

## **TELOMERASA: SALUD Y ENVEJECIMIENTO**

<sup>1</sup>Adrian Saborit Rodríguez, <sup>2</sup>Claudia Thalía Muñiz Ramírez

<sup>12</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas de la Habana Salvador Allende. La Habana. Cuba

<sup>1</sup> [adriansaborit121098@gmail.com](mailto:adriansaborit121098@gmail.com) ( correo del autor)

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 16 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.

### **Abstract**

**Introduction:** Telomeres are regions of non-coding DNA with associated proteins that are conserved at the ends of many eukaryotic chromosomes. They have been proposed as the "molecular clock", since they determine the number of divisions a cell has before entering replicative senescence.

**Objective:** To characterize the influence of the enzyme telomerase on the aging process and the development of the health-disease process, considering its intervention in the duplication of telomeres.

**Method:** An exhaustive bibliographic review was carried out during the period from April to July 2019. To do this, high-impact Web of Sciences journals and Cuban journals of the last five years were included. The PubMed, MEDLINE and Scielo databases were consulted using the terms "telomeres", "telomerases", "cancer", "aging", 16 articles were selected from the results obtained.

**Development:** There is an association between telomere shortening and aging, as well as increased levels of telomerase an interesting therapeutic target in aging and associated pathologies, as well as in anticancer therapy, which provides the advantage of greater selectivity and fewer side effects than current therapies.

**Conclusions:** For all these reasons, telomerase is an interesting therapeutic target in antitumor therapy, as well as in aging and its associated pathologies. So far, therapies targeting telomerase as a target are promising experimentally, even there are already drugs for clinical use, being: Imetelstat and Rapamycin.

**Key words:** Telomeres, telomerase, cancer, aging, health-disease, nutrition, life`s quality.

## **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 15, los cuales nos permitieron abarcar el objetivo del trabajo de una manera más adecuada, excluyéndose aquellos artículos que podían presentar algún sesgo.

### **El proceso de duplicación de los telómeros:**

En los telómeros el ADN se presenta en dos formas: la de doble hebra (ADNdc) y de cadena simple (ADNsc). El ADN telomérico está unido a un grupo especializado de proteínas protectoras que han sido llamadas colectivamente shelterinas algunas de las cuales reconocen al ADN de cadena simple y otras el de cadena doble. Este complejo nucleoproteínico protege el extremo de los cromosomas de ser identificado como una rotura de doble hebra.

La combinación de shelterinas intactas con telómeros de larga longitud es suficiente para evitar que los extremos cromosómicos activen la respuesta al ADN dañado, la degradación dañina del ADN por las nucleasas o la participación en eventos de recombinación y fusión que producen inestabilidad genómica. (3)

Los extremos de los cromosomas tienen unas regiones ricas en G, llamados telómeros, con la secuencia 5´TTAGGG3´ en el ser humano. Sobre estas repeticiones se puede unir la telomerasa. La telomerasa humana tiene un componente de RNA, llamado hTERC (human Telomerase Encoded RNA Component), que es complementario a la repetición telomérica, y un componente catalítico, llamado hTERT (human Telomere Reverse Transcriptase), que sintetiza DNA a partir de un molde de RNA. hTERT no se expresa en todas las células somáticas, pero se reactiva en gran parte de las neoplasias (es el factor crítico en la estabilización telomérica).

El componente enzimático de la telomerasa sintetiza DNA y prolonga el extremo del cromosoma tomando como molde su propio RNA. La telomerasa reconoce la punta de las secuencias 5´TTAGGG3´ y alarga el telómero en el sentido 5'→3'. Se van añadiendo repeticiones a medida que la telomerasa se desplaza por la cadena parental. De este modo, hTERC (RNA) sirve para poder añadir repeticiones en la zona 3' rica en G (prolongando alrededor de 10000 nucleótidos). Así, la DNA polimerasa alfa, la cual contiene una DNA primasa como subunidad, completa la cadena rezagada; de esta manera la información original de los extremos de los cromosomas se copia completamente en el nuevo DNA, sólo que a partir de RNA por el carácter de retrotranscriptasa de la telomerasa (4)

