

Cromosomas, control celular y cáncer: una cuestión de telomerasas



Las telomerasas, enzimas indispensables para la reproducción de los extremos de los cromosomas, han sido relacionadas con enfermedades en las que las células se dividen en forma descontrolada, como el cáncer.

Eugenia Flores Figueroa y Héctor Mayani

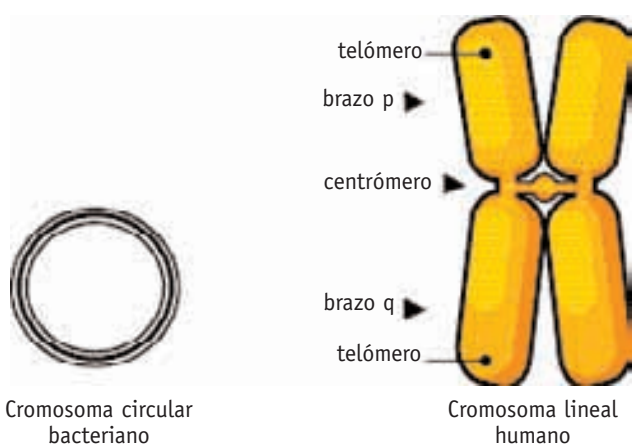
INTRODUCCIÓN

Todos los seres vivos, desde las bacterias hasta los humanos, almacenan su información genética en estructuras denominadas cromosomas, formadas por ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena y proteínas. A diferencia de las bacterias, y en general de los organismos procariontes (cuyas células no tienen núcleo definido), los cromosomas de los eucariontes (incluidos los humanos, cuyas células tienen un núcleo delimitado por una membrana) son lineales y no circulares (figura 1). Los cromosomas lineales se encuentran divididos por una estructura central llamada centrómero, la cual es fundamental en el proceso de división celular (mitosis). El centrómero divide al cromosoma en dos regiones: la región p (brazos cortos) y la región q (brazos largos). En sus extremos, los cromosomas presentan unas estructuras denominadas telómeros, que le confieren estabilidad estructural. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que los telómeros determinan, además, el número de divisiones posibles de una célula, limitando su reproducción, a través de un mecanis-

mo denominado “reloj mitótico” (Ishikawa F, 2000). El estudio de este proceso es de gran relevancia en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer, por lo que en esta revisión se pretende dar un panorama general acerca del conocimiento actual de la biología de los telómeros y su aplicación en la práctica clínica.

LA REPLICACIÓN DEL ADN EN LOS EXTREMOS DE LOS CROMOSOMAS

Las polimerasas, enzimas involucradas en la duplicación (replicación) del ADN, poseen dos características importantes: 1) requieren de una molécula o molde de ARN (ácido ribonucleico) para iniciar la síntesis de ADN. Este molde, al terminar la replicación, es destruido por enzimas específicas denominadas ARNasas. 2) Llevan a cabo la síntesis de ADN, únicamente de manera unidireccional. La replicación se



Cromosoma circular bacteriano

Cromosoma lineal humano

Figura 1. Esquema de un cromosoma circular bacteriano y de un cromosoma lineal humano. El cromosoma bacteriano no presenta telómeros, debido a que es una estructura cerrada. El cromosoma lineal se subdivide en dos regiones, separadas por una estructura central llamada centrómero. La parte más larga del cromosoma se conoce como brazo largo o q, y la parte más pequeña como brazo corto p. Puede observarse que las regiones teloméricas se localizan en los extremos del cromosoma tanto en su brazo q como p.

inicia cuando un molde de ARN de 8 a 12 nucleótidos se une con la cadena de ADN (figura 2), paso necesario para que la polimerasa de ADN comience a fabricar la cadena complementaria. Una vez que el molde de ARN ha cumplido su papel, es destruido; y debido a que las polimerasas son incapaces de copiar este tramo de ADN perdido por el molde de ARN, los tramos finales de los cromosomas no son replicados, y por tanto se pierden progresivamente (con el resultado de que los cromosomas se van acortando). Este hecho ha sido documentado en una gran variedad de tipos celulares, observándose que en cada división celular ocurre un acortamiento de las secuencias de ADN del telómero (entre 50 y 100 nucleótidos en células humanas).

