

## Relación de la telomerasa con los procesos de senescencia celular y neoplasias.<sup>19</sup>

### Relationship of telomerase with the processes of cellular senescence and apoptosis

Gabriel Anjos Gil; Luiz Claudio Gonçalves da Silva; Thiago Francisco Neves<sup>20</sup>

DOI: [https://doi.org/10.36003/Rev.investig.cient.tecnol.V3N1\(2019\)7](https://doi.org/10.36003/Rev.investig.cient.tecnol.V3N1(2019)7)

## RESUMEN

Los telómeros son los extremos libres de los cromosomas, constituidos por ADN no codificante y altamente repetitivos. Ellos fueron descubiertos por Hermann Joseph Muller junto a Bárbara McClintock durante la década de los años 30 del siglo XX, recibieron el Premio Nobel por tal descubrimiento. Antiguamente, la etiología del envejecimiento apuntaba a un estado, que tal vez fuera causado por un gen o por una declinación del sistema fisiológico. Con el paso del tiempo, fue sustituido por el principio de que tal factor consiste en un proceso multifactorial resultante de la interacción de mecanismos celulares y sistemáticos. A pesar de que muchos casos de neoplasias son diagnosticados en personas jóvenes, es inequívoca la relación entre una mayor edad y el cáncer. A nivel celular, evidencias apuntan una semejanza entre tales factores. Se define envejecimiento celular como la falta de división somática acompañada de la pérdida de función (Senescencia celular). Mientras que el cáncer es el resultado de divisiones incontroladas acompañadas por pérdida o cambios de funciones.

**Palabras clave:** Telómero; Telomerasa; Envejecimiento; Neoplasias/genética; Senescencia Celular.

---

<sup>19</sup> Fecha de recepción: fecha de aceptación: mayo 2019

<sup>20</sup> Estudiantes de la Carrera de Medicina de la Universidad Privada María Serrana. Ciudad del Este. Paraguay.

## ABSTRACT

The telomeres are the free ends of the chromosomes, consisting of non-coding and highly repetitive DNA. They were discovered by Hermann Joseph Muller along with Barbara McClintock during the decade of the 30s of the 20th century, who received the Nobel Prize for such a discovery. Formerly, the etiology of aging pointed to a state, which may have been caused by a gene or by a decline in the physiological system. With the passage of time, it was replaced by the principle that such a factor consists of a multifactorial process resulting from the interaction of cellular and systematic mechanisms. Although many cases of neoplasms are diagnosed in young people, the relationship between older age and cancer is unequivocal. At the cellular level, evidence points to a similarity between these factors. Cellular aging is defined as the lack of somatic division accompanied by loss of function (cellular senescence). While cancer is the result of uncontrolled divisions accompanied by loss or changes of their functions.

**Keywords:** Telomere; Telomerase; Aging; Neoplasms / genetics; Cell Senescence.

## INTRODUCCIÓN

La senescencia celular es un proceso metabólico activo asociado con el proceso de envejecimiento. Se produce a través de una programación genética que implica la reducción del tamaño de los telómeros y la activación de los genes de supresión de tumores. Las células de senescencia pierden capacidad proliferativa después de un cierto número de divisiones celulares. El antiguo conocimiento de que la etiología del envejecimiento es única, tal vez causada por un gen o la declinación de un sistema fisiológico, ha sido reemplazado progresivamente por el principio de que consiste en un proceso multifactorial resultante de la interacción de mecanismos moleculares, celulares y sistémicos (1).

Cáncer es el nombre que recibe un conjunto de más de 100 enfermedades que tienen en común el crecimiento desordenado de las células, que al dividirse rápidamente tienden a ser muy agresivas e incontrolables, lo que determina la formación de tumores. Debido a su alta capacidad y velocidad de división, estas células pueden invadir otros tejidos, formando lo que se conoce como metástasis. La palabra tumor corresponde al aumento en el volumen observado en cualquier parte del cuerpo. Cuando el tumor es causado por un crecimiento en el número de células, se llama neoplasia, que puede ser benigna o maligna (2).

