

sociedad

Salud
Premio Nobel de Medicina

Nobel a un mecanismo básico de la vida

Dos mujeres y un hombre, premiados por iluminar el cáncer y el envejecimiento

A. RIVERA / M. RUIZ DE ELVIRA
Madrid

El Nobel de Fisiología o Medicina destaca este año un caso típico, en el que la investigación fundamental, que los científicos realizan por el estímulo de su propia curiosidad, sin ningún objetivo de aplicación concreta, resulta después directamente implicada en enfermedades —el cáncer— y en el proceso de envejecimiento. Incluso, un cuarto de siglo después del descubrimiento, ya está apuntando hacia alguna terapia. Los premiados son dos mujeres (por primera vez comparten un premio Nobel): Elizabeth Blackburn, Carol Greider y un hombre, Jack Szostak. Los tres trabajan en Estados Unidos y sus descubrimientos, que se remontan los años setenta, explicaron cómo los extremos de los cromosomas, los telómeros (y la enzima telomerasa), garantizan su integridad cuando se multiplican las células. La teórica *vita eterna* de las células cancerosas está relacionada con este mecanismo molecular.

“Es un premio esperado desde hace cuatro o cinco años, y bien merecido”, comentó ayer María Blasco, la mayor experta española en telomerasa, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), en Madrid. “Se ha tardado lo normal, alrededor de 20 años, en concedérselo, aunque el descubrimiento de los telómeros es anterior”. Barbara McClintock, también premio Nobel por otro tema, los descubrió primero en el maíz. Blasco subraya que se trata de un mecanismo básico de la vida, aunque luego se hayan visto sus

Los telómeros garantizan la división íntegra de los cromosomas

implicaciones en el cáncer y en el envejecimiento.

“No teníamos ni idea, cuando empezamos este trabajo, que la telomerasa estaría implicada en el cáncer, sencillamente teníamos curiosidad acerca de cómo los cromosomas se mantienen intactos”, declaró ayer Greider, de 48 años, que cuando inició esta investigación era la alumna de Blackburn. Esta última, una científica combativa que fue expulsada en 2004 del Consejo de Bioética de la Administración Bush por estar en desacuerdo con la política gubernamental sobre células madre, ha rechazado siempre recibir reconocimientos y galardones por aquel trabajo que excluyeron a Greider. La entonces alumna, que ahora tiene 48 años, trabaja en la Universidad Johns Hopkins.

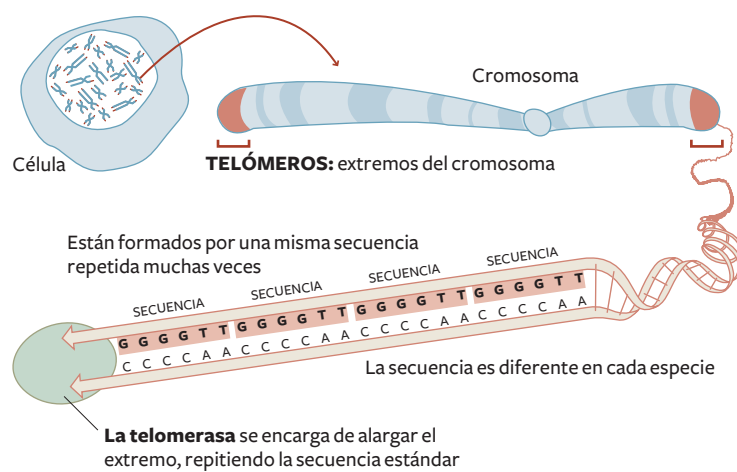
Blackburn, nacida en Tasmania (Australia), en 1948, en una familia de científicos, sigue en la Universidad de California, don-



Carol Greider (izquierda), junto a Elizabeth Blackburn y un busto de Alfred Nobel en marzo de este año en Francfort. Jack Szostak, ayer. / EFE



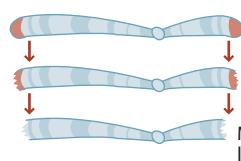
Los misteriosos telómeros



EL TELÓMERO PROTEGE AL CROMOSOMA

Envejecimiento:

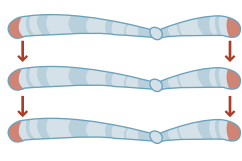
con cada división celular, el extremo se degrada



Muerte de las células

Algunas células cancerosas:

si la telomerasa se activa en exceso, el extremo no mengua



Células inmortales

Fuente: Fundación Nobel.

