

LOS TELOMEROS CORTOS IDENTIFICADOS COMO FUENTE DE DAÑO CAUSANTE DEL ENVEJECIMIENTO DEL ORGANISMO

Madrid, 26 de octubre de 2009

Científicos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) describen por primera vez las alteraciones genéticas y epigenéticas por las que los telómeros cortos causan el envejecimiento del organismo. Los resultados de este estudio se publican el lunes en la revista norteamericana *P.N.A.S. (Proceedings of The National Academy of Sciences U.S.A.)*.

La hipótesis más aceptada de por qué envejecemos es la acumulación de daño en nuestro material genético (DNA), que se produciría asociado al proceso mismo de la vida. Sin embargo, la naturaleza del daño causante de envejecimiento es aún motivo de intenso debate científico. Trabajos recientes con ratones modificados genéticamente sugieren que los “radicales libres”, popular teoría de envejecimiento, no parecen ser los causante del envejecimiento del organismo.

Las células, al irse dividiendo para dar lugar a nuevas células, van transmitiendo un DNA dañado e incompleto debido a la pérdida progresiva de unas estructuras protectoras del DNA denominadas **telómeros**. Cuando los telómeros se acortan por debajo de una longitud mínima, las células interrumpen su ciclo celular y dejan de regenerar los tejidos, produciéndose así el envejecimiento de las células y, consecuentemente el envejecimiento de todo el organismo. Esta idea, tiene un amplio apoyo experimental con ratones modificados genéticamente para la telomerasa, el enzima que sintetiza los telómeros, así como de enfermedades humanas de envejecimiento prematuro debidas a un acortamiento acelerado de los telómeros.

¿Son los telómeros cortos la principal fuente de daño que produce el envejecimiento del organismo?

En el reciente estudio dirigido por Maria A. Blasco en el CNIO, y al que han contribuido principalmente Stefan Schoeftner y Raquel Blanco, muestra que el daño producido por los telómeros cortos resulta en cambios globales en la expresión de los genes consistentes con la activación de una respuesta a “estrés celular” que implica a las vías de AKT y mTOR, que coincide con la disminución de la capacidad de división de las células, así como su capacidad para reparar el daño en el DNA. Sorprendentemente, los telómeros cortos también interfieren con importantes procesos epigenéticos tales como la inactivación del cromosoma X en las hembras, que además deja de ocupar la misma posición nuclear que los RNAs teloméricos, TERRAs (obsérvese la deslocalización del cromosoma X inactivo -Xist- con los TERRA en las células con telómeros cortos; Figura acompañante). Los defectos en la inactivación del cromosoma X tendrían consecuencias fatales para la viabilidad de las células.

Según Blasco: “Este descubrimiento sugiere que el progresivo acortamiento de los telómeros y la acumulación de telómeros disfuncionales constituyen la principal fuente de daño durante el paso de los años, que es capaz de forzar cambios genéticos y epigenéticos suficientes para provocar el envejecimiento de organismo”.

Información adicional:

Cuanto más largos son los telómeros, más puede multiplicarse una célula (incluidas las células madre que regeneran los tejidos) y por lo tanto el organismo se mantiene joven durante más tiempo. La relación entre telómeros y envejecimiento se conoce desde 1990 gracias a las investigaciones de Carol Greider y Calvin Harley. Existe además una enzima que contribuye a este proceso, alargando los telómeros: la telomerasa. Por su descubrimiento han recibido este año el Premio Nobel de Medicina Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider, y Jack W. Szostak.

El equipo de Maria A. Blasco demostró el año pasado (Tomás-Loba y cols., 2008, *Cell*. 35:609-622) que la relación entre los telómeros y el envejecimiento también funcionaba en mamíferos. Los ratones tratados con telomerasa envejecen más tarde y viven hasta un 40% más. Pero se desconocía hasta ahora el mecanismo interno exacto que producía que una célula con telómeros cortos envejeciese antes que las demás.

