

Telomerasa: Salud y envejeciendo.

Telomerase: Health and aging.

<sup>1</sup>Adrian Saborit Rodríguez

<sup>2</sup>Claudia Thalía Muñiz Ramírez

<sup>3</sup>Cynthia Piñón Chirino

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas de la Habana Salvador Allende. La Habana. Cuba

[adriansaborit121098@gmail.com](mailto:adriansaborit121098@gmail.com)( correo del autor)

adriansro@infomed.sld.cu

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8232-5236>

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas de la Habana Salvador Allende. La Habana. Cuba

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8681-0386>

<sup>3</sup> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas de la Habana Salvador Allende. La Habana. Cuba

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2258-1235>

## Resumen:

**Introducción:** Los telómeros son regiones de ADN no codificante con proteínas asociadas que se conservan en las terminaciones de muchos cromosomas eucarióticos. Han sido propuestos como el “reloj molecular”, ya que determinan el número de divisiones que una célula tiene antes de entrar en senescencia replicativa.

**Objetivo:** Caracterizar la influencia de la enzima telomerasa sobre el proceso de envejecimiento y el desarrollo del proceso salud-enfermedad, considerando su intervención en la duplicación de los telómeros.

**Método:** Se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica durante el período de abril a julio del 2019. Para ello se incluyó revistas de alto impacto de Web of Sciences y revistas cubanas de los últimos cinco años. Las bases de datos Pubmed, MEDLINE y Scielo fueron consultadas usando los términos “telómeros”, “telomerasas”, “cáncer”, “envejecimiento”, de los resultados obtenidos fueron seleccionados 7 artículos.

**Desarrollo:** Existe una asociación entre el acortamiento telomérico y el envejecimiento, así como el aumento de los niveles de telomerasa en diferentes neoplasias. Todo ello, hace que la telomerasa sea una interesante diana terapéutica en el envejecimiento y patologías asociadas al mismo, así como en la terapia anticancerígena, en la cual aporta la ventaja de una mayor selectividad y menores efectos secundarios que las terapias actuales.

**Conclusiones:** Por todo ello, la telomerasa es una diana terapéutica interesante en la terapia antitumoral, así como en envejecimiento y las patologías asociadas al mismo. Hasta el momento, las terapias dirigidas a la telomerasa como diana son prometedoras experimentalmente, incluso ya existen fármacos de uso clínico, encontrándose: Imetelstat y la Rapamicina.

## Palabras claves:

Telómeros, telomerasa, cáncer, envejecimiento, salud-enfermedad, nutrición y calidad de vida.

## Introducción:

Los telómeros son regiones de ADN no codificante con proteínas asociadas que se conservan en las terminaciones de muchos cromosomas eucarióticos. Impiden la acción de las exonucleasas y fusiones espontáneas entre los extremos de los cromosomas, protegiendo así el ADN genómico y la estructura de los cromosomas. Experimentan un acortamiento durante cada ciclo de replicación del ADN y han sido propuestos como el “reloj molecular”, ya que determinan el número de divisiones que una célula tiene antes de entrar en senescencia replicativa.

Los científicos Elizabeth Blackburn, Carol Greider y Jack Szostack fueron reconocidos con el premio Nobel de Medicina en 2009 por la descripción molecular de los telómeros, la demostración de su conservación evolutiva y el descubrimiento de la telomerasa, enzima central de la maquinaria celular para la replicación de estas estructuras; con lo que lograron un muy consistente modelo que explica el problema de la “terminación de la replicación” (donde la replicación de los extremos de los cromosomas se veía comprometida al no existir un soporte estable para la unión de la polimerasa) y el mecanismo molecular de protección de los extremos cromosomales .(1)

Campos, A. ha enfatizado que la constante profundización en el conocimiento sobre la célula ha estado directamente vinculado al desarrollo progresivo de la medicina. El autor ha indicado que, partiendo del enunciado de la teoría celular, hace ya más de 350 años, se ha ido avanzando desde la simple descripción de la constitución corporal, al diagnóstico basado en lesiones celulares y tisulares y actualmente se trabaja en la terapéutica regenerativa, basada en el desarrollo de la ingeniería tisular.

Este hecho explica la necesidad de considerar la constante actualización sobre los temas vinculados con los avances científicos en relación con la comprensión del nivel celular de organización de la materia, sustentación estructural de la funcionalidad del organismo humano en el proceso salud-enfermedad.