EL RELOJ MITÓTICO

A principios del siglo XX, se estableció que las células de los vertebrados eran inmortales. Sin embargo, 60 años más tarde se demostró que las células humanas en cultivo tienen una capacidad proliferativa finita, y entran en un estado de no-división (quiescente) denominado senescencia o etapa M1. Este estado se caracteriza por un cambio en la expresión de los genes. La senescencia replicativa depende del número de divisiones celulares, y es independiente del tiempo metabólico o cronológico, indicando que la proliferación se encuentra limitada por un “reloj mitótico”.

Hace un década se propuso que los telómeros están involucrados con el envejecimiento celular, indicando que las células se vuelven senescentes cuando ocurre un acortamiento progresivo durante cada división. Lansdorp y colaboradores comprobaron que existe un acortamiento de los telómeros con el paso del tiempo. Analizando a las células madre o precursoras hematopoyéticas (que dan origen a todas las células sanguíneas) de hígado fetal, cordón umbilical y médula ósea de adulto, los autores encontraron que las células madre hematopoyéticas del hígado fetal presentaban telómeros de mayor tamaño, seguidos por los de cordón umbilical, y finalmente que las células de la médula ósea presentaban telómeros más pequeños, lo que demuestra que los telómeros de los tejidos se van acortando con la edad.

Los mecanismos moleculares del reloj mitótico que desencadenan la etapa M1, cuando la célula ha alcanzado su número límite de divisiones, involucran un mecanismo que registra el número de divisiones celulares y que bloquea irreversiblemente el avance del ciclo celular. Es decir, la célula

detecta que ha llegado al número final de divisiones a través del monitoreo del acortamiento de sus telómeros, y dispara un mecanismo para detener el ciclo celular. El segundo mecanismo se lleva a cabo principalmente por la acción de dos proteínas denominadas p53 y Rb. Las funciones de ambas proteínas se encuentran interconectadas, y llevan a la regulación positiva de una proteína inhibidora del ciclo celular. El objetivo principal es inhibir la acción de otras proteínas (ciclina D y las cinasas dependientes de ciclina Cdk4 y Cdk6), para evitar el avance del ciclo celular. Hasta el momento se desconoce cómo es que el acortamiento de los telómeros activa la maquinaria antiproliferativa de la etapa M1. Se ha sugerido que los telómeros del cromosoma 17, en donde se codifica la proteína p53, sean el sitio en donde se activa este mecanismo; es decir, que la longitud de los telómeros en el cromosoma 17 sea la responsable del reloj mitótico. El hecho de que los telómeros en el cromosoma 17 son los más cortos de todos los cromosomas apoyan esta teoría.

Se ha observado en experimentos de transformación celular *in vitro*, que muchos virus causantes de cáncer alteran la vía de regulación de las proteínas p53 y Rb. La célula puede salir de la etapa M1 de senescencia, gracias a que las proteínas del virus “secuestran” a las proteínas p53 y Rb, lo que permite a la célula extender su límite de divisiones hasta por 30 o 40 veces más después de haber llegado a la etapa M1. La alteración de la etapa M1 no immortaliza a las células; únicamente extiende su número de divisiones, pero después de un número limitado, la célula entra en la etapa M2, o etapa de crisis. Las células que se encuentran en la etapa M2 poseen telómeros sumamente cortos, y sus cromosomas presentan una alta inestabilidad. Después de algunas divisiones, la gran mayoría de las células muere. Sin embargo, algunas de ellas encienden un mecanismo que les permite mantener la longitud de sus telómeros y dividirse indefinidamente, convirtiéndose en lo que se considera como una “célula transformada”, o cancerosa. Este mecanismo implica la