Los procesos de senescencia y cáncer pueden convertirse uno en el otro, donde células senescentes, que en vez de detener su división celular se multiplican frenéticamente; o el tejido neoplásico, que tras el tratamiento del lugar a un tejido cicatrizado con células sin capacidades de división o función.

En todos estos procesos citados arriba, es crucial la presencia de los telómeros así como la telomerasa, ya que integra el me-

canismo de protección de los cromosomas durante la división celular (3).

Los estudios muestran que el acortamiento telomérico y el envejecimiento celular (senescencia) se evitan en presencia de telomerasa. A nivel neoplásico, varios tipos de cáncer tienen correlación entre la actividad de la telomerasa y la malignidad tumoral.

### Desarrollo

El ADN telomérico es el ADN más conocido entre los ADN estructurales (Centrómicos, teloméricos y satélites). Se compone de repeticiones del hexanucleótido TTAGGG, hasta que forme conjuntos de longitud variable, de aproximadamente 16Kb, aunque en células placentarias, esa longitud pueda ser mayor, alrededor de 20Kb (2).

El extremo de la molécula de ADN en el telómero no es usual, pues una de las cadenas posee una extensión de 12 nucleótidos mayor que la otra. Esta cadena sobreextendida es rica en guanina (G) y termina en extremo 3', que en conjunto con la TRF2 (Telomeric-repeat-binding-factor 2) forma un lazo denominado "T-loop".

Los "T-loops" representan una capa protectora contra la acción de los puntos de vigilancia molecular y reparación de daños en el ADN además impiden el acceso de proteínas a las extremidades de los telómeros, evitando así la posible fusión de sus extremidades protegiendo de esa manera a los cromosomas (4).

La estructura especial de los extremos teloméricos es una consecuencia de su imposibilidad de replicarse por el mecanismo habitual de la "Horquilla de replicación", porque cuando tal Horquilla llega a un extremo, la cadena molde que termina en 3', no posee una secuencia adicional para servir de apoyo al ARN necesario para sintetizar los últimos nucleótidos. Aún sobre su estructura, se encuentran múltiples proteí-

nas que constituyen el complejo proteico que se une a las secuencias de ADN telomérico, entre las cuales: TRF1 “Telomeric repeat binding factor 1”, TRF2, RAP1 (Represor / activator protein 1), TIN2 (TRF1 interacting protein 2), TINT1 / PIP1 / PTOPI y POT1 (Protection of telomeres protein 1). En la replicación, progresivamente, se percibe una pérdida de ADN de los extremos de los cromosomas, ya que la ADN polimerasa convencional no puede reproducir el extremo 3 ‘de la molécula lineal, lo que nos da un problema conocido como “el problema de la replicación final”(5).

Por lo tanto, habría un acortamiento progresivo del cromosoma a lo largo de las divisiones celulares y, como consecuencia, la imposibilidad de replicarse más cerca de cada división celular que se hiciera y el aumento de la senescencia y en consecuencia, la muerte celular.

A fin de que tales hechos no ocurran a cada división celular, la replicación del extremo telomérico es hecha por un mecanismo especial que involucra una enzima denominada “telomerasa”.

La telomerasa es una enzima compleja, pero que comprende elementos básicos como son: El ARN, TERC (Telomerase-RNA-component). El ARN TERC, de 451 nucleótidos, tiene la forma de un trébol con tres brazos y siete regiones conservadas, de CR1 a CR7, de las cuales la CR1 funciona como molde o templado para la síntesis de las repeticiones. Además, tiene una “caja” denominada H/ACA, para unirse a la proteína disquerina y una caja CAB, para unirse a la proteína secundaria TCAB1. El segundo elemento básico es la proteína “Diskerin” o Disquerina, que se asocia al ARN y está codificada por el gen DKC1 en el cromosoma X, banda Xq28. La disquerina es esencial para la estabilidad del ARN TERC y el último elemento básico es el TERT “Telomerase-rever-

se-transcriptase”, que tiene la actividad catalítica para sintetizar el ARN de las cadenas que terminan en 5’ y actúa como una transcriptasa inversa específica para la cadena rica en Guanina de los telómeros (5).

