

# Importancia biológica de los telómeros

Dres Ángel Alonso, Krikor Mouchián, Julio F Albónico

Div. Alergia e Inmunología. Hosp. de Clínicas (UBA). Sociedad Científica Argentina. Asociación Química Argentina. Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

## Resumen

Se exponen los hallazgos históricos y la importancia biológica de los telómeros en la vida celular y en los aspectos genéticos del ADN humano.

**Palabras claves.** ADN, cromosomas, telómeros.

## Biological importance of telomeres

### Summary

The discovery and the biological importance of the telomeres are exposed.

**Keywords.** DNA, chromosomes; telomeres and their importance.

En 1938, el genetista Hermann J. Müller, del Instituto de Genética Animal de Edimburgo, trabajando con moscas *Drosophila melanogaster* expuestas a rayos X, observó que en los extremos de los cromosomas irradiados no había deleciones o inversiones, por la presencia de un casquete protector que él mismo llamó “gen terminal”, y luego “telómero”, del griego “telos” (fin) y “meros” (parte).

Luego, Bárbara McClintock, en la Universidad de Missouri, que estudiaba la genética del maíz (*Zea mays*), describió que la ruptura de los cromosomas llevaba a la adhesión y fusión de sus extremos, con la formación de cromosomas dicéntricos. Los extremos se restauraban por la adquisición de un nuevo telómero. Por ello, se aceptó que los telómeros jugaban un importante papel en la integridad de los cromosomas, pues evitaban la aparición de los ciclos de “ruptura-fusión-puente”, deletéreos para la supervivencia celular.

El vocablo “telómero”, acuñado por Müller, tuvo, en apariencia, carácter promisorio, aunque el escepticismo de la época hacia la genética hizo que la investigación sobre los telómeros cesara abruptamente. Treinta años después esta investigación revistió una singular importancia, cuando se develaron los mecanismos de la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN) gracias al trabajo de James Watson, que describió la doble hélice.

Watson señaló el “problema de la replicación terminal”, dada la incapacidad de las células para copiar totalmente los extremos del ADN lineal: por las características de la síntesis de la cadena rezagada del ácido nucleico, que hacen que la ADN polimerasa no pueda replicar por completo su extremo 3', los telómeros y, por ende, los cromosomas se acortan.

Por entonces, Alexey Olovnikov, un desconocido científico ruso, halló el eslabón entre la replicación

---

**Correspondencia.** Dr. Ángel Alonso  
Correo electrónico: aalonsomed@gmail.com

terminal -enunciada por Watson- y la **senescencia** celular; esta fue previamente descrita por Hayflick y Moorhead como un estado de detención de la proliferación de las células somáticas humanas asociado a alteraciones bioquímicas y morfológicas por haber sobrepasado su capacidad límite de división.

Para Olovnikov, el problema de la replicación terminal era la causa del acortamiento de los telómeros; este mecanismo de acortamiento, a su vez, actuaba como un reloj interno para limitar las divisiones que la célula podría tener en su existencia y, por ende, poder controlar el envejecimiento. El modelo demostró una notable exactitud; hoy en día, se acepta que el acortamiento telomérico es la principal causa de la **senescencia** celular, y que el reloj molecular cuenta el número de ciclos que la célula puede soportar.

Como Watson, Olovnikov pensó que la célula tenía una estrategia para mantener la longitud telomérica durante la replicación del ADN. Así se descubrió que esa estrategia tenía nombre propio. Era la **telomerasa**, una enzima transcriptasa reversa, descubierta por Blackburn y Gall, (1975), en su trabajo con *Tetrahymena thermophila*. Este protozoo ciliado posee, además de un micronúcleo con los cromosomas normales, un macronúcleo donde hay cromosomas fragmentados en múltiples segmentos de ADN con el mismo gen codificante para ARN ribosomal. Así determinaron la secuencia del ADN extracromosómico, en cuyos extremos encontraron repeticiones del hexanucleótido CCCCAA, que también había en el micronúcleo.

El hallazgo generó dudas: ¿se trataba de la propiedad de un gen extracromosómico en un organismo ciliado que no formaba parte de la línea evolutiva eucariota? O ¿era, quizá, una auténtica secuencia telomérica?