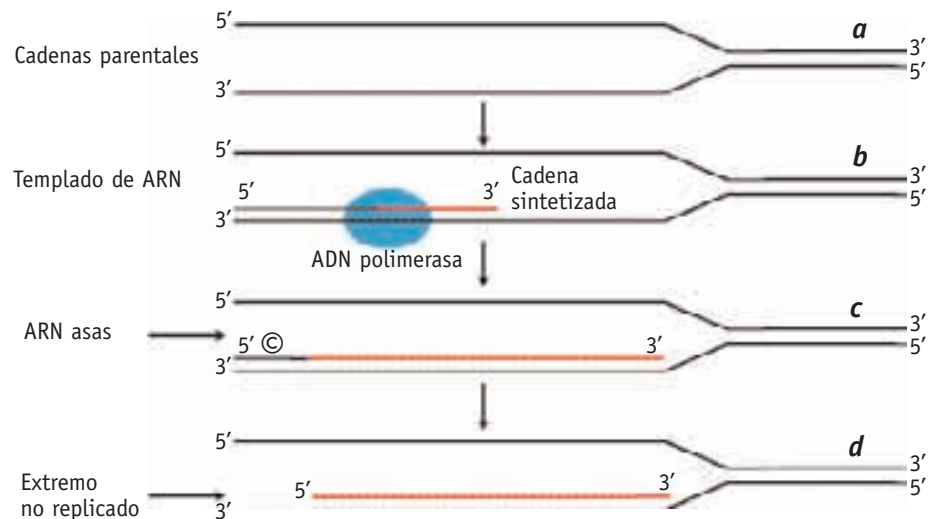


Figura 2. Representación esquemática de la replicación de ADN en los extremos de los cromosomas (telómeros). Para que comience la replicación, las cadenas de ADN deben abrirse para permitir que un molde de ARN se una a la cadena de ADN en un sitio llamado origen de la replicación (**a**). La replicación se lleva a cabo en ambas cadenas, pero con el fin de facilitar el esquema se ejemplifica únicamente la replicación de una cadena. Utilizando el molde de ARN, la polimerasa comienza a sintetizar la cadena complementaria (**b**). Una vez que el molde de ARN ha cumplido su papel, es destruido por ARNasas (**c**), y debido a que las polimerasas son incapaces de copiar este tramo de ADN por carecer de un molde de ARN, los extremos quedan sin replicar, y se genera un extremo saliente (**d**).

Muller nombró a estas estructuras telómeros, del griego *telos* (final) y *meros* (parte)

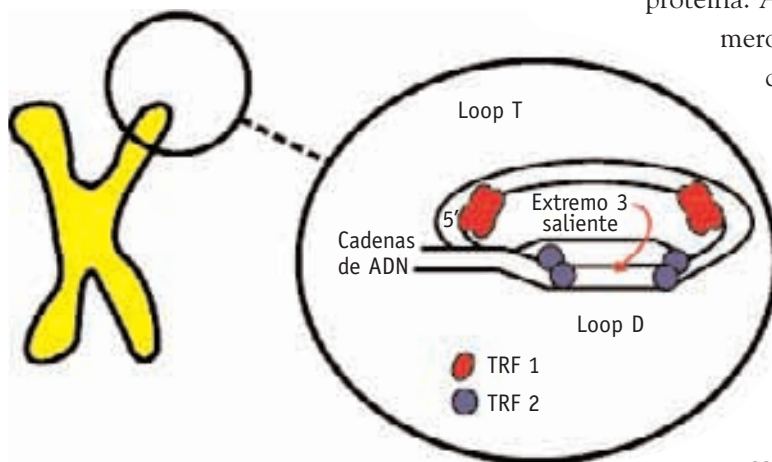


Figura 3. Esquema de la estructura del telómero. En los extremos de los cromosomas, el ADN final no permanece en forma lineal, ya que podría ser destruido por diferentes nucleasas, y ello podría causar que los cromosomas se fusionaran o que el ADN fuera confundido por la maquinaria celular con ADN dañado. Por lo tanto, el ADN se pliega sobre sí mismo gracias a la ayuda de proteínas que se unen al ADN de doble cadena, así como a proteínas que se unen a ADN de cadena sencilla (que se adhieren al extremo saliente). El ADN telomérico se dobla sobre sí mismo formando una estructura conocida como asa T, lo que permite protegerlo. El extremo saliente invade la doble cadena del tramo telomérico repetido y se une a una de las cadenas, desplazando a la otra y formando un asa más pequeña, conocida como asa D.

activación de la telomerasa, una enzima capaz de extender y mantener la longitud de los telómeros.

LOS TELÓMEROS

En la tercera década del siglo XX, Barbara McClintock y Hermann J. Muller encontraron que los cromosomas portaban en sus extremos un componente especial que les confería estabilidad. Muller nombró a estas estructuras telómeros, del griego *telos* (final) y *meros* (parte). Los estudios de McClintock revelaron que, sin estas estructuras terminales, los cromosomas se adherían unos a otros, sufrían cambios estructurales y presentaban comportamientos extraños. Todos estos cambios afectaban la supervivencia y fidelidad en la replicación de los cromosomas. Posteriormente se encontró que los telómeros del protozoo *Tetrahymena* contenían una secuencia de nucleótidos muy corta, compuesta de dos tipos de nucleótidos: timina (T) y guanina (G) que se repetían muchas veces al final de los cromosomas (TTGGGG) y que no servían para fabricar ninguna proteína. A partir de esa fecha se han estudiado los telómeros de muchos organismos, y se ha encontrado que su secuencia de nucleótidos es muy similar entre diversas especies.

