

Allí donde terminan los cromosomas Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2009

Los telómeros son estructuras que se encuentran unidas a los extremos de los cromosomas. Constituyen una suerte de caparazón de los mismos y, de ese modo, como escudos protectores, impiden que esos extremos se degraden o que se adhieran entre sí. Esos telómeros están formados por centenares o miles de nucleótidos – los monómeros de los ácidos nucleicos compuestos de ácido fosfórico, el azúcar desoxirribosa y una base nitrogenada – y a ellos se unen un conjunto de proteínas, cuya función es ocultar la porción terminal del cromosoma. Los telómeros, que han demostrado resultar esenciales para mantener la integridad del genoma, se unen al extremo del cromosoma por acción de una enzima, la telomerasa.

Cuando la célula se divide, se copian todos sus cromosomas de modo que cada célula hija recibe una copia idéntica de todos los cromosomas. En cada una de esas replicaciones del ADN, los telómeros se acortan en un centenar de letras porque a los mecanismos moleculares involucrados en la copia no les resulta posible concluir por completo el proceso de copia. De este modo, los telómeros terminan limitando la cantidad de veces que una célula se puede dividir, una suerte de cuenta regresiva de la potencialidad de división.

La presencia de los telómeros en los extremos de los cromosomas resulta clave en procesos como el envejecimiento normal y el cáncer. Al acortarse los telómeros, se frena la excesiva proliferación celular porque en las células envejecidas al cabo de numerosas divisiones, los telómeros resultan tan cortos que el genoma se inestabiliza, lo que puede llevar a la muerte de las células y, consecuentemente, a la degeneración tisular relacionada con el envejecimiento. Pero otra alternativa es que ese mismo proceso induzca la transformación tumoral, vinculando así el envejecimiento con el cáncer.

Los telómeros actúan como un reloj biológico interno que determina la cantidad de divisiones que la célula puede experimentar durante su vida, controlando el proceso del envejecimiento. En el contexto de este símil, la telomerasa actuaría como la “*batería*” del reloj porque al ser su función la de sintetizar los telómeros para que no se acorten en exceso, la declinación de su actividad va marcando el fin de la vida de la célula.

Las células madre y las malignas son las únicas que pueden evitar el acortamiento de los telómeros precisamente porque su característica es la capacidad de dividirse de manera prácticamente ilimitada. ¿Cómo logran estas células escapar a la condena del acortamiento de los telómeros? Lo hacen activando la ya mencionada enzima telomerasa, un complejo ribonucleoproteico que es capaz de pegarse al telómero y alargarlo, añadiéndole secuencias teloméricas, con lo que se logra evitar el desgaste de las estructuras protectoras en esos tipos celulares. A nadie escapará, a esta altura de la descripción del fenómeno, que tanto los telómeros como la telomerasa constituyen atractivos blancos terapéuticos ya que un fármaco que bloquee la actividad de la telomerasa y con ello el alargamiento de los telómeros, provocaría la muerte del tumor al acortarse éstos excesivamente. Por el contrario, si se lograra alargarlos mediante una activación selectiva de la telomerasa, se podría evitar el envejecimiento celular.

El descubrimiento de este mecanismo y la identificación de sus distintas etapas y componentes constituye la razón por la que la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska concedió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2009 a Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak. Un artículo publi-

cado por esos tres científicos – que constituye un excepcional resumen de ese campo de investigación – comienza señalando que: “Cada descubrimiento científico se genera de una manera absolutamente singular. Sin embargo, resulta a menudo posible anticiparlo en base a algunos factores claves. Muchos de esos ingredientes resultaron importantes en el descubrimiento de la telomerasa: el diálogo entre científicos de campos muy diversos, el hecho de prestar atención a hallazgos inesperados y el coraje de asumir el riesgo que supone realizar experimentos que, a primera vista parecen irracionales.” El título de ese artículo resume admirablemente la idea: “Telómeros y telomerasa: el sendero que conduce desde el maíz, la *Tetrahymena* y la levadura hasta el cáncer y el envejecimiento humanos.”¹

Ya durante la década de 1930, se identificaron los extremos de los cromosomas y se los denominó “telómeros”, que significa porción terminal en griego, una suerte de equivalente de los extremos de los cordones de zapatos, imagen morfológica que, como hemos descrito, se correspondió muy bien con los hallazgos de las investigaciones posteriores acerca de su función. Hermann Muller² trabajando con la mosca de la fruta y Barbara McClintock³ con el maíz – ambos galardonados con el Premio Nobel en 1946 y 1983 respectivamente – advirtieron que los cromosomas que se rompían artificialmente tendían a unirse unos con otros mientras que eso no sucedía entre los normales. Sus extremos debían poseer, pues, algún elemento particular que impidiera esa adhesión, de naturaleza hasta entonces desconocida.

