

COMUNICACIÓN BREVE

Telomerasa: fuente de juventud para la célula

Telomerase and cells youth.

Lic. Alexander Benavides Couto¹, Lic. Osvaldo Morales Mondeja².

¹Especialista de Primer Grado en Bioquímica Clínica. Licenciado en Enfermería. Profesor Asistente de la FCMC "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Miembro Numerario de la SOCUENF. Cienfuegos. ²Licenciado en Enfermería. Profesor Auxiliar del ISCM "Dr. Serafín Ruiz de Zarate Ruiz". Miembro Titular de la SOCUENF. Villa Clara.

RESUMEN

La telomerasa es una enzima formada por un complejo proteína - ácido ribonucleico (ARN) que permite el alargamiento de los telómeros, estructuras de ADN no codificantes. Se recopiló los datos significativos y actuales sobre el estudio de la enzima en el proceso del envejecimiento y cómo influyen los telómeros en el mismo, teniendo en cuenta su activación, tiempo de vida, así como sus propiedades. La telomerasa al activarse en las células, permite su rejuvenecimiento y prolonga más su tiempo de vida y su número posible de divisiones en el organismo, constituyendo estas propiedades de la enzima un recurso importante para la prevención y tratamiento de varias enfermedades. Este estudio constituye una fuente valiosa de información para alcanzar una mejor calidad de vida en nuestra población, mejorando los métodos de prevención y tratamiento de enfermedades como el cáncer.

Palabras clave: telomerasa; RN; telómeros; envejecimiento

ABSTRACT

Telomerase is an enzyme formed by a protein-ribonucleic acid complex that allows telomere enlargement, non coding DNA structures. Cellular activation allows its renovation and extends its life time and its possible number of divisions within the organism. These properties of the enzyme are an important factor in prevention and treatment of various diseases. Significant and updated data is collected about the study of this enzyme in ageing process, life time and properties.

Recibido: 23 de abril de 2008

Correspondencia:

Lic. Alexander Benavides Couto.

Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto".

Calle 39 N° 3602, Cienfuegos. CP 55100. Teléfono (pizarra): (43) 513051.

Email: alexander@hosped.cfg.sld.cu

Key words: telomerase; RNA; telomere; aging

INTRODUCCION

Dijo Unamuno que todos los seres humanos sentimos un "ansia de no morir", un "hambre de inmortalidad", un "anhelo de eternidad". Las religiones siempre han intentado aliviar esta inquietud, ofreciendo a sus fieles la posibilidad de derrotar la muerte, de renacer en otro mundo, de poder descansar eternamente en algún paraíso donde no exista el dolor, la miseria y la angustia. ⁽¹⁾

Desde una perspectiva menos metafísica, más científicos están intentando descubrir algo que nos permita disfrutar de una inmortalidad terrenal, una prolongación indefinida de la vida humana. El objetivo de estos ambiciosos investigadores es, encontrar alguna manera de impedir ese inevitable deterioro progresivo al que todos estamos predispuestos, el envejecimiento. Las mayores esperanzas provienen del campo de la genética, porque muchos científicos consideran que las claves del envejecimiento se encuentran en el ADN.

De hecho, ya se han aislado genes que aparentemente provocan el deterioro gradual de la piel, y que debilitan la eficacia del sistema inmunológico, por ejemplo el gen responsable del síndrome de Werner, un trastorno que provoca una vejez prematura en sus víctimas, la mayoría de ellas mueren antes de cumplir los 50 años. Por lo tanto, para frenar el proceso del envejecimiento sería necesario tener en cuenta la actividad de todo un conjunto de genes y no de uno sólo. ^(2, 3)

Pero, ¿Podremos algún día llegar a ser inmortales? ¿Encontraremos una fuente de juventud y de vida que nos libre de la muerte o al menos que nos preserve un

Aprobado: 26 de junio de 2008

tiempo de vida mucho más prolongado? La respuesta a estas interrogantes se encuentra a nivel biomolecular del genoma humano, en las propiedades de una enzima llamada telomerasa, formada por un complejo de proteína-ácido ribonucleico(ARN) con actividad polimerasa que es producida fundamentalmente en células germinales embrionarias, así como también en células hematopoyéticas y epidérmicas, encontrándose presente aunque reprimida su actividad, en el resto de las células somáticas diferenciadas, reactivándose su acción cuando en las células se tornan neoplasias malignas.⁽⁴⁾

La telomerasa desempeña su papel en la formación, mantenimiento y renovación de los telómeros, aunque se ha descrito la presencia de actividad telomerasa en numerosos tejidos tumorales, pero no en tejidos adyacentes normales o en neoplasias benignas.⁽⁵⁾

Por todo lo anterior, nos proponemos realizar una breve descripción sobre el proceso de estas enzimas en el desarrollo del envejecimiento y la relación estrecha de sus características con las diferentes enfermedades neoplásicas y no neoplásicas.