ESTRUCTURA DE LOS TELÓMEROS

El componente de ADN de la región telomérica se divide en tres subregiones: 1) Extremo saliente, que consiste en las secuencias no replicadas, y que quedan libres en forma de cadena sencilla después de la replicación (figura 3). El extremo saliente permite que la región telomérica adquiera una estructura secundaria (es decir, que se repliegue sobre sí misma), lo que permite la unión de proteínas específicas que evitan que estas secuencias sean confundidas por la maquinaria celular como ADN dañado. 2) Tramos teloméricos repetidos: son secuencias muy conservadas entre las especies, que consisten en tramos repetidos, ricos en los nucleótidos G y T. La secuencia telomérica de los mamíferos consiste en tramos repetidos con la siguiente secuencia: (TTAGGG)_n. En la mayoría de las especies los tramos repetidos consisten de 6 a 8 nucleótidos, o “pares de bases”; su longitud varía entre especies y entre los distintos cromosomas dentro de una célula. En el caso de células de ratón, la región telomérica comprende hasta 60 mil nucleótidos, y en humanos miden en

promedio 25 mil nucleótidos. 3) Secuencias asociadas al telómero: áreas que se encuentran entre la primera secuencia identificable de un gen y los primeros tramos teloméricos repetidos. La longitud de las secuencias asociadas al telómero puede variar entre los distintos cromosomas. En el humano, comprenden varios cientos de miles de nucleótidos (figura 3).

Las regiones teloméricas no incluyen únicamente ADN; también se encuentran asociadas varias proteínas (figura 3). Actualmente se conocen dos proteínas humanas que se unen al ADN de doble cadena en la región telomérica. El llamado factor 1 de unión al tramo telomérico repetido (TRF1, por sus siglas en inglés), es una proteína cuyo gen se localiza en el cromosoma 8 y que actúa como un represor de la enzima telomerasa. El TRF1 permite la formación de estructuras secundarias en forma de asas (figura 3). Gracias a la formación de las “asas T”, el ADN telomérico puede enmascararse y evitar la acción de varias enzimas, en particular de endonucleasas (enzimas que destruyen a los ácidos nucleicos), protegiendo a los cromosomas. En sistemas experimentales se ha demostrado que, en células que fabrican un exceso de la proteína TRF1, se presenta una disminución gradual del telómero, con una pérdida de entre 3 y 11 nucleótidos por ciclo de replicación. Por otra parte, la inactivación de esta proteína causa que el telómero se extienda 35 nucleótidos por cada división.

El gen de la proteína llamada factor 2 de unión al tramo telomérico repetido (TRF2, por sus siglas en inglés) se halla en el cromosoma 16. La proteína TRF2 evita que los cromosomas se fusionen, uniéndose al extremo saliente y permitiendo la formación de una estructura secundaria en forma de asa (“asa D”), al permitir que se enrolle el extremo saliente dentro de la doble cadena (figura 3). Al perderse la función de TRF2, comienzan a aparecer anomalías en el número y estructura de los cromosomas, provocando fusiones entre cromosomas que llevan a la célula a su muerte por apoptosis (o “suicidio celular”). Existen otras proteínas asociadas a la región telomérica. Al parecer, su función principal es la estabilización de las regiones teloméricas o la cooperación para formar plegamientos de las regiones teloméricas.

FUNCIÓN DE LOS TELÓMEROS

Los telómeros son vitales en la célula. Dentro de las primeras funciones conocidas del telómero se encuentra su papel en la estabilidad y protección de los cromosomas. Se ha observado que para que los telómeros lleven a cabo esta función no sola-

mente es importante su longitud, sino también su secuencia de nucleótidos. Por ejemplo, el reemplazo de las secuencias del telómero en el ciliado *Tetrahymena* impide la división nuclear, por lo que se sugiere que la estabilización de los cromosomas por medio de los telómeros involucra un correcto reconocimiento y unión entre la secuencia del telómero y proteínas específicas de unión al telómero (probablemente TRF1 y TRF2), lo que favorece la formación de un plegamiento específico (figura 3). Los telómeros también desempeñan un papel importante durante la profase temprana (una de las primeras etapas de la división celular), agrupándose por debajo de la envoltura nuclear, y en algunas células cerca de los centrosomas. Al parecer la función de los telómeros en el núcleo antes de la mitosis (división celular) es facilitar la interacción entre los cromosomas homólogos para la recombinación y apareamiento, lo que implica un papel directo en el movimiento de los cromosomas en el núcleo. Realizando estudios con la levadura *Saccharomyces cerevisiae* se ha observado que si experimentalmente se relocalizan genes en zonas

