

La longitud dels telòmers, un marcador de la qualitat de vida i de l'envelliment: implicació en els trastorns mentals

Àurea Mora Solano

L'estudi de l'etiologia dels trastorns mentals greus com la depressió, el trastorn bipolar, l'esquizofrènia i els trastorns d'ansietat s'ha abordat des de diferents camps atesa la complexitat etiològica d'aquestes malalties. Una de les estratègies plantejades recentment és l'estudi de la longitud telomèrica (LT), ja que molts dels individus que pateixen aquests trastorns, independentment dels símptomes relacionats amb la malaltia que pateixen, presenten més malalties cròniques i signes que s'observen freqüentment en una edat avançada. Això ha portat els investigadors a considerar aquests trastorns mentals com a síndromes «d'envelliment prematur».



† Figura 1. Els telòmers són repeticions de nucleòtids que es troben als extrems dels cromosomes de les cèl·lules eucariotes. Clàssicament han estat estudiats en processos d'envelliment i càncer. Més recentment, s'ha observat que podrien relacionar-se també amb trastorns mentals greus.

Els telòmers es troben als extrems dels cromosomes de les cèl·lules eucariotes. Estan formats per un elevat nombre de repeticions no codificades d'una seqüència entre sis i deu nucleòtids, típica de cada espècie (per exemple, en humans, hi ha milers de repeticions de la seqüència TTAGGG). Aquestes estructures impedeixen que l'extrem del cromosoma sigui reconegut com a DNA malmès i, com a conseqüència, protegeixen contra les fusions cromosoma-cromosoma i els reordenaments, i ajuden a mantenir la integritat genòmica. Aquests telòmers es van escurçant amb cada cicle de replicació del DNA a les cèl·lules somàtiques, i dona lloc al conegut problema de la finalització de la replicació dels extrems. Per tal d'evitar aquest escurçament dels telòmers, existeix un enzim anomenat *telomerasa* que n'allarga la longitud incrementant en un cert nombre les repeticions TTAGGG. Tot i l'existència d'aquest mecanisme, el manteniment de la longitud dels cromosomes no és efectiu durant tota la vida de l'individu. De fet, els cromosomes es van escurçant amb el pas dels anys per la pèrdua de l'activitat de la telomerasa. La principal conseqüència d'aquesta pèrdua d'activitat serà l'envelliment i la mort programada de les cèl·lules.

Adicionalment, existeixen dos mecanismes que podrien comprometre la longitud telomèrica. En primer lloc, mutacions en els gens de manteniment o de protecció dels telòmers, que causarien una mort primerenca i un espectre de síndromes que van des de la disceratosis congènita a un fenotip progressiu de la fibrosi pulmonar idiopàtica. Així mateix, l'escurçament podria estar determinat per processos biològics d'inflamació, estrès oxidatiu, activitat d'amines biògenes com la catecolamina i estrès associat amb canvis en els nivells de cortisol. Aquest tipus d'escurçament en la longitud dels telòmers també augmenta la susceptibilitat per l'apoptosi i la mort cel·lular. Tot això contribueix a la hipòtesi que la longitud dels telòmers (LT) constituïria una mesura de l'edat biològica i el seu escurçament representaria un risc acumulatiu de l'exposició a processos genotòxics i citotòxics com l'oxidació. Per tant, l'LT pot representar també un biomarcador per avaluar l'exposició d'un individu a condicions estressants o la seva capacitat per afrontar-ne.

Els estudis epidemiològics donen suport a l'existència de factors hereditaris associats a l'LT, així com de factors ambientals associats amb la qualitat de vida com fumar, la durada del son, l'exercici físic o el consum d'alcohol, que s'associen amb telòmers més curts. L'associació estaria determinada probablement per processos d'estrès oxidatiu i estrès diari.

