

INVESTIGACIÓN Y FARMACOLOGÍA

Los telómeros y la telomerasa modulan las células madre

Mantener los telómeros en buen estado y los niveles adecuados de telomerasa permite que las células madre funcionen correctamente. Esta es la conclusión a la que han llegado Ignacio Flores, María Luisa Cayuela y María Blasco, del Grupo de Telómeros y Telomerasa del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

Existe una asociación entre las células madre y los procesos de formación de tumores y de envejecimiento. La longitud de los telómeros y la cantidad de telomerasa determinan el comportamiento de las células madre.

En un estudio coordinado por María Blasco y publicado en *Science* se ha visto cómo la telomerasa y la longitud de los telómeros afectan al comportamiento de las células madre. "Estamos haciendo una investigación básica, pero conocer cómo se comportan las células madre puede repercutir en el estudio del envejecimiento y del cáncer".

Las células madre son las que se encargan de regenerar todos los tejidos. Los defectos en el comportamiento de las células madre preceden en el tiempo a la aparición de los primeros síntomas visibles de envejecimiento prematuro o del cáncer, por lo que la medida de la longitud de los telómeros o la actividad de la telomerasa en las células madre podrían considerarse unos buenos parámetros de pronóstico. "Sabemos que antes de que le pase algo al ratón hay algún mecanismo que no funciona bien, y serían las células madre".

El trabajo se ha llevado a cabo en rato-

Los defectos en el comportamiento de las células madre preceden a la aparición de los primeros síntomas de envejecimiento prematuro

Una de las diferencias entre las madre adultas y las embrionarias es que las últimas tienen niveles elevados de telomerasa

nes. Unos carecían de telomerasa y otros la sobreproducían. "En los primeros estudiamos los efectos de envejecimiento y en los segundos, el cáncer".

Blasco ha recordado que la mayor parte de la investigación con células madre se centra en su capacidad para utilizarlas como material con el que realizar trasplantes y ensayos de terapia celular. "Para llevar a cabo estos trabajos hay que saber cómo están las células y cómo se comportan. Pero nuestro objetivo principal fue analizar las células madre en el desarrollo de enfermedades".

Posibles aplicaciones

El trabajo del CNIO se centra en analizar una de las situaciones que hace que las células madre funcionen mal: la alteración de la telomerasa y los telómeros.

Para Blasco, una de las posibles aplicaciones de su investigación en la terapia celular es que el interés no sólo tiene que estar en ser capaces de coger una célula ma-



Ignacio Flores, María Blasco y María Luisa Cayuela, del CNIO.

dre y diferenciarla a tejidos para hacer el trasplante, sino que hay que saber cómo funciona. "Nosotros hemos identificado algunos de los mecanismos que cambian el comportamiento de las células madre, es decir, procesos que hay que controlar".

Una de las diferencias claras que existen entre las células madre adultas y las embrionarias es que las últimas tienen niveles muy elevados de telomerasa, lo que podría explicar, en parte, su capacidad teratogénica, mientras que las adultas tienen una menor cantidad. No obstante, el citado trabajo se ha llevado a cabo en células adultas.

Blasco ha recordado que, conforme se envejece, las células madre tienen telómeros más cortos y la telomerasa que producen no

es suficiente para mantenerlos. "Hemos determinado que cuando esto ocurre disminuye su capacidad para regenerar los tejidos y favorece el envejecimiento prematuro".

Por otro lado, se sabe que los tumores tienen más telomerasa de la necesaria. Si la sobreproducción tiene lugar en una célula madre, significa que la célula está más capacitada para seguir creciendo y regenerando el tumor".

María Blasco ha recordado que el trabajo se ha efectuado en células madre de la piel de ratones, "ya que la piel es uno de los tejidos en los que las células madre están identificadas, se pueden seguir y ver los cambios que se producen en la telomerasa y los telómeros".



Aurora Fernández, Almudena Pérez, Manuel Lamela, Eduardo López-Collazo y Rafael Pérez.

La proteína IRAK-M desactiva las defensas frente a los tumores

Una investigación coordinada por Eduardo López-Collazo, del Hospital La Paz, de Madrid, ha identificado los mecanismos por los que el sistema inmune no responde de la forma adecuada ante un tumor y permite el desarrollo tumoral.

La proteína IRAK-M está implicada en la tolerancia a las células tumorales en los monocitos humanos. "Es decir, esta proteína actúa desactivando los mecanismos del sistema inmunológico encargados de frenar la progresión tumoral".

La expresión de IRAK-M puede bloquearse mediante técnicas de silenciamiento genético o de interferencia de ARN que "evita la inactivación de las células del sistema inmune y permite el control de las tumorales".

Los hallazgos son fruto de la interacción que existe entre el cáncer y el sistema inmunológico. Según López-Collazo, cuando se produce un tumor, el sistema inmune, en un primer momento, genera una actividad citotóxica frente a las células tumorales. "Sin embargo, y ahora sabemos una de las razones, en una segunda fase dicha acción se inactiva y se produce un fenómeno que hemos denominado tolerancia".

La explicación radica en la expresión de la proteína IRAK-M, que se activa en las células del sistema inmune y que se comporta como una especie de freno. Una vez que comprobaron la presencia de la proteína IRAK-M en células *in vitro*, "verificamos que existía en las células de sujetos con leucemia crónica".

La mutagénesis en dosis bajas elimina la capacidad infectiva de virus ARN

Susanna Manrubia y Ester Lázaro, del Centro de Astrobiología y del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, en Madrid, han descrito una nueva vía para la supresión de la capacidad infectiva de los virus ARN, como el VIH o VHC, sin intervenir en la replicación.

La inducción de mutagénesis mediante agentes mutágenos en bajas dosis puede convertirse en una estrategia antiviral debido a que elimina la capacidad infectiva de los virus. La extinción del virus se puede obtener a través de la inducción de mutagénesis, sin que por ello se altere la capacidad replicativa del virus.

Afectación celular

Aunque ya se sabía que en altas dosis de mutantes el virus pierde efectividad y se obtiene su extinción, el coste continúa siendo muy alto, ya que los mutágenos afectan a la célula. "En el trabajo se han propuesto bajas dosis de mutágenos que, a pesar de que consienten que el virus siga replicándose, logran extin-



Susanna Manrubia y Ester Lázaro.

guir la infectividad del virus. Es decir, estamos ante otra vía de extinción de la infectividad del virus".

Los virus ARN, cuando copian el genoma para producir nuevas replications, no tienen actividades correctoras: la consecuencia es que se forma una población muy grande y heterogénea, "es decir, cada virus es diferente. Dicha situación facilita la aparición de resistencias antivirales".

Así, la situación habitual

es que el número de mutantes existentes es muy limitada. "Sin embargo, al administrar un tratamiento, la población viral acaba siendo dominada por los mutantes resistentes; este problema ocurre con todos los virus ARN, como el VIH o el VHC".

La estrategia diseñada ha consistido en que el virus mute en mayor cantidad. "De esta forma enriquecemos la población en mutantes".