Dentro de las primeras funciones conocidas del telómero se encuentra su papel en la estabilidad y protección de los cromosomas



Dentro de las funciones más recientemente descritas para los telómeros se encuentra su papel como regulador del reloj mitótico celular y por lo tanto del mecanismo de senescencia celular

cercanas a los telómeros, dichos genes tienden a ser silenciados mediante un proceso de heterocromatinización, es decir, la formación de una estructura de cromatina (ADN unido a proteínas) altamente compacta, que se origina a partir del telómero. Esto se debe a que en las regiones teloméricas se acumulan proteínas represoras que impiden la expresión genética, por lo que de manera normal no se encuentran genes activos en estas zonas. Dentro de las funciones más recientemente descritas para los telómeros se encuentra su papel como regulador del reloj mitótico celular y por lo tanto del mecanismo de senescencia celular. Este último mecanismo toma gran importancia al estar implicado en diversas enfermedades degenerativas y en el cáncer.

CÓMO MEDIR LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS

Uno de los primeros métodos que se emplearon para estudiar el tamaño de los telómeros consistió en extraer el ADN de las células en estudio e incubarlo con enzimas específicas, que lo cortan en sitios cercanos a los telómeros, siempre en un punto específico, pero no cortan a los telómeros mismos. Los fragmentos liberados se colocan en una especie de gelatina (gel de agarosa) que es sometido a un campo eléctrico, lo que permite separar los fragmentos de ADN por tamaños. A continuación, los telómeros se marcan utilizando una sonda (fragmento de ADN cuya secuencia de nucleótidos es marcada radiactivamente) complementaria a la secuencia del telómero. El resultado puede ser observado en una autorradiografía y se mide en kilobases (miles de bases de ADN, o nucleótidos). Uno de los problemas de esta técnica es que no puede identificar la longitud de los cromosomas en células aisladas, obteniéndose únicamente la longitud media de los telómeros de todos los cromosomas de la célula. En 1994 Meyne y colaboradores publicaron una técnica de hibridación *in situ* para el estudio de los telómeros, con la que se resolvía el problema de la cantidad de células, y permitía el análisis de cromosomas individuales. Sin embargo, existía una alta probabilidad de que la hibridación pudiera ocurrir no sólo entre el ADN celular y la sonda, sino entre las mismas cadenas de ADN, por lo que la eficiencia de la hibridación con los tramos teloméricos repetidos no era la suficiente para llevar a cabo estudios cuantitativos. Pocos años después surgió una modificación a esta técnica, que permitió que el análisis fuera cuantitativo. La modificación consiste en el uso de nucleótidos modificados, en donde el grupo fosfato del esqueleto de desoxirribosa es reemplazado por una molécula sin carga; a esta molécula se le conoce como PNA (ácido nucleico sintético, por sus siglas en

inglés). El uso de estos fragmentos cortos de PNA favorecen la unión ADN y PNA e inhiben la reunión entre cadenas de ADN, por lo que el método es lo suficientemente reproducible y sensible para llevar un análisis cuantitativo de la longitud de los telómeros por cromosoma. La técnica se denomina hibridación *in situ* cuantitativa (Q-FISH); (figura 4). Esta técnica puede ser combinada con el uso de un citómetro de flujo si se marca la sonda con un colorante fluorescente (rodamina, fluoresceína) y se mide el nivel de fluorescencia de cada célula. Es muy útil para saber el promedio del tamaño del telómero de una célula, en una determinada población.

LA TELOMERASA

Debido al “reloj mitótico” que se encuentra en cada una de las células, éstas tienen un número de replications finitas, lo que permite regular la proliferación celular y restringirla para evitar un crecimiento descontrolado. Hipotéticamente, este mecanismo sería un impedimento para la transformación cancerosa de una célula, ya que al llegar a la etapa M2, finalmente moriría por apoptosis. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, algunas células logran traspasar la etapa M2 mediante la fabricación de una enzima llamada telomerasa. Esta enzima es la encargada de alargar y mantener los telómeros mediante la síntesis de novo de la región telomérica, permitiendo que la célula se divida por un número infinito de veces.