Al descubrirse la estructura del ADN en la década de 1950 y, sobre todo, cuando se comenzó a comprender el mecanismo de su copiado, resurgió el interés por el problema de los extremos de los cromosomas, los telómeros. En 1975, Elizabeth Blackburn – una de las científicas distinguidas, nacida en Australia en 1948 y que en la actualidad es profesora del Departamento de Bioquímica y Biofísica de la Universidad de California en San Francisco – se dedicó a estudiar en la Universidad de Yale la estructura de los extremos terminales de los cromosomas de un activo protozoo acuático, la *Tetrahymena thermophila*, que posee muchísimos pequeños cromosomas y, por lo tanto, muchos telómeros, lo que facilitaba el estudio. El análisis que llevó a cabo le permitió comprobar que esas zonas se caracterizaban por una estructura química repetida y constante, lo que le hizo suponer que esos fragmentos terminales eran agregados de alguna manera a la molécula de ADN con la finalidad de mantener la integridad y la estabilidad de los cromosomas.

En el verano de 1980, en oportunidad de una *Gordon Conference* sobre ácidos nucleicos celebrada en una escuela de New Hampshire, en los EE.UU. Blackburn presentó esas observaciones acerca de la estructura de los telómeros que atrajeron la atención de Jack Szostak – otro de los galardonados, nacido en Londres en 1952 y que se desempeña como profesor de Genética en el *Massachusetts General Hospital* de la Universidad de Harvard en Boston – quien trabajaba entonces en levaduras. Szostak había observado que, cuando a esos organismos se les agregaban pequeñas moléculas de ADN, éstas eran rápidamente destruidas. Durante una conversación entre ambos, surgió la posibilidad, según reconocen ellos mismos algo delirante, de que, adicionando los fragmentos de telómeros de *Tetrahymena* al ADN que se introducía en la levadura, éste podría llegar a ser protegido. El experimento resultó, demostrando así que los telómeros eran capaces de proteger al ADN y, además, que podían hacerlo en organismos muy diferentes entre sí, lo que denotaba una asombrosa conservación de la función en las especies⁴. Eso indicaba, además, que se estaba en presencia de un mecanismo biológico fundamental que había sido conservado en especies tan distantes como la levadura y el protozoo.

Estos hallazgos llevaron a pensar, en 1983, en la existencia de un proceso complejo responsable de generar y mantener los telómeros, posiblemente una enzima que sintetizara esos extremos. Se trataba entonces de una suposición, como en general en la ciencia, de una creación intelectual, una simple intuición acerca de cómo funcionaba la naturaleza a propósito de este problema. En 1984 se incorpora al laboratorio de Blackburn una estudiante, Carol Greider – la tercera premiada, nacida en San Diego, California en 1962 y que es actualmente profesora de Biología Molecular y Genética en la *Johns Hopkins University* en Baltimore – y a ella se le encomendó investigar esa posibilidad. En la Navidad de 1984

logró demostrar que, efectivamente, existía esa enzima que participaba en la generación de las secuencias repetitivas que caracterizaban al telómero, enzima que se denominó telomerasa⁵. A propósito de ese momento Elizabeth Blackburn ha declarado: *“Cuando vimos el resultado inequívoco de aquella prueba, se me detuvo la respiración. Intenté tragar saliva, se me quedó la lengua seca hasta que pude decir: “Es esto, está ahí!”* La compleja estructura química de la telomerasa fue luego descifrada, demostrando que se trataba de una transcriptasa reversa que añadía ADN telomérico a los extremos de la molécula de ADN utilizando ácido ribonucleico (ARN) como molde⁶. Este hallazgo sugería la solución a un aspecto de la duplicación de los telómeros que había intrigado a los biólogos moleculares quienes no podían comprender cómo se podía añadir ADN al extremo de una de sus dos cadenas que se replicaba durante la división celular. Al proporcionar, con el ARN que contiene, un molde para la síntesis del ADN, la telomerasa es capaz de montar una plataforma al final de la molécula a partir de la que pueden actuar otras enzimas que sintetizan ADN. Todos estos descubrimientos abrieron un camino inesperado para la comprensión del funcionamiento celular en condiciones fisiológicas y en muchas enfermedades.

Como ya se ha descrito, con cada división celular, los telómeros se van acortando y la reducción de la actividad de la telomerasa vuelve más frágiles a los cromosomas, lo que aumenta el peligro de que las células enfermen o mueran. El mal funcionamiento de la telomerasa, por ejemplo, debido a una mutación, provoca el envejecimiento prematuro. Así, por ejemplo, una rara enfermedad denominada disqueratosis congénita, cuyos síntomas se asemejan a los del envejecimiento prematuro, es debida a deficiencias en el sistema de mantenimiento de la telomerasa lo que confirma su trascendente papel fisiológico.