Atesa la suposada implicació de l'LT en l'envelliment cel·lular, aquesta s'ha proposat com un factor de risc general per a malalties cròniques relacionades amb l'envelliment com malalties del sistema cardiovascular, Alzheimer, diabetis i obesitat. D'altra banda, la presència de telòmers més llargs s'associa amb més risc a desenvolupar càncer, i de fet la immensa majoria de les cèl·lules canceroses disposen de mecanismes que els permeten conservar intacta la longitud dels telòmers, fet que en facilita la multiplicació indefinida. Tot i que la relació de l'LT amb l'envelliment i el càncer ha estat una de les àrees més importants de les investigacions de la biologia dels telòmers, hi ha evidèn-

La longitud dels telòmers, un marcador de la qualitat de vida i de l'envelliment: implicació en els trastorns mentals



↑ Figura 2. Molts dels factors de risc per patir una malaltia mental (biològics, socials o primerencs) es relacionen amb la vulnerabilitat i gestió de l'estrès regulades per l'eix hipotàlamohipofisariadrenal (HHA). L'exposició a aquests factors de risc podria alterar el funcionament de l'eix HHA, que es podria relacionar amb inflamació i estrès oxidatiu, que constituïrien la connexió entre els trastorns mentals greus, l'envelliment cel·lular accelerat i l'escurçament telomèric.

cies recents que mostren que factors psicosocials, ambientals i de comportament poden afectar l'LT, així com l'aparició de malalties mentals greus en què l'estrès pot tenir un paper rellevant.

L'objectiu d'aquest estudi va ser revisar la literatura publicada sobre la relació de l'LT amb trastorns mentals greus, fent èmfasi en la importància de l'estrès per tractar-se d'un element permanent en els models sobre l'etiologia de les

malalties mentals. La majoria d'estudis s'han dut a terme en depressió i semblen mostrar una LT disminuïda en relació amb aquesta malaltia. La relació del trastorn bipolar, l'esquizofrènia i els trastorns d'ansietat amb la longitud d'aquestes regions cromosòmiques han estat molt menys estudiats, però les evidències existents tendeixen a donar suport a un escurçament telomèric en aquests trastorns. De la mateixa manera, altres estudis suggereixen l'existència d'un vincle entre nivells alts d'estrès i l'escurçament d'aquestes regions, i obren la possibilitat que aquestes malalties psiquiàtriques i l'escurçament telomèric estiguin associats amb factors comuns entre tots dos (estrès), en lloc d'estar directament relacionats.

La revisió duta a terme motiva la realització d'estudis que analitzin aquestes regions cromosòmiques, no només en càncer i envelliment, sinó en molts altres trastorns d'etiologia complexa que pateix l'espècie humana. Tot i que la hipòtesi de l'escurçament telomèric en trastorns mentals greus sembla clara segons la literatura estudiada, la nostra revisió posa de manifest la importància, de cara a futurs treballs, del disseny dels estudis i la inclusió de possibles factors de confusió com l'edat d'inici de la malaltia, la comorbiditat amb altres malalties, el tractament o l'estil de vida dels participants. •

Bibliografia

- EPEL, E. S. [et al.] (2004). «Accelerated telomere shortening in response to life stress». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101: 17312-17315.
- SHALEV, I. [et al.] (2014). «Internalizing disorders and leukocyte telomere erosion: a prospective study of depression, generalized anxiety disorder and post-traumatic stress disorder». *Mol. Psychiatry*, 19: 1163-1170.
- SIMON, N. M. [et al.] (2006). «Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging». *Biol. Psychiatry*, 60: 432-435.
- ZGLINICKI, T. von (2002). «Oxidative stress shortens telomeres». *Trends Biochem. Sci.*, 27: 339-344.



Àurea Mora Solano (Binéfar, 1992) és graduada en ciències biomèdiques per la Universitat de Barcelona (UB) (2015) i va cursar el màster en genètica i genòmica de la UB (2016). Des de 2014 col·labora en la Secció de Zoologia i Antropologia Biològica (Facultat de Biologia, UB) amb la doctora Araceli Rosa.