



Università Politecnica delle Marche

Dipartimento Scienze della Vita e dell'Ambiente

Corso di Laurea

Scienze Biologiche

**La telomerasi come target antitumorale**  
**Targeting telomerase for cancer therapy**

Tesi di Laurea di:  
Greta Roberta Bianchini

Docente referente:  
Chiar.mo Prof. Dott.ssa Anna La Teana

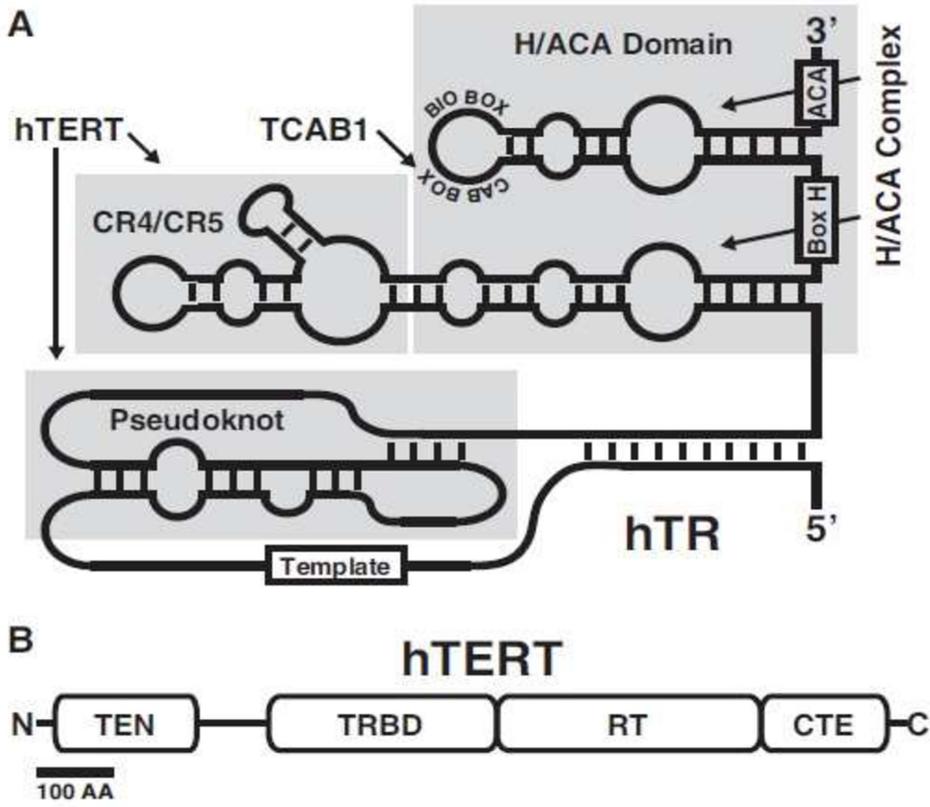
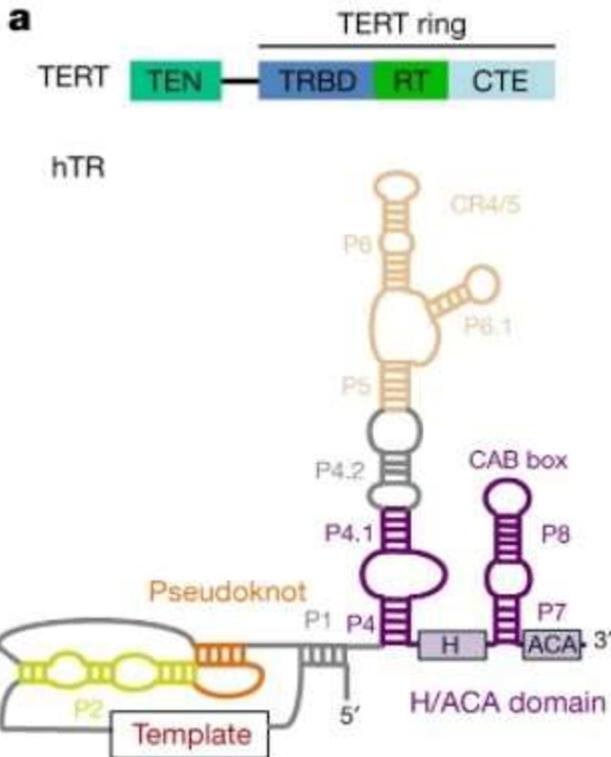
Sessione estiva  
Anno Accademico 2020/2021

