

Telomerasa: Mecanismo, expresión y regulación del hTERT desde una perspectiva sistémica.

Andrés Gordo Ortiz

Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza

La telomerasa es un complejo ribonucleoproteico con actividad retrotranscriptasa capaz de elongar los extremos de los cromosomas, llamados telómeros. De su expresión, dependen procesos clave como el desarrollo embrionario, la expansión clonal o las células madre, pero una ligera desviación de esta puede resultar suficiente para desembocar en transformación maligna y cáncer. Los últimos 30 años de investigación de esta sutil a la par que crucial enzima indican que es el gen TERT (*Telomerase Retrotranscriptase*) el que determina el destino celular en situaciones de crisis e inestabilidad cromosómica. En este trabajo se analizan todas estas estrategias que hilvanan su expresión, y se otorga una visión global del efecto y función de esta enzima que promete mantener el delicado equilibrio entre la eterna juventud y el cáncer.

La abrupta transición de la estructura y organización del código genético de procariotas al de eucariotas es posible que dejara una fuerte cicatriz en nuestra evolución. Un DNA organizado en cromosomas independientes y lineales permitía la aparición de largas secuencias reguladoras y la posibilidad de compartimentar y especializar el genoma, o lo que es lo mismo, una organización en tejidos mucho más rica y compleja. Sin embargo, los mecanismos tan fuertemente conservados de replicación se encontraban con un problema mayúsculo; el problema de la replicación^{1,2} presentado ya en su momento por James Watson, y que presentaba el enigma sobre cómo el extremo 3' de la cadena retardada era capaz de conservarse aun cuando la DNA polimerasa I carecía de un grupo -OH del cual completar el fragmento de Okazaki. Para solucionar tal enigma la evolución conservó el sistema telomérico. Los **telómeros**, llamados así por Haldane y Darlington³, son estructuras nucleoproteicas que definen los extremos cromosómicos, y que actúan como un "búnker" protegiendo los extremos lineales químicamente expuestos de los cromosomas. Estas regiones consisten en secuencias conservadas (como TTAGGG) ricas en guanina que se unen a proteínas tipo TRF [Fig. 1a] cuya estructura secundaria, formando un lazo o **T-loop**, oculta y enmascara los extremos de la cadena e impide que sea reconocido por los sistemas de reparación genómica como un DSB (*Double Strand Break*), o que haya fusión entre los extremos de los cromosomas⁴. A esta estructura se le llama **complejo de Shelterina** y es mandatorio para la correcta función telomérica^{5,6} [Fig. 1a]. Estos telómeros se acortan in vitro unas 50 bp⁷ por cada replicación lo que eventualmente provoca inestabilidad cromosómica e inducción de señales de muerte por apoptosis

y senescencia celular, estableciendo así un límite a la proliferación celular, o **límite de Hayflick**. ¿Cómo es esto compatible con las casi infinitas necesidades proliferativas de un organismo complejo en su estadio blastocisto, o con la expansión clonal de los CD4+, o incluso con la progresión maligna de los tumores? Parte de la respuesta está en la precisa regulación y expresión de la Telomerasa.

MECANISMO DE LA TELOMERASA

La telomerasa es un complejo ribonucleoproteico (RNP) que se caracteriza por tener un dominio con actividad retro transcriptasa (**hTERT**) unido a un **lncRNA** que actúa como *template* (**TERC** o **TR**) para la elongación de los telómeros [Fig. 1b], convirtiéndose en una enzima con la excepcional capacidad de editar e insertar repeticiones en nuestro genoma^{7,8}. TERC se hibrida con el extremo 3' del telómero desplazando al complejo de shelterina para crear un **R-loop** en el que TERC actúa como *primer*, y el telómero como *template*. TERT entonces polimeriza [Fig. 1b] en dirección 5' - 3' repeticiones en tándem de la secuencia (TTAGGG)_n. Inicialmente, de hecho, los cromosomas humanos y las de más de 90 especies, incluidos todos los mamíferos⁷, están cubiertos por 15-20 kb de estas repeticiones⁸ y es justamente **durante el periodo inicial embrionario de gran proliferación que se encuentra una gran actividad telomerasa**. A partir de las 12-18 semanas de gestación esta actividad desaparece⁷, aunque como se explicará, no se silencia la telomerasa *sensu stricto*. La hipótesis inicial es sencilla; mientras la telomerasa esté activa el crecimiento celular no tiene límite impuesto, pero una vez esta actividad se silencia los telómeros se van acortando con la edad, hasta

