

La telomerasa: inmortalizar sin malignizar

Fabio Salamanca-Gómez*

Los cromosomas, que portan los genes o unidades de la herencia, 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, ya que poseen unas estructuras terminales denominadas telómeros. Estos están constituidos por cortas subunidades de nucleótidos repetidos en los que prevalecen las bases Timina y Guanina. En el caso de los cromosomas humanos y los del ratón la frecuencia que se repite cientos a miles de veces está formada por las bases TTAGGG.

Las células tienen un tiempo de multiplicación determinado porque a medida que se van dividiendo, se van perdiendo estas secuencias teloméricas, hasta que llega un momento en el cual los cromosomas se desintegran y las células siguen el camino de la muerte celular programada o apoptosis. En algunas entidades esta pérdida es acelerada, tal como ocurre en síndrome de Down o Trisomía 21, que tiene manifestación de envejecimiento prematuro.

Otro hecho de gran trascendencia relacionado con los telómeros es que las células tumorales también van perdiendo las secuencias teloméricas pero en algún momento despiertan el funcionamiento de un gen, que no funciona en las células normales, y que codifica para una enzima denominada telomerasa. La extraordinaria función de esta enzima consiste en añadir nuevos nucleótidos en las porciones extremas del cromosoma con lo cual se restituyen las secuencias teloméricas perdidas y las células tumorales prácticamente alcanzan la inmortalidad.

Esta es la razón por la cual la telomerasa ha sido estigmatizada por su asociación con el cáncer. Sin embargo, por su potencial aplicación para buscar el rejuvenecimiento de las células, la investigación en este campo despertó enorme interés.

Fue así como la introducción de la telomerasa en las células en cultivo logró extender en forma considerable su cielo de vida.^{1,2} No se sabía, sin embargo, si esta prolongación se acompañaba de características de malignidad. Las dudas se disiparon con dos investigaciones muy recientemente publicadas.^{3,4}

En estos trabajos fibroblastos humanos en cultivo, fueron transfectados con el gen de la telomerasa humana que es una transcriptasa reversa (INTERT, por sus siglas en inglés). Las células así tratadas se mantuvieron por el doble del tiempo en el cual las células normales en cultivo envejecen y mueren. Este lapso es suficiente para considerar que las células fueron inmortalizadas ¿qué ocurrió con relación al fenómeno de la transformación neoplásica?.

Las células tumorales se caracterizan porque pierden la inhibición de contacto y entonces crecen sobrepuestas y desordenadas y porque presentan alteraciones de la estructura y del número de los cromosomas. Ninguno de estos hallazgos estuvo presente en las células inmortalizadas. Pero además, las células neoplásicas muestran alteraciones en dos genes supresores tumorales, el de retinoblastoma y p53, fundamentales para el control del cielo celular. Estos genes también funcionaron en forma normal en las células inmortalizadas.

* Académico Titular,

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca Gómez, Jefe, Unidad de Investigación en Genética Humana, Coordinación de Investigación y Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Apartado Postal 12-95, México, D.F. 03020.

Por otra parte, las células tumorales también tienen alteraciones de otros genes comprometidos en el fenómeno de la transformación neoplásica, los oncogenes. Las células immortalizadas tampoco mostraron alteraciones del oncogen H-ras.

Se sabe que las células germinales^{5,6} y las células progenitoras (STEM)⁷ tienen gran potencial de replicación porque mantienen activo el gen para la telomerasa. Estos hechos y los informados en las recientes investigaciones^{3,4} hacen factible el que, sin riesgos de malignización la telomerasa pueda aplicarse como agente terapéutico en aquellas enfermedades que presentan envejecimiento prematuro.

Referencias

1. **Weinrich SL y cols.** Reconstitution of human telomerase with the template RNA component hTR and the catalytic protein subunit hTERT. *Nature Genet.* 1997;17:498-502.
2. **Bocluar AG.** Extension of lifespan by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998;279:349-352.
3. **Jiang XR y cols.** Telomerase expression in human somatic cells does not induce changes associated with a transformed phenotype. *Nature Genet* 1999;21:111-114.
4. **Morales CP y cols.** Absence of cancer associated changes in human fibroblasts immortalized with telomerase. *Nature Genet* 1999;21:115-118.
5. **Wright WE y cols.** Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells. *Dev Genet* 1996;18:173-179.
6. **Lee HW y cols.** Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. *Nature* 1998;392:569-574.
7. **Chiu CP y cols.** Differential expression of telomerase activity in hematopoietic progenitors from adult human. *Bone Marrow. Stem Cells* 1996;14:239-248.