La investigadora española María A. Blasco, Directora del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), expresó que su grupo fue pionero en caracterizar la naturaleza de la cromatina de los telómeros de mamíferos y, en concreto, su naturaleza heterocromática, así como en la identificación de las actividades de modificación de la cromatina importantes para el establecimiento de la cromatina telomérica. Todos estos trabajos condujeron a un modelo según el cual los telómeros, cuando perdían su naturaleza heterocromática, eran alargados con mayor facilidad, bien por la acción de la telomerasa o bien por los mecanismos alternativos de recombinación (5).

#### **-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 (6).

### **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 oxígeno (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 las 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 (7).

- Papel de la telomerasa en otras entidades patológicas:

Telomerasa y el origen fetal de las enfermedades crónicas no transmisibles:

Otro aspecto importante de la Biología Molecular que se ha relacionado con el origen fetal de las enfermedades crónicas no transmisibles, es el

alargamiento de los telómeros. El largo de los telómeros depende inicialmente de su largo al momento del nacimiento y del grado de "erosión" que ellos tienen posteriormente. El grado de "erosión" dependerá de una serie de eventos acumulativos presentes desde la vida intrauterina que pueden producir inflamación, estrés oxidativo (radicales libres) y daño del ADN, así como de la actividad de la enzima telomerasa. Los eventos que se manifiestan temprano en la vida, pueden ser factores que provocan el acortamiento de los telómeros y su "erosión", y provocar una disminución de la esperanza de vida y el desarrollo de enfermedades crónicas, cardiovasculares, respiratorias y metabólicas. (8)

### **Telómeros cortos y su papel en distintas enfermedades:**

La primera enfermedad asociada con mutaciones en la telomerasa humana fue identificada en pacientes aquejados de un trastorno poco común, llamado disqueratosis congénita. Generalmente las manifestaciones clínicas de la disqueratosis congénita aparecen durante la infancia e incluyen una tríada sintomatológica: pigmentación anormal de la piel, distrofia de las uñas, y leucoplasia oral. Los síntomas son acompañados por un espectro de otras anomalías somáticas tales como retraso en el desarrollo, pérdida prematura del cabello e incapacidad funcional de diversos órganos, siendo la insuficiencia de la médula ósea la principal causa de mortalidad prematura. Recientemente se han detectado mutaciones en telomerasa en el contexto de anemia aplásica, síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson y la fibrosis pulmonar idiopática. La anemia aplásica es un trastorno hematológico caracterizado por la reducción de los recuentos de glóbulos rojos, fallo de médula ósea, y enfermedad hepática y pulmonar. El síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson es un trastorno multisistémico caracterizado por alteraciones de la médula ósea, inmunodeficiencia y grave retraso de crecimiento. La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad crónica, progresiva y fatal, que se define por la fibrosis pulmonar irreversible. La característica molecular unificadora de estas enfermedades es que los telómeros de los pacientes son significativamente más cortos que los telómeros de los sujetos control emparejados por edad. (9)

### **Telomerasa y el cáncer de Cérvix:**

El cáncer de cérvix es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. Uno de los mecanismos por los cuales el VPH (Human Papiloma Virus) genera alteraciones preneoplásicas y cáncer de cuello uterino es la inducción de la actividad de telomerasa, razón por la cual también se ha propuesto la determinación de la actividad de la enzima en lesiones intraepiteliales cervicales y cánceres invasivos como método de detección y seguimiento de dichas lesiones. (10)