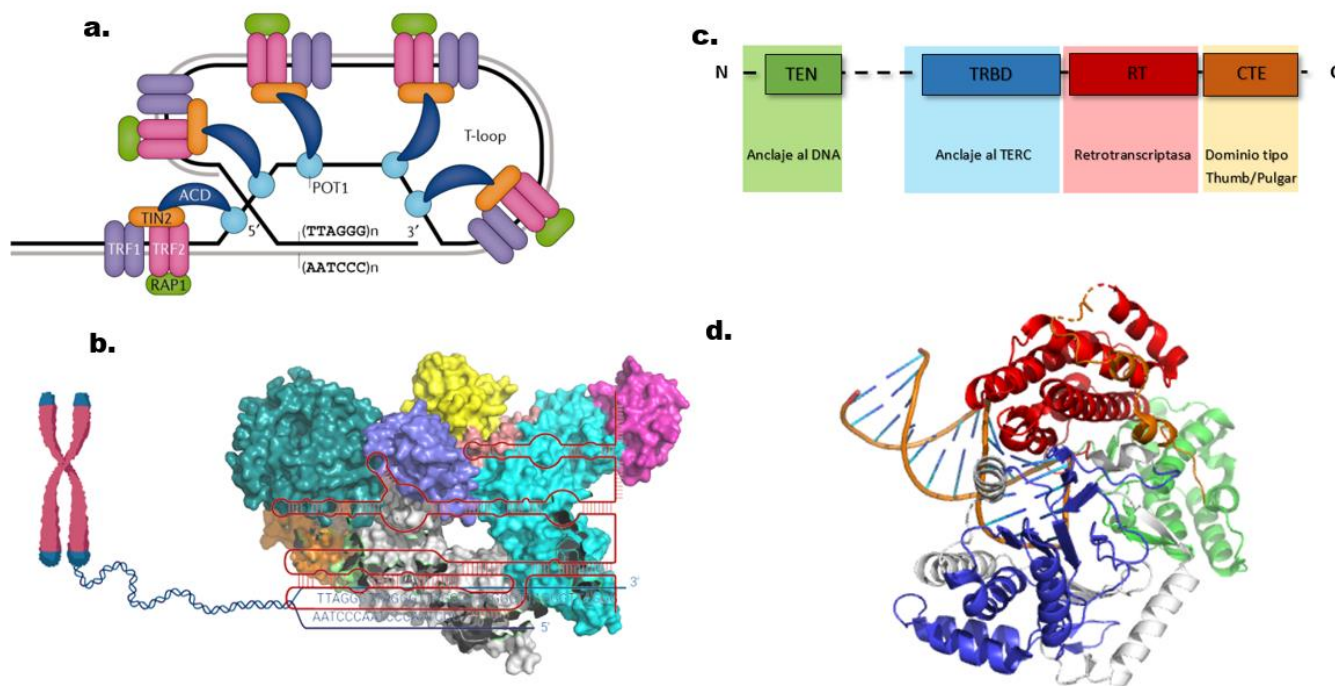


Fig. 1 | Estructuras y diagramas presentes en el mantenimiento del sistema telomérico.

a | El telómero se encuentra protegido por el complejo de shelterina, en donde la invasión del extremo 3' de la cadena líder y su hibridación con la cadena retardada permite que no existan extremos expuestos que puedan ser sustrato de la maquinaria de reparación de daño celular. Proteínas acompañantes estabilizan el T-loop resultante. *TRF*: Telomere Repeat-binding Factor, *POT*: Protection of telomeres, *TIN*: TRF-Interacting Nuclear factor. Fuente: Shay, J. W. & Wright, W. E. DOI: 10.1038/s41576-019-0099-1. **b** | Diagrama con el mecanismo de acción del complejo telomerasa humano. Nótese cómo el TERC sirve de template para que el subdominio transcriptasa inversa del dominio hTERT invada la doble hélice y proceda a copiar (TTAGGG)_n. *hTERT*: human telomerase Retrotranscriptase, *TERC*: Telomerase RNA Component. Fuente: Elaboración propia. Estructura por difracción de rayos X de la telomerasa Humana PDB: 7BGB. **c** | Diagrama funcional de la secuencia de la hTERT. El TEN Telomerase essential N-terminal se une con baja afinidad al TERC, lo que permite el movimiento del template a lo largo de sucesivas reacciones, es decir, promueve la procesividad. El TRBD Telomerase RNA Binding Protein se une fuertemente al TERC. El RT retro transcriptase lleva la capacidad catalítica. El CTE C-Terminal Extension tiene una estructura terciaria semejante al de pulgar, análoga a otras polimerasas. Fuente: Elaboración propia. Basado en el trabajo de Julian J-L Chen²⁷. **d** | Estructura por difracción de rayos X del dominio TERT de la polimerasa de *Tribolium castaneum*. La estructura de la humana hTERT no ha sido caracterizada todavía. El correcto funcionamiento de la transcripción inversa depende en los enlaces formados por metales tipo Mg²⁺ que actúan como cofactores obligados. Las estructuras secundarias han sido coloreadas atendiendo a su posible homología de secuencia con el ortólogo humano en la Figura c. Fuente: Elaboración propia usando PyMol. PDB: 6USR.

aproximadamente los 4 kb⁹, provocando que la fisiología celular entre en crisis y, en la mayoría de casos, la célula acabe en senescencia, perdiendo facultades regenerativas y secretando factores proinflamatorios que causan síndromes inmunitarios y daño sistémico; los síntomas del envejecimiento^{4,10}. Siguiendo esta lógica, ¿qué ocurriría si una línea celular consiguiese hacer *bypass* a la regulación telomérica? Si eso ocurriese, si la célula consiguiera mantener cierta longitud de los telómeros, es posible que se transforme y convierta en un tumor maligno en lugar de derivar a la senescencia. De hecho el 85% de los tumores^{7,11} consiguen romper el *hallmark* del cáncer de la replicación ilimitada¹² sobreexpresando la telomerasa, por lo que se trata de una diana clave en el proceso de transformación. Se ha comprobado que en muchos tipos celulares la transfección del cDNA del TERT es suficiente para transformar e inmortalizar la línea celular¹³ debido a que el resto de los

componentes de la telomerasa, en especial el TERC, se expresan ubicuamente en la inmensa mayoría de tejidos⁷. Y aun con todo se encuentra la siguiente paradoja: las células cancerosas expresan telomerasa para elongar los telómeros y conservar su inmortalidad, pero analizando su longitud por TRAP (Telomerase repeated Amplification Protocol)¹⁴ se vio que la longitud de estos era más bien corta, anticipando la hipótesis de que la inmortalización requiere, no tanto que los telómeros sean largos, sino más bien que sean lo suficientemente cortos para desestabilizar al cromosoma y promover la expresión de la telomerasa pero no lo demasiado como para producir daños estructurales irreparables en él y morir por apoptosis. La evidencia existente^{5,8,15-22} demuestra que la expresión del gen hTERT activo es el centro neurálgico de la actividad telomerasa, y que su expresión no se puede tratar de algo binario que se *enciende o apaga* en ciertas situaciones, sino que es más bien una finísima

