

# 16

## CONSERVACIÓN Y ALTERACIONES DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

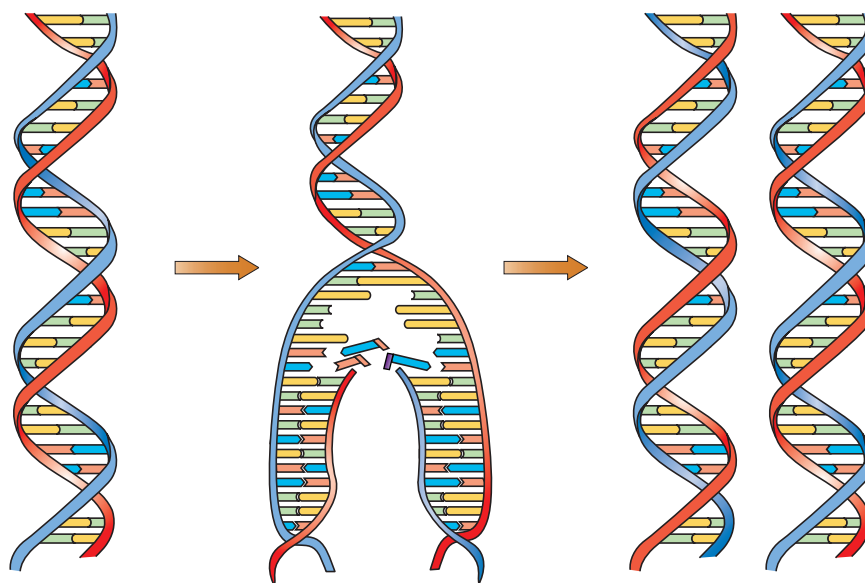
### 16.1. REPLICACIÓN. SÍNTESIS DE ADN

La característica fundamental de la materia viva es la capacidad de crear copias a partir de un original. El ADN es la molécula con capacidad de división o replicación, de tal manera que, gracias a ella, las células hijas (copias) producto de la división de la célula tienen la misma información genética. De esta forma, se dice que el ADN es la molécula hereditaria. El proceso de replicación del ADN se produce en la fase S del ciclo celular, y el modelo de replicación, hoy día aceptado, es el semiconservativo. Este modelo fue propuesto por Watson y Crick. En el primer apartado y, como refuerzo a los contenidos del libro de texto, de forma gráfica te explicamos en qué consiste.

En el segundo apartado, como complemento a la información del libro de texto, un artículo sobre la telomerasa y el envejecimiento te hará entender la importancia de este enzima y del proceso de la replicación.

#### Modelo de replicación del ADN

En el modelo semiconservativo, cada hebra de la doble hélice sirve de molde para una nueva cadena; así, cada nueva doble hélice tiene una hebra parental o antigua y una hija sintetizada a partir de la parental.



## **Telómeros, telomerasa, cáncer y envejecimiento**

Los telómeros son los extremos de los cromosomas, y durante cada ciclo celular se produce un acortamiento de los mismos, motivado por la incapacidad del ADN-polimerasa de replicar totalmente los extremos de la molécula del ADN. Cuando llega a un punto crítico de acortamiento de los telómeros, las células entran en un proceso de envejecimiento, perdiendo la capacidad de dividirse. En las células existe el enzima telomerasa que evita el acortamiento de los telómeros, prolongando de esta forma la vida de la célula manteniendo su capacidad de multiplicación. La actividad del enzima telomerasa es muy activa en células fetales, pero muy poca en células de los tejidos de los adultos, excepto en células tumorales.

### **Las patologías del telómero (describen por primera vez la función de los cromosomas en el ciclo celular)**

Tanto si se trata de cáncer, envejecimiento o del clonaje de mamíferos, los telómeros parecen ser una de las piezas clave. Así mismo, la manipulación del enzima telomerasa, maquinaria celular encargada de fabricar telómeros, se ha propuesto como una diana de terapias contra estas patologías.