Cuando Blackburn se asoció con Szostak, se logró el descubrimiento de las secuencias teloméricas y de la enzima que las sintetiza. Szostak quiso probar si las secuencias de Blackburn y Gall actuarían como telómeros en un experimento con *Saccharomyces cerevisiae*, y sus resultados fueron contundentes: los plásmidos de la levadura -ensamblados a partir del vector y de los extremos teloméricos del ADN de *T. thermophila*- se replicaron de manera estable. Blackburn y Szostak concluyeron que, si la levadura era capaz de reconocer y utilizar tales extremos propios de un organismo tan distante evolutivamente como el protozoo, este hecho constituía evidencia razonable acerca de la alta conservación evolutiva de los mecanismos de replicación de los telómeros.

El hallazgo estaba ligado a otro no menos importante: cuando con mapas de restricción y ensayos de hibridación analizaron los extremos del ADN de *T. thermophila*, y los fragmentos de levadura que actuarían como telómeros, encontraron que las secuencias teloméricas eran comunes a ambos. Además, los plásmidos replicados tenían una ma-

yor longitud, debida a la estrategia de las células de levadura que añadían secuencias repetitivas a los extremos de las secuencias repetitivas de *T. thermophila*. Así, Blackburn y Szostak sugirieron que la elongación de los telómeros se debía a la actividad de una enzima desconocida que sintetizaba telómero, después llamada telomerasa.

Blackburn y Szostak habían creado no sólo el primer ensayo funcional para telómeros del que se tenga noticia, sino también sentado las bases para la construcción de los primeros cromosomas artificiales de levadura, los famosos YACs (Yeast artificial chromosomes), que se emplearon en el Proyecto Genoma Humano, para clonar segmentos grandes de ADN humano, que se pudieran secuenciar.

Años después, Blackburn y Greider propusieron la existencia de una actividad enzimática a la que llamaron “transferasa telómero terminal”, en realidad, la misma telomerasa. Utilizaron extractos de células de *T. thermophila* y *primers* (cebadores sintéticos) constituidos por secuencias idénticas a las de los telómeros de células de levadura y de *T. thermophila*. Así, demostraron la síntesis de novo de las repeticiones en tándem TTGGGG, que se añadían a los oligonucleótidos iniciadores de la elongación, gracias a la actividad de la nueva enzima.

Los resultados de Blackburn y Greider marcaron un hito en la investigación de la biología de los telómeros, pues dilucidaron la aparente contradicción entre dos hechos irrefutables: el acortamiento progresivo de los telómeros durante cada división celular, y su replicación, proceso que ocurre en forma independiente a la del resto del ADN cromosómico. Mientras el ADN no telomérico utiliza para su replicación la enzima ADN polimerasa, el ADN de los telómeros se vale de un templete constituido por ARN que adiciona nuevas repeticiones teloméricas y forma parte integral de la molécula de telomerasa; es el molde sobre el que se genera la copia del telómero, en un proceso de transcripción reversa. Además de la subunidad ARN (TR), la telomerasa presenta una subunidad catalítica, TERT (Telomerase reverse transcriptase).

Ausente o poco expresada en las células somáticas, la telomerasa se encuentra en las células embrionarias, las germinativas (ovogonias y espermatogonias), así como en la mayoría de las células transformadas (líneas celulares inmortalizadas y células cancerosas), en las que contrarresta el problema de la ausencia de replicación en los extremos teloméricos.

Se acepta que la longitud de los telómeros y la expresión de la enzima telomerasa varían con la edad y con el tipo celular, lo que ha justificado su utilización como biomarcadores para evaluar la historia y el potencial replicativo en distintos tejidos en grupos etarios diferentes. Así, en la mayoría de éstos, se ha podido identificar un patrón aproximado de dinámica telomérica y de expresión de telomerasa. Es

interesante resaltar que la diferencia entre la edad biológica (predicha con base en la longitud telomérica) y la edad cronológica juega un papel clave en la génesis de ciertas entidades como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad coronaria y el cáncer, entre otras. Por otra parte, la expresión de la telomerasa se ha asociado con la oncogénesis y con la inmortalización celular, por ello fue propuesta como blanco terapéutico en el tratamiento del cáncer.