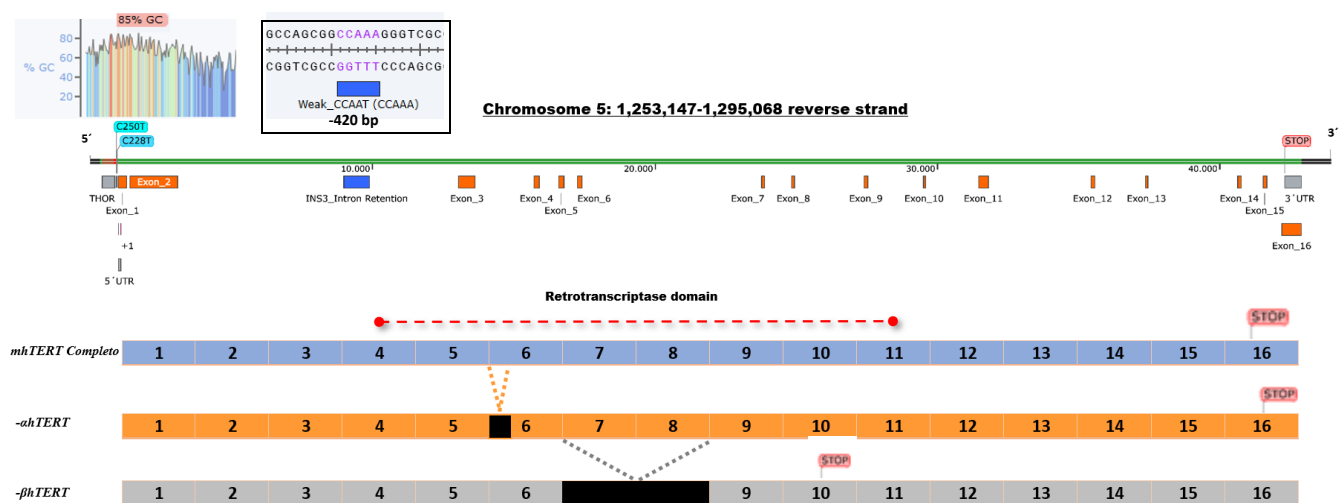


Fig. 2 | Locus del hTERT del cromosoma 5 humano y algunos transcritos de gran importancia en la fisiología de los telómeros.
 El gen se muestra a escala real en el cromosoma, a 1 escasa megabase del telómero. Se pueden apreciar las regiones THOR, las dos mutaciones del promotor más prevalente C228T y C250T, así como las regiones no traducidas 5' y 3' UTR. También se muestra un mapa de calor perteneciente a las primeras 5 kb del gen en la que se discierne esa alta proporción de G:C que caracterizan las islas GpC. Por tanto, la metilación en THOR evitará la unión de represores transcripcionales como WT1 o CTCF en sus respectivas secuencias consenso [Nota: la unión de los TF es fruto de predicciones de secuencias consenso con modelos del EPD³⁶, no se han encontrado ensayos tipo ChIP-seq que demuestren la unión real de estos factores]. También se menciona que a 420 bp upstream del TSS se encuentra una posible caja CCAAT incompleta cuya localización coincide, además, con la THOR. En la maduración de los transcritos el AS provoca constitutivamente que el mhTERT completo pierda los exones 7 y 8, dando lugar a *m-βhTERT* que debido a un codón de STOP prematuro se degrada por NMD. THOR: Telomerase Hypermethylated Oncogenic Region, WT1: Wilm's Tumor 1, CTCF: CCCTC-binding factor, AS: Alternative Splicing. Fuente: Elaboración Propia usando SnapGene, datos y secuencia de Ensembl²⁴ ENSG00000164362

regulación multifactorial que, junto a otros conocidos reguladores del ciclo celular, dictarán el destino de la célula; si cae en senescencia o si se inmortaliza.

EL GEN TERT HUMANO

El gen hTERT se encuentra ocupando 42 kb de la cadena reversa del cromosoma 5p15.33, a apenas 1.30 Mb del final 5p del cromosoma. Con sus **22 transcritos**⁸ y casi **190 ortólogos**, el gen conforma la subunidad catalíticamente activa de la telomerasa. Su expresión es regulada por un equilibrio de señales entre las que se incluyen modificaciones de la cromatina, metilaciones del *locus*, inhibición por *3D-looping*, factores de transcripción específicos de cada tejido, así como **miRNA**, mutaciones en el promotor e incluso sus propias variantes de *splicing*. Y es que de esos 22 transcritos solamente 1 es capaz de producir la telomerasa catalíticamente activa; aquella que contiene los **16 exones** necesarios para el reconocimiento del TERC, la hibridación de este con el R-loop telomérico y, sobre todo, los dominios de retrotranscripción necesarios para la síntesis [Fig. 2].

REGULACIÓN POR SPLICING ALTERNATIVO (AS)

Durante un tiempo se creyó que la transcripción del mTERT se silenciaba en las primeras fases del desarrollo fetal, donde la actividad telomerasa ya no resultaba imperativa. Eso era debido a que los *primers* usados localizaban el dominio RT

(exones 4-11), que traducen el cuerpo de la estructura catalítica del hTERT, haciendo invisibles a otros transcritos catalíticamente inactivos²². Del gen hTERT ahora se conoce que se expresa a bajos niveles en todos y cada uno de los tejidos, incluidas las células madre y cancerosas. Sin embargo, la telomerasa se sigue manteniendo inactiva debido al sorprendente hallazgo de que el transcrito más común no es el de 16 exones al completo, sino el denominado **-β hTERT** que sufre AS saltándose los exones 7 - 8 y anulando su capacidad catalítica. Hoy es sabido que aproximadamente el 95% de los genes eucariota sufren AS, lo que resulta coherente con las más de 100.000 proteínas existentes a partir de escasos 20.000 genes humanos⁸. El hTERT es una de las extrañas excepciones en las que el transcrito basal es enzimáticamente disfuncional. Asimismo el AS no se ejecuta en un múltiplo de 3, por lo que el **ORF** es desplazado y un codón de STOP aparece *de novo*. Esto da a entender que una importante proporción de *m-βhTERT* es degradado por **NMD** (*Non-sensical Mediated Decay*). Las razones por la cuales el *spliceosoma* reiteradamente se salta estos exones son varias. La primera se encuentra en las anormalmente largas secuencias intrónicas que flanquean los dos exones [Fig. 2], evitando que estos sean reconocidos. Aun así, los intrones largos no son una extrañeza en la mayoría de los mamíferos superiores, por lo que debe haber algo más. Y es que una región de 1.1 kb formada por **VNTR**'s de 38 bp está conservada en todos los primates y localizada **corriente abajo** del exón 6 del TERT. Este VNTR permite al transcrito hacer uso de una *hibridación*

RNA:RNA en *cis* (esto es, consigo mismo) que, de hecho, modelos teóricos predicen que sería con regiones convenientemente circundantes al exón 9, lo que causaría una curvatura del mTERT que a su vez acercaría los exones 6 y 9 entre sí y expondría los exones 7 y 8 al *spliceosoma*^{15,23}.