### **Telomerasa y el infarto agudo del Miocardio:**

También un nuevo estudio revela que la supervivencia tras un infarto de los ratones tratados con telomerasa mejora un 17 % respecto a los controles. Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) han tratado por primera vez el infarto de miocardio

con telomerasa, diseñando una estrategia del todo innovadora: una terapia génica que reactiva el gen de la telomerasa solo en el corazón de ratones adultos, y logra así aumentar un 17% la supervivencia de los animales tras un infarto.”Hemos descubierto que tras un infarto de miocardio los corazones que expresan telomerasa muestran menos dilatación cardíaca, mejor función ventricular y cicatrices más pequeñas debidas al infarto, hechos concomitantes con un aumento en la supervivencia de un 17% en comparación con los animales control”, prosiguen. Estos resultados demuestran que la activación de la telomerasa en el corazón adulto es beneficiosa para la supervivencia en ratones modelo que han sufrido un infarto agudo de miocardio, un efecto que coincide con células del miocardio cardíaco con telómeros más largos y la activación de varias vías asociadas a la protección cardíaca y la regeneración”, concluyen los autores. (11)

### **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. (12)

### **La telomerasa como diana terapéutica:**

La telomerasa como diana terapéutica en medicina regenerativa:

La reconstrucción de la telomerasa se ha propuesto para el tratamiento de enfermedades con distorsión en la actividad enzimática de telomerasa. Asimismo, se ha propuesto la activación transitoria de la telomerasa para el tratamiento de otras enfermedades crónicas. Por ejemplo, enfermedad del músculo cardíaco, aterosclerosis, inmunodeficiencia y fracaso de médula ósea, enfermedad hepática, fibrosis pulmonar, defectos degenerativos del cartílago, cataratas, artritis reumatoide, trasplante de órganos o tratamientos asociados con la formación acelerada de células senescentes como la terapia anticancerosa o el VIH.

Se ha demostrado que las células adrenocorticales bovinas modificadas con TERT pueden trasplantarse en ratones con inmunodeficiencia severa combinada (SCID) y que dichos clones celulares se comportan como sus homólogos normales y forman el tejido funcional tras el trasplante. Este tejido es histológicamente similar al tejido formado a partir de células normales y muestra una tasa similar de división celular, lo que implica un papel terapéutico de la telomerasa en el xenotrasplante.

En cuanto al desarrollo y estudio de moléculas con capacidad de inducir la telomerasa, bien por inducir la expresión de hTERT y/o hTR, mejorar la actividad enzimática y/o influir en la localización celular; existen en la actualidad varios ejemplos:

1. Cicloastragenol: comercialmente TA-65, que se obtiene de la raíz de *Astragalus membranaceus*. Es una molécula simple capaz de activar transitoriamente a la telomerasa en los linfocitos T, por lo que se propuso su empleo en el tratamiento de la inmunosenescencia acelerada en pacientes con VIH debido a que aumentaría el número de células T CD8 de memoria senescente. Además, el TA-65 fue vendido como suplemento alimenticio desde 2013 y ha sido identificado como un activador eficaz de la telomerasa en células inmunes, queratinocitos neonatales y fibroblastos. Por ejemplo, ha sido empleado en pequeños estudios para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad.

2. Resveratrol: es un activador de la telomerasa en el tejido mamario y células progenitoras endoteliales, aunque el conocimiento actual sobre los posibles efectos a largo plazo es incompleto.

3. N-acetilcarnosina: es un activador de la telomerasa empleado para el tratamiento de las cataratas, ya que la longitud reducida de los telómeros está íntimamente implicada en la opacificación de la lente.

Regulación positiva de telomerasa en enfermedades de la piel: La piel es un órgano para el cual ya existen aproximaciones terapéuticas prometedoras sobre la telomerasa. Se han propuesto varias estrategias terapéuticas basadas en la estimulación, in vivo o ex vivo, de células madre/progenitoras para expresar el componente de ARN de hTERT, para el reemplazo de piel perdida o disfuncional. Recientemente, se han descrito condiciones de cultivo tridimensionales optimizadas con niveles de expresión mejorados de hTERT, proliferación y multipotencia de células madre/progenitoras dérmicas humanas.

Regulación positiva de telomerasa en trastornos psiquiátricos: Basándose en datos clínicos experimentales y preliminares, se planteó la hipótesis de que el modo de acción de muchos fármacos psicofarmacológicos está mediado, al menos en parte, por su influencia en la actividad telomerasa.

Con respecto a pacientes con trastorno bipolar, la longitud de los telómeros se correlacionó con la duración de la terapia. Los fármacos antipsicóticos también pueden tener alguna influencia positiva en la longitud de los telómeros.

