

«LOS TELÓMEROS NO SON BOLAS DE CRISTAL»

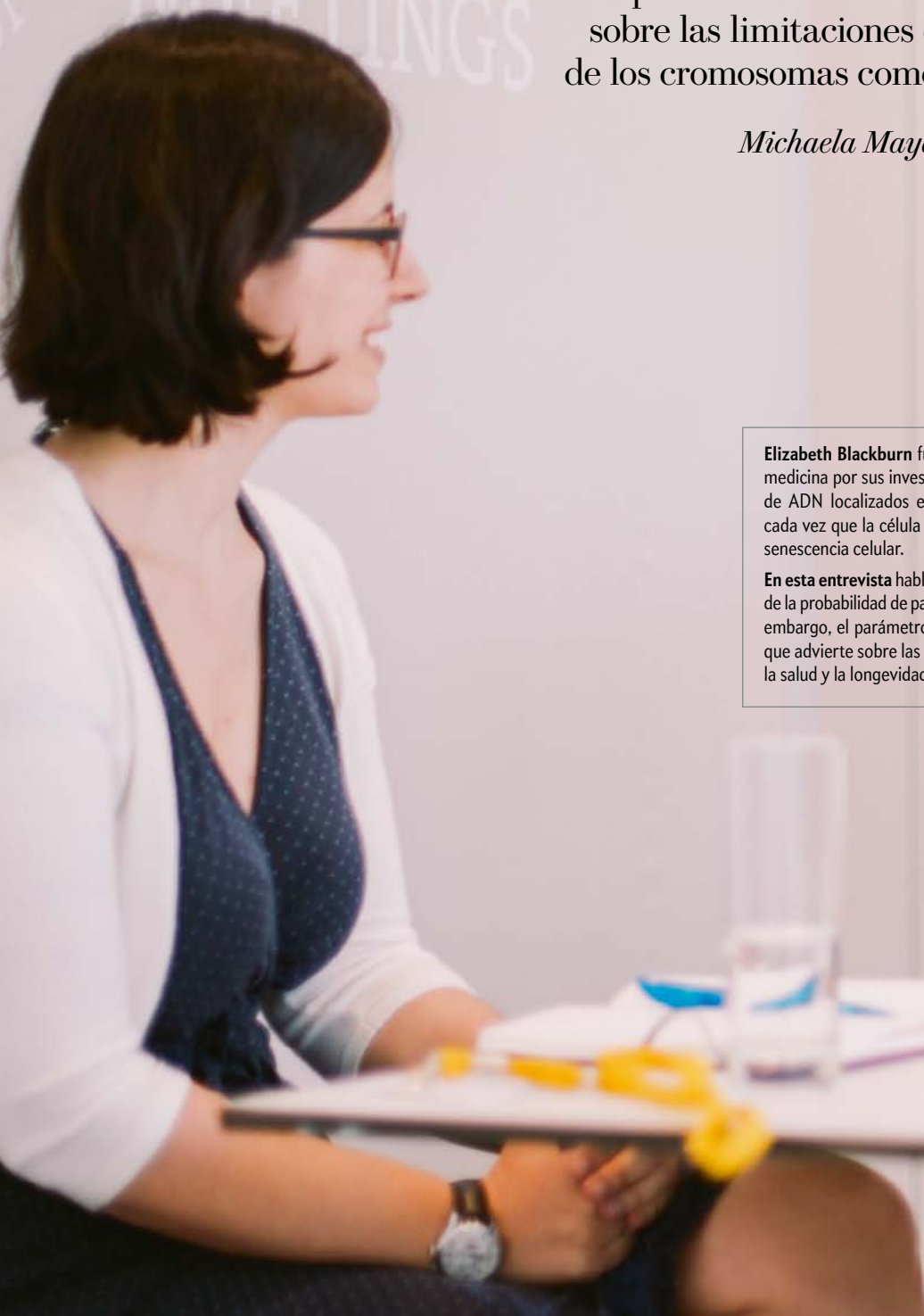
La premio nóbel Elizabeth Blackburn advierte sobre las limitaciones de emplear los extremos de los cromosomas como predictores de la salud

Michaela Maya-Mrschtik y Frank Schubert

EN SÍNTESIS

Elizabeth Blackburn fue galardonada en 2009 con el premio Nobel de medicina por sus investigaciones sobre los telómeros. Estos segmentos de ADN localizados en los extremos de los cromosomas se acortan cada vez que la célula se divide, por lo que son indicadores útiles de la senescencia celular.