Entonces, ¿cómo puede el cáncer reestablecer el *splicing* canónico y completo del mTERT y activar la telomerasa? A ese respecto no se han encontrado rutas específicas, pero es probable que no sea necesario. Al fin y al cabo resulta lógico pensar, aunque no ha sido demostrado, que las células altamente proliferativas también se encuentran con la imposibilidad de madurar un mTERT completo. No obstante el *spliceosoma* es, como toda enzima, saturable y limitada. Por lo que una estrategia bastante probable es que los tumores aumentan la transcripción de mTERT hasta el punto de que una población de ellos falla en reclutar la maquinaria de corte. Es una cuestión de equilibrio termodinámico, al final los transcritos poco abundantes (como el mTERT completo) tienen que competir con los muy abundantes (el m-*βhTERT*) y, **conforme aumenta la transcripción, mayor resulta la cantidad de mTERT que escapan al corte**⁸. Otra hipótesis interesante para la existencia de este AS *basal* es que la maquinaria de transcripción es incapaz de reducir la transcripción hasta un punto lo suficientemente bajo como para sintetizar la cantidad justa de telomerasa que se necesita, así que la selección natural favoreció que los transcritos fueran no funcionales (conservando los VNTR), y solamente una pequeña proporción de ellos pudieran dar lugar a la Telomerasa activa⁸. Para apoyar esta tesis, existen otros transcritos como *-ahTERT* que sí traducen a una proteína estable pero esta se encarga de inhibir la actividad telomerasa en aquellas células que sí la expresan⁸. De igual forma, existen transcritos con retención de intrones como INS3 o INS4 que pueden unirse al DNA telomérico pero no al RNA del TERC⁸. Estos se expresan ubicuamente y pueden ser parte de ese *ruido* encargado de regular la actividad telomerasa. Recordemos que la necesidad de afinar la justa y relativamente baja cantidad de telomerasa es vital para un tumor o célula madre: si hay muy poca los telómeros desaparecerán y el genoma se desestabilizará irreversiblemente desencadenando la muerte celular, mientras que si hay mucha los telómeros se elongarán hasta el punto de que otros mecanismos inhiban el crecimiento. Esto incita a pensar que las células han evolucionado y

adquirido mecanismos de regulación específicamente para transcritos poco abundantes, y que los tumores tienen que hacer más que simplemente aumentar la transcripción para activar la telomerasa.

REGULACIÓN GÉNICA

Hasta ahora se ha comentado cómo el AS cambiaba el fenotipo de expresión del gen hTERT, pero no cuáles son las posibles modificaciones y regulación en el gen en sí. Existen diversas mutaciones del promotor (**TERTpMut**), consistente en aproximadamente 260 bp²⁴, que están asociadas a la formación *de novo* de secuencias (tipo CCGGAA) consenso para factores de transcripción activadores de las familias ETS o TCF^{11,25}. Las dos más recurrentes, por orden de prevalencia, son las transversiones de A por G a -124 bp y -146 bp corriente arriba del ATG +1 del hTERT (Chr5: 1.295.228 G>A, 1.295.250 G>A), a las que se les llama C228T y C250T (nótese que el hTERT está en la cadena reversa por lo que la nomenclatura se mantiene con las bases complementarias). Desde que se descubrieron estas mutaciones se han identificado en múltiples tipos de cáncer; entre los que se encuentra el glioblastoma, cáncer de vejiga o de tiroides. Aunque no se ha demostrado causalidad, sí que es cierto que los tumores con **TERTpMut reclutan una mayor cantidad de GABPA (un TF de tipo ETS) y presentan marcas de metilación en las histonas como H3K4m2/3, vinculadas con la activación** de estas, mientras que los tumores TERTpWT presentaban H3K27me3, vinculado con el silenciamiento epigenético¹¹. Me resulta interesante la reflexión de que no se hayan visto dominios bivalentes en las histonas asociadas al hTERT, lo que quizás afianza ese concepto de que la telomerasa está pensada para no volver a activarse, salvo contadas excepciones. Todo esto concuerda con el hecho de que estos tumores mutantes expresan mayores niveles de hTERT mRNA y de actividad telomerasa, hasta el punto de que la simple mutación puntual provocada en células madre de la vejiga fue suficiente para llevar a cabo la transformación²⁶.

En cuanto a la metilación, los telómeros de mamíferos no pueden ser metilados al carecer, por definición, de las islas CpG que son sustrato de las metil transferasas⁵. Sin embargo, corriente arriba del hTERT, sí que nos encontramos una secuencia rica en estas bases [Fig. 2] denominada **THOR**. Estas islas CpG se suelen encontrar cerca de los promotores, con hasta un 70% de los genes cumpliendo esta regla¹¹, y suelen actuar interfiriendo con ciertos factores de transcripción. En este caso, la secuencia THOR tiene secuencias consenso con represores transcripcionales del tipo CTCF^{24,27}, entre otros, por lo que la hipótesis evidente es que **la metilación de dicho locus up-regularía la expresión del hTERT**. Aunque esa misma metilación

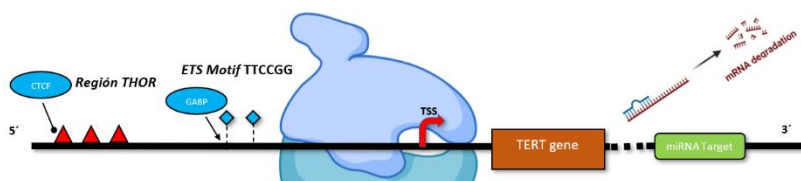


Fig. 3 | Diagrama simplificado de los mecanismos reguladores génicos del hTERT

Fuente: Elaboración propia

podría interferir con la unión de la RNA polimerasa II a la caja CCAAT [Fig. 2].