La presente revisión bibliográfica tiene el objetivo de analizar la relación existente entre la telomerasa, la salud y el envejecimiento, en función de profundizar los conocimientos relativos a la célula como unidad morfo-funcional del organismo humano. (2)

## Objetivos:

-General: Caracterizar la influencia de la enzima telomerasa sobre el proceso de envejecimiento y el desarrollo del proceso salud-enfermedad, considerando su intervención en la duplicación de los telómeros.

## -Específicos:

- Exponer el empleo de la telomerasa como diana terapéutica.
- Identificar métodos para alcanzar una mejor calidad de vida.

## Material y Método:

Se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica durante el período de abril a julio del 2019. Para ello se incluyó revistas de alto impacto de Web of Sciences y revistas cubanas de los últimos cinco años. Las bases de datos Pubmed, MEDLINE y Scielo fueron consultadas usando los términos “telómeros”, “telomerasas”, “cáncer”, “envejecimiento”; para los idiomas inglés y español, siendo la estrategia de búsqueda planteada: telomerasa AND cáncer AND envejecimiento. De los 48 artículos obtenidos, los revisores seleccionaron 7, los cuales nos permitieron abarcar el objetivo del trabajo de una manera más adecuada, excluyéndose aquellos artículos que podían presentar algún sesgo.

## Resultados y Discusión

### -Regulación de la actividad de la telomerasa:

Entre los activadores de la telomerasa se incluyen los estrógenos, que se unen directamente al receptor del promotor hTERT, además activan a c-Myc y tienen efecto antioxidante (estimulan enzimas que limpian a las células de radicales libres). La modificación epigenética es también importante, pues la acetilación de histonas se asocia a la estimulación de la telomerasa.

. La metilación tiene acción dual y contrapuesta en la actividad de la telomerasa, así que debe hallarse en correcto equilibrio; la hipometilación global es negativa para el mantenimiento de los telómeros, pero la desmetilación del promotor de hTERT es un factor activador.

Por otra parte, el cortisol inhibe la actividad de la telomerasa. En los estados de ansiedad e hiperexcitación se secreta cortisol, lo que es indicativo de que el estrés psicológico crónico puede repercutir en la correcta respuesta inmune. Se ha observado que los estados autoinmunes conllevan acortamiento acelerado de los telómeros.

Factores que estimulan la división celular, como el estrés oxidativo que produce el envejecimiento (los telómeros son más susceptibles al daño de los radicales libres y estrés oxidativo porque no se reparan tan bien como otros puntos del DNA), la demanda celular

(casos proinflamatorios patológicos como las infecciones o estados autoinmunes), mutaciones genéticas que producen reparación disfuncional del DNA o que dañan directamente un componente de la telomerasa producen un desequilibrio entre pérdida y reparación de telómeros a favor de la degradación.

La longitud telomérica inicial está marcada genéticamente, y presenta una relación directamente proporcional con la edad del padre, aunque no se sabe el efecto que tiene esta relación con la esperanza de vida definitiva. Quizás esto se deba a que el semen del hombre mayor ha sufrido más cambios epigenéticos que determinan su supervivencia (3).

### **Telómeros y telomerasa en el proceso salud-enfermedad:**

- Telómeros y telomerasa en el envejecimiento:

Las células germinales van a presentar una enorme cantidad de enzima telomerasa, mientras que las células somáticas van a presentar muy poca o nula cantidad de enzima telomerasa. Como consecuencia, los cromosomas de las células somáticas en división van a irse acortando en cada ciclo de división celular hasta que la célula para de realizar el proceso de división celular y entra en senescencia. Se ha propuesto que dicho acortamiento telomérico limitaría la capacidad proliferativa de las células y contribuiría al proceso natural del envejecimiento. Así mismo, se piensa que la reconstitución de la actividad telomerasa en tejidos podría ser empleada como una terapia génica de aquellas enfermedades asociadas al envejecimiento que estén caracterizadas por una disminución de la capacidad proliferativa y de regeneración celular. Por ello, existe un gran interés en el estudio que relacione la longitud de los telómeros con el grado de envejecimiento. Por ejemplo, el síndrome de Werner es una enfermedad con un proceso de envejecimiento agudo prematuro que se debe a una mutación en el gen WRN. Esta mutación va asociada a un acortamiento de los telómeros, que genera inestabilidad cromosómica y fenotípicamente se manifiesta como envejecimiento prematuro. El envejecimiento es un proceso complejo, acompañado por el detenimiento del ciclo celular, donde se produce una remodelación de la morfología celular y de la estructura de la cromatina, así como disminución funcional y grandes cambios en la expresión de genes y metabolismo. El proceso de envejecimiento en las células humanas puede ser mediado por:

1. Vía de mecanismos relacionados con el estrés.
2. Vía de senescencia replicativa inducida por acortamiento telomérico.

Los diversos desencadenantes senescentes van a interactuar cooperativamente e inducir vías de señalización superpuestas.