### **Telomerasa como diana en el tratamiento del cáncer:**

La restricción de hTERT es una opción terapéutica potencial porque los componentes del complejo telomerasa tienen una regulación positiva en la mayoría de células tumorales. Además, la telomerasa es una buena diana terapéutica, ya que las células somáticas carecen o tienen un bajo nivel de

actividad telomerasa. Así, la inactivación selectiva de la expresión de telomerasa en células cancerígenas no influye en la mayoría de células sanas.

Sin embargo, los efectos del tratamiento a largo plazo de los inhibidores de la telomerasa todavía no han sido investigados y actualmente no hay información sobre sus efectos en las células normales que expresan transitoriamente telomerasa (células germinales).

La limitación del potencial de crecimiento de los tumores ha sido el foco de la intervención quimioterapéutica durante décadas. Debido a su expresión selectiva en neoplasias y crecimiento, la telomerasa y los telómeros se han convertido en objetivos atractivos y novedosos para la terapéutica anticancerígena. Sin embargo, en algunos cánceres las células mantienen la homeostasis de la longitud telomérica a través de la vía de alargamiento alternativo de los telómeros (ALT), que es independiente de la acción de la enzima telomerasa. Por lo tanto, dichos tipos de cáncer van a ser resistentes a terapias basadas en actuar sobre la telomerasa. Además, se cree que la resistencia al tratamiento mediante inhibidores de la telomerasa puede producir una activación de las vías ALT en algunos cánceres

Diferentes estrategias de regulación de la enzima telomerasa están en investigación para el tratamiento del cáncer:

- Imetelstat (GRN163L) es un fármaco inhibidor de la telomerasa, siendo uno de los más ampliamente desarrollados y posiblemente es el más exitoso. Es un oligonucleótido 13-mer que actúa como inhibidor directo de la telomerasa mediante un antagonismo vinculante al elemento hTR de la telomerasa. Los estudios preclínicos con Imetelstat han mostrado una inhibición eficaz de la telomerasa. Concretamente, en el cáncer de mama demostró una reducción en la tumorigenicidad celular e invasividad.
- Moléculas pequeñas inhibidoras de la telomerasa: a partir de inhibidores naturales de telomerasa, como epigalactocatequina-3-galato (EGCG), se intentan diseñar nuevas moléculas.
- La rapamicina es un inmunosupresor inhibidor de mTOR , que va a inhibir la actividad telomerasa y contrarrestar el cáncer de endometrio.
- Enfoque inmunoterápico: El sitio activo de la telomerasa en las células cancerígenas es una posible diana para desarrollar vacunas. Así, la terapia celular adoptiva, con el uso de linfocitos T reactivos de alta avidéz frente a la telomerasa, ha sido empleada exitosamente en el adenocarcinoma de próstata de ratones.
- Sin embargo, el enfoque inmunoterápico presenta un éxito limitado debido al desarrollo de autotolerancia, al limitado tamaño del receptor del precursor de células T, a los efectos negativos de los microentornos de tumores inmunosupresores de células T y a las diferencias interindividuales.

- Fitoquímicos: una amplia variedad de compuestos químicos que se generan naturalmente en plantas han sido sugerido como inhibidores de la actividad telomerasa en varios tipos de cáncer. Dichas sustancias contienen alicina (organofosforado derivado del ajo), curcumina (fenol presente en cúrcuma), sibilina (flavolignano, que es un organosulfurado derivado de crucíferas) y EGCG (catequina del té verde).
- Terapia génica dirigida a telomerasa: los promotores de la telomerasa en las células cancerígenas son dianas para la terapia génica específica del tumor, ya que se puede atacar selectivamente a las células cancerígenas y no dañar a las células normales al expresarse en las células cancerígenas altas concentraciones de esta proteína (13).

El grupo Telómeros y Telomerasa del CNIO lleva años investigando la posibilidad de usar la enzima telomerasa para tratar procesos patológicos relacionados con el acortamiento de los telómeros, como las enfermedades asociadas al envejecimiento –cardiovasculares y neurodegenerativas, entre otras– e incluso el proceso del envejecimiento mismo.