En las células normales, el acortamiento de los telómeros durante la división celular es un mecanismo supresor tumoral que “obliga” a que las células salgan del ciclo celular y entren en un estado irreversible de **senescencia** donde cesan de dividirse y finalmente mueren. No obstante, en el proceso de transformación tumoral, existe amplia evidencia que demuestra que la senescencia puede ser eludida por la célula con telómeros cortos que han comenzado a expresar telomerasa. En este caso, se transforma en un factor de riesgo, ya que la célula “fugitiva” adquiere un nuevo estatus, pues se transforma no sólo en maligna, sino también en inmortal, gracias a la acción estabilizadora que la enzima ejerce sobre los telómeros.

Pero la **senescencia** no es sólo un estado de detención del crecimiento celular, también implica cambios en la expresión de ciertos genes, lo que torna a las células resistentes a la apoptosis. Esto explica por qué las células senescentes pueden acumularse en los tejidos y contribuir así tanto al proceso de envejecimiento como a la génesis de las enfermedades asociadas. Cuando esto ocurre, se manifiestan alteraciones patológicas hiperplásicas o premalignas, lo que favorece la teoría que propone el desarrollo del cáncer como dependiente de la edad, quizá debido a la suma de múltiples mutaciones. Así pues, la **senescencia** ejerce un efecto protector contra el cáncer a edades tempranas mientras que, a mayores edades promueve el fenotipo típico del envejecimiento.

No deja de sorprender que mecanismos supresores tumorales como el acortamiento telomérico y por ende la **senescencia**, puedan estimular el desarrollo del cáncer en las etapas tardías de la vida. Esta aparente paradoja ha llevado en la última década a que muchos científicos escudriñen en el dúo telómeros-telomerasa, con el fin de descubrir la, hasta ahora oculta, clave de la inmortalidad, o bien de develar el secreto de la malignidad que tan celosamente guarda.

Al enfrentar los conceptos de **senescencia** y de cáncer surge la pregunta: ¿Puede la **senescencia** celular proteger contra el cáncer? Esta es una enfermedad con una proliferación celular incontrolada y cualquier mecanismo que frene este proceso puede interrumpir su progresión. La **senescencia**, mediada por el acortamiento de los telómeros, es un mecanismo ideado a lo largo de la evolución para prevenir el cáncer en las especies de larga vida. El cáncer surge por evasión de los controles senescentes

y la suma de mutaciones que afectan a los genes supresores, son la clave del crecimiento.

Se acepta que los daños genéticos y epigenéticos inician, en las células, procesos de envejecimiento (por alteración en la regeneración tisular) y también cáncer. Así que, aquellos mecanismos que protegen a las células de sufrir lesiones ayudan a retardar o evitar dichos procesos. Existen otros mecanismos de protección en las células. Así como ya hablamos del acortamiento telomérico, también podemos mencionar la desrepresión del locus INK4a/ARF que previene la excesiva proliferación celular contrarrestando el envejecimiento celular y la proliferación de células cancerosas. Mientras que la protección frente al cáncer produce un efecto beneficioso para el organismo, la longevidad y la regeneración resultan limitadas.

La formación de un tumor requiere múltiples cambios genéticos independientes, seguidos de la expansión clonal. Si se considera que la frecuencia de mutaciones espontáneas es aproximadamente de una entre un millón, se necesita al menos un millón de células para que, con probabilidad razonable, ocurra una mutación. Estas mutaciones han de acumularse en la misma célula y por tanto han de tener lugar una serie de expansiones clonales. Como se requiere que una célula se duplique veinte veces para generar un millón de células, cada mutación deberá ir acompañada por veinte divisiones. Asumiendo que sean necesarias cinco mutaciones en una misma célula para que surja el cáncer, dicha célula ha de dividirse cien veces para llegar a la malignidad. La pérdida de células por apoptosis o la inhibición de la proliferación por **senescencia** ponen límite, en gran medida, al número de células en el tumor. Teniendo en cuenta que la mayoría de las células humanas solo se divide entre cincuenta y setenta veces, la **senescencia** celular actuará a modo de freno efectivo sobre la proliferación de células que han acumulado algunas mutaciones.

