

Los telómeros y la longevidad *

Jaime de Piniés **

*Desde que el hombre es hombre
acaricia su inmortalidad.
Conforme ha ido pasando el tiempo,
el ser humano ha visto cómo se ha
visto prolongada su existencia.
En la actualidad, la genética y las
ciencias médicas trabajan con los
telómeros, el extremo de los
cromosomas, capitales en la
protección de nuestro organismo,
y con la telomerasa, una enzima
capaz de mantener los telómeros y
repararlos en su justo equilibrio.
Un índice telomérico sano y una
telomerasa equilibrada, amén de
mejorar nuestra calidad de vida,
acrecientan nuestra longevidad.*

Desde el año 2009 en que se concedió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina a los científicos estadounidenses Blackburn, Greider y Szostak por su descubrimiento de cómo los cromosomas son protegidos por los telómeros y la enzima telomerasa, los avances en el campo han continuado, estableciéndose importantes conexiones entre los referidos telómeros y el envejecimiento, así como la relación de la telomerasa y las células cancerosas.

La doctora española María Blasco y su equipo del Centro Nacional

* El autor agradece los comentarios de María Blasco, Steve Matlin, Nuño Arroyo, Alfredo Vasallo, Juan Cano y María Ruiz de Antón en la preparación de este artículo.

** Foro Arrupe.

de Investigaciones Oncológicas (CNIO) han contribuido de forma decisoria en este estudio de los telómeros y de la telomerasa. Sus investigaciones han comprobado cómo ratones sin telomerasa envejecen prematuramente, pero, a la vez, muestran menos incidencia de cáncer; es decir, la inhibición de esta enzima mediante ciertos medicamentos puede incidir en el tratamiento de varios tipos de tumores.

A través de la empresa «Life Length», sociedad co-fundada por la Fundación Botín, Matlin Associates y la propia doctora María Blasco, la medición de los telómeros es un hecho. Se pueden medir con precisión y obtener indicación de lo que se ha pasado a llamar Edad Biológica frente a la Edad Cronológica. No necesariamente coinciden. Pero es que, además, el estudio y cuantificación de los telómeros, y también el lado bueno de la enzima telomerasa (rejuvenece las células y evita el envejecimiento), pueden pasar a tratarse o comenzar a evitar malos hábitos para enfermedades que normalmente asociamos con la vejez: problemas cardio-vasculares, deficiencias cognitivas y el cáncer en personas de edad avanzada. La medicina que comenzamos a atisbar, la medicina preventiva, comienza a tener elementos de referencia para comenzar a actuar. Es

similar al camino recorrido por los tests de colesterol. ¿Quién se negaría hoy día a saber el nivel de colesterol que se tiene? En el caso presente, la medicina preventiva propulsada desde este conocimiento permite augurar importantes avances en la longevidad de la especie humana y sobre todo en su bienestar y calidad de vida, libre de enfermedades asociadas con la vejez.

Atención mediática global

El pasado 16 de mayo de 2011 apareció en la portada de uno de los principales rotativos del Reino Unido, *The Independent*, un artículo titulado «La prueba que determina cuanto vas a vivir». Se trataba de un artículo sobre la referida empresa Life Length y los avances en la medición de los telómeros del equipo de la Dra. Blasco. Horas después de su aparición hubo una auténtica explosión de interés mediático a escala mundial con cientos de artículos, entrevistas, programas en televisión, radio, Internet y medios sociales en más de 50 países, culminando con un gran artículo en *The New York Times*¹.

¹ Véase, entre otros muchos, STEVE CONNOR, «The £400 test that tells you how long you'll live», *The Independent*, 16 de mayo de 2011, y ANDREW POLLOCK, «A blood test may offer aging clues»,

Aparte del hecho singular de haber sido la primera vez que una nueva empresa española, una auténtica «start-up» en la jerga financiera, alcanza tal estrellato mediático, lo cierto es que los titulares se inclinaban por llamativos reclamos proclamando que se podía determinar la fecha de muerte de un individuo. Eso no es verdad, ningún test lo puede predecir. Por tanto, ¿qué es lo que aporta el estudio de los telómeros y la telomerasa? ¿Para qué sirven? Para contestar a esta pregunta conviene primero entender lo que son los telómeros y la telomerasa.

¿Qué son los telómeros?

Los telómeros son los extremos de los cromosomas, los cuales desempeñan un papel fundamental en la protección de la integridad de un organismo. Son similares a las fundas de plástico del extremo de los cordones de los zapatos que impiden que éstos se deshilachen.

Los telómeros están formados por repeticiones en tándem de una se-

cuencia de ADN, conservada a lo largo de la evolución (TTAGGG en vertebrados) y proteínas asociadas (también llamadas proteínas de unión al telómero o «shelterinas»). La función de los telómeros es proteger los extremos de los cromosomas de las actividades de reparación y degradación del ADN, asegurando, por tanto, la correcta funcionalidad y viabilidad de las células.

¿Qué es la telomerasa?