En 2012 diseñaron una estrategia del todo innovadora: una terapia génica que reactiva el gen de la telomerasa solo durante unas pocas divisiones celulares usando los llamados vectores adeno-asociados (AAV). La enzima ejerce así su función reparadora únicamente durante un tiempo limitado y, de este modo, los riesgos asociados la activación de la telomerasa en todo el organismo se minimizan.

Mediante la terapia génica que activa la telomerasa allí donde se desea, tras una única inyección local, los investigadores han logrado demostrar que esta terapia génica con telomerasa muestra efectividad en ratones contra el infarto -contribuye a la regeneración del tejido cardiaco-; contra la anemia aplásica; y contra la fibrosis pulmonar idiopática. En todos estos casos se vio que la terapia génica con telomerasa tenía efectos terapéuticos; aunque el potencial uso médico de la telomerasa siempre se ha enfrentado al miedo a un posible aumento del riesgo de cáncer.

Aplicando la terapia génica sobre un animal modelo, un ratón, que reproduce el cáncer de pulmón humano y que, por tanto, tiene un riesgo ya de por sí mayor de desarrollar esta enfermedad, los resultados son negativos: “La activación de la telomerasa mediante esta terapia génica no aumenta el riesgo de padecer cáncer”, ni siquiera en estos ratones. (14)

### **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 médica o asistencia médica no oportuna.(12)

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”. (15)

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.

### **Nutrición, una clave para mejorar la calidad de vida y evitar el acortamiento telomérico:**

Es importante adaptar la ingesta de calorías en la dieta a las necesidades individuales y repartir los alimentos en al menos 4 o 5 comidas al día. Además, se debe controlar, con la ayuda de una alimentación adecuada, la liberación de insulina. Para ello, es importante

vigilar la carga glucémica de cada comida, moderando la ingesta de ciertos alimentos: legumbres, cereales y derivados...

Igualmente es fundamental moderar la ingesta de grasas saturadas de origen animal, "manteniendo una cantidad apropiada de grasas monoinsaturadas (aceite de oliva) y poliinsaturadas (aceites de semilla y pescados azules), con el aporte adecuado de ácidos grasos esenciales, en especial de omega-3, para controlar la inflamación. Es esencial el reparto de proteínas y conveniente el de carbohidratos, vitaminas y minerales en, como mínimo, tres comidas al día.

#### Vitaminas:

La creciente evidencia vincula las deficiencias de micronutrientes como la vitamina D, el ácido fólico y la vitamina B12 con una serie de enfermedades relacionadas con la edad, incluidas enfermedades neurodegenerativas, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y osteoporosis. Las deficiencias de estas vitaminas son comunes en las personas de edad avanzada. Teniendo en cuenta el papel de estas vitaminas en la viabilidad celular, la síntesis y la reparación del ADN, se puede especular que sus respectivas deficiencias aceleran el acortamiento de los telómeros y conducen a la inestabilidad genómica.

#### Minerales:

El zinc, magnesio, la curcumina, y la coenzima Q10, son modificantes teloméricos por lo que consumir alimentos que los contengan sería óptimo.

#### Alimentos:

Todos aquellos alimentos que, como se ha visto antes, puedan tener algún tipo de efecto sobre el estrés oxidativo, las infecciones, enfermedades e inflamación, a su vez, podrían tener algún tipo de impacto sobre la longitud telomérica. El consumo de granos enteros y algunos alimentos a base de vegetales podría mejorar la inflamación. Especialmente, puede haber una asociación directa entre la longitud telomérica y el consumo de semillas o productos derivados como legumbres, nueces y café. Esto se explica probablemente por la riqueza en compuestos antioxidantes que se encuentran en la capa externa de la semilla. El consumo de hortalizas, cuando se consideran como un grupo completo o en casos particulares de algunos alimentos ricos en antioxidantes, o algas marinas podría también tener un efecto positivo sobre la longitud telomérica. El consumo de frutas también podría tener cierto impacto en la longitud telomérica por algunos de sus componentes antioxidantes. Las carnes procesadas podrían inducir mediadores inflamatorios asociados con enfermedades inflamatorias como la diabetes tipo 2, por lo que podrían tener un efecto directo sobre la longitud de los telómeros. Asimismo, las carnes rojas, asociadas desde siempre al aumento de enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de tumores, también podrían afectar a la longitud de los telómeros. Por último, los datos sobre los productos lácteos y la longitud de los telómeros pueden ser controvertidos. Por ejemplo, el suero de leche ha demostrado aumentar los