Se ha propuesto que la **senescencia** celular es controlada por genes que se activan al final de la vida proliferativa y conducen al estado senescente. La inmortalidad sólo ocurre cuando los genes senescentes acumulan defectos y pierden su operatividad, lo cual permitirá a la célula escapar del programa de la **senescencia**. La telomerasa se sobreexpresa en la mayoría de los tumores y líneas celulares inmortalizadas, mientras que en la mayoría de las células normales somáticas no poseen actividad porque existe un mecanismo genético represor de la actividad de la telomerasa. Las células tumorales y las inmortales han perdido o inactivado el gen represor putativo.

La repercusión fisiológica de la **senescencia** celular es muy interesante, ya que supone un mecanismo supresor de tumores al prevenir a la célula de la adquisición de mutaciones múltiples que la llevarían a la transformación maligna. Muchos tumores poseen

células con un potencial indefinido de división, de modo que el proceso tumorigénico selecciona a aquellas células que pueden evadir la **senescencia** total o parcialmente. Ciertos oncogenes (celulares o víricos) actúan ampliando el período de vida proliferativo, por ello las mutaciones oncogénicas y las estrategias de los virus oncogénicos acarrear la activación de mecanismos que pueden evadir el estado senescente. Entre los genes necesarios para establecer y mantener la **senescencia** están los genes supresores p53 y los del locus INK/ARF, que son los que se pierden más fácilmente o están reprimidos en la mayoría de los tumores humanos. La supresión tumoral es el valor adaptable de la **senescencia** ya que, cualquier proceso limitante del crecimiento puede suprimir la tumorigénesis.

La **senescencia** celular o replicativa es una parada irreversible de la proliferación, unida a una alteración en la función celular; se encuentra controlada por múltiples genes y no depende del tiempo sino del número de divisiones celulares. Las células, al volverse senescentes, adquieren tres características. En primer lugar, frenan su crecimiento cuando se encuentran en la fase G1 del ciclo celular; esto ocurre por pérdida de la capacidad de entrar en la fase S de la síntesis del ADN en respuesta a mitógenos, y poseen un contenido diploide de ADN. Permanecen metabólicamente activas y, aunque muchos genes se mantienen todavía inducibles, existen represiones por parte de genes reguladores claves del crecimiento, o super expresiones en genes tales como los que inhiben las quinasas dependientes de ciclina; en segundo lugar las células senescentes, por su estado no proliferativo irreversible, se asemejan a las células diferenciadas terminales; y la tercera característica es que adquieren resistencia a la apoptosis y son bastante estables.

La conexión entre la **senescencia** replicativa, la inmortalización y el acortamiento de telómeros se encuentra en la actualidad sometida a una intensa investigación. No está claro el mecanismo que utiliza la célula para frenar la proliferación, una vez que la longitud de los telómeros ha alcanzado el estado M1 o límite Hayflick; tampoco está claro cuándo se activa la telomerasa en el momento crítico del estado M2, para que las células inmortales mantengan su longitud telomérica. La posibilidad de que la manipulación de la longitud de los telómeros pueda alterar la entrada en el estado senescente y afectar las enfermedades degenerativas del envejecimiento, presenta un escenario atractivo en el que se necesita encontrar explicación al papel todavía misterioso de este fascinante elemento de los cromosomas.

### **Telomerasa en células madre adultas**

Las células madre adultas o somáticas son la fuente regeneradora de los distintos tejidos del or-

ganismo. Se ponen en acción cuando se produce un daño tisular y emigran desde sus nichos hasta el lugar que tienen que reparar o restaurar. Sin embargo, si se multiplican en exceso, o demasiado poco, pueden ser origen de cáncer o de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, respectivamente.

Uno de los eventos intrínsecos más conocidos de la célula que mejor describe el mecanismo del envejecimiento celular es el acortamiento de los telómeros en cada ronda de división celular (Harley, 1990). El ritmo al cual los telómeros se acortan con la edad es muy variable y puede ser influenciado por factores relacionados con enfermedades humanas típicas de la vejez, tales como la enfermedad cardiovascular y las infecciones, entre otras. Existe una correlación entre la longitud de los telómeros y el riesgo de muerte por enfermedad cardíaca. También la longitud de los telómeros es un marcador predictivo de demencia o alteraciones cognitivas.