Senescencia replicativa: es inducida por desgaste telomérico, tratándose de un mecanismo específico del envejecimiento. Se ha demostrado en algunos estudios una correlación inversa entre la longitud telomérica y el comienzo de las enfermedades asociadas con la edad, aunque la causalidad es un aspecto controvertido. Además, algunos estudios han observado que un estilo de vida saludable se encuentra correlacionado con unos telómeros más largos, probablemente reflejándose frente a las enfermedades relacionadas con la edad.

A nivel celular, la senescencia va a servir como un mecanismo de supresión tumoral, ya que las células senescentes no van a ser capaces de replicarse y van a descender su metabolismo al mínimo; por lo que la senescencia puede prevenir la replicación de cromosomas anormales.

Mayor relevancia para el envejecimiento representa el hecho de que la respuesta senescente también resulta en cambios en la morfología y funcionalidad de la célula. Debido a la senescencia, algunos tipos celulares resisten ciertas señales apoptóticas (por lo que las células senescentes se acumulan en tejidos a medida que aumenta la edad) y que algunas células senescentes tienden a sobreexpresar moléculas de secreción (afectando en lugares distantes a su lugar de producción y al microentorno local).

Mecanismos relacionados con el estrés: las especies reactivas de oxígenos (ROS) y otros factores ambientales relacionados con el estrés pueden conducir al daño telomérico y acelerar el desgaste de los telómeros. Así, un incremento de ROS va a producir una bajada de la actividad de hTERT, dando lugar al desgaste telomérico. La variación en la longitud telomérica en individuos de la misma edad va a ser determinadas por factores genéticos y ambientales, que pueden llevar a un daño telomérico y al acelerado acortamiento de los telómeros.

Curiosamente la actividad telomerasa va a verse disminuida mediante el estrés psicológico. Además, en numerosos estudios se ha observado que un estilo de vida sano está correlacionado con telómeros más largos, por lo que probablemente refleje protección contra las enfermedades relacionadas con la edad. Junto con la directa modulación de la actividad telomerasa por ROS y otros factores de estrés, otro factor a tener en cuenta es la inflamación, que contribuye al desgaste telomérico en las células del sistema inmunitario mediante la promoción del recambio de leucocitos y el agotamiento telomérico. Es importante tener en cuenta que el acortamiento de los telómeros está asociado con elevados niveles de IL-6 y proteína C reactiva (CRP).

Por otro lado, Elizabeth Blackburn, quien ganó el Premio Nobel en Fisiología o Medicina (2009) por sus investigaciones sobre los efectos del estrés en la enzima telomerasa, demostró que las personas con estrés crónico presentaban telómeros más cortos que aquellos que no tienen estrés, lo cual conduce a daños en el ADN y al envejecimiento prematuro de las células y por ende de las personas.

- Telómeros y telomerasa en el cáncer:

El cáncer consiste en un conjunto de enfermedades relacionadas, siendo causado por un proceso descontrolado en la división de las células corporales. Las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo humano lo requiere (cuando las células normales van dañándose o envejeciendo se generan nuevas células para reemplazarlas). Sin embargo, dicho proceso ordenado va a ser modificado en el cáncer hasta ser un proceso descontrolado. Esto es debido a que las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir y las células nuevas se forman cuando no son necesarias. Entonces, se genera una determinada cantidad de células adicionales, que podrán comenzar a dividirse sin interrupción y dar lugar a una formación de masas tumorales.

Un aspecto relevante es que dichas masas tumorales pueden llegar a ser de carácter maligno, ya que pueden extenderse a tejidos cercanos e incluso invadirlos. Además, podrían extenderse a lugares más distantes del cuerpo humano por el sistema circulatorio y/o linfático. Además, las células cancerosas van a ser capaces de ignorar la señal celular de muerte programada (apoptosis). Son capaces de evadir el sistema inmunitario, por lo que impiden su destrucción.