suministros del antioxidante glutatión, lo que podría resultar beneficioso para la longitud telomérica. Sin embargo, otros productos lácteos son probablemente perjudiciales debido a su alto contenido en grasas saturadas.

Las diferencias interindividuales en la longitud de los telómeros, que pueden heredarse fácilmente, sugieren que el acortamiento de los telómeros es un proceso modificable. Es por eso que la identificación de factores que interfieran en la longitud del telómero puede tener un impacto en la salud y la longevidad. (16)

### **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 o TERT 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.

## 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. Hernández , RF: El complejo proceso de la duplicación de los telómeros. Revista Cubana de Genética Comunitaria, 2015;9(3):4-13
4. Ramos, MJ: Dinámica telomérica en los prcesos de neurodegeneración patológica: Una revisión de la literatura científica. Disponible en:<http://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/30201/1/TFG-M-M1078.pdf>
5. Blasco, MA.: Los telómeros y el origen de la enfermedad. Encuentros Multidisciplinares(2016).:[https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/677727/EM\\_54\\_1.pdf?sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/677727/EM_54_1.pdf?sequence=1)
6. Ramos, MJ: Dinámica telomérica en los prcesos de neurodegeneración patológica: Una revisión de la literatura científica. Disponible en:<http://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/30201/1/TFG-M-M1078.pdf>
7. Membrive , JM: La telomerasa como dian terapéutica. Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. 2017
8. Jiménez , RG; Alfonso Novo, Lázaro; Peñalver, Ronoel; Santana Porbén, Sergio: El bajo peso al nacer y la programación temprana de la vida, un problema de actualidad y del futuro,I:Rev Cubana Pediatr. 2017;89(2)
9. Mengual , DG; Armando, R; Farina, H; Gómez D: Telomerasa y telómero: su estructura y dináica en salud y enfermedad. Medicina (B. Aires) vol.74 no.1 Ciudad Autónoma de Buenos Aires ene./feb. 2014. Disponible en:[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802014000100017&script=sci\\_arttext&tIng=en](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802014000100017&script=sci_arttext&tIng=en)
- 10.Ruiz-Hoyos, BM; Loango-, N; Landázuri, P: Exactitud de la actividad de la telomerasa para el diagnóstico del virus del papiloma humano en mujeres con patología cervical en Armenia, Colombia, 2007. Rev Colomb Obstet Ginecol vol.63 no.3 Bogotá July/Sept. 2012
- 11.Bär,Ch; Bernardes , BJ; Serrano, R; Tejera, A; Ayuso, Eduard; Blasco, Maria A. : Telomerase expression confers cardioprotection in the adult mouse heart after acute myocardial infarction. NatureCommunications .18 Dic 2014

12. 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>.
13. Mengual , DG; Armando, R; Farina, H; Gómez D: Telomerasa y telómero: su estructura y dinámica en salud y enfermedad. Medicina (B. Aires) vol.74 no.1 Ciudad Autónoma de Buenos Aires ene./feb. 2014. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802014000100017&script=sci\\_arttext&lng=en](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802014000100017&script=sci_arttext&lng=en)
14. Muñoz, MAL.; Martínez, P; Tejera, Á; Whitemore, Kurt; Moisés-Silva, Ana Carolina; Bosch, Fátima; Blasco, María A.: AAV9-mediated telomerase activation does not accelerate tumorigenesis in the context of oncogenic K-Ras-induced lung cancer. PLoS Genetics 2018. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007562
15. 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.
16. 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](#) |