Recientemente, se ha descubierto que el comportamiento de las células madre está determinado por sus telómeros y la cantidad de telomerasa que contienen. Los telómeros y la telomerasa son determinantes de la mortalidad e inmortalidad celular, y su funcionamiento es uno de los mecanismos mejor conocidos en el control del cáncer y el envejecimiento. Mantener los extremos de los cromosomas en buen estado permite que las células madre funcionen eficazmente. Por ejemplo, cuando las células madre epiteliales tienen telómeros muy cortos no abandonan sus nichos ni regeneran la piel y el pelo de manera adecuada, lo cual provoca el envejecimiento prematuro de la piel; por el contrario, cuando la telomerasa se encuentra en exceso (lo que ocurre en más del 90% de los tumores), las células madre epiteliales abandonan masivamente sus nichos para regenerar los tejidos, por lo que la piel y el pelo crecen más de lo que es normal, y existe mayor posibilidad de que se formen tumores epiteliales. Estos descubrimientos indican que la longitud telomérica y la cantidad de telomerasa determinan el comportamiento de las células madre.

Los defectos en la longitud de los telómeros de las células madre preceden en el tiempo a la aparición de los primeros síntomas visibles de envejecimiento prematuro o de cáncer, por tanto, la medida de la longitud telomérica o de actividad de la telomerasa en células madre puede considerarse uno de los parámetros utilizables para el pronóstico de estas patologías.

Las terapias que permitiesen controlar estas variables en las células madre podrían ser beneficiosas en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el envejecimiento y el cáncer. Para establecer posibles terapias celulares que no causen efectos secundarios indeseables, es esencial revelar los parámetros que determinan defectos, tales como el acúmulo de errores en la maquinaria de replicación, cambios en la fluidez de la membrana, daños por la acción de

las especies reactivas de oxígeno (ROS), aumento de los productos de glicosilación avanzada, resistencia a la insulina, reducción de la longitud de los telómeros, autoinmunidad y apoptosis.

Las células madre expresan la telomerasa a diferencia de la mayoría de las células somáticas. Sin embargo, en las células madre hematopoyéticas (HSC), la actividad telomerasa es baja, aunque suficiente para mantener los telómeros durante el envejecimiento, limitando su vida proliferativa. Por otro lado, en un modelo de trasplante seriado en ratón con sobreexpresión de telomerasa, las HSC de animales transgénicos y no transgénicos no pudieron ser trasplantados más de cuatro veces, lo que indica que otros mecanismos, que no son la telomerasa, limitan también la función de las células madre.

Además, la disfunción de los telómeros altera también el nicho de las células madre. Utilizando ratones *knockout* en telomerasa (Terc  $-/-$  o *telomerase RNA component -/-*), se ha demostrado que la carencia de la enzima induce alteraciones en el microambiente de la médula ósea por disminuir el compartimento de las células del estroma y reducir la capacidad de las células de la médula en su actividad de soporte de la hematopoyesis.

La actividad de soporte hematopoyético depende de la edad y se relaciona con el progresivo acortamiento de telómeros en estas células estromales. Por otra parte, la disfunción de los telómeros también altera la expresión de varias citoquinas en plasma de los ratones viejos Terc  $-/-$ , antes citados. Estos datos proporcionan evidencia clara de que el acortamiento de los telómeros no es el único mecanismo intrínseco implicado en el envejecimiento celular de las HSC. Dado que la pérdida de telómeros induce alteraciones asociadas a la edad en el ambiente de las células madre, esto puede alterar la función y el enraizamiento de las HSC en casos de trasplante de médula ósea.

En los últimos, años se ha estudiado el papel específico de la telomerasa en diferentes compartimentos de células madre, en subtipos bien caracterizados, tales como las células madre hematopoyéticas (HSC), las células madre epidérmicas (ESC) y células madre neurales (NSC). Las HSC derivadas de humanos y de ratón pierden el DNA telomérico con la edad, a pesar de poseer actividad telomerasa detectable. Este progresivo acortamiento telomérico actúa como una barrera del desarrollo para las HSC, lo cual puede limitar la regeneración hematopoyética. En apoyo de esta idea, las HSC obtenidas a partir de ratones deficientes en Terc, con telómeros cortos, muestran una capacidad reducida para repoblar ratones irradiados.

### Recientes aportes al rejuvenecimiento

La relación entre telómeros y envejecimiento se conoce desde 1990 a raíz de las investigaciones de C. Harley y Carol Greider, pues la ausencia de la te-

lomerasa es causa de una parte importante de los efectos adversos del envejecimiento. Por otro lado, algunos estudios previos habían observado que con el aumento de esta enzima se corría mayor riesgo de cáncer.