DESARROLLO

Envejecimiento y telómeros

El ADN telomérico protege a los extremos de los cromosomas de eventos de recombinación y su longitud serviría como un "reloj mitótico", el cual permite el fin del ciclo celular cuando los telómeros llegan a ser suficientemente cortos a causa de las divisiones que haya tenido la célula. La longitud de éstos, en condiciones fisiológicas normales, declina con las sucesivas divisiones celulares llegando progresivamente a un estadio de reducción crítico característico del proceso de senescencia o envejecimiento.

La senescencia celular es un proceso irreversible de declinación de la proliferación en relación con la edad. Es un proceso activo, genéticamente programado, que responde a una inducción dada por el acortamiento telomérico, generando una señal semejante a la producida por el daño en el ADN.^(2,3)

Las teorías de la senescencia o envejecimiento y la apoptosis se basan en los siguientes fundamentos que son:

- El ADN contenido en los telómeros no se replican durante la duplicación del ADN, ya que la enzima ADN-polimerasa no puede copiar todos los genes contenidos en los cromosomas, finalizando la replicación al llegar al telómero que se va haciendo cada vez más y más corto en cada replicación.
- Los telómeros en la mayoría de las especies animales y vegetales y en los microorganismos están constituidos por subunidades cortas de nucleótidos generalmente ricos en timina -T- y guanina -G-. En el hombre la secuencia de cada una de estas subunidades es TTAGGG.
- La telomerasa es reprimida en las células somáticas

maduras después del nacimiento, donde se produce un acortamiento del telómero después de cada división celular.

- Cuando la longitud del telómero alcanza cierto límite, se interrumpen las mitosis quedando las células en el estadio G0 de su ciclo celular.
- El desgaste del telómero en el transcurso de ciclos celulares, impide su función protectora del cromosoma, con lo que éste se vuelve inestable, se fusiona o se pierde. Las células que presentan estos defectos, no sólo son incapaces de duplicarse, sino que dejan de ser viables y se activan los procesos de apoptosis o muerte celular programada.⁽⁴⁾

En pacientes aquejados de progeria, el síndrome de envejecimiento prematuro, se observó que presentan un acortamiento significativo de los telómeros. Este hallazgo ha llevado a la hipótesis de que el tamaño del telómero sirve como un reloj biológico que regula el tiempo de vida de las células normales, siendo pieza fundamental para entender el envejecimiento prematuro. En concordancia con estos aspectos nosotros afirmamos que resulta necesario el conocimiento de este detalle patológico pues en nuestro país se están presentando casos que fallecen muy prematuros debido a estas enfermedades congénitas.⁽⁵⁾

Actividad y requisitos de la telomerasa en la reconstrucción de los telómeros

La enzima telomerasa cuyo rol es mantener la integridad telomérica, actúa elongando los extremos cromosómicos erosionados, es decir los telómeros, a expensas de un componente de ARN que contiene un dominio que es complementario a la secuencia de ADN telomérico. Ese dominio permite alinear la enzima con el sustrato y provee de un templado para la adición de novo de desoxinucleótidos a las secuencias teloméricas. Por retrotranscripción, la telomerasa genera una copia de ADN de su propia copia de ARN, la cual es entonces fusionada al extremo 3' del telómero.

Para que la telomerasa cumpla su rol siendo una enzima ribonucleoproteica que cataliza la adición de repeticiones teloméricas (TTAGGG)_n a los telómeros, tiene que estar constituida en su composición por las siguientes estructuras mayores, el componente RNA que es conocido como hTR (RNA de la telomerasa humana), una proteína asociada llamada TEP1 (proteína asociada a la telomerasa) y la subunidad catalítica, denominada hTERT (transcriptasa reversa de la telomerasa humana). Cualquier defecto o ausencia de una de estas estructuras, ya sea por deficiencias, durante la síntesis de la enzima, puede traer consigo una reparación defectuosa del telómero y esto conllevaría a que no se cumpla el propósito de mantener la célula, más allá de su período normal de vida. La extensión de los telómeros por la telomerasa es requerida para llegar a la contracción normal que ocurre después de cada replicación del ADN. La actividad de la telomerasa se detecta en las fases G1, S y G2 del ciclo celular, de las