La telomerasa fue descrita por primera vez en el microorganismo ciliado *Tetrahymena* por Elizabeth Blackburn y Carol Greider. Varios años después, Gregg Morin encontró que las células humanas cancerosas y las células humanas de la línea germinal poseían telomerasa, mientras que las células somáticas normales no expresaban dicha enzima. Esto sugirió que la telomerasa podría tener un papel importante en el proceso que da origen al cáncer (carcinogénesis). La telomerasa fue identificada como una ribonucleoproteína (molécula formada por ácido ribonucleico y proteínas) capaz de fabricar ADN usando un molde de ARN. La telomerasa posee su propio molde de ARN interno, para fabricar los tramos teloméricos repetidos.

RATONES DEFICIENTES EN TELOMERASA

Con el objetivo de estudiar el papel funcional *in vivo* de la telomerasa, recientemente, Blasco y colaboradores crearon experimentalmente ratones con una mutación que elimina la expresión del gen que codifica la fracción de ARN de la telomerasa

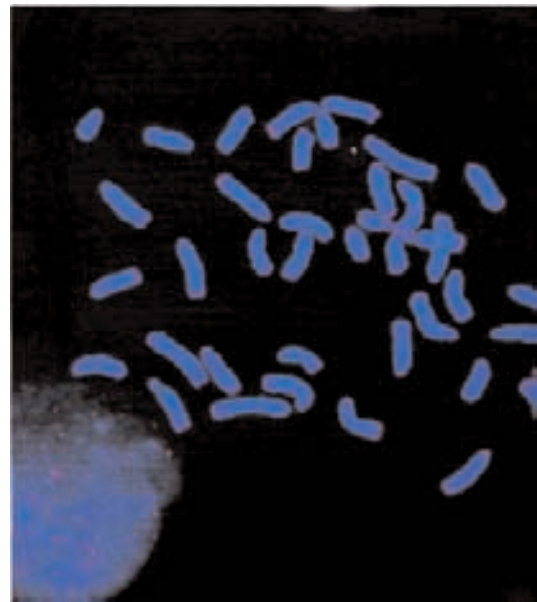


Figura 4. Técnica de hibridación *in situ* cuantitativa (Q-FISH). Fotografía en donde se muestran los telómeros de los distintos cromosomas. El cariotipo fue hibridado con una sonda de PNA (ácido nucleico sintético) fluorescente. Como se puede observar, el tamaño de los telómeros (proporcional a la intensidad de la fluorescencia) difiere entre los distintos cromosomas. Fotografía tomada de: www.swmed.edu/home_pages/cellbio/shay-wright/intro/gallery/pna20fish.jpg.

Es bien sabido
que el cáncer
es una enfermedad
que se origina a partir
de la transformación maligna
de una sola célula

(ratones conocidos como “*knock-out*”). En estos ratones no fue detectada ninguna actividad de esta enzima, lo que apoya la idea de que existe sólo un gen que codifica para el componente de ARN de la telomerasa en el genoma del ratón. Utilizando la técnica de Q-FISH se observó que estos ratones tenían telómeros acortados, a una tasa de 4.8 ± 2.4 miles de nucleótidos por generación. Fueron frecuentes las aneuploidías (alteraciones en el número de cromosomas) y fusiones entre cromosomas de las regiones terminales en cultivos de células de estos ratones, lo cual comprueba el papel de los telómeros en la protección de los cromosomas, y que dicho papel ya no puede llevarse a cabo cuando los telómeros se acortan.

En los ratones deficientes de telomerasa se observó que la longitud de sus telómeros no es un factor determinante primario de la crisis de senescencia, y que la actividad de telomerasa no se requiere para que las células de ratón es-

capen de este punto de crisis. Para comprobar si la telomerasa era esencial para que se diera una transformación cancerosa, se transformó genéticamente a células provenientes de estos ratones, que no tenían telomerasa y que poseían telómeros acortados, y se observó que eran capaces de producir tumores en ratones inmunosuprimidos (cuyo sistema inmunitario estaba inactivado, conocidos como ratones “desnudos”). Esto fue sorprendente, pues se sabe que más del 80 por ciento de los tumores contienen telomerasa. En este modelo, la telomerasa no fue requerida para mantener la viabilidad de las células con telómeros cortos. Las células sin telomerasa, que escapan al control de la senescencia, tal vez pueden estar manteniendo la longitud de sus telómeros por medio de otro mecanismo. Uno de los mecanismos alternativos para el alargamiento de los telómeros es la recombinación. El modelo de ratón debe ser analizado con cautela, ya que presenta grandes diferencias con respecto al sistema humano: los cromosomas humanos tienen telómeros más pequeños que los de ratón, además de que las células de ratón se transforman espontáneamente y con mayor facilidad que las humanas.