María Blasco y sus colaboradores han desarrollado un superratón en el que se han conseguido dos cualidades: aumentar la longevidad y potenciar la resistencia al cáncer. El aumento combinado de la telomerasa y de ciertos supresores tumorales ha dado como resultado un ratón transgénico que es más resistente al cáncer y envejece mucho más tarde.

La fórmula de este complejo hallazgo se ha basado en elevar la telomerasa en ratones resistentes al cáncer. Estos científicos han creado un ratón con mayor cantidad de Tert, gen que codifica la subunidad catalítica de la telomerasa, en combinación con el aumento en la expresión de los supresores tumorales p53, p16INK y p19ARF. En este ratón se conjuga el aumento de la longevidad y la resistencia al cáncer, en base a incrementar la expresión de Tert, con el aumento en la expresión de genes supresores tumorales.

El resultado del cruce de ratones modificados genéticamente ha dado lugar al superratón de laboratorio antes citado, que envejece más tarde, es más longevo y es resistente al cáncer. Este superratón presenta una buena coordinación neuromuscular a edades avanzadas, además de una mayor y mejor tolerancia a la glucosa, lo que supone menor riesgo de diabetes. Además, los tejidos de la piel y del tracto digestivo se mantienen como en ratones jóvenes durante más tiempo. El organismo de este superratón, diseñado con más cantidad de TERT/p53 y p16INK/p19ARF, muestra un retraso en el envejecimiento y un alargamiento de la vida. De hecho, este ratón a edad avanzada se comporta como los ratones jóvenes y tiende a vivir un 40% más que los normales, lo que en humanos equivaldría a superar los ciento veinte años.

Es la primera vez que se consigue revelar que la telomerasa puede frenar el envejecimiento. Estos autores han encontrado que el envejecimiento es un proceso genético ajustado de manera estricta a lo largo de la evolución, y que para modularlo de manera efectiva en un mamífero no basta con manipular un solo gen, sino que hay que hacer combinaciones de genes. El nuevo paso dado por este equipo de investigadores, ayuda a identificar los genes que son importantes para determinar y ajustar la esperanza de vida de las especies, sin aumentar con ello el riesgo de cáncer.

Sobre las futuras implicaciones clínicas, Blasco propone que, aunque no podemos conseguir humanos transgénicos, la función de los genes se puede mimetizar con fármacos. Ya hay algunos que aumentan la cantidad de p53 y también de la telomerasa. Actualmente están en fase clínica para el cáncer (p53) y para enfermedades de envejecimien-



to precoz debido a acortamiento prematuro de los telómeros (Tert).

Ante la duda razonable de que pueda existir algún riesgo real en el incremento de los telómeros en el ser humano, se puede concluir que esto no sería un riesgo, sino un beneficio, siempre que fuera acompañado de un aumento de los genes supresores, para evitar el riesgo del cáncer.

### Patologías relacionadas con el acortamiento de telómeros

La velocidad a la que se acortan los telómeros está influenciada por factores que aceleran el envejecimiento, tales como el **estrés**, el **tabaco**, el **alcohol** y la **obesidad**. La longitud de los telómeros parece ser predictiva de demencia y de alteraciones cognitivas. Algunos síndromes humanos se caracterizan por mutaciones en los genes de la telomerasa, y dan lugar a ritmos acelerados de acortamiento telomérico con la edad. Entre estos se incluyen algunos casos de disqueratosis congénita, anemia aplásica y fibrosis idiopática pulmonar.

Los pacientes con disqueratosis congénita acumulan mutaciones en componentes del complejo telomerasa, que dan lugar a una disminución de la estabilidad de la telomerasa y a telómeros más cortos. Estas mutaciones pueden afectar a uno u otro de los genes Tert y Terc, en pacientes con la variante de disqueratosis congénita dominante autonómica, o también al gen Dkc1, que codifica una proteína que interacciona con la telomerasa implicada en la estabilidad de Terc y en el procesamiento de RNA pequeño nucleolar, en pacientes con la forma de enfermedad asociada a X.