Si pensamos en la relación entre telómeros/telomerasa y cáncer, hemos de tener en cuenta que cuando se produce una pérdida de la actividad telomerasa, no va a tener lugar el alargamiento de los telómeros. Como consecuencia, los telómeros van a alcanzar un tamaño crítico. Al acortarse los telómeros, puede producirse asociaciones teloméricas (TAS) debido a unión de los extremos de los cromosomas. Al acortarse los telómeros es más difícil su separación durante mitosis.

Entonces, va a producirse inestabilidad cromosómica relacionada con un aumento en la probabilidad de producir errores capaces de generar cambios genéticos de importancia para el proceso de desarrollo neoplásico. Si bien evolutivamente, se piensa que el límite en la división celular fue desarrollado como un mecanismo de supresión de tumores. Por ejemplo, en ratones con telómeros acortados hay un obstáculo para el crecimiento del cáncer.

La mayor parte de las células cancerosas (aproximadamente un 90%) van a presentar actividad telomerasa, por lo que presentan capacidad de mantenimiento de los telómeros. Por ello, se cree que una de las razones para que las células cancerígenas sean capaces de crecer indefinidamente y ser inmortales son debidas a la presencia de telomerasa. A pesar de que la telomerasa no es un oncogén, la inducción descontrolada de la enzima telomerasa en una célula va a permitir la carcinogénesis.

La activación aislada de la enzima telomerasa no va a generar una proliferación neoplásica en la mayoría de las células, aunque parece ser que juega un papel importante en el desarrollo de neoplasias; llegando a ser un prerrequisito para la transformación cancerosa (ya que hace que las células se dividan indefinidamente y puedan considerarse "inmortales").

Por ello, la inhibición de la enzima telomerasa en tumores sería una manera efectiva de frenar el crecimiento tumoral (4).

#### Telomerasa y la Obesidad:

La obesidad es una condición en la cual la acumulación anormal de grasa o el exceso pueden presentar efectos adversos en la salud y disminuir la esperanza de vida. Se da con un aumento del estrés oxidativo e inflamación que afecta a los telómeros. Es por ello que el aumento de peso corporal y la acumulación de tejido adiposo amplifican el riesgo de desarrollar varias enfermedades relacionadas con la edad, como la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus tipo 2, los trastornos músculo-esqueléticos, las enfermedades respiratorias y ciertos tipos de cáncer. Los sujetos que presentan obesidad central son los que se asocian con menor tasa de supervivencia, incluso en sujetos con un índice de masa corporal normal. (5)

#### Telomerasa y Calidad de Vida:

La calidad de vida depende directamente del medio natural y su calidad. La valoración sobre la salud no solo depende de las necesidades y los conocimientos del individuo, sino también de las condiciones de vida y trabajo.

En la actualidad, en los países capitalistas desarrollados, debido a las características del cambio de estructura de la población, la intelectualización del trabajo, el aumento de la utilización de la energía neuropsíquica, la disminución del trabajo físico y otros factores, predominan las enfermedades crónicas degenerativas y las primeras causas de muerte son las enfermedades cardiovasculares, los tumores malignos, las enfermedades cerebro vasculares y los accidentes. El proceso salud-enfermedad humano ha sufrido, en el decursar de la historia, una transformación cualitativa.

Para prevenir es imprescindible conocer bien los factores y las condiciones del surgimiento de las enfermedades más difundidas y peligrosas. Existe una serie ordenada de los principales factores determinantes y factores de riesgo, dentro de los que se encuentran en el modo y condiciones de vida: el hábito de fumar, alimentación incorrecta, hábitos higiénicos incorrectos, consumo nocivo de alcohol, condiciones nocivas de trabajo y desempleo, estrés patogénico, malas condiciones materiales de vida, entre otros; en la biogenética: predisposición a las enfermedades degenerativas y hereditarias, y la salud pública que incluye la ineffectividad de las medidas profilácticas, baja calidad o pobre accesibilidad de la asistencia medicas o asistencia médica no oportuna.(5)

José Viñas, catedrático del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, ha destacado los avances y hallazgos obtenidos sobre los genes de la longevidad gracias al estudio de personas centenarias. Según Viñas, “estos genes (antioxidantes, p53, telomerasa, Ras/Grf1...) son modulables, por lo que el ejercicio físico, las hormonas y la nutrición son básicos” para superar la esperanza de vida. En este contexto, Viñas ha explicado que los “centenarios tienen no solo longevidad extrema, sino también poca fragilidad y dependencia”. (6)

Como hemos abordado a lo largo de nuestro estudio el acortamiento de los telómeros y la expresión descontrolada de la enzima telomerasa forman parte de las bases moleculares de diversas enfermedades. Estos sucesos moleculares provocan el estrés oxidativo y la senescencia celular, por ende, juegan un papel fundamental en el envejecimiento afectando así la calidad de vida.