REGULACIÓN POR TELOMERE 3D-LOOPING

Es interesante hablar de un *sistema telomérico* por la estrecha relación existente entre los telómeros y la telomerasa. Y es que un último modelo de regulación epigenética del hTERT describe cómo la misma estructura secundaria de los telómeros es la que consigue bloquear la expresión génica. Para empezar se encuentra el efecto causado por las histonas. Los telómeros de longitud normal presentan un patrón típico de la heterocromatina, con hipermetilación en H3K9 y H4K20, hipoacetilación de H3 y H4, así como un exceso de **HP1**, por lo que todo parece indicar que en un estado fisiológico la región telomérica resulta inaccesible estéricamente a la telomerasa. A medida que estos se acortan con la edad y divisiones celulares, las regiones de unión a estos factores van inevitablemente desapareciendo, los telómeros se abren y adoptan una conformación más permisiva a la hibridación y elongación⁵. Por otro lado es de obligada mención el **Telomere Position Effect (TPE)**. Tal y como se mencionó al principio, el gen del dominio retrotranscriptasa de la telomerasa se ha conservado y retenido a una escasa megabase de los telómeros. Pues bien, mediante el uso de **BAC's** (*Bacteria Artificial Chromosome*) y fluorescencia, así como métodos de medición de longitud telomérica tipo TRAP se demostró que los telómeros de 15 kb son lo suficientemente largos como para crear un bucle, bloquear al TERT y entrar en un estado *cerrado* que impide su transcripción^{17,22}. Se demostró que a medida que los telómeros se acortan el gen hTERT entra en un estado transcripcionalmente más permisivo (de mayor expresión de mTERT total), lo que se correlaciona con la desaparición del loop [Fig 4] y el aumento de la distancia de separación entre el telómero y el hTERT.²² Lo más interesante del experimento de Kim, Wanil et al. es que se plantearon analizar la cantidad de mRNA del hTERT funcional (con primers para los exones 7 y 8) y la de mhTERT total (incluyendo todos los transcritos no funcionales, usando primers para los exones 15 y 16) entre dos poblaciones celulares; una de fibroblastos jóvenes de telómeros largos (15 kb), y otra de envejecidos (PD65) con los telómeros ya acortados (3 kb), pero ambos KO para el p21, simulando una mutación típica claramente cancerígena. Lo que descubrieron es que ambas poblaciones se comportaban de manera completamente distinta; mientras que en células jóvenes sin p21 la expresión del hTERT, en cualquiera de sus variantes, se quedaba inalterada con respecto al control WT, la envejecidas expresaban significativamente más mTERT totales. Esto es interesante porque en ninguno de los casos la ausencia de p21 afectó directamente a la efectividad del AS que excluye a los exones 7 y 8, o lo que es lo mismo; el mTERT completo y funcional no se expresó en mayor

proporción con respecto a los mRNA totales, lo que da fuerza a la hipótesis de regulación por saturación del *spliceosoma*. Eso sí, en ningún caso, incluso con presencia de mTERT completo, se observó actividad telomerasa. Lo que pone de manifiesto la importancia de diferentes mecanismos de regulación, como los miRNA, o el transcrito - α hTERT, así como otros todavía por descubrir [Fig 5].

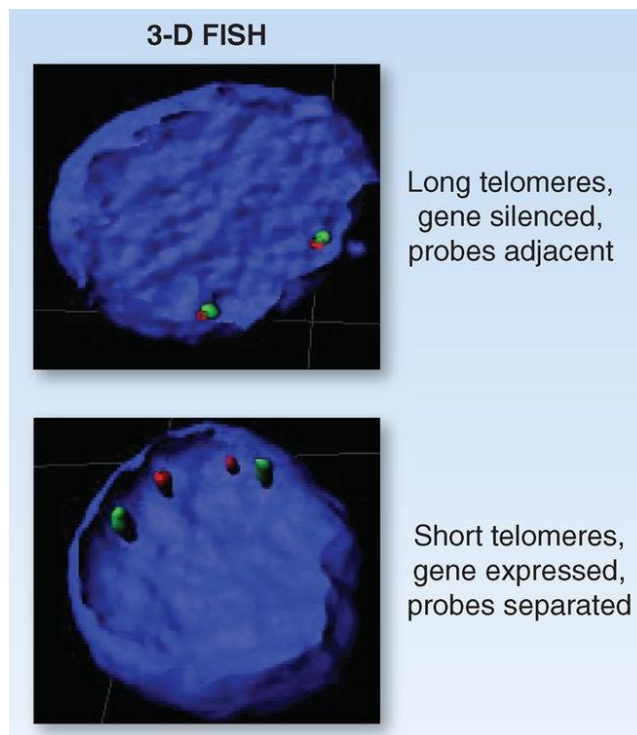


Fig. 4 | Efecto del TPE con fluorescencia 3D-Fish

Arriba | La sonda verde que se une a las secuencias repetidas teloméricas se encuentra adyacente a la sonda roja que localiza para el locus hTERT.

