

Resumen por: Mauricio Lema
Nombre del profesor: María Blasco
Título del curso: Master en Oncología Molecular - CNIO 2012 - 2014
Fecha: 13.09.2012

TELÓMEROS, TELOMERASA Y CÁNCER

Clase impartida por: María Blasco
Nivel de complejidad: 3/5
Calidad y claridad del expositor: 5/5
Lecturas suplementarias: No

Generalidades

Los telómeros son los extremos de los cromosomas, y están constituidos por miles de secuencias repetitivas de TTAGGG rodeadas por complejos multi-proteicos denominadas shelterinas. La longitud de los telómeros es un biomarcador de envejecimiento celular ya que en cada mitosis se acortan. Esto sucede porque las replicasas son incapaces de sintetizar los extremos de DNA (fenómeno conocido como el problema de la replicación terminal). Los telómeros son esenciales para mantener la estabilidad cromosomal, evitando fusiones y otras anormalidades incompatibles con la viabilidad celular. En las células normales, después de 50-60 divisiones celulares el acortamiento progresivo del DNA afecta genes importantes (fenómeno denominado senescencia replicativa). Al progresar, los daños del DNA son tan críticos que se produce apoptosis inducida por p53. Las células embrionarias, las células tallos la mayoría de las células tumorales (85%) se inmortalizan por la expresión de Telomerasa que es una ribonucleoproteína que adiciona secuencias TTAGGG al extremo 3' terminal de las cadenas de DNA a partir de una secuencia complementaria de RNA incorporada en su centro activo.

La deficiencia de Telomerasa en humanos se asocia a anemia aplásica y fibrosis pulmonar, disqueratosis congénita, así como la pérdida de la capacidad regenerativa de los órganos, con incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas e infecciones.

La longitud de los telómeros se utiliza como biomarcador de envejecimiento, y tiene la ventaja de que integra en sí los riesgos genéticos y del ambiente (turn-over celular) pues los hábitos de vida parecen influir también en éstos. Se ha logrado establecer que las pacientes con mutación del BRCA1/BRCA2 y telómeros cortos tienen mayor riesgo de neoplasia que las pacientes con telómeros normales. Con análisis ultrasensibles se logran establecer individuos con riesgo de condiciones asociadas al envejecimiento cuando se establece un incremento en la cantidad de telómeros críticamente cortos, aún cuando la longitud telomérica media es normal.

Modelos preclínicos

En modelos preclínicos se ha establecido que los ratones deficientes en telomerasa tienen una capacidad regenerativa disminuida por disfunción de células tallo (y menos riesgo de cáncer). Los ratones con expresión constitutiva de telomerasa tienen mejor integridad tisular y un incremento leve del riesgo de cáncer. Los ratones knock-out para telomerasa tienen acortamiento telomérico severo y anormalidades severas en la piel con hiperpigmentación y mueren a los pocos días de nacer. Los ratones que tienen doble knock-out para telomerasa y p53 (Tel^{-/-}, p53^{-/-}) exhiben una supervivencia idéntica a los knock-out p53 demostrando que la apoptosis telomérica es por esta vía. Estos ratones doble knock-out Tel^{-/-} p53^{-/-} desarrollan cáncer de piel a diferencia de los knock-out p53^{-/-} con telomerasa intacta. La sobre-expresión de telomerasa prolonga la capacidad regenerativa de los tejidos así: los ratones triple transgénicos con telomerasa y genes supresores de tumores incrementan su expectativa de vida mediana y expectativa de vida sin cáncer en un 40-50%, con mejoría en la integridad de sus órganos en estudios bien conducidos. Se ha inducido expresión de telomerasa en los tejidos luego de transfección de telomerasa por vectores virales no integrativos en ratones viejos, con resultados positivos en el mantenimiento de integridad de

diferentes órganos (huesos, piel, coordinación neuromuscular, etc), con incremento en la vida media y vida máxima de 15% y 20%, respectivamente. Todo ello, sin aparente incremento del riesgo de neoplasias (se especulan razones para ello).

Modelos clínicos

El imetestat es un medicamento de Geron que está en investigación como bloqueador de la telomerasa. Pubmed muestra muchos mecanismos de acción, poca eficacia – hasta ahora.

Shelterinas y la protección de los extremos cromosomales

La estructura telomérica incluye complejos multiproteicos denominados Shelterinas que son esenciales para la protección de los extremos de los cromosomas. Las shelterinas contienen varias subunidades que incluyen TRF1, TRF2, TIN2, RAP80, POT1 y TPP1. Cuando las proteínas “shelterinas” TRF1 y TPP1 están ausentes se producen uniones terminales intercromosomales y rupturas de doble cadena de DNA, constituyendo un fenotipo casi idéntico al de un knock-out de telomerasa en ratones. Al igual que éstos, los ratones deficientes en TRF1 y TPP1 fallecen a los pocos días de nacer (a menos que también tengan delección de la p53). La deficiencia de RAP80 genera un fenotipo normal, y no se sabe cuál es su función aunque se sabe que su localización es telomérica.