¿Cómo evitar el precoz acortamiento de los telómeros sin recurrir a tratamientos génicos, medicamentos costosos u otros procedimientos biomoleculares? Realmente no es tan complejo, la respuesta a la pregunta la podemos encontrar en un estilo de vida saludable, evitando el sedentarismo, el consumo de bebidas alcohólicas y drogas, alejando el tabaco de nuestro día a día y enfocando nuestra dieta en nutrientes con valores adecuados de vitaminas, proteínas y minerales.

## Conclusiones

- El proceso de duplicación de los telómeros es de alta complejidad por la peculiar estructura de los telómeros y su importancia en la regulación genómica.
- La telomerasa está formada por dos componentes:
  - **Componente ribonucleotídico:** se trata de la porción de ARN de la telomerasa (también llamado TR o TER, de telomerase RNA) que se encuentra totalmente integrado en el enzima.



- **Componente proteico:** es la parte del enzima que contiene la capacidad transcriptasa inversa (TRT oTERT de telomerase reverse transcriptase); invierte el curso normal de la información (ADN hacia ARN), transcribiendo el ARN a ADN. Dicha transcripción inversa en los telómeros es la actividad telomerasa propiamente dicha.
- La actividad telomerasa es uno de los principales determinantes de la longevidad de un organismo. Para hallar esta actividad se han basado experimentos en ratones en donde se puso de manifiesto por primera vez la importancia de la telomerasa en el mantenimiento de la longitud telomérica en el contexto de un organismo vivo.
- La mayoría de las células cancerosas presentan elevada la actividad telomerasa. Por todo ello, la telomerasa es una diana terapéutica interesante en la terapia antitumoral, así como en envejecimiento y las patologías asociadas al mismo. Hasta el momento, las terapias dirigidas a la telomerasa como diana son prometedoras experimentalmente, incluso ya existen fármacos de uso clínico. Entre ellos, encontramos: Imetelstat, Rapamicina, Cicloastragenol, etc.
- El precoz acortamiento de los telómeros puede evitarse manteniendo un estilo de vida saludable, evitando el sedentarismo, el consumo de bebidas alcohólicas y drogas, alejando el tabaco de nuestro día a día y enfocando nuestra dieta en nutrientes con valores adecuados de vitaminas, proteínas y minerales.(7)

### Bibliografía

1. Barlett Z.Elizabeth Blackburn, Carol Greider and Jack Szostak`s Telomere and Telomerase Experiments (1982-1989).The Embryo Project Encyclopedia.2015[citado 15 de febrero de 2020].Disponible en: <https://embryo.asu.edu/pages/elizabeth-blackburn-carol-greider-and-jack-szostaks-telomere-and-telomerase-experiments-1982>
2. Fernández I.La Telomerasa, El secreto biológico de nuestra eternidad.ChemEvol.2019[citado 10 de febrero de 2020].Disponible en:<https://www3.uah.es/chemevol/index.php/2019/12/03/trashed-5/>
3. Ramos, MJ: Dinámica telomérica en los pcesos de neurodegeneración patológica: Una revisión de la literatura científica. Disponible en:<http://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/30201/1/TFG-M-M1078.pdf>
4. Membrive , JM: La telomerasa como dian terapéutica. Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. 2017
5. Marti , ER, Morell-Azanza L,Ojeda-Rodríguez A. Telómeros y calidad de la dieta. Nutr. Hosp. [Internet]. 2017 Oct [citado 2019 Feb 05] ; 34( 5 ): 1226-1245. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112017000500028&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112017000500028&lng=es). <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1181>.
6. Espinoza , LG:Cambios del modo y estilo de vida; su influencia en el proceso salud-enfermedad.Facultad de Estomatología Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Recibido: 11 de junio de 2003. Aprobado: 2 de octubre del 2003.
7. Ramírez , HV : [Hábitos de vida y genes, las claves para envejecer](#); octubre 30, 2012 | Filed under: [Bienestar y Calidad de Vida](#), [Enfermedades del Sist. Nervioso](#), [Geriatría](#), [Nutrición](#), [Rehabilitación](#) |