccanismi comuni possono essere alla base di entrambe.

### **La biologia dei telomeri**

Con ogni turno di divisione cellulare, il processo di sintesi del DNA non riesce a replicare una piccola quantità di DNA alla fine cromosoma con risultato dell'accorciamento dei telomeri. Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) prodotte dal normale metabolismo cellulare e gli insulti genotossici esogeni possono essere responsabili dell'accorciamento dei telomeri, ossidando il DNA telomerico, innescando una risposta al danno al DNA, che porta diminuzione delle ripetizioni delle zone terminali dei cromosomi. La perdita delle ripetizioni in tandem avviene solo nelle cellule in divisione, ma lo stress ossidativo le fa perdere anche in cellule non in divisione come gli ovociti.

La lunghezza dei telomeri è altamente ereditabile e la trasmissione della loro lunghezza attraverso le generazioni nasce da meccanismi sia genetici che epigenetici. La variazione genetica in zone coinvolte nella regolazione della lunghezza dei telomeri è associata con l'invecchiamento precoce e il cancro. Telomeri criticamente brevi attivano il percorso verso la senescenza, che si traduce in arresto del ciclo cellulare e morte cellulare (apoptosi).

I telomeri sembrano mediare l'invecchiamento biologico in vari diversi organismi, dalle piante ai mammiferi. Si è sviluppata una teoria sui telomeri per l'invecchiamento riproduttivo che pone l'accorciamento di questi nella linea germinale femminile come causa responsabile principale di invecchiamento riproduttivo nelle donne. L'accorciamento dei telomeri, studiato sperimentalmente nei topi, riduce sinapsi e chiasmi (entrambi meccanismi di scambio di parti di DNA), aumenta la frammentazione degli embrioni, l'arresto del ciclo cellulare, l'apoptosi, i dismorfismi del fuso meiotico e le anomalie cromosomiche.

### **La lunghezza dei telomeri e l'invecchiamento riproduttivo femminile**

Solo rare cellule sono in grado di compensare l'accorciamento dei telomeri esprimendo la telomerasi, un enzima che ripristina un modesto numero di ripetizioni dei telomeri durante il ciclo cellulare. Negli esseri umani, però, la telomerasi è espressa solo nelle cellule germinali maschili, cellule staminali, e cellule tumorali. In particolare, ovociti, uova, ed embrioni in divisione non esprimono apprezzabili livelli di attività della telomerasi fino allo stadio di blastocisti.

Ovociti donati da donne più giovani eliminano completamente gli effetti da invecchiamento riproduttivo. Ciò mette in evidenza il ruolo centrale degli ovociti nell' invecchiamento riproduttivo. I telomeri negli ovociti cominciano a ridursi già durante l'oogenesi fetale, e nel corso della vita continuano a ridursi nell'ovaio adulto soprattutto per effetto dello stress ossidativo e dei danni tossici ambientali. Favorendo l'instabilità del genoma.

I telomeri si consumano con l'invecchiamento innescando l'arresto del ciclo cellulare, la senescenza e la morte cellulare finale. La linea germinale maschile mantiene e allunga i telomeri anche con l'età. Al contrario, le ovaie delle donne mancano di cellule staminali germinali per cui gli ovociti subiscono un invecchiamento che culmina in instabilità genomica, anomalie del fuso meiotico, e in conseguente embrioni anormali. Quindi i telomeri forniscono un timer di invecchiamento riproduttivo nella donna.

Uno studio recente condotto da K. H. Kalmbach e coll del Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia della New York University ha dimostrato una relazione diretta tra breve lunghezza dei telomeri in ovociti di donne sottoposte a fecondazione in vitro e formazione di embrioni aneuploidi frammentati, che non riescono a impiantarsi. Un altro studio ha trovato che le donne con riserva ovarica ridotta avevano telomeri più corti. Inoltre, le donne con aborti ricorrenti inspiegati presentano telomeri più corti quando si analizza il loro cariotipo rispetto a altre donne di pari età .

Al contrario nell'uomo, gli spermatogoni, precursori degli spermatozoi possono ringiovanire le riserve dei telomeri per tutta la vita maschile. Le differenze nella dinamica dei telomeri in tutto il ciclo di vita di uomini e donne si possono essere evolute a causa della differenza tra uomini e donne nei rischi inerenti l'invecchiamento sulla riproduzione. Inoltre, sono sempre più evidenti i collegamenti tra alterata biologia dei telomeri ed endometriosi, ed anche tra telomeri e tumori ginecologici. Quindi, gli studi futuri dovrebbero esaminare il loro ruolo nelle patologie del tratto riproduttivo.

L'invecchiamento del sistema riproduttivo delle donne pone un paradosso: i tessuti somatici dell'utero rimangono ricettivi per tutta la vita di una donna, ma la linea germinale mostra un invecchiamento precoce e profondo. Nell'attuale situazione in cui le donne sempre più tendono a ritardare la gravidanza, l'invecchiamento degli ovociti pone una grande sfida per la medicina riproduttiva. Dopo i 30 anni, mentre il resto degli organi sono vicini alla loro massima capacità, l'apparato riproduttivo presenta una notevole diminuzione delle proprie capacità, con un tasso di impianto notevolmente diminuito e tassi più elevati di aborto spontaneo e prole con danni cromosomici. Dopo i 40 anni la maggior parte delle donne presenta infertilità conclamata. Gli effetti di invecchiamento degli ovociti sulla riproduzione umana sono onnipresenti e profondi. Attualmente si ritiene che siano i telomeri i principali responsabili dell'invecchiamento degli ovociti e del sistema riproduttivo femminile in generale.