Los pacientes con disqueratosis congénita desarrollan muchas de las patologías demostradas en el modelo experimental de ratón con deficiencia en Terc, tales como corta estatura, hipogonadismo e infertilidad, defectos en la piel y del sistema hematopoyético, fallos en la médula ósea y muerte prematura. Además, al igual que los ratones deficientes en Terc, los pacientes con esta dolencia muestran también una elevada inestabilidad cromosómica a medida que envejecen, lo cual está de acuerdo con una pérdida telomérica más rápida. Finalmente, estos enfermos y los ratones deficientes en Terc muestran afectada la progenia lo que hace pensar que los telómeros cortos contribuyen al padecimiento de la enfermedad. Una diferencia importante existe entre los pacientes con esta patología y los ratones deficientes en Terc, y es que los enfermos muestran elevada incidencia en cáncer espontáneo, mientras que esto no ocurre a los ratones deficientes en Terc, excepto en aquellos con deficiencia en p53 y sobreexpresión de TRF2. Una razón que puede explicar esta diferencia es que, en contraste con los ratones deficientes en Terc, los pacientes con esta enfermedad retienen todavía genes de la telomerasa, que pueden ser activados durante la tumorigénesis.

Un número de pacientes diagnosticados con anemia aplásica muestran también mutaciones en los genes de la telomerasa Tert y Terc, lo que ocasiona un acortamiento acelerado de los telómeros y muerte prematura. Recientemente se han encontrado mutaciones en los componentes de la telomerasa en algunos casos de fibrosis idiopática pulmonar, que es una enfermedad letal, de aparición en adultos, caracterizada por fibrosis pulmonar y fallo respiratorio, cuya patología se debe a deficiencias en la regeneración celular asociada al acortamiento de los telómeros.

Además de las enfermedades citadas en el párrafo anterior, que coinciden en actividad de una telomerasa defectuosa y telómeros cortos, se han caracterizado otras enfermedades de síndromes asociados al envejecimiento, producidas por mutaciones en las proteínas de reparación del ADN, tales como, el síndrome de rotura Nijmegen (Nbs1), la enfermedad similar a la ataxia telangiectasia (Mre11), el síndrome de Werner (WRN), el síndrome de Bloom (BLM), la ataxia telangiectasia (ATM) y la anemia de Fanconi (proteínas codificadas por genes FANC), muchas de las cuales interaccionan con la proteína de unión a los telómeros TRF2. Los síndromes de Werner, Bloom y ATM, han sido reproducidos en ratón, solo en combinación con deficiencia en telomerasa y telómeros cortos, en el contexto de modelo de ratón deficiente en Terc.

### Conclusiones

El acortamiento de los telómeros es un hecho que ocurre cuando el organismo envejece y también, por mutaciones en la telomerasa, se aceleran enfermedades humanas como la disqueratosis congénita, la fibrosis idiopática pulmonar y la anemia aplásica. Los individuos con estas enfermedades y los ratones deficientes en Terc, muestran una menor expectativa de vida que coincide con una pérdida prematura de renovación de tejidos, lo que indica que la telomerasa es un factor limitante de la homeostasis tisular y la supervivencia del organismo. Estos hallazgos presentan especial relevancia, ya que sugieren que la actividad de la telomerasa y la longitud de los telómeros pueden afectar directamente la capacidad de las células madre para renovación y regeneración de los tejidos. De ser esto cierto, la disfunción de las células madre provocada por el acortamiento de telómeros ha de ser uno de los mecanismos responsables del envejecimiento del organismo tanto en ratones como en humanos. Los inhibidores de la telomerasa **no serían** convenientes como primer tratamiento para el cáncer, ya que es necesario un largo período de espera antes de que pueda observarse un freno en la proliferación celular. Parece razonable pensar que los inhibidores de la telomerasa han de ser administrados como agentes quimiopreventivos o después de la eliminación de la masa tumoral por cirugía o por quimioterapia.