#### *El final de los cromosomas*

El extremo de los cromosomas eucarióticos está formado por unas estructuras llamadas telómeros. Los telómeros no contienen genes, sino que están formados de DNA repetido de secuencia TTAGGG. Ya en los años treinta, Herman Müller y Barbara McClintock concluyeron que el “final de los cromosomas” era fundamental para proteger y estabilizar a los cromosomas. Así, cromosomas que perdían los telómeros eran inestables y se unían de manera aberrante a otros cromosomas, generando las llamadas “aberraciones cromosómicas”, que a su vez provocaban la muerte celular.

#### *Telómeros y envejecimiento*

Uno de los descubrimientos más sorprendentes en relación a los telómeros fue publicado por Calvin Harley y Carol Greider en 1990, quienes vieron que las repeticiones teloméricas TTAGGG se perdían con la edad en todos los tejidos del organismo, con la excepción de la línea germinal. Harley y Greider propusieron que esta pérdida de telómeros limitaría la vida de las células del organismo, pues eventualmente desencadenaría una catástrofe cromosómica. Esta idea tiene profundas implicaciones en el entendimiento del envejecimiento como una consecuencia de la pérdida de telómeros con la edad. Pacientes de varios síndromes de envejecimiento prematuro, tales como el síndrome de Werner, la progeria de Hutchinson-Gillford, la ataxia telangiectasia o la disqueratosis congénita muestran una pérdida acelerada de telómeros. En 1985, Elizabeth Blackburn y Carol Greider habían encontrado una actividad enzimática que era capaz de crear telómeros, a la que denominaron telomerasa. Harley y Greider vieron que la telomerasa estaba ausente en los tejidos del organismo adulto, excepto en la línea germinal, que tenía altos niveles de telomerasa. Esto les permitió concluir que la actividad de telomerasa era necesaria para que los telómeros se pudiesen mantener. Además, el hecho de que las células normales del organismo carezcan de telomerasa y que los telómeros se pierdan, es una de las posibles explicaciones de que seamos mortales. De hecho, la introducción artificial de telomerasa en células normales es suficiente para evitar la pérdida de telómeros y para

permitir su crecimiento inmortal. Las implicaciones terapéuticas de estos descubrimientos son múltiples, por ejemplo, si conseguimos “refrescar” los telómeros de pacientes envejecidos prematuramente mediante la introducción de telomerasa, podríamos ser capaces de alargar su vida, o por lo menos de corregir algunas de las patologías asociadas a su enfermedad.

### *¿La diana perfecta?*

Desafortunadamente, la capacidad de la telomerasa para evitar la muerte natural de las células ya había sido descubierta antes por las células cancerosas. Más del 90% de todos los tipos de tumores humanos activan a la telomerasa en algún momento de su crecimiento, consiguiendo así una capacidad para dividirse indefinidamente. Presumiblemente, la selección de células con telomerasa dentro del tumor ocurre cuando los telómeros llegan a longitudes cortas y necesitan de la telomerasa para mantenerlos. Se podría decir que las células del tumor son inmortales gracias a la telomerasa. O lo que es lo mismo, que las células tumorales dependen de la telomerasa para crecer inmortalmente. Las implicaciones terapéuticas de este descubrimiento son obvias: la telomerasa puede ser una nueva diana sobre la que actúen futuras drogas quimioterapéuticas contra el cáncer. De hecho, quizá la telomerasa sería una diana “perfecta”, ya que no solo es general a más del 90% de los cánceres humanos, sino que, además, no está presente en las células normales, por lo cual no cabría esperar efectos deletéreos en estas. Hay evidencias de que esto sería así. En particular, algunos de los pacientes con el síndrome de envejecimiento prematuro, disqueratosis congénita, son mutantes para la telomerasa; sin embargo, son capaces de vivir sin telomerasa durante varios años antes de que se detecten los primeros síntomas de envejecimiento prematuro. Esto es debido a que las células normales del organismo, a diferencia de las tumorales, tienen telómeros que son suficientemente largos para sostener su crecimiento normal durante años. Así pues, durante el tiempo necesario para un tratamiento de quimioterapia (habitualmente no más de unas semanas) no cabría esperar efectos deletéreos de la inhibición de la telomerasa en los tejidos normales del organismo. Las empresas farmacéuticas ya han desarrollado los primeros compuestos químicos que son capaces de inhibir la actividad telomerasa eficientemente y que funcionan frenando el crecimiento tumoral de las células en cultivo o en modelos animales. Es previsible que durante los próximos años se pruebe su eficacia en ensayos clínicos de cáncer humano; solo hay que esperar. Recientemente, se han descrito mecanismos de reparación de telómeros que son independientes de la actividad telomerasa y que se denominan ALT (*Alternative Lengthening of Telomeres*). La activación de ALT en tumores tratados con inhibidores de telomerasa podría resultar en la selección de clones resistentes y en la recidiva del tumor. La caracterización de los genes implicados en ALT es fundamental para poder interferir el mantenimiento de telómeros en tumores. Entre estos genes hemos encontrado miembros de la familia del retinoblastoma, las proteínas P130 y P107, que son importantes controladores de la división celular. Cuando estos genes se eliminan, los telómeros sufren un alargamiento en ausencia de cambios en la actividad telomerasa, lo cual podría facilitar el crecimiento del tumor.

