

## Artículo de revisión

# \*Telómeros y Telomerasa: Marcadores Biológico-Genómicos de la Vitalidad-Actividad Celular, de la Longevidad-Envejecimiento y del Proceso Salud-Enfermedad

\*\*Marcus Zulian Teixeira

### Resumen

El proceso de envejecimiento se produce por la disminución de las funciones fisiológicas y de la capacidad de adaptación del organismo, siendo influenciado por la genética y el estilo de vida. Actualmente, con los avances de la genética, el envejecimiento biológico se puede calcular por la longitud de los telómeros ('telomere length'). Los telómeros son regiones en los extremos de los cromosomas que juegan un papel en el mantenimiento y la integridad del ADN. Con el envejecimiento biológico, se produce el acortamiento de los telómeros, causando la senescencia celular. Numerosos estudios evidencian que telómeros más cortos están asociados a enfermedades crónicas, a vicios y a intoxicaciones. Por otro lado, hábitos de vida saludables propician el aumento de la longitud de los telómeros y el equilibrio de las diversas funciones celulares, previniendo enfermedades. Por lo tanto, los telómeros funcionan como un biomarcador de la vitalidad del organismo.

#### **PALABRAS CLAVE:**

Telómeros, Telomerasa, Biomarcador, Envejecimiento, Senescencia, Enfermedades crónicas.

### Abstract

*The aging process occurs due to the decline of physiological functions and the ability of the organism to adapt, being influenced by genetics and lifestyle. Currently, with advances in genetics, biological aging can be calculated by the telomere length ('telomere length'). Telomeres are regions at the ends of chromosomes that play a role in the maintenance and integrity of DNA. With biological aging, telomere shortening occurs, causing cellular senescence. Numerous studies show that shorter telomeres are associated with chronic diseases, addictions and intoxications. On the other hand, healthy living habits promote the increase of telomere length and the balance of the different cellular functions, preventing diseases. Thus, telomeres function as a biomarker of the vitality of the organism.*

#### **KEYWORDS:**

Telomeres, Telomerase, Biomarker, Aging, Senescence, Chronic Diseases.

\*Publicado originalmente en el sitio "Homeopatía: Ciencia, Filosofía y Arte de Curar". Dirección electrónica: <http://www.homeozulian.med.br>  
Traducción del inglés al español: Jesús Navarro Hernández.

\*\*Médico homeópata. Doctor y postdoctor en Medicina por la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo (FMUSP, Brasil). Coordinador de la materia optativa "Fundamentos de Homeopatía" de la FMUSP. Coordinador de lo Departamento Científico de Homeopatía de la Asociación de Medicina de Sao Paulo (APM).

El proceso irreversible de envejecimiento está marcado por una disminución de las funciones fisiológicas y la capacidad de adaptación del cuerpo, siendo fuertemente influenciado por la genética, así como por factores ambientales y estilo de vida. Actualmente, el proceso de envejecimiento se divide en dos componentes principales, edad cronológica y edad biológica, que pueden diferir para el mismo individuo. El envejecimiento biológico puede ser calculado por la longitud de los telómeros (TL o 'telomere length') y por los niveles de metilación del ADN (epigenética)<sup>1-4</sup>.

Los telómeros son regiones no codificantes del genoma, ubicadas en los extremos de los cromosomas (capas protectoras de los cromosomas), que consisten en largas series de secuencias cortas y repetidas formadas por bases nitrogenadas 5'-TTA-GGG-3' y por proteínas asociadas, que desempeñan un papel importante en el mantenimiento y la integridad del ADN. El acortamiento de los telómeros puede comprometer el potencial replicativo de las células, contribuyendo a que ocurra el proceso natural de senescencia celular. Para contrarrestar este proceso, la enzima telomerasa promueve el mantenimiento de la longitud de los telómeros al sintetizar las secuencias repetitivas del ADN telomérico.

Durante la división o duplicación celular, las células son incapaces de replicar aproximadamente 50 pares de bases nitrogenadas de los extremos de los cromosomas, ya que la ADN polimerasa convencional no puede reproducir el extremo 3' de la molécula lineal ("problema de la replicación final"). Esto conduce al acortamiento progresivo del cromosoma a lo largo de las divisiones de una línea celular, resultando en la pérdida de la capacidad replicativa y en la inducción de la senescencia celular. Este mecanismo es la principal causa de envejecimiento y de enfermedades crónicas relacionadas con la edad<sup>5-7</sup>.

