

Los telómeros y la patología de la piel

Fabio Salamanca-Gómez*

Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Hace solo unos pocos años, los telómeros eran apenas una curiosidad de los especialistas que dedican su interés científico al conocimiento de los cromosomas.

Los citogenetistas sabían que los telómeros, las porciones localizadas en los extremos de cada uno de los brazos de los cromosomas, le confieren estabilidad a estos organelos y le permiten a la célula un patrón de comportamiento regular durante el ciclo celular.

Se conocía, así mismo, que los daños en esta estructura terminal ocasionados por agentes que alteran la estructura cromosómica, conocidos en forma general como agentes mutagénicos y clastogénicos, de muy diversa naturaleza física —como las radiaciones—, química —como numerosos agentes terapéuticos— o biológica —como los virus—, pueden producir importantes alteraciones en la estructura cromosómica: translocaciones, deleciones, inversiones o presencia de cromosomas en anillo.

En este último caso, al perderse las porciones teloméricas responsables de la estabilidad cromosómica, por daños ocasionados en el brazo corto y en el brazo largo del cromosoma, los extremos “pegajosos” tienden a unirse entre sí y se da origen a una estructura circular conocida como anillo cromosómico.

Pacientes con uno de tales cromosomas tienen síndromes caracterizados desde el punto de vista fenotípico, por graves malformaciones congénitas y retardo psicomotor importante, ya que han perdido genes localizados en las porciones terminales de los brazos del cromosoma.

Como suele ocurrir en la ciencia, de acuerdo con el modelo clásico de Kuhn, la revolución devino cuando pudo establecerse que a medida que las células somáticas se dividen, éstas van perdiendo sus secuencias génicas teloméricas. De esta manera, el acortamiento de los telómeros constituye una sensible y, en forma adicional, una completamente inesperada medida del envejecimiento celular.

Pero si el acortamiento de los telómeros indefectiblemente condena a las células a su envejecimiento progresivo y, finalmente, a su muerte, ¿qué ocurre entonces con las células tumorales que tienen una aparente capacidad de multiplicarse en forma indeclinable?

La respuesta llevó al descubrimiento de una enzima, la telomerasa, que tiene la capacidad de reconstituir las secuencias teloméricas perdidas y asegurar, de esta forma, la multiplicación indefinida de las células neoplásicas.

El hallazgo permitió revivir la milenaria y anhelada búsqueda de la fuente de la eterna juventud y, de manera más seria, emprender una exhaustiva investigación para encontrar terapias racionales contra el cáncer al pretender neutralizar los efectos de la telomerasa.

¿Pero qué tienen que ver estos desarrollos con la patología de la piel? La piel es el órgano que nos resguarda y que delimita nuestra identidad, pero que a la vez nos comunica y permite interactuar permanentemente con el medio ambiente.

Las células de la piel están en multiplicación activa porque hacen un recambio permanente. ¿Qué relación guardan entonces con la elongación de los telómeros?

Para estudiar este fenómeno qué mejor que acudir a la disqueratosis. Esta entidad se debe a una queratinización temprana, precoz o anticipada de las células epidérmicas. La disqueratosis congénita se caracteriza por leucoplasia de las membranas mucosas, uñas distróficas, hiperpigmentación reticular, atresia de conductos lacrimales, trombocitopenia, anemia aplásica y atrofia testicular, ya que la forma más común tiene un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X.¹ El gen afectado es el de la disquerina, DKC1, por sus siglas en inglés, y la mutación más frecuente es la deleción de 37L.²

Un avance significativo logrado recientemente es la obtención de células troncales pluripotenciales mediante la manipulación de cuatro genes: OCT4, SOX2, KLF4 y c-Myc,³ conocidas como células troncales pluripotenciales inducidas, iPS.

Un extraordinario hallazgo es el alcanzado por Agarwal y colaboradores,⁴ quienes obtuvieron células troncales inducidas de pacientes con disqueratosis congénita. En estas células, estos investigadores lograron la inducción del gen de la transcriptasa reversa de la telomerasa y, por consiguiente, la elongación de los telómeros.

La otra forma de la disqueratosis congénita se hereda con un patrón de herencia autosómico dominante y en estos ensayos los autores⁴ demostraron que la mutación consiste

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez. Apartado Postal 12-951, 03020 México D.F., México.

en una delección 3' del componente ARN de la telomerasa (TERC), ya que un elemento de esta región resulta esencial para la formación de una estructura transcripcionalmente activa de la cromatina y es una clara indicación de que mutaciones en esta región causan la haploinsuficiencia en la forma autosómica dominante de esta entidad.

Algunas drogas tienen efectos terapéuticos sobre las células troncales hematopoyéticas que muestran alteraciones en la síntesis y mantenimiento de la telomerasa.⁵ Dado que en la disqueratosis congénita se presenta, como ya se ha mencionado, anemia aplásica, el trabajo de Agarwal y colaboradores⁴ no solo permite dilucidar nuevos mecanismos en la patología de un órgano tan importante como la piel, sino vislumbrar nuevas y efectivas medidas terapéuticas en enfermedades asociadas con el proceso del envejecimiento celular.

Referencias

1. **Kirwan M, Dokal I.** Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces. *Clin Genet* 2008;73:103-112.
2. **Mitchell JR, Wood E, Collins KA.** A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature* 1999;402:551-555.
3. **Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al.** Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861-872.
4. **Agarwal S, Loh YH, McLoughlin EM, Huang J, Park IH, Miller JD, et al.** Telomere elongation in induced pluripotent stem cells from dyskeratosis congenita patients. *Nature* 2010;464: 292-296.
5. **Broccoli D, Young JW, de Lange T.** Telomerase activity in normal and malignant hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9082-9086.