La enzima en cuestión utiliza la sobreextensión de la cadena rica en G para asociarla a su ARN, que la complementa (AAUCCC en humanos; en realidad observada en “tetrahymena2”, con una secuencia diferente). A partir de eso, podemos concluir que la Telomerasa actúa como “Primer3” para elongar esa cadena rica en G. Esa elongación hecha por el “Primer” de la telomerasa, permite colocar un “Primer” de ARN para sintetizar la cadena hija que termina en 5’.

Sin embargo, hay evidencia en estudios, de que la eficiencia en la reparación del ADN y en el mantenimiento de los telómeros varía en diferentes tipos de células madre. Como por ejemplo, las células madre embrionarias se muestran bastante resistentes a daños en el ADN y mantienen la longitud de sus telómeros a lo largo de mitosis consecutivas; Mientras, las células madre son sensibles a los daños en su ADN y menos eficientes en mantener la longitud de sus telómeros. A partir de eso, es válido resaltar que con la edad la longitud del telómero en células humanas muestra una disminución considerable (3).

Además, la actividad de la telomerasa es generalmente baja o inexistente en las células maduras normales y en diferenciación. Sin embargo, en algunas células, como células madre de células y tejidos cancerígenos, se encuentra una actividad aumentada de esta enzima.

En cuanto a su actuación, se encuentra también que esa enzima actúa de forma inversa a la longitud del telómero. Por lo tanto, los telómeros cortos están abiertos a la actividad de la telomerasa, lo que se puede observar en la mayoría de las células humanas, en las cuales la actividad de

la enzima en cuestión, sigue niveles limitados de replicación, lo que permite el estiramiento telomérico sólo en células con telómeros relativamente cortos (3).

En este contexto, como se ha dicho anteriormente, se entiende por envejecimiento celular la incapacidad de división somática acompañada por pérdida de función (senescencia celular). El acortamiento de los telómeros es una de las teorías deterministas del envejecimiento más aceptadas y difundidas en la comunidad científica, explicando en parte los límites de división celular, aunque el proceso de envejecimiento afecte sistemas mucho más allá de los telómeros.

En diversos estudios ha sido demostrada firmemente la importancia de la telomerasa en la determinación del lapso de vida de las células normales. Las células somáticas pueden dividirse en un número finito de veces, que para la especie humana es alrededor de 56 veces. Este número finito de divisiones se conoce como "Límite de Hayflick" (5).

Además se realizaron experimentos donde se ha podido introducir ("Transfectar") células humanas (epiteliales y fibroblastos) con vectores virales que contienen el gen de la telomerasa y un promotor para su transcripción. Se hizo entonces la comparación con las células que no recibieron la telomerasa ("Controles") y aquellas que sí la recibieron ("transfectadas"). En los cultivos celulares de estos dos tipos de células, se advierte que los "controles" llegaban a dividirse sólo hasta aproximadamente el límite de Hayflick (alrededor de 56-60 divisiones) y mostraban signos de envejecimiento replicativo, mientras que las células transfectadas seguían dividiéndose hasta sobrepasar el límite de Hayflick, hasta alrededor de 80 divisiones, pero los autores expresan que las células continuaban dividiéndose y llegaban a 100 divisiones, además parecían tener un potencial de di-

visión indefinido. Más aún, estas células transfectadas no tuvieron alteraciones del cariotipo ni otros signos de disregulación oncogénica, es decir que éstas células aún con un potencial de división indefinido, no tienen las propiedades de las células tumorales, sino que son más parecidas a las células germinales, que también tienen activo el gen de la telomerasa. En la práctica, se han conseguido extender el lapso de vida de las células humanas en cultivo *in vitro*, mediante este procedimiento (6).