Para evitar ese acortamiento progresivo de los telómeros que ocurre a cada división celular y la consecuente pérdida de la información genética, periódicamente, los segmentos de ADN perdidos se recuperan, gracias a un complejo enzimático ribonucleoprotéico llamado telomerasa. Este complejo posee un pequeño componente de ARN que constituye un molde para la síntesis de las secuencias repetitivas que compone el telómero. En la recuperación del ADN perdido, las bases nucleotídicas se agregan individualmente y en la secuencia correcta, y la telomerasa progresa discontinuas, es decir, el molde de ARN se coloca sobre el ADN iniciador, varios nucleótidos se agregan al mismo y, después, la enzima se traslada para comenzar el proceso de nuevo<sup>7-9</sup>.

En 2009, Elizabeth Blackburn, Carol Greider y Jack Szostak recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por descubrir el papel protector de los telómeros y de la enzima telomerasa en los cromosomas<sup>10-12</sup>. Estos descubrimientos, extremadamente significativos, allanaron el camino para que los investigadores exploraran aún más el papel del acortamiento de los telómeros en el envejecimiento y en las enfermedades crónicas, en general.

Numerosos estudios evidencian que los telómeros más cortos están asociados con una serie de enfermedades crónicas tales como disceratosis congénita, anemia aplásica, fibrosis pulmonar idiopática y cirrosis hepática<sup>13</sup>; enfermedades cardiovasculares<sup>15</sup>; diabetes *mellitus* tipo 2<sup>16-18</sup>; aterosclerosis<sup>19</sup>; hipertensión<sup>20</sup>; accidente cerebrovascular<sup>21</sup>; enfermedades autoinmunes: lupus sistémico eritematoso<sup>22</sup> y artritis reumatoide<sup>23</sup>; enfermedades psiquiátricas<sup>24</sup>; y demencias<sup>25,26</sup>, entre otras enfermedades relacionadas con la edad<sup>27</sup>.

En el cáncer, el tamaño de los telómeros tiene un doble papel: el acortamiento de los telómeros puede conducir a la inducción de la inestabilidad cromosómica y al inicio de la formación de tumores (lesión pre-cancerosa); sin embargo, los tumores iniciados necesitan reactivar la telomerasa para estabilizar cromosomas y obtener capacidad de crecimiento inmortal<sup>28, 29</sup>.

El mismo acortamiento de los telómeros se observa en otros trastornos crónicos de salud, vicios e intoxicaciones, tales como: obesidad (alto IMC)<sup>30</sup>; procesos inflamatorios y oxidativos<sup>31</sup>; tabaquismo<sup>32</sup>; alcoholismo<sup>33</sup>; dependencia de droga<sup>34</sup>; exposición a la contaminación y a las partículas minerales<sup>35-37</sup>, entre otras.

En niños sobrevivientes de cáncer, estudios recientes evidencian la disminución del tamaño de los telómeros asociada a trastornos crónicos de salud, como consecuencia del tratamiento recibido (radioterapia y quimioterapia)<sup>38</sup>; otros tratamientos y/o medicamentos han demostrado el mismo efecto de acortamiento de los telómeros (inmunosupresores, inhibidores de las bombas de protones e insulina, entre otros)<sup>39-41</sup>.

Además, trastornos psicoemocionales experimentados a lo largo de la vida (exposiciones sociales/traumáticas), tales como estrés crónico y adversidades en la infancia (como abuso, violencia, racismo, *bulling*, bajo nivel socioeconómico, depresión materna, perturbación familiar e institucionalización), entre otros, también causan disminución del tamaño de los telómeros<sup>42-49</sup>.

Además del envejecimiento natural y cronológico, el acortamiento de los telómeros puede estar influenciado por la actividad física, índice de masa corporal (IMC), terapia de reposición hormonal, tabaquismo, inflamación crónica, estrés oxidativo, antioxidantes dietéticos y vitaminas. Estudios previos han demostrado que los individuos que siguen un estilo de vida saludable tienen telómeros más largos<sup>50</sup>.