# La telomerasi come target antitumorale

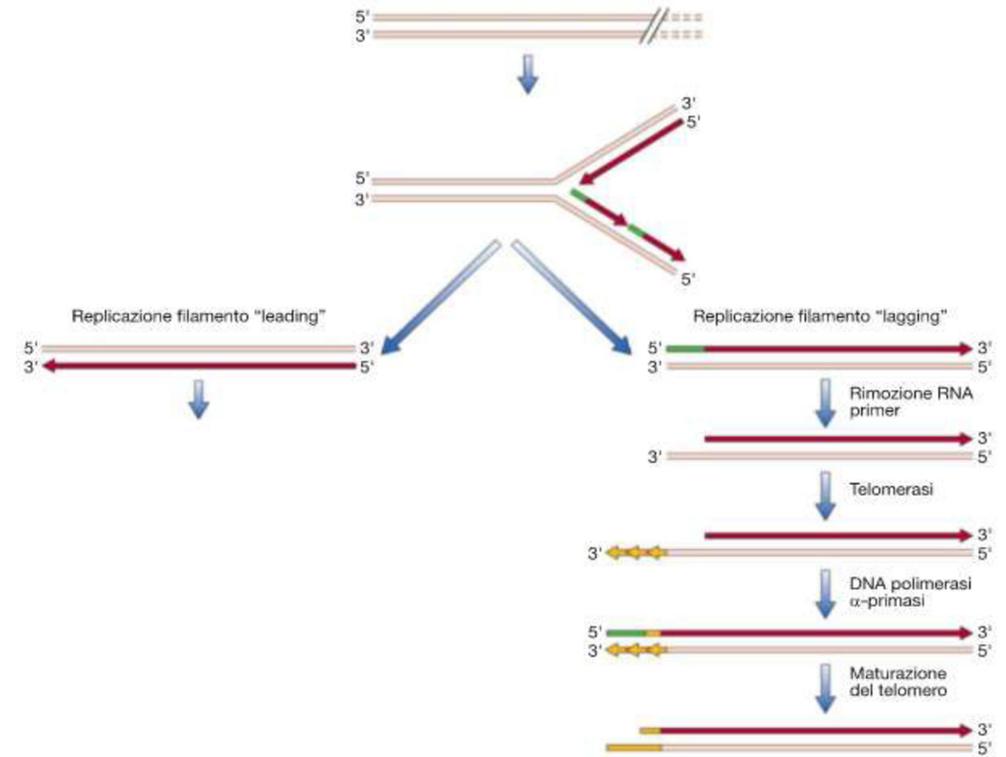
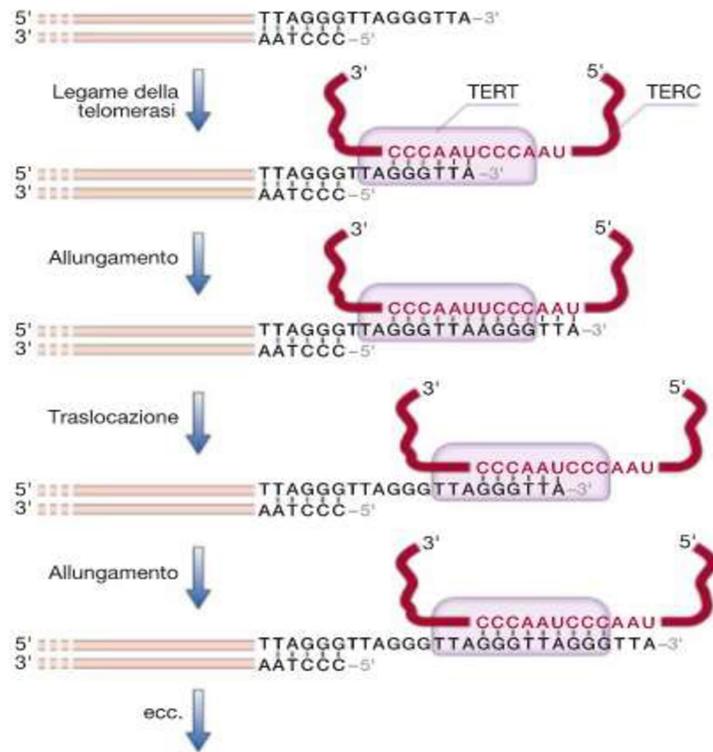