Abajo | A medida que los telómeros se acortan se deduce que el *loop* del cromosoma no es lo suficientemente largo como para permitir la interacción anterior, y los loci se encuentran separados. *3D-Fish: 3D Fluorescence in situ hybridization*. Fuente: Obtenida del trabajo de Shay, Jerry W. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0062>

EVOLUCIÓN DE LA TELOMERASA

Por todo lo expuesto hasta ahora se podría deducir cómo cáncer y vejez son verdaderamente dos caras de la misma moneda, dos extremos del mismo espectro. En cada ciclo celular el organismo se arriesga a obtener una mutación que, junto a unos telómeros cada vez más cortos, desemboque en cáncer. La evolución “creó” la telomerasa, paso que a su vez otorgó a nuestros ancestros celulares la capacidad de expandirse indefinidamente y formar colonias y tejidos más complejos; en definitiva dar lugar a la multicelularidad. Sin embargo el mantenimiento constitutivo de dicha actividad suponía una **presión selectiva** enorme en la que las colonias más productivas y replicativas, aquellas que no ponían fin a su proliferación, eran constantemente seleccionadas

positivamente. Es cierto que el cooperativismo de por sí resulta clave para la formación de un organismo multicelular, pero es probable que el propio ambiente, con su capacidad de carga y limitaciones favoreciera la aparición de los mecanismos de control de actividad telomerasa y pusiera fin a la *carta blanca* proliferativa. Es cuando estos mecanismos fallan que aparece el cáncer; esa versión *mejorada* de nosotros mismos que aprovechando los recursos compartidos del organismo alcanza, como diría Richard Dawkins²⁸, la estrategia más favorable del momento; desviar todos los nutrientes exclusivamente al crecimiento descontrolado e imponer su fenotipo a lo largo y ancho del organismo, siempre a costa del cooperativismo y del resto de células. Células cuya estrategia es menos eficiente a corto

sus telómeros enzimáticamente, aunque la fina y regulada actividad telomerasa resultaría insuficiente para prevenir la senescencia durante la expansión clonal. ¿Cómo recuperan entonces sus telómeros? Recientemente se ha visto⁹ que tras la sinapsis inmunológica entre una APC (*antigen presenting cell*) y un CD4+ los telómeros de la APC se acortan en la misma magnitud que los del CD4+ se alargan. Se ha demostrado que el APC dismantela el complejo de shelterina con un mecanismo aún desconocido para que a continuación una proteína tipo **TZAP** corte un fragmento telomérico, lo encapsule en una vesícula y se lo transmita al CD4+, que lo recombina homológamente, es decir, hace uso de ALT. Esto da pie a pensar en los telómeros como una moneda de cambio celular en la que el organismo *invierte* en la proliferación y conservación de algunas células a costa de la supervivencia de otras.

PLEIOTROPISMO NEGATIVO

La Telomerasa se constituye definitivamente como un claro ejemplo de *pleiotropía antagonista*, ya que esta es detectada en los precoces estadios de la vida para hacerla compatible con el desarrollo embrionario, pero cuya aparición es inmediatamente silenciada en tejidos específicos para evitar la aparición de cáncer. A medida que ocurren más y más divisiones y los telómeros se acortan, el hTERT se hace permisivo y las probabilidades de padecer un tumor incrementan. La razón de ser de este pleiotropismo^{31,32} puede deberse a que los efectos más deletéreos de la activación post embrionaria de la telomerasa (eso es, la aparición de tumores) ocurren en un 70% en el segmento de la población de más de 65 años⁴, ya abandonada la etapa reproductiva del individuo y, por tanto, sujeta a una presión evolutiva significativamente menor⁷. Lo que está claro es que la *decisión* de la célula de transformarse es multifactorial y compleja. En un estudio⁴ se usaron células *knock-out* para importantes genes *checkpoint* del ciclo celular como p53, RB1 o p21 lo que evidentemente causó un aumento en la división celular. A medida que se acortaban los telómeros, las señales de daño genético aumentaron y la célula entró en un estado de crisis en el que la muerte celular programada se ve contrarrestada por la súbita *up-regulación* de la telomerasa, dando lugar a un frenesí replicativo consistente en el equilibrio entre unos cromosomas inestables y unos telómeros cortos y propensos a mutaciones (lo que empeora la regulación del ciclo). Equilibrio que se mantiene gracias a la actividad telomerasa.

CONCLUSIÓN

El envejecimiento y el cáncer parecen ser dos caras de la misma moneda. Lejos de ser una mala noticia esto significa que entendiendo el mecanismo subyacente de uno podemos entender cómo solucionar el contiguo. Y es que tras todo lo

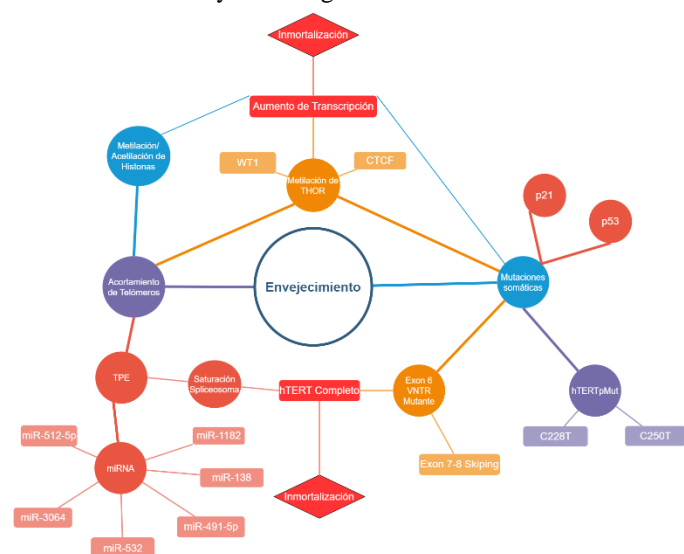


Fig. 5 Diagrama Resumen de todos los mecanismos de regulación.
Fuente: Elaboración propia.

plazo pero resulta ser la más estable evolutivamente. Este fenotipo *egoísta* dura relativamente poco, ya que en mayor o menor medida el crecimiento del tumor, así como su supervivencia, depende de la correcta homeostasia e integridad del organismo, por lo que o bien es suprimido del *ecosistema* o bien acaba completamente con él. *Este tira y afloja* evolutivo es probable que ocurriera a menor escala en la adquisición de los mecanismos regulatorios del ciclo celular y constituye una de las bases de la teoría del envejecimiento. Dando fuerza a esta hipótesis nos encontramos que hasta un 90% de los tumores presentan mutaciones que provocan un fenotipo de telomerasa hiperactiva, mientras el 10% restante usan otros métodos como la vía alternativa²⁹ (**ALT Pathway**) para restaurar sus telómeros, denominador común en los cánceres³⁰. Incluso algunos tumores que carecen genéticamente de telomerasa tienden a remitir esporádicamente¹⁰.