De este modo, se señala que la telomerasa, mismo que introducida, es capaz de reconocer telómeros reducidos y de reconstituirlos, previniendo fusiones cromosómicas y fenotipos envejecidos. Por lo tanto, se plantea la posibilidad de que la reintroducción de la telomerasa sea útil también para combatir los síndromes de envejecimiento y las patologías asociadas a este (6).

En este mismo contexto celular, también se debe considerar que cuanto más cerca las células llegan a la fase de senescencia replicativa, más la proteína p53 es sintetizada, que actúa interrumpiendo las dos primeras fases del ciclo celular, G1 y S. Esta proteína es particularmente importante en el control del ciclo celular, su inactivación o mutación se asocia a un aumento de la proliferación celular, que es independiente de la longitud de los telómeros. Estos datos indican que los telómeros pueden no ser tan decisivos en el envejecimiento. Pueden tener una función predominante en el envejecimiento del tejido, donde las células mantienen su capacidad proliferativa al largo de la vida del individuo (7).

Así, bajo tales razonamientos, las actividades de la telomerasa y la longitud de los telómeros serían más indicativas de la tasa de división de una célula que propiamente de la expectativa de vida del organismo. Tales evidencias sugieren que el estado de acortamiento o estiramiento de los telóme-

ros no es la causa del envejecimiento celular, sino una consecuencia. Frente a tales proposiciones, se percibe que aún existen muchas lagunas de procesos celulares que no fueron completamente aclarados, especialmente relacionados con la participación de los telómeros y la telomerasa en el envejecimiento. Identificarlos y comprender su funcionamiento son fundamentales, pues constituyen los factores decisivos en el mantenimiento de la integridad celular.

### **Telomerasa y la aparición de neoplasias malignas**

El surgimiento del cáncer tiene íntima relación con la pérdida de la regulación del ciclo celular, pérdida del control sobre invasión y metástasis, falla de los mecanismos apoptóticos y el sobrepuje del envejecimiento.

Luego, se nota que el proceso que lleva a un estado cancerígeno requiere la acumulación de una serie de cambios genéticos, necesitando cambios sucesivos en un número de genes. Cada paso implica alteración de un gen y la expresión clonal de la célula mutante.

En gran parte de los mecanismos de control de una célula hay participación de componentes inhibidores y estimuladores (protooncogenes), siendo las mutaciones a este nivel altamente favorables para la formación de neoplasias.

Un oncogen no es suficiente para hacer que una célula normal se convierta en cáncer. Asociado a éste es necesaria una mutación al nivel del gen tumor supresor que cause su inactividad (8).

Por lo tanto, la mayoría de las células cancerígenas proliferan debido a mutaciones en genes que regulan la división celular. Sin embargo, para lograr esta proliferación celular no sólo es necesario llevar a las células a dividirse, también impedirles sufrir apoptosis. Tal proceso lleva a la inmortalización, un importante aspecto de la

biología de las células cancerígenas. Es el genotipo inmortal de las innumerables células cancerígenas que las distingue de las células somáticas normales, que se dividen un número finito de veces (hasta el límite de Hayflick) antes de entrar en senescencia (9).

La síntesis de la telomerasa está aumentada en el cáncer, lo que explicaría las divisiones perpetuas comunes en células neoplásicas. Muchos clones cancerígenos poseen tanto la actividad de la enzima telomerasa como la longitud del telómero muy elevados, demostrando con ello el potencial marcador de la telomerasa para diagnóstico de muchos cánceres. Esto porque en cerca del 90% de todas las neoplasias humanas se encuentran altos niveles de actividad de la telomerasa (10).

Ya la longitud telomérica de los linajes celulares inmortales varía con el tiempo, revelando una actividad compensatoria reactiva de la telomerasa.

Para sostenerse como células transformadas, las células neoplásicas deben mantener la fase de proliferación celular más allá de la fase de senescencia, reactivando la actividad de la telomerasa, determinada por la expresión de la subunidad catalítica hTERT, e inhibiendo posibles represores de la actividad de esta enzima. Por lo tanto, mientras el chequeo de los puntos de verificación en las quiebras del ADN, inducido por las disfunciones en el telómero, tiene un importante papel en la supresión tumoral, el acortamiento del telómero también puede contribuir a la iniciación del cáncer, inducida por la inestabilidad cromosómica (11).