Se ha hecho ya mención también a la actividad de la telomerasa en las células madre y en las células cancerosas, lo que ha generado numerosos intentos de modificar la actividad de esa enzima con el propósito de alargar la vida de las células que la contienen en escasa cantidad. Porque, como sucede a menudo en los sistemas biológicos, si bien la carencia es dañina, lo es también el exceso, pues puede causar la proliferación celular indefinida y el cáncer. Las esperanzas puestas en la estimulación de la telomerasa para la prolongación de la vida son aún prematuras ya que el envejecimiento es un proceso que obedece a múltiples causas pero ofrecen, sin duda, un interesante punto de partida para la especulación acerca de sus determinantes biológicos. Es más, estudios recientes en el laboratorio de Blackburn, tienden a relacionar la actividad de la telomerasa con el stress que experimentan las personas, estableciendo la posibilidad de una vinculación entre la experiencia psicológica y la estructura molecular de las células que resulta inesperada y, a la vez, apasionante.

A esta altura resulta evidente, como lo señala la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska, que *“los descubrimientos de Blackburn, Greider y Szostak han ampliado nuestra comprensión del funcionamiento celular, arrojando luz sobre los mecanismos de las enfermedades y estimulando el desarrollo de nuevos tratamientos potenciales”*.

Los tres científicos galardonados trabajan en los EE.UU. aunque dos de ellos no son nativos de ese país, lo que confirma el hecho de que el apoyo a la ciencia por parte de la sociedad estadounidense atrae a los más destacados talentos de todo el mundo. Todos ellos han recibido las más prestigiosas distinciones y para cualquier experto en biología celular y molecular era sólo cuestión de tiempo el que fueran reconocidos con el Nobel. Por primera vez en una misma oportunidad – la centésima vez en que se otorga el Premio Nobel en Fisiología o Medicina – este recayó en dos mujeres que tienen una activa presencia en la sociedad estadounidense. Blackburn fue nominada entre las 100 personas más influyentes en 2007 por la revista “Time”, año en que recibió el Premio L’Oreal-UNESCO “La Mujer y la Ciencia” por América del Norte la misma oportunidad en la que, por América Latina, lo hizo la destacada científica argentina Ana Belén Elgoyhen.

En sus declaraciones iniciales, Carol Greider señaló que sus investigaciones intentaban entender cómo funcionan las células y que su objetivo no estaba puesto en identificar aplicaciones a la medicina,

enfatiando que “*el apoyo a la ciencia impulsada por la curiosidad es importante*”. En el mismo sentido, en un artículo conjunto las dos científicas galardonadas, señalan: “*A menudo, en la naturaleza las cosas no son lo que parecen. Una roca en el fondo del mar puede ser un pez venenoso; una hermosa flor en un jardín, un insecto carnívoro en espera de su presa...A comienzos de la década de 1980, a ningún científico se le hubiera ocurrido desarrollar tratamientos para el cáncer estudiando la conducta de los cromosomas de la Tetrahymena. La investigación sobre la telomerasa nos recuerda que, al estudiar la naturaleza, nunca se puede predecir cuándo y dónde se descubrirán procesos fundamentales. Nunca se sabrá cuándo la roca que uno encuentra terminará por ser una gema preciosa.*”⁷

Guillermo Jaim Etcheverry

e-mail: jaimet@retina.ar

1. Blackburn Eh, Greider CW, Szostak. Telomeres and telomerase: the path from maize, *Tetrahymena* and yeast to human cancer and aging. *Nature Medicine* 2006; 12: vii-xii.
2. Muller HJ. The remaking of chromosomes. *Collecting Net* 1938; 13:181-98.
3. McClintock B. The stability of broken ends of chromosomes in *Zea Mays*. *Genetics* 1941; 26: 234-82.
4. Szostak JW, Blackburn EH. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell* 1982; 29: 245-55.
5. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell* 1985; 43: 405-13.
6. Greider CW, Blackburn EH. The telomere terminal transferase of *Tetrahymena* is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell* 1987; 51: 887-98.
7. Greider CW, Blackburn EH. Telomeres, telomerase and cancer. *Scientific American* 1996; 274: 80-5.

Everything in the universe is attributable in principle to some combination of a contribution from the fundamental laws [of physics] and a contribution from historical accidents. Since the laws are believed to be simple, we should attribute most of the complexity in the history of the universe to the results of accidents.

En el universo todo es atribuible, en principio, a alguna combinación de una contribución de las leyes fundamentales [de la física] y una de accidentes históricos. Dado que se cree que las leyes son simples, debemos atribuir la mayoría de la complejidad en la historia del universo a resultados de accidentes.

Murray Gell-Man

Consciousness, Reduction, and Emergence, Some Remarks. Ann N N Acad Sci 2001; 929; 41-9. [Murray Gell Man obtuvo el Premio Nobel de Física en 1969 por sus descubrimientos sobre partículas elementales].