

La telomerasa, ¿un blanco terapéutico universal contra el cáncer y el “elixir de la eterna juventud”?

La telomerasa fue descubierta por Elizabeth Blackburn y Carol Greider en diciembre de 1984, cuando estudiaban un protozoo ciliado denominado *Tetrahymena*. En 1978, Blackburn había obtenido por primera vez la secuencia de los telómeros y con Jack Szostak en 1982 sugirieron que debía de existir una enzima capaz de sintetizar los telómeros de *novo*. Sin embargo, solo hasta el 25 de diciembre de 1984, Blackburn y Greider, que en ese tiempo era su estudiante de doctorado, lograron identificar plenamente una enzima transcriptasa inversa, que necesita una molécula de ARN para su funcionamiento, a la que denominaron *telomerasa*.

Esta enzima se caracteriza por añadir secuencias repetidas en tandem de seis nucleótidos con la secuencia 5'-TTAGGG-3' a los telómeros de los cromosomas para mantener estable su longitud y para protegerlos de la inestabilidad o de la degradación cromosomal. Estos telómeros se encuentran al final de los cromosomas y con cada ciclo celular van disminuyendo su longitud. Cuando el acortamiento llega a ser crítico, se envía una señal que hace que la célula entre en senescencia y muera. La adición de secuencias por parte de la telomerasa lleva a que no haya acortamiento del telómero, lo cual es compatible con la proliferación celular y la inmortalización de las células. Esta enzima se ha relacionado con la “eterna juventud” por su función en el alargamiento de la vida de las células.

En 1990, Cal Harley, Bruce Futcher y Carol Greider demostraron que los telómeros se acortaban y que estaban asociados al proceso de envejecimiento y muerte celular, y propusieron la hipótesis telomérica, en la cual se propone que las células normales tienen inactivo o silenciado el gen de la telomerasa, lo que lleva a que los telómeros se acorten de manera progresiva hasta llevar a la muerte celular, mientras que células que tienen activo el gen de la telomerasa (células germinales y cancerosas) pueden mantener sus telómeros de manera indefinida, lo cual lleva a su multiplicación sin límite.

En diferentes estudios se ha logrado introducir en células humanas normales (telomerasa-negativas), el gen que codifica la telomerasa, y se ha observado que los clones que expresan la enzima (TERT) muestran telómeros elongados, se dividen vigorosamente, presentan reducción de marcadores de senescencia y aumentan su longevidad. En contraste el análisis de células normales en las que no se realiza la introducción del gen muestran senescencia y un acortamiento de los telómeros. En otros estudios con ratones, se ha observado que células deficientes de telomerasa muestran un acortamiento acelerado de los telómeros, así como menor longevidad. Sin embargo, aún faltan algunos pasos en la investigación sobre el “elixir de la eterna juventud”, debido a que cuando hay sobreexpresión de la enzima, se observa un aumento en la incidencia de diferentes tipos de cánceres, por lo que hoy en día la telomerasa genera doble interés: por un lado, pueden buscarse estrategias para eliminar la activación de la enzima en células tumorales, con el fin de frenar el crecimiento del tumor y, de esta forma, eliminarlo, y por el otro, su reactivación se ve como una promesa para alargar la vida de las células. En estudios moleculares en los que se ha detectado la actividad de la telomerasa, se ha encontrado asociación entre los niveles altos de actividad de esta enzima y el desarrollo de diferentes tipos de cáncer. Entre los cánceres que se han estudiado se cuentan el de pulmón, el de páncreas, el hepatocelular, el de próstata, algunos de piel y

certos tumores gastrointestinales, por lo que se ha sugerido que los niveles de actividad de la telomerasa podrían ser de utilidad como marcadores de progresión tumoral.

Son pocos los estudios que han evaluado la actividad de la telomerasa en muestras de pacientes pediátricos. En dichos estudios se ha encontrado, en general, que la enzima se encuentra altamente activa en células mononucleares de pacientes con leucemia aguda, y que los niveles de actividad de esta enzima decrecen en estado de remisión completa.

En este campo, son muy pocos los estudios hechos en cáncer de cuello uterino; sin embargo, en la mayoría de estos se ha encontrado un aumento en la actividad de la telomerasa en pacientes con este cáncer en comparación con controles sanos, y su relación con la infección por el virus del papiloma humano (VPH) se encuentra en estudio.

En este número de la *Revista Colombiana de Cancerología*, el artículo de Martín y colaboradores es bastante interesante, ya que por primera vez —hasta donde tenemos conocimiento—, se hace una descripción puntual a lo largo del tiempo sobre la actividad de la telomerasa y la infección por VPH en el seguimiento de mujeres que desarrollaron LEI-AG pertenecientes a la cohorte de Bogotá, Colombia, así como la descripción del seguimiento de un grupo de mujeres que siempre tuvieron citología normal. Los resultados de este estudio muestran que detectar la AT y la infección por VPH al mismo tiempo y con persistencia en su detección es un evento mucho más frecuente en el grupo de los casos que en el grupo de mujeres con citología normal. Se trata de información valiosa que apoya la propuesta de que detectar AT y VPH-AR al mismo tiempo parece aumentar el riesgo de LEI-AG y que la AT podría ser usada como una herramienta adjunta a la detección de VPH-AR para identificar mujeres con un mayor riesgo de tener o de desarrollar LEI-AG.

Han sido muchos los esfuerzos en los últimos años por encontrar marcadores moleculares que puedan predecir cuáles pacientes van a tener cáncer. Evaluar la actividad de la telomerasa podría ser una herramienta útil como marcador de progresión tumoral, no solo en lo que a cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras se refiere, sino, además, para otros modelos de cáncer, gracias a la fuerte asociación que se ha observado entre estadios avanzados de enfermedades neoplásicas y los niveles altos de actividad de la telomerasa. Estos hallazgos han llevado al desarrollo de nuevos estudios basados en el desarrollo de terapias con moléculas que podrían bloquear la actividad de la telomerasa con el fin de frenar el crecimiento de los tumores y llevar a su eliminación.

Se tiene una gran expectativa sobre hasta dónde se podrá llegar con este hallazgo, ya que descubrimientos en los últimos años parecen abrigar la esperanza de grandes avances tanto en el control del cáncer mediante el desarrollo de medicamentos antitelomerasa, como en el control del envejecimiento celular. Sin embargo, aún falta camino por recorrer debido al gran cuidado que se debe tener para no generar una proliferación celular descontrolada que lleve al desarrollo de diferentes tipos de cánceres a lo largo del tiempo o de otras enfermedades producto de estas y otras alteraciones moleculares.

De todas maneras, el avance científico que se ha alcanzado, en especial con este marcador, abre las puertas para que en un futuro se lleguen a revertir patologías relacionadas con el envejecimiento, proteger contra el cáncer y enfermedades autoinmunes y avanzar en el campo de los trasplantes y estudios de células madre, con el fin de encontrar soluciones y mejorar la calidad de vida. Investigaciones y estudios clínicos que contribuyan a resolver estos problemas no solo beneficiarán a la población afectada, sino también brindarán estrategias para desarrollar programas de prevención más eficientes que ayuden a disminuir el número de casos y los costos de los tratamientos.

Cristina Guarnizo Tibaduiza

Editora Asistente

Revista Colombiana de Cancerología