Eso sí, no solo los cánceres deben mantener sus telómeros en un organismo adulto. Las células T CD4+ también extienden

mostrado uno podría pensar que ambos conceptos son antagónicos, que cuanto más largos los telómeros mayor esperanza de vida y menor riesgo de cáncer. Esto, no es cierto. Estudios recientes han comprobado que las personas con mayor longitud telomérica tienen mayor riesgo de cáncer²⁰. Esta paradoja resulta sorprendente, pero la explicación más probable resulta convincente. Pongamos dos individuos de la misma especie con la misma capacidad reguladora del ciclo celular, pero uno de ellos con mayor longitud telomérica debido a un **TBD** (*Telomere Biology Disorder*) con anticipación génica. Las células de este individuo efectivamente podrán dividirse más veces evitando la senescencia, pero eso significa adquirir de media un mayor número de mutaciones que, a medida que los telómeros se acorten y el hTERT se libere por TPE, provocarán que esa crisis celular concluya en transformación maligna. El de los telómeros cortos deja menos oportunidad de mutaciones y, además, la telomerasa tiene *menos tiempo* para equilibrar los telómeros, su corta longitud hace que sea más sensible a la muerte celular. A mayor escala, a nivel de individuo, uno pensaría que las especies de mayor tamaño sufren más comúnmente de cáncer, por pura probabilidad (más número de células, más probabilidad de que al menos una de ellas se transforme). De nuevo, no resulta así. Especies como los roedores suelen vivir 2 o 3 años, y pesan a penas 25 gramos. Y sin embargo, su incidencia de cáncer es prácticamente igual que la nuestra. Suponiendo una relación lineal *número de células:probabilidad de cáncer* eso significaría que nosotros somos 100.000 veces más *resistentes* al cáncer que los ratones. En el otro extremo, grandes mamíferos como los elefantes o algunas especies de cetáceos tal que *Balaena mysticetus* viven casi 200 años y contienen 1.000 veces más células que el humano medio y, milagrosamente, que sufran cáncer es algo inaudito, con una incidencia marginal³². Esta última paradoja; que las especies más grandes sufran menos cáncer que las pequeñas, se denomina **paradoja de Peto**, y es probablemente un ejemplo magnífico de presión selectiva ejerciendo su trabajo. Las especies más pequeñas tienen menos probabilidad de que la regulación de la telomerasa se desvirtúe y, por tanto, la adquisición de mecanismos de regulación específicos no fue tan necesario. De hecho, y correspondiéndose con lo dicho anteriormente, los telómeros de los roedores son inusualmente largos (inclinando la balanza evolutiva hacia la capacidad proliferativa al no ser el cáncer un detrimento tan agresivo), y la localización del gen TERT no se ha conservado junto a los telómeros, indicando que carecen de la regulación por 3D-looping y TPE. Aunque no está demostrado, algunos investigadores^{10,33,34} creen que la alta esperanza de vida sin aparición de cáncer de unos animales tan grandes como los presentados puede tener como causas, no solo nuevos y diferentes mecanismos de regulación *ad hoc*, sino una mayor expresión (con duplicación de genes) y eficiencia de genes de reparación de DNA.

En resumen, y fijándonos en los cetáceos, parece que la clave para una mayor esperanza de vida en conjunción con una baja incidencia de cáncer no reside tanto en la longitud *per se* de los telómeros, sino que es la eficacia de los mecanismos de regulación de dichos telómeros lo que parece ocultar la verdadera *f fuente de la eterna juventud*. Los grandes y longevos mamíferos nos demuestran con sus cortos telómeros que juventud y resistencia al cáncer no son inmiscibles. Ahora bien, sabiendo esto queda una pregunta sin resolver; ¿por qué entonces la prevalencia del cáncer en nuestra especie aumenta de manera imparable? ¿Son nuestros mecanismos de protección y reparación insuficientes? La respuesta más lógica es que así es. Cada especie tiene una esperanza de vida. Los ratones no desarrollaron una regulación rica y compleja como los cetáceos porque son pequeños y viven poco (o esa idea es la que resulta intuitiva, no olvidar que correlación no implica causalidad). Pues bien, el *tira y afloja* evolutivo del cáncer en nuestra especie también hizo lo mismo; seleccionó aquellas estrategias que funcionaban, que **optimizaban la supervivencia y reproducción hasta el fin de nuestra etapa reproductiva**. Históricamente el ser humano ha terminado su vida antes de los 40 a manos de infecciones, hambrunas y escasez. Ese es nuestro ritmo evolutivo. Ahora, y en menos de 150 años, hemos incrementado ese lapso de existencia hasta los 75 años (85 en algunos países desarrollados) gracias a la llegada de la civilización, los antibióticos, vacunas y sanidad. Nuestros telómeros se acortan, pero el tiempo necesario para que el acervo genético se actualice para estabilizar ese nuevo límite no ha sido suficiente. El incremento de nuestra esperanza de vida nos ha sacado del equilibrio que teníamos con la evolución, y ya se conoce qué significa eso para los individuos que desgraciadamente no estamos adaptados, y cuál es el modo con el que la selección natural actúa en estos casos^{28,32,35}.