La telomerasa está activa en las primeras etapas del desarrollo humano (células embrionarias pluripotentes) y, durante toda la vida, en células madre sanguíneas, germinales y de tejidos adultos en renovación continua, como, por ejemplo, en el tejido endometrial<sup>51</sup>. En el período neonatal, la actividad de la enzima es reducida o nula, quedando ausente en la mayoría de los tejidos somáticos del organismo. Como consecuencia de ello, gradualmente, a cada división celular los terminales teloméricos de estas células se acortan, llegando a un límite mínimo de tamaño que posibilite la división celular<sup>52</sup>.

Por otro lado, el 90% de las células somáticas cancerígenas, que alcanzan la inmortalidad celular, presentan alta expresividad de la telomerasa (telómeros largos). En estas células tumorales, la reactivación del gen silenciado de la telomerasa ha sido uno de los mecanismos utilizados para burlar el sistema natural de senescencia celular y apoptosis,

permitiendo que estas células continúen promoviendo el alargamiento de los telómeros y se repliquen de manera descontrolada e ininterrumpida<sup>53,54</sup>.

Actuando como biomarcador de la vitalidad y de la actividad celular, de la longevidad y del envejecimiento, la medición de la longitud de los telómeros de ADN de leucocitos extraídos de sangre periférica<sup>55</sup> proporciona parámetros clínicos y dinámicos de la salud y el bienestar, pudiendo ser utilizados como método diagnóstico y pronóstico del proceso salud-enfermedad<sup>56</sup>, pero también para medir la eficacia y la efectividad de las diversas terapias empleadas, tales como la Homeopatía<sup>57</sup>, la acupuntura<sup>58</sup> y la meditación<sup>59</sup>.

El conocimiento actual sobre los telómeros y la telomerasa reitera la importancia que debe dedicarse al estilo de vida saludable y a las medidas promotoras de la salud, tales como: actividad física regular, dieta equilibrada (suplementación con sustancias antioxidantes), control del peso corporal, actividades espirituales y contemplativas, prácticas integrativas y complementarias en salud (Homeopatía, acupuntura, meditación, etcétera), entre otras, que propician el aumento de la longitud de los telómeros y el equilibrio de las diversas funciones celulares, previniendo enfermedades y otros trastornos somáticos y psíquicos.

## REFERENCIAS

1. Műezzinler A, Zaineddin AK, Brenner H. A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults. *Ageing Res Rev.* 2013; 12(2): 509-19.
2. Zhang WG, Zhu SY, Bai XJ, et al. Select aging biomarkers based on telomere length and chronological age to build a biological age equation. *Age (Dordr).* 2014; 36: 9639.
3. Field AE, Robertson NA, Wang T, Havas A, Ideker T, Adams PD. DNA Methylation Clocks in Aging: Categories, Causes, and Consequences. *Mol Cell.* 2018; 71(6): 882-95.
4. Gutman D, Rivkin E, Fadida A, et al. Exceptionally Long-Lived Individuals (ELLI) Demonstrate Slower Aging Rate Calculated by DNA Methylation Clocks as Possible Modulators for Healthy Longevity. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(2).
5. Pfeiffer V, Lingner J. Replication of telomeres and the regulation of telomerase. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013; 5: a010405.
6. Maestroni L, Matmati S, Coulon S. Solving the Telomere Replication Problem. *Genes (Basel).* 2017; 8(2).
7. Saretzki G. Telomeres, Telomerase and Ageing. *Subcell Biochem.* 2018; 90: 221-308.
8. Cong YS, Wright WE, Shay JW. Human telomerase and its regulation. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002; 66: 407-425.

