

Los cromosomas, la muerte celular y el cáncer

Virginia Palma-Padilla,* Fabio Salamanca-Gómez**

Uno de los hallazgos más interesantes y sorprendentes de los últimos años en la investigación biomédica, es el que atañe al descubrimiento de una enzima que actúa en los extremos de los cromosomas, llamados telómeros, y que está directamente relacionada con el fenómeno del envejecimiento y con el de la transformación maligna. Esta extraordinaria enzima recibe el nombre de telomerasa; pero recordemos antes qué son los telómeros. Los cromosomas adquieren individualidad y estabilidad gracias a que sus porciones distales o extremas, tanto en el brazo corto como en el brazo largo, funcionan como sellos porque poseen unas estructuras terminales denominadas precisamente telómeros. Estos están constituidos por cortas subunidades de nucleótidos repetidos en los que prevalecen las bases Timina y Guanina.¹ En el caso de los telómeros de los cromosomas humanos y los del ratón, la secuencia que se repite cientos a miles de veces, está formada por las bases TTAGGG.² El fenómeno que hasta muy recientemente ha sido reconocido, consiste en que a medida que nuestras células se dividen, se van perdiendo estas secuencias teloméricas, hasta que llega un momento en el cual los cromosomas se desintegran y las células se mueren.³

Algunas entidades que se caracterizan clínicamente por envejecimiento prematuro, tienen un mecanismo acelerado de la pérdida de estas se-

cuencias teloméricas. Así, en las células de individuos normales, se pierden cerca de 40 pares de bases por año, mientras que en el Síndrome de Down (trisomía 21) se pierden aproximadamente 140 pares de bases por año.⁴

Las células tumorales, a medida que se van multiplicando, también van perdiendo las secuencias teloméricas, pero llega un momento, que correlaciona muy bien con la presencia de importantes alteraciones estructurales cromosómicas que caracterizan a las células neoplásicas, en el cual se despierta el funcionamiento de la famosa enzima telomerasa.⁵ Esta enzima no funciona en las células normales y, en cambio, en las células tumorales va añadiendo nuevos nucleótidos en las porciones extremas que los habían perdido, con lo cual se restituyen las secuencias teloméricas perdidas y las células tumorales prácticamente se tornan inmortales.

Resulta extraordinario que estas células puedan reponer sus secuencias perdidas, pero este fenómeno implica además, el reto de reconocer el mecanismo subyacente por el cual las células pueden identificar esta pérdida de su propio material. Lo que nadie sospechaba era que al profundizar en esta investigación se descubriera un mecanismo que, contra cualquier predicción, parece evidenciar que nuestras propias células son capaces de contar, tal como aprendimos a hacerlo desde la temprana etapa infantil.

* Coordinación de Investigación Médica del IMSS.

** Académico titular. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Coordinación de Investigación Médica del IMSS

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, Apartado Postal 12-951, México. D.F. 03020.

La historia comienza con una proteína Rap 1, que interacciona con el telómero, y cuyas mutaciones implican cambios de longitud en estas estructuras distales de los cromosomas. En un ingenioso experimento realizado recientemente, Marcaud y colaboradores,⁶ crearon mediante ingeniería genética, proteínas Rap 1 artificiales, y fueron colocando números variables de estas proteínas en los extremos cromosómicos. De manera sorprendente en cada experimento, la célula adicionaba el número exacto de proteínas naturales para alcanzar la cifra normal de unidades protéicas.

Aunque estos experimentos se llevaron a cabo en células de levadura, es probable que mecanismos similares existan en las células de mamífero. Incluyendo las células humanas, y el nuevo reto consiste en dilucidar cómo pueden las células hacer la cuenta de las subunidades protéicas. El conocimiento aportado por estas investigaciones tiene obvias aplicaciones y al profundizar en los

mecanismos del envejecimiento celular, abre un nuevo camino en esta incesante búsqueda de la fuente de la eterna juventud.

Referencias

1. Brown SH, Allshire RC, McKay SJ, McGill NI, Cooke HJ. Structure and polymorphism of human telomere-associated DNA. *Cell* 1990;63:119-132.
2. Cross SH, Allshire RC, McKay SJ, McGill NI, Cooke HJ. Cloning of human telomeres by complementation in yeast. *Nature* 1989;338:771-774.
3. Broccoli D, Cooke H. Aging, healing, and the metabolism of telomeres. *Am J Hum Genet* 1993;52:657-660.
4. Vaziri H, et al. Loss of telomeric DNA during aging of normal and trisomy 21 human lymphocytes. *Ain J Hum Genet* 1993;52:661-667.
5. Counter CM, Hirtle HW, Bachetti S, Hartley CB. Telomerase activity in human ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:2900-2904.
6. Marcaud S, Gilson E, Shore D. A protein-counting mechanism for telomere length regulation in yeast. *Science* 1997;275:286-990.