En esta entrevista habla sobre cómo la longitud de los telómeros informa de la probabilidad de padecer una enfermedad o del riesgo de muerte. Sin embargo, el parámetro varía en función de numerosos factores, por lo que advierte sobre las limitaciones de emplear su medida para predecir la salud y la longevidad de una persona.



EN 2009, LA BIÓLOGA MOLECULAR ELIZABETH BLACKBURN

recibió, junto con Carol Greider y Jack Szostak, el premio Nobel de fisiología y medicina por descubrir que los cromosomas están protegidos por los telómeros y la enzima telomerasa. En la entrevista que transcribimos a continuación, realizada durante la Reunión de Premios Nobel en Lindau (Alemania) de 2018, habla sobre cómo la longitud de los telómeros influye en la salud, las enfermedades y la esperanza de vida.

Profesora Blackburn, en 1996, en un artículo de INVESTIGACIÓN Y CIENCIA escribió que nuestras células somáticas solo pueden dividirse hasta cierto punto porque sus telómeros se acortan con cada división celular. ¿Ha cambiado hoy su visión, 22 años después?

Aquel planteamiento se ha confirmado. Y la reducción de los telómeros tiene consecuencias para nosotros, los humanos, como se ha comprobado en estos años. Esta pérdida opera a lo largo de toda la vida humana, es decir, durante decenios. Aunque las células disponen de un mecanismo que prolonga los telómeros, su acortamiento progresivo no compensa, ni siquiera el de muchos tipos de células madre. En todo el organismo se acumulan cada vez más células con telómeros reducidos que dejan de funcionar y dividirse y, como dicen los biólogos, entran en senescencia. Por supuesto, esto no afecta a todas las células del cuerpo, sino solo a una parte.



¿Qué significa eso para nosotros?

Numerosos estudios genéticos y epidemiológicos, así como de intervención, han revelado que estos procesos influyen en el riesgo de contraer alguna de las enfermedades más comunes de la población y de la vejez, como las complicaciones cardiovasculares, la demencia o el cáncer. Sin embargo, la longitud de los telómeros es solo uno de los muchos factores que determinan la probabilidad de una enfermedad de este tipo. Lo que me parece particularmente interesante son los procesos que aceleran o retrasan el acortamiento de los telómeros. Hoy está bastante claro que el estrés celular crónico desempeña un papel importante: puede surtir efectos fisiológicos complejos y duraderos. Las consecuencias que ello tendrá para la esperanza de una vida saludable y cómo afectará cuantitativamente a las poblaciones humanas constituyen un enigma fascinante. El hecho de que ahora nos centremos en él y ya no estemos investigando el acortamiento molecular de los telómeros forma parte de los progresos realizados en los últimos 22 años.

¿Indican los telómeros nuestra edad biológica verdadera?

La relación es solo estadística. Los telómeros no son bolas de cristal que auguran si una persona fallecerá al año siguiente. Muchos de los que creen deducir información personal del análisis individual de los telómeros sufren este malentendido. Sin embargo, las evaluaciones estadísticas muestran correlaciones claramente cuantificables entre la longitud de los telómeros y la mortalidad o el riesgo de enfermedades futuras. De ello pueden inferirse, por ejemplo, recomendaciones sobre políticas en materia de salud. Podría equipararse con el problema del tabaquismo: no puede afirmarse con total seguridad que el fumador morirá por un cáncer de pulmón, pero los estudios de población muestran claramente un mayor riesgo de cáncer asociado a ese hábito. Este resultado indica de forma inequívoca la conveniencia de implementar políticas para reducir el consumo de tabaco.

Entonces, ¿el acortamiento de los telómeros no equivale a una disminución de la longevidad?