células que la portan en condiciones estructurales normales, observándose una represión cuando las células entran en G0 debido a la carencia de factores del crecimiento, inhibición por contacto de la división celular, inducción de la senescencia por reversión en una línea celular inmortalizada o por diferenciación. Datos recientes sugieren que hTERT es la clave determinante de la actividad de la telomerasa y que la expresión ectópica de hTERT en células en las que no se detecta actividad de telomerasa (células somáticas), es suficiente para reconstituir la actividad de la holoenzima extendiendo así la vida de células humanas normales, llegando inclusive al estado de inmortalización.^(1,3)

Cuando las células presentan el mecanismo activo de la telomerasa, tienen menos probabilidades de desarrollar alteraciones en su metabolismo, puesto que los telómeros pueden ejercer sus funciones debido a su reparación por medio de la telomerasa evitando el desgaste de los mismos, de suceder lo contrario, los telómeros alcanzarían un tamaño crítico capaz de desproteger a los cromosomas aumentando las posibilidades de que se produzcan las asociaciones teloméricas (tas) y la inestabilidad cromosómica, dicha inestabilidad cromosómica estaría relacionada a un aumento en la probabilidad de producir errores capaces de generar cambios genéticos de importancia para el proceso de desarrollo neoplásico, tales como amplificación génica y pérdida de heterocigosidad, condiciones que afectan al organismo en su generalidad. Los mecanismos que producen las asociaciones teloméricas son aún desconocidos pero sí se ha comprobado que están asociados a fallas de la actividad de la enzima Telomerasa. Por el contrario, se ha observado en células infectadas por virus, en las tumorales o en células senescentes y en enfermedades de origen genético como ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi y los síndromes de Thieberge-Weinssensbach y de Turner. Actualmente estudios realizados en universidades norteamericanas describen diferentes tipos de cáncer, tanto en tumores sólidos como en neoplasias hematológicas.^(4,5)

Telomerasa en el tratamiento de algunas enfermedades neoplásicas

Las células tumorales que tienen la capacidad de crecer indefinidamente, expresan telomerasa, y sus telómeros no se encogen progresivamente. De esta manera se ha descrito la presencia de actividad telomerasa en numerosos tejidos tumorales, pero no en tejidos adyacentes normales o en neoplasias benignas. El cáncer es una enfermedad de proliferación celular descontrolada, y cualquier mecanismo que pueda detener este proceso, puede potencialmente frenar la progresión neoplásicas. Por lo tanto, la inducción natural de la senescencia mediada por el acortamiento del telómero sería un mecanismo natural para prevenir el cáncer en especies que viven mucho tiempo. La presencia de telomerasa en diversos tipos de cáncer

humanos y su ausencia en muchas células normales, significa que la enzima puede ser un buen blanco de drogas antineoplásicas. Los agentes capaces de obstaculizar la telomerasa podrían matar las células tumorales (haciendo que los telómeros desaparezcan) sin alterar el funcionamiento de muchas células normales. La mayoría de las terapias anticáncer actuales no solo alteran las células malignas, sino también las normales. Suelen ser, pues, bastante tóxicas. Además, dado que se detecta telomerasa en muchos tipos de cáncer, tales agentes podrían intervenir contra tumores muy dispares.⁽²⁾

Ante posibilidades tan apasionantes, los laboratorios farmacéuticos no se han cruzado de brazos. Sin embargo, urge dar respuesta a varias interrogantes. Debe determinarse, por ejemplo, cuáles células normales (además de las ya identificadas) fabrican telomerasa, y qué importancia reviste la enzima para esas células. Si la telomerasa es allí crucial, las drogas que la bloqueen pueden resultar tóxicas y, por tanto, inaceptables. El hecho de que los telómeros sean ya más cortos en ciertas células tumorales puede, no obstante, obviar ese problema. Los agentes inhibidores de la telomerasa pueden provocar que las células cancerosas pierdan sus telómeros y mueran, antes de que las células normales, con telómeros mucho más largos, pierdan una cantidad de telómero lo suficientemente grande como para que sufran cualquier efecto adverso.