Este hecho fue verificado experimentalmente al constatarse la deficiencia de mTERC, sugiriendo la primera evidencia experimental de que la disminución del telómero puede ser un evento pre-tumoral, por estar relacionada con la inestabilidad del cromosoma.

En trabajos experimentales usando ratones nulizigotos para el gen supresor de tumor p53, aquellos con telomerasa activa presentaron mayor incidencia de sarcomas y linfomas. En los ratones con telomerasa no activa hubo mayor incidencia de carcinomas. En los carcinomas intestinales, la disfunción telomérica lleva a la inestabilidad genética fundamental, la carcinogénesis inicial, pero la activación posterior de la telomerasa permite la estabilidad genómica necesaria para la progresión tumoral (9).

En ese mismo sentido, el estudio de Uziel et al. (2016) sobre el papel de BRCA1 en el mantenimiento de telómeros en linfocitos de portadores de mutación del propio BRCA1, así como mutaciones en el BRCA 2, demostró que la misma causó perturbación de la homeostasis de los telómeros, acortando el saliente de telómeros de cadena simple y provocando el aumento de la variabilidad de longitud de los mismos, así como el número de extremidades cromosómicas libres (12).

Estas alteraciones resultaron en un aumento del estado de daño en el ADN (13).

La mutación BRCA1 resultó también en alteraciones en la unión de proteínas ACD “shelterin” a los telómeros. Los autores concluyeron que tales resultados muestran que los productos génicos de BRCA tienen un papel en la homeostasis de la longitud de los telómeros. Es posible que estas alteraciones contribuyan a la transformación maligna en mutantes de BRCA (14).

En el trabajo de Liu y Xing (2016) acerca del papel oncogénico de las mutaciones del TERT en el cáncer de tiroides, se encontró que las mismas están asociadas a características agresivas del tumor de la tiroides, a la recurrencia del tumor ya la mortalidad del paciente, así como a la mutación del BRAF (15).

Las mutaciones del BRAF y TERT co-

existentes tienen un fuerte impacto en la agresividad de ese cáncer, incluyendo una recurrencia del tumor acentuadamente aumentada y el aumento de la mortalidad del paciente, mientras que cualquiera de las mutaciones por sí solo tiene un impacto relativamente modesto.

Así, el TERT con mutaciones promotoras representa un nuevo oncogen prominente en el cáncer de tiroides. Estas mutaciones son prometedores nuevos marcadores genéticos de diagnóstico y pronóstico para el cáncer de tiroides, que, en combinación con la mutación BRAF u otros marcadores genéticos (por ejemplo, mutaciones RAS) pueden ser clínicamente útiles para el tratamiento del cáncer de tiroides. Los autores todavía resaltan que estudios futuros definirán específicamente estas utilidades clínicas, aclararán los mecanismos biológicos y explorarán el potencial como focos terapéuticos de las mutaciones del promotor TERT en el cáncer de tiroides (15).

Frente a los hallazgos, se percibe que en el futuro la detección de la telomerasa activa podrá servir como método de diagnóstico de cáncer y aún como pre-diagnóstico. Debido al vínculo entre proliferación celular y telomerasa activa, la inactivación de esta enzima también puede ser un posible tratamiento para las neoplasias malignas.

Ya se han creado moléculas inhibitoras de esta enzima, denominadas RNA “anti-sense”, oligonucleótidos que inhiben la subunidad hTR. Después de un cierto número de duplicaciones, las células cancerígenas llegarán a senescencia o crisis celular. Estos oligonucleótidos son capaces de entrar en los cultivos cancerígenos, provocar la disminución de la longitud telomérica y reducir la proliferación celular. Además, presentan baja toxicidad en humanos. Por su alta estabilidad in vivo y bajos costos de síntesis, se trata de un descubrimiento muy importante en la lucha contra el cáncer, pues promueve buenos resulta-

dos y es una terapia simple, requiriendo baja concentración de fármacos (16).