La velocidad a la que corre nuestra vida varía mucho. Hay numerosos factores que influyen en la rapidez con la que desaparecen los telómeros. Por lo tanto, la analogía no es muy buena, porque sugiere un paso uniforme del tiempo. Los sucesos en torno a los telómeros son bastante más dinámicos. Parece más adecuado combinar las mediciones de los telómeros con otros parámetros. Si, por ejemplo, se detectan telómeros reducidos en la sangre de un paciente con cáncer de vejiga en el momento del diagnóstico, ese resultado en sí mismo no dice mucho sobre la progresión de la enfermedad, igual que la presencia de síntomas depresivos por sí solos tampoco permite deducir un pronóstico. Sin embargo, si los telómeros acortados concurren con síntomas de depresión, el riesgo de mortalidad aumenta de forma notable, según se ha demostrado.

Compañías como TeloYears, en California, y Life Length, en Pensilvania, ofrecen medir la longitud personal de los telómeros previo pago. La medida, según dicen, se corres-



LA BIÓLOGA MOLECULAR Elizabeth Blackburn es actualmente catedrática de biología y fisiología en la Universidad de California en San Francisco.

ponde con la edad celular del cliente y es un indicador de salud. Estas empresas también ofrecen asesoramiento sobre hábitos de vida para preservar los telómeros.

El método de medición es bueno, pero la interpretación de los resultados se antoja absurda. Fui cofundadora de la empresa que más tarde se convirtió en TeloYears. Pero la abandoné más tarde, porque por desgracia tomó un derrotero comercial poco sensato, una lástima. Puesto que la distribución de la longitud de los telómeros de la mayoría de los octogenarios se solapa con la de las personas de 30 años, ¿qué podemos deducir entonces?

Ha escrito que la longitud de los telómeros en los humanos puede variar de un año a otro.

Sí, por supuesto. Se trata de un proceso dinámico. La tendencia general se dirige al acortamiento; esta es la parte estadística que estamos estudiando. Sin embargo, siempre hay desviaciones hacia arriba y hacia abajo.

¿Se activa también la telomerasa en las células somáticas diferenciadas?

Sí, pero la actividad de la telomerasa está regulada de una manera muy compleja. En las células inmunitarias, por ejemplo, disminuye cuando actúan las hormonas del estrés. Las actividades alta y baja de la enzima pueden tener una serie de consecuencias distintas en los diferentes tipos de cáncer. En las enfermedades cardiovasculares, la situación está más clara: el acortamiento de los telómeros se asocia a un aumento de los procesos inflamatorios. Por lo tanto, las mediciones de la longitud de los telómeros pueden utilizarse para esclarecer las reacciones inflamatorias y el curso de la enfermedad, y los telómeros cortos se relacionan estadísticamente con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los traumas de la infancia también están claramente relacionados con un acortamiento permanente de los telómeros.

Eso es cierto. Examinemos la situación de la frontera entre México y EE.UU. Miles de niños fueron separados de sus padres después de entrar ilegalmente en EE.UU. Para los niños afectados, se trata de un trauma clásico con consecuencias a largo plazo que podemos medir desde un punto de vista fisiológico, no solo psíquico.

Ya en su artículo de 1996 en INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, describió que las células tumorales exhiben una mayor actividad de la telomerasa, por lo que invierten la senescencia celular y se tornan potencialmente inmortales. ¿Puede aprovecharse este conocimiento para tratar el cáncer y, de ser así, cómo?

Varias compañías están investigando sustancias que inhiben específicamente la actividad de la telomerasa. En mi opinión, este es un planteamiento que debería explorarse de forma más activa. Sin embargo, si el paciente se ha sometido a quimioterapia intensiva, el sistema de formación de la sangre a menudo ya está dañado, estando especialmente afectados los telómeros de las células sanguíneas y las células madre del sistema inmunitario. Estas células necesitan la telomerasa, por lo que la inhibición de la enzima tiene numerosas consecuencias. En pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, cuyo sistema inmunitario se halla gravemente alterado por la quimioterapia, se han observado efectos secundarios inaceptables con este método. Sin embargo, considero que se trata de un concepto interesante, que aún no se ha investigado de manera suficiente.

¿Existen estudios clínicos sobre el tema?

Ha habido algunos, pero se han observado reacciones adversas. Si el sistema inmunitario se ve afectado, aparecen numerosos problemas. Por esta razón, el tratamiento dirigido a la telomerasa no debería dañar en exceso las células madre del sistema de formación de la sangre. Debemos encontrar una ventana terapéutica, como con cualquier otro medicamento. Hasta ahora no se ha tenido éxito, pero estamos solo en la fase inicial.