La telomerasa es una enzima que es capaz de mantener los telómeros y reparar aquellos que son cortos re-alargándolos. Con ese fin, la telomerasa añade nuevas repeticiones teloméricas a los extremos del cromosoma. En situaciones no patológicas, la telomerasa se asocia a la pluripotencia celular (fases tempranas del desarrollo embrionario), así como en ciertos nichos donde se pueden localizar células madre adultas. La telomerasa está muy expresada en situaciones patológicas como el cáncer, donde mantiene el crecimiento y división indefinida de las células cancerosas convirtiéndolas en inmortales. Las células sanas normalmente producen poca o nada de telomerasa y, en consecuencia, sus telómeros se acortan progresivamente con los sucesivos ciclos de división celular, hasta que alcanzan

The New York Times, 18 de mayo de 2011. Para mayor rigor científico, véase MITCH LESLIE, «Are telomeres ready for prime time?», *Science*, vol. 332, 22 de abril de 2011, y THEA SINGER, «My, what long telomeres you have», *Scientific American*, abril 2011.

una longitud críticamente corta que desencadena la muerte de la célula o una parada celular irreversible denominada senescencia replicativa. Este fenómeno también es conocido como el Límite de Hayflick.

¿Por qué son importantes los telómeros?

La longitud de los telómeros a una determinada edad es uno de los mejores marcadores moleculares (biomarcadores) del grado de envejecimiento del organismo y, por tanto, pueden ser utilizados para estimar la edad biológica del mismo. No de forma determinista, pero sí en sentido estadístico.

La longitud de las repeticiones teloméricas se erosiona progresivamente con el aumento de la edad del organismo como consecuencia de la división celular para regenerar los tejidos. Esto ocurre tanto en las células diferenciadas como en sus correspondientes células madre, y ha sido demostrado para impedir la capacidad de las células madre para regenerar los tejidos cuando es necesario. Hay una sólida evidencia genética obtenida de modelos de ratón genéticamente modificados que demuestra que la acumulación de telómeros críticamente cortos es suficiente para

causar el envejecimiento del organismo y que intervenciones que disminuyen la velocidad de este acortamiento con la edad, como la expresión forzada de la telomerasa, enzima que sintetiza el telómero, es también suficiente para retrasar el envejecimiento y aumentar la longevidad. Así pues, estrategias terapéuticas basadas en la activación de la telomerasa se vislumbran como potencialmente importantes para el tratamiento o la cura de enfermedades relacionadas con la edad.

Los telómeros y la telomerasa son también relevantes en la biología del cáncer. Más del 95% de todos los tipos de tumores activan la telomerasa durante su formación con objeto de alcanzar la inmortalidad. La telomerasa se considera, por tanto, necesaria para mantener el crecimiento del cáncer. Las terapias dirigidas para inhibir la actividad telomerasa están siendo consideradas actualmente en ensayos clínicos de varios tipos de tumores humanos.

Edad biológica y cronológica

No todos los individuos envejecen a la misma velocidad independientemente de que puedan tener la misma edad cronológica. Por tanto, es importante tener marcadores moleculares (diferen-

tes de la edad cronológica) que puedan estimar el grado de envejecimiento de un organismo. Esta información puede ser de utilidad para predecir el desarrollo prematuro de ciertas enfermedades relacionadas con la edad e intentar reducir al mínimo este riesgo modificando el estilo de vida (por ejemplo, se ha demostrado que la obesidad y el tabaquismo llevan a una pérdida acelerada de telómeros), vigilar más de cerca la dinámica de nuestros telómeros con los años o beneficiarse de posibles activadores teloméricos. Cada vez hay más pruebas que indican que la longitud de los telómeros es un buen indicador del grado de envejecimiento de un organismo.

Cuestiones éticas

Llegados a este punto de conocimiento, hay quienes especulan abiertamente de que la prueba de los telómeros puede dar alas a los aseguradores para negar cobertura a ciertas personas. Otros piensan que aumentarían las primas². El tiempo lo determinará, pero lo lógico es pensar que las aseguradoras incorporaran la prueba de

los telómeros entre las muchas pruebas que exigen actualmente para cubrir el riesgo de «vida» para una persona, de la misma forma que lo hicieron con un test de colesterol. No hay que ver nada extraño en esto.

Por otro lado, hay muchos que ven con mucho temor la prueba de los telómeros por miedo a detectar alguna enfermedad antes de haberse manifestado en uno mismo. Lo cierto es que los avances que se registran en el estudio de la telomerasa y los telómeros abren la puerta a una medicina radicalmente distinta a la que hemos conocido hasta la fecha. Y estamos en los albores de la medicina preventiva que debe mucho a los estudiosos de los telómeros, de la telomerasa y, por supuesto, a Craig Venter que descifró totalmente y por primera vez la lectura del genoma humano. Es la medicina de mañana y la estamos viendo nacer y ésta no va a esperar a que una enfermedad programada en nuestros genes explote sin más, incluida la vejez. Porque, efectivamente, la vejez no es un proceso al que uno cristianamente debe resignarse. Veámosle como una enfermedad a la que paulatinamente vamos a combatir ganándole en salud. Enhorabuena, pues, a los investigadores Blackburn, Greider, Szostak y Blasco por abrirnos paso hacia un futuro más saludable. ■

² Véase, por ejemplo, KATIE MORLEY, «Life Length test linked to enhanced annuities», *Financial Times*, 26 de mayo de 2011.