TELÓMEROS Y TELOMERASA: IMPLICACIONES EN EL CÁNCER

Es bien sabido que el cáncer es una enfermedad que se origina a partir de la transformación maligna de una sola célula, cuya progenie presenta alteraciones muy severas en sus mecanismos de proliferación, diferenciación y muerte celular programada (apoptosis). En este sentido, el estudio de diversos genes involucrados en la regulación de dichos procesos ha sido muy importante para entender esta enfermedad. Al descubrirse que varias líneas celulares cancerosas, como las llamadas células HeLa, poseían telomerasa, y que la immortalización de las células *in vitro* ocurría a la par de la activación de esta enzima, llevaron a pensar en la importancia del papel de la telomerasa en el proceso de carcinogénesis.

La gran mayoría de células somáticas carecen de telomerasa, por lo que tienen una capacidad limitada para replicarse. Esto podría ser una importante barrera natural para impedir el desarrollo y proliferación de células malignas. Sin embargo, los tumores malignos tienen una capacidad proliferativa infinita, lo cual se debe, entre otros mecanismos, a que sus células poseen telomerasa, y esto les permite una expansión progresiva e ilimitada. En la mayoría de los casos, la falta de control proliferativo por el proceso de senescencia es un prerequisite indis-

pensable para el desarrollo de células malignas. Esto sugiere que existe una intensa presión selectiva durante la progresión de la malignidad que favorece el desarrollo de células que posean telomerasa. En relación a lo anterior, el Cuadro 1 muestra la expresión de la telomerasa en diversos tejidos neoplásicos.

VALOR CLÍNICO DEL ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD DE TELOMERASA

La gran mayoría de los tumores humanos poseen telomerasa. Diversos estudios han corroborado que la telomerasa se detecta en un 80 y 90 por ciento de los tumores cancerosos, y en una menor proporción en tumores benignos (Cuadro 1). La actividad de telomerasa ha sido detectada en carcinomas colorrectales, pero no en pólipos adenomatosos, lo cual sugiere que la telomerasa es un buen indicador de progresión. En un estudio de neuroblastomas, los tumores que presentaban una alta expresión de telomerasa tenían un pronóstico menos favorable que los que la tenían baja o nula. Los diversos trabajos indican que es de mayor utilidad un estudio cuantitativo de la actividad de telomerasa que permita evaluar sus niveles de expresión, que únicamente evaluar si está o no presente esta actividad. Por ejemplo, algunas células hematopoyéticas (precursores de las células sanguíneas) presentan normalmente la actividad de telomerasa; sin embargo, cuando se presenta una enfermedad, dicha actividad se incrementa. Es importante destacar, no obstante, que a pesar de que la telomerasa se detecta en la mayoría de los distintos tipos de cáncer estudiados, existe una proporción de tumores que mantienen la longitud de sus telómeros mediante mecanismos distintos a la telomerasa.

VALOR CLÍNICO DEL ESTUDIO DE LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS

A diferencia de la importancia que tiene la actividad de la telomerasa por su valor pronóstico, el estudio de la longitud de los telómeros en diferentes neoplasias no ha mostrado una gran utilidad clínica. La longitud de los telómeros en células malignas es muy variable. En algunos tipos de cáncer, como en los carcinomas de células renales, la longitud de los telómeros de las células malignas no presenta cambios, o bien, los telómeros son más grandes que lo normal. En otras neoplasias, como el cáncer de mama, los tumores cerebrales y la mayoría de las leucemias, las células cancerosas presentan telómeros acortados.

En donde se ha observado una mayor correlación clínica ha sido en las leucemias (cáncer de células de la sangre). En pacientes con leucemia mieloide crónica y con leucemia linfóide, la presencia de telómeros cortos es un indicador de progresión maligna, y en el caso de leucemia mieloide crónica, también de una mala respuesta al tratamiento. Posiblemente, con las nuevas técnicas de análisis de longitud de los telómeros en cromosomas y en células individuales, se descubra una mejor correlación clínica.

PERSPECTIVAS

Independientemente de su gran valor en el estudio básico de la fisiología celular, la investigación sobre la estructura y función de los telómeros y la telomerasa ha adquirido gran relevancia en la biomedicina, pues, como se ha descrito en este trabajo, existen implicacio-

CUADRO 1.
ACTIVIDAD DE TELOMERASA
EN DISTINTOS TEJIDOS.