La civilización no causó el cáncer, pero lo liberó y reveló³⁵
Siddhartha Mukherjee en *El Emperador de todos los Males*

ANEXO

Los materiales gráficos usados, así como elementos y archivos de programas como SnapGene o PyMol pueden descargarse desde:
[Recursos y materiales Telomerasa](#)

REFERENCIAS

1. A full explanation about the Telomerase and the end replication problem - YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=ohm-avnDYcM>.
2. Watson, J. D. Origin of Concatemeric T7DNA. *Nature New Biology* 1972 239:94 **239**, 197–201 (1972).
3. Muller, H. J. The remaking of chromosomes. *Collecting Net* 182–195 (1938).

4. Shay, J. W. Role of telomeres and telomerase in aging and cancer. *Cancer Discov* **6**, 584–593 (2016).
5. Blasco, M. A. The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nature Reviews Genetics* **2007** *8*:4 **8**, 299–309 (2007).
6. Cawthon, R. M. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res* **30**, e47 (2002).
7. Shay, J. W. & Wright, W. E. Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nature Reviews Genetics* **2019** *20*:5 **20**, 299–309 (2019).
8. Wong, M. S., Wright, W. E. & Shay, J. W. Alternative splicing regulation of telomerase: A new paradigm? *Trends in Genetics* vol. 30 430–438 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.tig.2014.07.006> (2014).
9. Carey, A., Niedernhofer, L. & Camell, C. Telomeres are a life-extending gift. *Nat Cell Biol* **1–2** (2022) doi:10.1038/s41556-022-01004-9.
10. Shay, J. W. Telomeres and aging. *Curr Opin Cell Biol* **52**, 1–7 (2018).
11. Leão, R. *et al.* Mechanisms of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) regulation: clinical impacts in cancer. *Journal of Biomedical Science* **2018** *25*:1 **25**, 1–12 (2018).
12. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* **144**, 646–674 (2011).
13. Bodnar, A. G. *et al.* Extension of Life-Span by Introduction of Telomerase into Normal Human Cells. *Science* (1979) **279**, 349–352 (1998).
14. Lai, T. P., Wright, W. E. & Shay, J. W. Comparison of telomere length measurement methods. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **373**, (2018).
15. Wong, M. S., Shay, J. W. & Wright, W. E. Regulation of human telomerase splicing by RNA:RNA pairing. *Nat Commun* **5**, (2014).
16. Wong, M. S. *et al.* Regulation of Telomerase Alternative Splicing: A Target for Chemotherapy. *Cell Rep* **3**, 1028–1035 (2013).
17. Robin, J. D. *et al.* Telomere position effect: regulation of gene expression with progressive telomere shortening over long distances. *Genes Dev* **28**, 2464 (2014).
18. Ulaner, G. A., Hu, J.-F., Vu, T. H., Giudice, L. C. & Hoffman, A. R. TISSUE-SPECIFIC ALTERNATE SPLICING OF HUMAN TELOMERASE REVERSE TRANSCRIPTASE (HTERT) INFLUENCES TELOMERE LENGTHS DURING HUMAN DEVELOPMENT. (2001) doi:10.1002/1097-0215.
19. Ramlee, M. K., Wang, J., Toh, W. X. & Li, S. Transcription Regulation of the Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) Gene. *Genes* **2016**, Vol. 7, Page 50 **7**, 50 (2016).
20. Yuan, X., Larsson, C. & Xu, D. Mechanisms underlying the activation of TERT transcription and telomerase activity in human cancer: old actors and new players. *Oncogene* **2019** *38*:34 **38**, 6172–6183 (2019).
21. Kim, W. *et al.* Regulation of the Human Telomerase Gene TERT by Telomere Position Effect—Over Long Distances (TPE-OLD): Implications for Aging and Cancer. *PLoS Biol* **14**, e2000016 (2016).
22. Kim, W. *et al.* Regulation of the Human Telomerase Gene TERT by Telomere Position Effect—Over Long Distances (TPE-OLD): Implications for Aging and Cancer. *PLoS Biol* **14**, e2000016 (2016).
23. Cech, T. R. & Steitz, J. A. The Noncoding RNA Revolution—Trashing Old Rules to Forge New Ones. *Cell* **157**, 77–94 (2014).
24. Cunningham, F. *et al.* Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res* **50**, D988–D995 (2022).
25. Sharrocks, A. D. The ETS-domain transcription factor family. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **2001** *2*:11 **2**, 827–837 (2001).
26. Li, C. *et al.* The C228T mutation of TERT promoter frequently occurs in bladder cancer stem cells and contributes to tumorigenesis of bladder cancer. *Oncotarget* **6**, 19542–19551 (2015).
27. Telomerase Database. <http://telomerase.asu.edu/>.
28. Dawkins, R. *The Selfish Gene*. (Oxford Press, 1976).
29. Zhang, J. M. & Zou, L. Alternative lengthening of telomeres: from molecular mechanisms to therapeutic outlooks. *Cell & Bioscience* **2020** *10*:1 **10**, 1–9 (2020).
30. Keren, H., Lev-Maor, G. & Ast, G. Alternative splicing and evolution: diversification, exon definition and function. *Nature Reviews Genetics* **2010** *11*:5 **11**, 345–355 (2010).
31. Williams, G. C. Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence. *Science of Aging Knowledge Environment* **2001**, (2001).
32. Partridge, L. Evolutionary theories of ageing applied to long-lived organisms. *Exp Gerontol* **36**, 641–650 (2001).
33. Holohan, B., Wright, W. E. & Shay, J. W. Cell biology of disease: Telomeropathies: An emerging spectrum disorder. *J Cell Biol* **205**, 289 (2014).
34. Revy, P., Kannengiesser, C. & Bertuch, A. A. Genetics of human telomere biology disorders. *Nature Reviews Genetics* **2022** *1–23* (2022) doi:10.1038/s41576-022-00527-z.
35. Mukherjee, S. *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer*. (2010).
36. Dreos, R., Ambrosini, G., Périer, R. C. & Bucher, P. EPD and EPDnew, high-quality promoter resources in the next-generation sequencing era. *Nucleic Acids Res* **41**, (2013).