Existe también el peligro de que los inhibidores de la telomerasa originen efectos colaterales no deseables en células normales proliferativas, tales como las células germinales y las células somáticas progenitoras. La discusión sobre las aplicaciones de los inhibidores de la telomerasa como terapia del cáncer, ha sido casi completamente confinada a su uso en la quimio-prevención y quimioterapia. En teoría, los inhibidores de la telomerasa presentan la posibilidad de un uso amplio. Las repeticiones teloméricas se han caracterizado en diversos organismos parásitos, y la actividad de la enzima se ha detectado en el *Plasmodium falciparum*. Estas observaciones sugieren que puede ser posible obtener ventajas de las diferencias entre parásito y hospedador o enzimas fúngicas para diseñar selectivamente fármacos tóxicos. A pesar de las posibles aplicaciones de los inhibidores de la telomerasa en la terapia del cáncer, estos inhibidores, en otros organismos, no afectarían la telomerasa en células progenitoras del hospedador reduciéndose así el riesgo de efectos colaterales indeseables. Nuestro conocimiento de la biología básica del mantenimiento de la longitud telomérica sugiere que el descubrimiento de nuevos fármacos anti-telomerasa representaría una nueva clase de agentes terapéuticos actuando sobre un mecanismo diferente.

## Bibliografía

- Autexier C, Greider CW. Telomerase and cancer: revisiting the telomere hypothesis. Trends Biochem Sci. 1996; 21(10):387-391.
- Banks DA, Fossel M. Telomeres, cancer and aging. Altering the human life span. J Am Med Assoc. 1997; 278:1345-1348.
- Benito de las Heras M. Senescencia replicativa y telomerasa. (eds. Cascales M, Cabezas JA y García Barreno P) RANF /Instituto de España. Madrid. En: Bioquímica y fisiopatología del envejecimiento. 2003; pp. 91-101.
- Blackburn EH. Telomeres. Annu Rev Biochem. 1992; 61:113-129.
- Blasco MA. Telomeres and human disease: aging, cancer and beyond. Nature Rev Genetics. 2005;6:611-622.
- Blasco MA. The epigenetic regulation of mammalian telomeres. Nature Rev Genetics. 2007;8: 299-309.
- Blasco MA. Telomere length, stem cells and aging. Nat Chem Biology. 2007;3:640-649.
- Bodnar AG, Oullette M, Frolkis M, et al. Extension of life span by introduction of telomerase into normal cells. Science 1998;279:349-352.
- Boticario C, Cascales M. Telómeros, envejecimiento y cáncer. UNED. Plasencia. En: ¿Por qué tenemos que envejecer? y enfermedades relacionadas. 2009; pp. 115-145.
- Bryan TM, Cech TR. Telomerase and the maintenance of chromosome ends. Curr Opin Cell Biol. 1999; 11:318-324.
- Cascales M. Telómeros, Telomerasa, Senescencia y Cáncer. Anales Real Acad Doctores.1999;3: 83-101.
- Cascales M. Senescencia replicativa. Telómeros, telomerasa y cáncer. En: Estrés Oxidativo, Envejecimiento y Enfermedad. Instituto de España. Madrid.1999; pp. 235-266.
- Chiu CP, Harley CB. Replicative senescence and cell immortality: The role of telomeres and telomerase. PSE-BM. 1997;214: 99-106.
- Cohen S, Graham M, Lovrecz G, Bache N, Robinson P, Reddel R. Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells. Science. 2007; 315:1850-1853.
- Flores I, Cayuela ML, Blasco MA. Telomerase regulation and stem cell behaviour. Curr Opin Cell Biol. 2006;18:254-260.
- Geserick C, Blasco MA. Novel roles for telomerase in aging. Mech Ageing Dev. 2006;127:579-583.
- Goldstein S. Replicative senescence: the human fibroblast comes of age. Science. 1990;249:1129-1133.
- Gonzalo S, Jaco I, Esteller M, Blasco MA. DNA methyltransferases control telomere length and telomere recombination in mammalian cells. Nature Cell Biology. 2006; 8:416-424.
- Gonzalo S, García-Cao M, Blasco MA. Role of RB1 family in stabilizing histone methylation at constitutive heterochromatin. Nat Cell Biol. 2005;7:420-428.
- Greider CW. Telomere length regulation. Annu Rev Biochem.1996; 65:337-365.
- Greider CW. Telomeres do D-loop-T-loop. Cell.1999; 97:419-422.
- Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. Cell. 1985;43:405-413.
- Harley CB. Human ageing and telomeres. Ciba Found Symp. 1997;211:129-139.
- Hamilton SE, Corey DR. Telomerase: Anti-cancer target or just a fascinating enzyme? Chemistry & Biology. 1996;3:863-867.