EL PAÍS

de ellas dos realizaron los descubrimientos ahora premiados.

El tercer galardonado, Szostak, 57 años, nacido en Londres, se dedica ahora a intentar hacer proto-células y lograr que copien su material genético. “Eso es casi literalmente crear vida en tubo de ensayo”, explicó ayer Jeremy Berg, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas (EE UU), que subvencionó algunos de los trabajos sobre los telómeros. El premio, en sus primeras horas, fue parco en declaraciones, más allá de un muy expresivo “Me voy de fiesta”. Cada uno recibirá un tercio de los 975.000 euros de la dotación del Nobel.

El misterio que estos investigadores querían resolver era cómo los cromosomas (formados por las largas moléculas de ADN, los genes) se duplican al dividirse las células, se copian, sin errores porque sus extremos resultan protegidos. Esos extremos son los telómeros y la enzima responsable de su formación es la telomerasa, en cuya investiga-

ción se centró la tesis doctoral de Greider.

El mal funcionamiento de la telomerasa, por una mutación, provoca un acortamiento gradual de los telómeros y el envejecimiento celular prematuro. Por el contrario, las células cancerosas, que se dividen continuamente, son *eternas* porque tienen la telomerasa sobreactivada.

“La investigación en cáncer está bastante avanzada”, recuerda Blasco, ya que hay un medicamento en fase I de ensayos clínicos, basado en un inhibidor de la telomerasa. La de envejecimiento está menos desarrollada pero existe un gran interés médico por ver si activar la telomerasa puede retrasar el envejecimiento general, no el celular. El CNIO demostró el año pasado que el gen que dirige la producción de la telomerasa es uno de los *genes de longevidad*, capaz de alargar en un 40% la vida de los ratones. Sin embargo, el área está mucho menos desarrollada en Europa que en Estados Unidos.

Un cronómetro molecular en la célula

ANÁLISIS

Jordi Surrallés

El Premio Nobel de Medicina galardona este año el descubrimiento de los telómeros y la telomerasa. Los telómeros son unas estructuras que se unen a la punta de los cromosomas. Tienen un papel importantísimo desde un punto de vista biológico pues protegen, a modo de caparazón, la parte terminal de los cromosomas y así evitan que éstos se degraden o se peguen entre ellos. Los telómeros están formados por centenares o miles de repeticiones de una secuencia de nucleótidos (las *letras* del ADN). A estas secuencias de ADN se une una maraña de proteínas encargadas de *circularizar* y esconder en forma de lazo la parte terminal del cromosoma. Esta estructura de ADN y proteínas teloméricas es fundamental para el mantenimiento de la función y estabilidad del genoma.

Cada vez que una célula se divide en dos,

ésta debe hacer una copia de todos sus cromosomas de forma que cada célula hija recibe una copia idéntica de todos los cromosomas. En este proceso de copia o replicación del ADN, los telómeros se acortan un centenar de letras debido a la imposibilidad de la maquinaria celular de completar totalmente el proceso de copia. Por tanto, los telómeros limitan el número de veces que una célula se puede dividir, a modo de cuenta atrás, como si se tratara de un cronómetro molecular. Esto tiene consecuencias esenciales en el cáncer y el envejecimiento. El acortamiento telomérico actúa como un freno a la excesiva proliferación celular y, por otro lado, células envejecidas tras muchas divisiones, tienen los telómeros tan cortos que el genoma se inestabiliza. Esta inestabilidad genética puede causar tanto la muerte de las células y degeneración de tejidos asociados al envejecimiento como inducir la transformación tumoral. Por eso, en gran parte, el cáncer es una enfermedad mayoritariamente

asociada al envejecimiento. Sólo unas pocas células de un organismo pueden evitar el acortamiento de los telómeros: las células madre y las cancerosas, pues su función implica un número casi ilimitado de divisiones.

Para ello, estas células activan la telomerasa, un complejo nucleoproteico que tiene la capacidad de pegarse al telómero y alargarlo (añadiendo varias secuencias teloméricas. Esto evita el desgaste natural de los telómeros en células madre y en tumorales. Así, los telómeros y la telomerasa son blancos terapéuticos en la investigación oncológica: un fármaco que bloquee la capacidad de la telomerasa de alargar los telómeros provocaría la muerte del tumor por exceso de acortamiento telomérico; también se ha propuesto alargar el telómero activando la telomerasa como una estrategia terapéutica para evitar el envejecimiento celular.

Jordi Surrallés es Catedrático de Genética de la Universidad Autónoma de Barcelona.