¿Qué papel desempeñan los telómeros o las telomerasas en la biología sintética, a la hora de construir organismos artificiales?

Las bacterias no necesitan telómeros porque tienen cromosomas anulares. Tampoco la mosca de la fruta, que emplea heterocromatina para formar casquetes cromosómicos protectores. Hay algunos organismos que, por razones evolutivas, han creado tales atajos. Sin embargo, la gran mayoría de los eucariotas, entre ellos los protozoos, las levaduras y las plantas, utilizan el mecanismo de la telomerasa. Por lo tanto, en algunos casos es posible concebir organismos artificiales sin telómeros, al menos con el nivel de complejidad de la mosca de la fruta. Los mamíferos pueden reparar los telómeros por recombinación genética sin la participación de la telomerasa. Pero ningún ser humano ha nacido sin telomerasa, y los ratones solo sobreviven unas pocas generaciones sin esta enzima.

Usted ha abandonado la presidencia del Instituto Salk de Estudios Biológicos, en California, para involucrarse más en la política. ¿Por qué?

He trabajado como investigadora durante unos cincuenta años, he recibido el premio Nobel, y este año cumpliré setenta. Du-

rante décadas casi no he hecho otra cosa sino investigar. Por supuesto, todavía me gusta la ciencia y, como presidenta, estoy muy comprometida con la investigación básica. Pero ha llegado la hora de preguntarme cómo quiero seguir. En el futuro deseo participar más en los foros y los consejos, sobre todo para apoyar la investigación básica y especializada del cáncer, en la que estoy muy interesada, entre otras cosas, debido a mis estudios sobre los telómeros. Hoy en día, sabemos mucho sobre los procesos cancerígenos. Los factores que influyen en la longitud de los telómeros ejercen un papel importante: la actividad física regular, una dieta saludable, el abandono del hábito de fumar, etcétera. La mitad de todos los tumores podrían evitarse con estas medidas. Comunicar este mensaje a un público más amplio y promover la investigación es lo que quiero hacer en el tiempo que me queda. No creo que nadie pueda realizar una investigación de alto nivel toda su vida. Simplemente, ya no soy tan rápida como mis jóvenes colegas.

Usted ya participa activamente en el asesoramiento científico del demócrata estadounidense Joe Biden y en el proyecto benéfico estadounidense Unidos Contra El Cáncer. ¿Piensa participar también en alguna consultoría científica fuera del país?

Mi trabajo tiene un ámbito universal. La ciencia no conoce nacionalidades ni se limita a países concretos. Participo en varios consejos consultivos científicos europeos, por lo que parte de mi trabajo ya se está llevando a cabo en Europa. Unidos Contra El Cáncer también coopera con iniciativas relacionadas con la ciencia de otros países, por ejemplo con la organización británica sin ánimo de lucro Cancer Research UK. Gracias a fondos recaudados de manera conjunta, apoya a investigadores de todo el mundo, incluso de fuera de EE.UU.

Una última pregunta: ¿hacia dónde se orientan actualmente las principales líneas de desarrollo en biología? ¿Cuáles son para usted los temas de investigación más interesantes para el futuro próximo?

Hay tantas otras cosas que desconocemos... Quiero decir, para mí la mayor fascinación la ejerce el cerebro, este órgano de un kilo y medio que todavía eclipsa incluso a la computadora más poderosa. Nos esperan muchos descubrimientos interesantes en la investigación del cerebro. Esta es la única razón, por cierto, por la que me gustaría vivir más tiempo: aprender más sobre este fascinante órgano. También encuentro un tema muy atrayente la interacción entre personas y máquinas, ya que la combinación de ambas brinda un enorme potencial. ■

© Spektrum der Wissenschaft

Michaela Maya-Mrschtkik y Frank Schubert son redactores de las publicaciones alemanas Gehirn&Geist y Spektrum der Wissenschaft, respectivamente.

PARA SABER MÁS

Telómeros, telomerasa y cáncer. Carol W. Greider y Elizabeth H. Blackburn en *lyC*, abril de 1996.

Medir la salud celular. Thea Singer en *lyC*, diciembre de 2011.

Los costes sociales del estrés. Elizabeth H. Blackburn y Elissa S. Epel en *lyC*, agosto de 2013.