9. Nicholls C, Li H, Wang JQ, Liu JP. Molecular regulation of telomerase activity in aging. *Protein Cell*. 2011; 2(9): 726-38.
10. Blackburn E, Greider C, Yonath A, Ostrom E. 2009 Nobels: break or breakthrough for women? Interview by Jeffrey Mervis and Kate Travis. *Science*. 2009; 326(5953): 656-8.
11. Blackburn EH. Telomeres and telomerase: the means to the end (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*. 2010; 49(41): 7405-21.
12. Blackburn E, Tucker E. Q&A: End-game winner. *Nature*. 2015; 526(7574): S56-7.
13. Martínez P, Blasco MA. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J Cell Biol*. 2017; 216(4): 875-87.
14. Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, Butterworth AS, Thompson A, Willeit P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta analysis. *BMJ*. 2014; 349: g4227.
15. Zhan Y, Hägg S. Telomere length and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Cardiol*. 2019; 34(3): 270-4.
16. Willeit P, Raschenberger J, Heydon EE, et al. Leucocyte telomere length and risk of type 2 diabetes mellitus: New prospective cohort study and literature based meta analysis. *PLoS One*. 2014; 9: e112483.
17. Wang J, Dong X, Cao L, et al. Association between telomere length and diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Int Med Res*. 2016 ; 44(6): 1156-73.
18. Tamura Y, Takubo K, Aida J, Araki A, Ito H. Telomere attrition and diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int*. 2016; 16 Suppl 1: 66-74.
19. Aviv A, Kark JD, Susser E. Telomeres, atherosclerosis, and human longevity: A causal hypothesis. *Epidemiology*. 2015; 26: 295 299.
20. Tellechea ML, Pirola CJ. The impact of hypertension on leukocyte telomere length: a systematic review and meta-analysis of human studies. *J Hum Hypertens*. 2017 ; 31(2): 99-105.
21. Jin X, Pan B, Dang X, Wu H, Xu D. Relationship between short telomere length and stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(39): e12489.
22. Lee YH, Jung JH, Seo YH, et al. Association between shortened telomere length and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus*. 2017 Mar;26(3):282-288.
23. Lee YH, Bae SC. Association between shortened telomere length and rheumatoid arthritis : A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2018; 77(2): 160-7.
24. Muneer A, Minhas FA. Telomere Biology in Mood Disorders: An Updated, Comprehensive Review of the Literature. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019; 17(3): 343-363.
25. Kuźma E, Hannon E, Zhou A, et al. Which Risk Factors Causally Influence Dementia? A Systematic Review of Mendelian Randomization Studies. *J Alzheimers Dis*. 2018; 64(1): 181-93.
26. Fani L, Hilal S, Sedaghat S, et al. Telomere Length and the Risk of Alzheimer's Disease: The Rotterdam Study. *J Alzheimers Dis*. 2020; 73(2): 707-14.
27. Herrmann M, Pusceddu I, März W, Herrmann W. Telomere biology and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2018; 56(8): 1210-22.
28. Raynaud CM, Sabatier L, Philipot O, Olausson KA, Soria JC. Telomere length, telomeric proteins and genomic instability during the multistep carcinogenic process. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008; 66(2): 99-117.
29. Meena J, Rudolph KL, Günes C. Telomere Dysfunction, Chromosomal Instability and Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2015; 200: 61-79.
30. Müezziner A, Mons U, Dieffenbach AK, et al. Body mass index and leukocyte telomere length dynamics among older adults: Results from the ESTHER cohort. *Exp Gerontol*. 2016; 74:1-8.
31. Zhang J, Rane G, Dai X, et al. Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation. *Ageing Res Rev*. 2016; 25: 55 69.