# Struttura della telomerasi



# Meccanismo d'azione della telomerasi



TPM



Espressione anomala di TERT



Riattivazione telomerasi



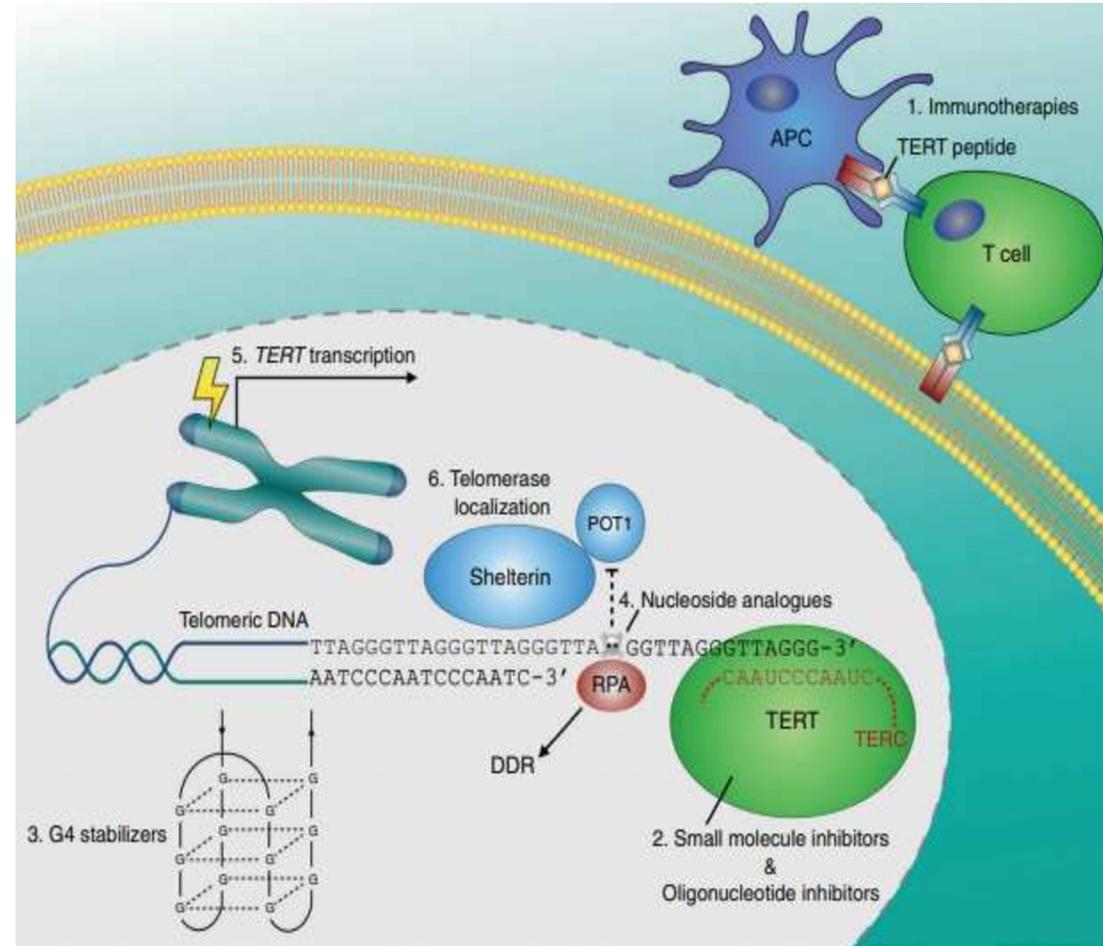
Mantenimento  
e allungamento  
telomero

Immortalizzazione  
cellula



Tumori

# Telomerasi target antitumorale?



## 1. Immunoterapie:

- Vaccini TERT
- Trasferimento adottivo cellule
- Virus oncolitici

## 2. Metodi indiretti:

- Piccoli oligonucleotidi (Imetelstat)
- Piccole molecole inibitrici

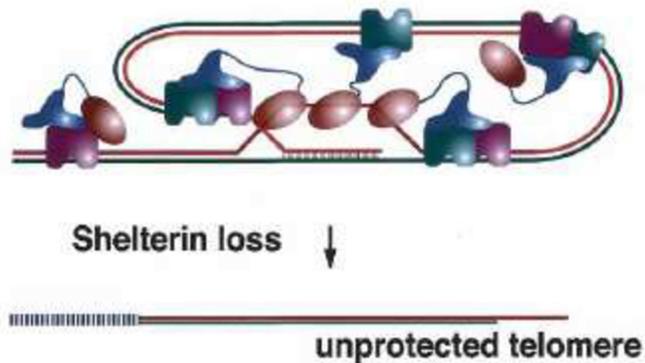
## 3. Metodi diretti:

- Stabilizzatori G-quadruplex
- Analoghi nucleosidici



## 4. Espressione del gene TERT

- TPM vs TERT wild-type
- NOVA1



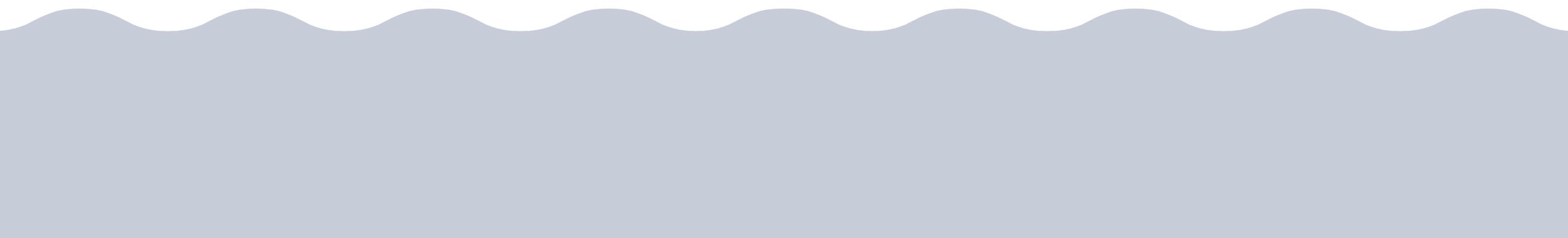
## 5. Localizzazione e catalisi della telomerasi

- TCAB1
- Complesso shelterin

## Per una futura e ipotetica efficacia clinica

- ❖ Struttura della telomerasi a più alta risoluzione
  - ❖ Sviluppo di inibitori più potenti
- ❖ Sinergia vaccini TERT e blocco checkpoint immunitario
- ❖ Combinazione terapie mirate e immunoterapie

# Bibliografia

- Guterres AN, Villanueva J, «Targeting telomerase for cancer therapy», Oncogene; 2020
  - De Lange T, «Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres.», Genes Dev. Cold Spring Harbor Lab; 2005
  - Schmidt JC, Cech TR, «Human telomerase: biogenesis, trafficking, recruitment, and activation.», Genes Dev. Cold Spring Harbor Lab; 2015
  - Nguyen THD, Tam J, Wu RA, Greber BJ, Toso D, Nogales E, et al, «Cryo-EM structure of substrate-bound human telomerase holoenzyme.», Nature. Nature Publishing Group; 2018
  - Biologia Molecolare, Terza Edizione, F. Amaldi P. Benedetti G. Pesole P. Plevani, Casa Editrice Ambrosiana
- 

# La telomerasi come target antitumorale

La replicazione del DNA è di tipo semiconservativo. Mentre un filamento viene sintetizzato in maniera continua (leading strand), l'altro viene invece sintetizzato a frammenti (lagging strand). In quest'ultimo filamento, a livello dell'estremità dei cromosomi, dette telomeri, rimangono dei "buchi" di DNA poiché la DNA polimerasi non è in grado di aggiungere nucleotidi ad estremità che non siano 3'OH. Ne consegue che dopo ogni ciclo replicativo i telomeri si accorcino di 50-100 nucleotidi e che ci sia un graduale logoramento del telomero fino ad un punto critico (limite di Hayflick), oltre il quale il telomero viene riconosciuto come punto di rottura del filamento ed innesca le DDR.

Per evitare che il telomero venga logorato oltre questo punto, interviene l'enzima telomerasi che media l'allungamento del telomero, consentendo un equilibrio tra accorciamento e allungamento.

Nelle cellule somatiche adulte sane la telomerasi risulta inattiva, mentre nelle cellule embrionali e nelle cellule cancerose la telomerasi è altamente attiva, di fatto mediando l'immortalizzazione caratteristica di queste ultime.

Ci si è quindi posti l'obiettivo di studiare struttura e meccanismi d'azione della telomerasi così da poter utilizzare l'enzima come target per la terapia antitumorale.

Diverse sono le strategie messe in campo: immunoterapie con la sintesi di vaccini TERT, inibitori indiretti tra cui oligonucleotidi e piccole molecole, inibitori diretti quali stabilizzatori di G-quadruplex e analoghi nucleosidici, meccanismi di regolazione del gene TERT ed infine regolazione della localizzazione e della catalisi della telomerasi.

I risultati degli studi preclinici effettuati non sono ad oggi traducibili appieno in terapie cliniche, ma sono promettenti e lasciano intuire che un approfondimento circa la struttura dell'enzima (purtroppo finora non del tutto risolto) e la combinazione di diverse delle terapie messe a punto negli studi possano consentire un passo in avanti nella lotta ai tumori.



E grazie a chi mi è sempre stato vicino, amici a quattro zampe compresi!