Estos descubrimientos han abierto perspectivas para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que utilizan la manipulación de la telomerasa para el combate a las células tumorales.

## CONCLUSIONES

De todo lo que se ha consultado, concluimos que, a fin de comprender mejor las funciones de la telomerasa y de los telómeros en senescencia y neoplasia, debemos buscar mecanismos para caracterizar la disminución de los telómeros y la actividad de la telomerasa. Además de eso, observamos que la actividad de la telomerasa y de los telómeros desempeña un papel crucial en el ciclo celular y su regulación.

Aclarar mejor los mecanismos que conducen al envejecimiento, así como la carcinogénesis, podría contribuir al desarrollo de estrategias que se centran en el alargamiento del telómero y en el “rejuvenecimiento” celular. Desde un punto de vista clínico, se tiene la necesidad de confirmar algunos puntos importantes.

El primero es si la inhibición de la telomerasa ocurre para limitar la proliferación e inducir a la apoptosis celular y el cáncer. Otro punto es si la estabilización de los telómeros en las enfermedades pre-malignas puede inhibir la evolución

de la inestabilidad cromosómica y la transformación de las células madre en cáncer.

Y la segunda cuestión a ser más investigada, es la identificación de proteínas marcadoras de senescencia en las células madre que pudieran predecir el riesgo del cáncer, a fin de optimizar la selección de intervenciones terapéuticas para la prevención de la proliferación maligna.

Por último, se concluye que el estudio de los telómeros y de la actividad de la telomerasa, tanto en el cáncer como en la senescencia es un camino, que por más prometedor y esperanzador que sea, posee aún muchas cuestiones a ser resueltas.

La descompactación biológica es una alternativa válida para enfrentar los problemas de compactación de suelos, considerando que dicha práctica proporciona una mejora en la estructura del suelo de manera más estable a diferencia de lo que proporciona la descompactación mecánica que otorga una solución por tiempo limitado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roh J, Sung Y. H, Lee H. W. Clinical implications of antitelomeric drugs with respect to the nontelomeric functions of telomerase in cancer. *OncoTargets and Therapy* 2014

2. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* 1991

3. Akincilar, S.C.; Unal, B.; Tergaonkar, V. Reactivation of telomerase in cancer. *Cell. Mol. Life sci.* 2016.

4. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichsteiner S, Wright WE. Extension of life-span by introduction



of telomerase into normal human cells. *Science* 1998

5. Heidenreich B, Kumar R. TERT promoter mutations in telomere biology. 2017

6. Chiu CP Harley CB. Replicative senescence and cell immortality: the role of telomeres and telomerase. 1997

7. De Lange T. Human telomeres are attached to the nuclear matrix. *EMBO J* 1992

8. Artandi SE, DelPinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis* 2010

9. FAO (Food and Agriculture Organization). (2015). Recuperado el 15 de mayo de 2018, de Los suelos están en peligro, pero la degradación puede revertirse: <http://www.fao.org/news/story/es/item/357165/>

10. Karlseder J, Smogorzewska A, de Lange T. Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss. *Science* 2002

11. De Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes develop* 2005

12. Uziel O. et al. BRCA1/2 mutations perturb telomere biology: characterization of structural and functional abnormalities in vitro and in vivo. *Oncotarget* 2016

13. Cárcano, FM. Study of clinicopathological associations with molecular and genetic alterations in testicular germ cell tumors. Thesis (Doctorate's degree). Barretos Cancer Hospital, 2016

14. Greider CW. Telomeres do D-loop-T-loop. *Cell* 1999

15. Barbon, F. J, Wietholder P; Flores RA. Cellular alterations in human aging. *J Oral Invest* 2016.

16. Bayaram, S. et al. Polymorphisms in human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene and susceptibility to gastric cancer in a Turkish population: Hospital-based-case-control study. *GENE* 2016