32. Múezzinler A, Mons U, Dieffenbach AK, et al. Smoking habits and leukocyte telomere length dynamics among older adults: Results from the ESTHER cohort. *Exp Gerontol.* 2015; 70: 18-25.
33. Martins de Carvalho L, Wiers CE, Manza P, et al. Effect of alcohol use disorder on cellular aging. *Psychopharmacology (Berl).* 2019; 236(11): 3245-55.
34. Tannous J, Mwangi B, Hasan KM, et al. Measures of possible allostatic load in comorbid cocaine and alcohol use disorder: Brain white matter integrity, telomere length, and anti-saccade performance. *PLoS One.* 2019; 14(1): e0199729.
35. Hoxha M, Dioni L, Bonzini M, et al. Association between leukocyte telomere shortening and exposure to traffic pollution: a cross-sectional study on traffic officers and indoor office workers. *Environ Health.* 2009; 8:41.
36. McCracken J, Baccarelli A, Hoxha M, et al. Annual ambient black carbon associated with shorter telomeres in elderly men: Veterans Affairs Normative Aging Study. *Environ Health Perspect.* 2010; 118(11): 1564-70.
37. Sanei B, Zavar Reza J, Momtaz M, Azimi M, Zare Sakhvidi MJ. Occupational exposure to particulate matters and telomere length. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018; 25(36): 36298-305.
38. Song N, Li Z, Qin N, Howell CR, et al. Shortened Leukocyte Telomere Length Associates with an Increased Prevalence of Chronic Health Conditions among Survivors of Childhood Cancer: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort. *Clin Cancer Res.* 2020; pii: clincanres.2503.2019. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2503. [Epub ahead of print].
39. Welzl K, Kern G, Mayer G, et al. Effect of different immunosuppressive drugs on immune cells from young and old healthy persons. *Gerontology.* 2014; 60(3): 229-38.
40. Yepuri G, Sukhovshin R, Nazari-Shafti TZ, Petrascheck M, Ghebre YT, Cooke JP. Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence. *Circ Res.* 2016; 118(12): e36-42.
41. Zeng JB, Liu HB, Ping F, Li W, Li YX. Insulin treatment affects leukocyte telomere length in patients with type 2 diabetes: 6-year longitudinal study. *J Diabetes Complications.* 2019; 33(5): 363-7.
42. Shalev I, Entringer S, Wadhwa PD, et al. Stress and telomere biology: a lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38(9): 1835-42.
43. Humphreys KL, Esteves K, Zeanah CH, Fox NA, Nelson CA 3rd, Drury SS. Accelerated telomere shortening: Tracking the lasting impact of early institutional care at the cellular level. *Psychiatry Res.* 2016; 246: 95-100.
44. Puterman E, Gemmill A, Karasek D, et al. Lifespan adversity and later adulthood telomere length in the nationally representative US Health and Retirement Study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113(42): E6335-E6342.
45. Coimbra BM, Carvalho CM, Moretti PN, Mello MF, Belangero SI. Stress-related telomere length in children: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 2017; 92: 47-54.

46. Epel ES, Prather AA. Stress, Telomeres, and Psychopathology: Toward a Deeper Understanding of a Triad of Early Aging. *Annu Rev Clin Psychol.* 2018; 14: 371-97.
47. Ridout KK, Levandowski M, et al. Early life adversity and telomere length: a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):858-871.
48. Mayer SE, Prather AA, Puterman E, et al. Cumulative lifetime stress exposure and leukocyte telomere length attrition: The unique role of stressor duration and exposure timing. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 104: 210-18.
49. Chae DH, Wang Y, Martz CD, et al. Racial discrimination and telomere shortening among African Americans: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Health Psychol.* 2020 Jan 13. doi:10.1037/hea0000832.
50. Parks CG, DeRoo LA, Miller DB, McCanlies EC, Cawthon RM, Sandler DP. Employment and work schedule are related to telomere length in women. *Occup Environ Med.* 2011; 68: 582-589.
51. Draxler RC, Oh C, Kalmbach K, et al. Peripheral blood telomere content is greater in patients with endometriosis than in controls. *Reprod Sci.* 2014; 21(12): 1465-71.
52. Giardini MA, Segatto M, da Silva MS, Nunes VS, Cano MI. Telomere and telomerase biology. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014; 125: 1-40.
53. Maciejowski J, Lange T. Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017; 18(3): 175.
54. Shay JW, Wright WE. Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nat Rev Genet.* 2019 ; 20(5): 299-309.
55. Lai TP, Wright WE, Shay JW. Comparison of telomere length measurement methods. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018 Mar 5;373(1741).
56. Fasching CL. Telomere length measurement as a clinical biomarker of aging and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018; 55(7): 443-65.
57. Frenkel M, Mishra BM, Sen S, et al. Cytotoxic effects of ultra-diluted remedies on breast cancer cells. *Int J Oncol.* 2010; 36(2): 395-403.
58. Bae K, Kim E, Choi JJ, Kim MK, Yoo HS. The effectiveness of anticancer traditional Korean medicine treatment on the survival in patients with lung, breast, gastric, colorectal, hepatic, uterine, or ovarian cancer: A prospective cohort study protocol. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(41): e12444.
59. Schutte NS, Malouff JM, Keng SL. Meditation and telomere length: a meta-analysis. *Psychol Health.* 2020; 5:1-15.