La actividad de la enzima podría ser útil en la diferenciación de lesiones precancerosas que podrían progresar a cáncer de aquellas que no lo son. En la mayoría de los tumores pueden ser identificados subgrupos histológicos por tener diferente potencial maligno. También puede ser útil para predecir el curso clínico de un paciente después de que el cáncer le ha sido diagnosticado. Estudiar la regulación de la expresión de la telomerasa durante el desarrollo del tumor pudiese parcialmente determinar el estado en el cual podría ser más útil para el diagnóstico. La clonación de la región promotora del gen hTERT, ha abierto una línea de investigación acerca de los mecanismos que regulan su expresión en células tumorales y su represión en células normales.⁽³⁾

Es una realidad de que en nuestro país se comienza el estudio y la aplicación de técnicas sobre la función de la enzima telomerasa aprovechándolas además para tratar una serie de procesos patológicos tales como, la degeneración macular, una causa común de ceguera, para la piel dañada por quemaduras y para la aterosclerosis, causa fundamental del endurecimiento de las arterias que provoca enfermedades cardíacas. Todo esto mediante el manejo de células de dichos tejidos con el uso de la enzima, a través de una tecnología de punta que tenga condiciones para efectuar la interacción entre ambos componentes.

CONCLUSIONES

La participación de los telómeros en el envejecimiento y

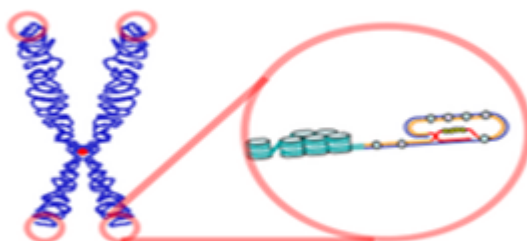
la importancia de los efectos beneficiosos que ejerce la enzima según su mecanismo de acción en las células, ha constituido una fuente valiosa de información para alcanzar una mejor calidad de vida en nuestra población y en cada uno de los rincones de nuestro planeta, siendo de gran utilidad para el desarrollo y mejora de los

métodos de prevención y tratamiento de varias enfermedades como el cáncer, que a tantas vidas está afectando en el mundo. Las investigaciones sobre la telomerasa nos recuerdan que, en la aproximación científica a la naturaleza, nunca puede predecirse cuándo o dónde se descubrirán procesos fundamentales.

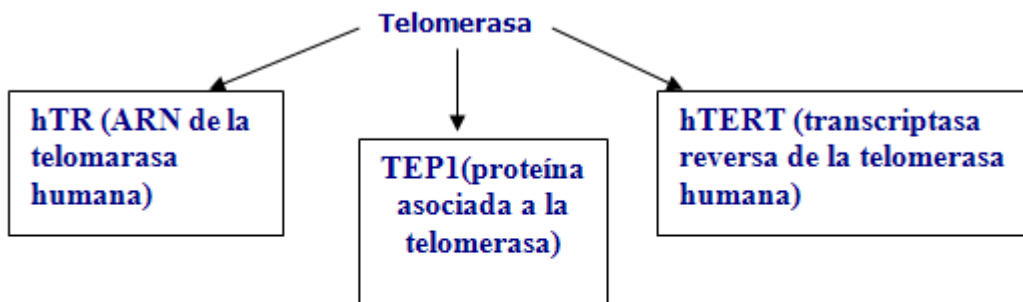
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hernández R. Telómeros y telomerasas. Rev Cubana Invest Biomed. [serie en internet]. 2003 (citado 10 Octubre 2007); 18(2): [about 3p.]. disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol18_2_99/ibi09299.htm
2. Mata OM. La incidencia previsible de la medicina genómica en la mejora de la calidad de vida. Rev Cubana Invest Biomed. [serie en internet]. 2005; [citado 10 de octubre 2007]:16(2): [about 2p.] disponible en: <http://www.ranf.com/pdf/arti/genomica.pdf>.
3. Nevins JR, Huang ES, Dressman H, Pittman J, Huang AT, West M. Towards integrated clinico-genomic models for personalized medicine: combining gene expression signatures and clinical factors in breast cancer outcomes prediction. Hum. Mol. Genet. 2003; 12: 153-157.
4. Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ERB. Genomic Medicine: Population Screening in the Age of Genomic Medicine. N. Engl. J. Med. 2003; 348(1): 50-58.
5. Shay JW, Gazdar AF. Telomerase in the early detection of cancer. J Clin Pathol. 2004; 50:106-9.

Anexo 1.



Un cromosoma (izquierda) y un telómero (a la derecha)



La expresión ectópica de hTERT es causa de las asociaciones teloméricas en las células diferenciadas.