### *¿Amiga o enemiga?*

La introducción de la telomerasa en células envejecidas podría ser una manera de permitirles alargar la vida y así poder tratar síndromes de envejecimiento prematuro o patologías asociadas al envejecimiento humano. Sin embargo, esto habría que hacerlo de manera temporal y controlada ya que la telomerasa también es capaz de favorecer el crecimiento de células con alteraciones tumorales. Una manera de predecir la importancia de un gen en enfermedades humanas es crear modelos experimentales en ratón. La manipulación genética de ratones ha permitido analizar el efecto “in vivo” de la eliminación (construcción de ratones *knock out* o nulos) o introducción (ratones transgénicos) de un gen de interés. Así, la importancia de la telomerasa en cáncer y en envejecimiento se ha podido demostrar usando ratones sin telomerasa. Los resultados son prometedores y han apoyado el que compañías farmacéuticas estén haciendo un esfuerzo en el desarrollo de inhibidores de telomerasa, así como el desarrollo de terapias génicas para tratamiento de enfermedades asociadas al envejecimiento.

Por una parte, se ha podido demostrar que los ratones sin telomerasa envejecen prematuramente, y que desarrollan la mayoría de las patologías típicas del envejecimiento en humanos. Si se reintroduce telomerasa en estos ratones con telómeros cortos, estas patologías se evitan, demostrando la eficiencia de la telomerasa en “refrescar” telómeros cortos y su potencial en la terapias génicas de síndromes de envejecimiento prematuro en humanos. De manera similar se ha visto que estos ratones con telómeros cortos son resistentes a formar tumores cuando se someten a tratamientos carcinogénicos o cuando se mutan proteínas supresoras de tumores como APC, p16 o p19ARF, demostrando que drogas dirigidas contra los telómeros y la telomerasa podrían ser eficientes en el tratamiento tumoral.

### *Futuras aplicaciones*

Si bien el interés inmediato en el campo de la telomerasa es testar la efectividad de drogas inhibidoras de la telomerasa como posible terapia antitumoral, así como paliar las enfermedades asociadas al envejecimiento mediante la reintroducción de telomerasa en células con telómeros exhaustos, las futuras aplicaciones de la telomerasa también incluyen la producción y diferenciación de tejidos in vitro a partir de células madres adultas, que también necesitan de la telomerasa para dividirse indefinidamente.

Sin embargo, independientemente de la posible aplicación de terapias basadas en la telomerasa, el estudio en profundidad de los telómeros y de la telomerasa es en sí mismo fascinante para los biólogos y sin duda nos deparará muchas sorpresas para el futuro.

**María A. Blasco**

**Prensa Europea del Siglo XXI**

**12-1-2002**