Tejido	% positividad
Carcinoma gástrico	87 (61-89)
Metaplasia gástrica	22
Carcinoma colorrectal	83 (75-100)
Adenoma colorrectal	36 (15-60)
Cáncer de pulmón	80-100
Carcinoma de mama	90
Fibroadenoma	45 (11-67)
Carcinoma de próstata	82 (47-92)
Carcinoma de células renales	65 (56-63)
Osteosarcoma	85
Mieloma	0
Síndrome mielodisplásico	33
Leucemia mieloide aguda	81

Tomado de Dhaene K., 2000

nes muy importantes en el estudio y tratamiento de enfermedades como el cáncer. Debido a que la telomerasa está presente en la mayoría de los tumores y a que aparentemente es necesaria para la progresión maligna, se ha planteado como un blanco ideal en la terapia contra el cáncer. De hecho, ya existen protocolos experimentales en los que se considera el uso de moléculas que contrarrestan la actividad de esta enzima. Esta línea de investigación es, sin duda, una de las más prometedoras. Por otra parte, considerando que la senescencia celular está involucrada en múltiples enfermedades, éstas podrían remediarse si se logra extender el tiempo de vida de las células de los tejidos afectados. Algunos ejemplos incluyen la atrofia de las células de la piel y la arteriosclerosis, así como diversas enfermedades neurodegenerativas.

Finalmente, incrementar el tiempo de vida de las células también tiene aplicaciones para el estudio *in vitro* de diversos tipos celulares. Por ejemplo, las células humanas normales que posean telomerasa podrían utilizarse con mayores ventajas para el estudio de varios procesos tanto bioquímicos como fisiológicos, ya que serían células sin anomalías cromosómicas y sin estar transformadas. Estas células también podrían ser utilizadas en bioingeniería y en terapia génica.

Bibliografía

- Blackburn, E. H. (1994), "Telomeres: No end in sight", *Cell*, 77 (3):621-623.
- Blasco, M. A. *et al.* (1997), "Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA", *Cell*, 91:25-34.
- Dhaene, K., E. Van Mark y R. Parwaresch (2000), "Telomeres, telomerase and cancer: an up-date", *Virchows Archives* 437:1-16.
- Greider, W. C. y E. H. Blackburn (1996), "Telómeros, telomerasa y cáncer", *Investigación y Ciencia*, abril: 20-26.
- Ishikawa, F. (2000), "Aging clock: the watchmaker's masterpiece", *Cellular and Molecular Life Sciences*, 57:698-704.

- Kim, N. W. (1994), "Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer", *Science*, 266:2011-2014.
- Lansdorp, P. M. (1995), "Telomere length and proliferation potential of hematopoietic stem cells", *Journal of Cell Science*, 108:1-6.
- Lansdorp, P. M. *et al.* (1996), "Heterogeneity in telomere length of human chromosomes", *Human Molecular Genetics*, 5 (5): 685-691.
- Lansdorp, P. M. (1997), "Lessons from mice without telomerase", *Journal of Cell Biology*, 139 (2):309-312.
- Ramakrishnan, S. *et al.* (1997), "Characterization of human telomerase complex", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:10075-10079.

Eugenia Flores Figueroa obtuvo el título de bióloga, con mención honorífica, en la Escuela Nacional de Estudios Profesionales Iztacala, de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), siendo becaria del programa de alta exigencia y de la Fundación UNAM. Realizó la maestría en ciencias con especialidad en biología celular en la Facultad de Ciencias de la misma universidad. Actualmente cursa el doctorado en ciencias biomédicas en la Facultad de Medicina de la UNAM, y es becaria del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, la Dirección General de Estudios de Posgrado de la UNAM y del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ha publicado varios artículos en revistas especializadas internacionales.
kenaff@hotmail.com

Héctor Mayani es biólogo por la Facultad de Ciencias de la UNAM, donde también estudió la maestría en ciencias en biología, e hizo su doctorado en biomedicina en la Universidad de Alberta, en Edmonton, Canadá. Llevó a cabo su posdoctorado en el Laboratorio Terry Fox, en Vancouver, Canadá, y fue investigador visitante en la Universidad de Gales, Cardiff, Gran Bretaña. Ha publicado artículos en revistas especializadas internacionales y nacionales. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores y de la Academia Mexicana de Ciencias. Es jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Instituto Mexicano del Seguro Social. Su investigación está enfocada al estudio de la hematopoyesis (mecanismos de formación de las células sanguíneas).
hmayaniv@sni.conacyt.mx