

Entrevista

Jerry Shay

«La gente que alcanza los cien años de vida casi nunca desarrolla un cáncer»

JERRY SHAY, BIÓLOGO DEL CÁNCER DE LA UNIVERSIDAD DE TEXAS

Es uno de los científicos más punteros en la investigación de los telómeros, unas estructuras protectoras del material genético que se sitúan en el extremo final de los cromosomas. Su papel es clave en dos de los grandes retos de la ciencia médica: el cáncer y el envejecimiento

POR ANTONIO VILLARREAL

Elizabeth Blackburn y Carol Greider identificaron por primera vez la enzima telomerasa en 1984 siguiendo la pista que Blackburn comenzó años antes junto a Jack Szostak, de una secuencia única de ADN en los telómeros que protegía a los cromosomas de la degradación. El hallazgo valió a los tres el Premio Nobel de Medicina en 2009. El estudio de la función de esta enzima, contenida en los extremos de esa combinación de ADN y proteínas que son los cromosomas, daba pie a un nuevo e ilusionante método de frenar tanto el cáncer como el envejecimiento celular. Más recientemente, se ha descubierto el papel de los telómeros en la biología de las células madre y la reprogramación celular. Para debatir el futuro de la disciplina, la Fundación Ramón Areces ha organizado un Simposio Internacional que acercó a Madrid a algunos de los investigadores más punteros en la investigación del telómero. Jerry Shay, biólogo del cáncer en el Southwestern Simmons Comprehensive Cancer Center (Universidad de Texas, EEUU) fue uno de los coordinadores del simposio junto a Kathleen Collins (UC Berkeley), Madalena Tarsounas (Universidad de Oxford) y la directora del CNIO, María Blasco.

—Casi 30 años después de la identificación de la telomerasa, ¿quedan muchas cosas por descubrir aún sobre esta enzima?

—Diría que lo que sabemos hasta ahora es la punta del iceberg. Hemos descubierto algo que no sabíamos, en cada uno de nosotros, nuestros telómeros se hacen más y más cortos al envejecer. También sabemos que cuando los telómeros se vuelven muy cortos ocurre una de estas dos cosas: contraemos síndromes asociados al envejecimiento, como adelgazamiento de la piel o una peor visión, y a veces desarrollamos cáncer. Los telómeros muy cortos representan un incremento de riesgo de cáncer

LAS CLAVES

Los telómeros son los segmentos de ADN localizados al final de los cromosomas. Evitan que éstos se desgasten o que se peguen unos a otros.

Reloj biológico: Cada vez que una célula se divide los telómeros se acortan un poco. Por tanto, su longitud disminuye con la edad, y su medida da idea de la edad biológica.

Muerte celular: Cuando el acortamiento de los telómeros alcanza cierto punto, las células dejan de dividirse y entran en senescencia o mueren.

y otras enfermedades. Y hemos aprendido algo fascinante: que hay métodos para revertir parte de este proceso. El trabajo al que concedieron el premio Nobel en 2009, por el descubrimiento de la telomerasa, sugiere que podría haber intervenciones para frenar no sólo la incidencia del cáncer sino también el índice de obsolescencia [cómo de rápido envejecemos], por tanto es muy prometedor en estos dos aspectos.

—¿Cómo se mide la longitud de los telómeros, con biomarcadores?

—Para medir la longitud de un telómero, uno necesita métodos críticos. Los telómeros son los pequeños extremos de nuestros cromosomas. Una forma de describirlos es hacer un símil con ese tubito de plástico de los cordones. Cuando eres joven tienes un protector nuevo de plástico en los cordones, pero al envejecer la punta se va desenredando y cuando se deshilacha del todo, lo comparamos con el envejecimiento. Necesitamos medir cómo de bien están esos tubitos de plástico, ya que la longitud de los telómeros nos dice algo sobre el estado general de salud del paciente. La esperanza es que comprendiendo dónde están en un punto en concreto, los médicos te puedan decir, o quizá darte un golpecito en el hombro, para que hagas más ejercicio o te estreses menos. ¿Cómo sabemos si lo estamos haciendo bien? Por supuesto necesitas biomarcadores, y uno de ellos es la longitud del telómero.

—¿Qué tipo de hábitos contribuyen al acortamiento de los telómeros?

—Se está mirando a muchos componentes diferentes del envejecimiento, desde el envejecimiento de la piel, estrés, obesidad, tabaco. Está bastante claro que si fumas mucho va a afectar a tus telómeros y que un trabajo estresante, como el de reportero científico, no es bueno para tus telómeros. También hay evidencias de que el ejercicio, la meditación o una buena dieta, puede mejorar la salud de tus telómeros.

—Entonces, ¿viremos pronto al médico decir: tiene usted los telómeros cortos?

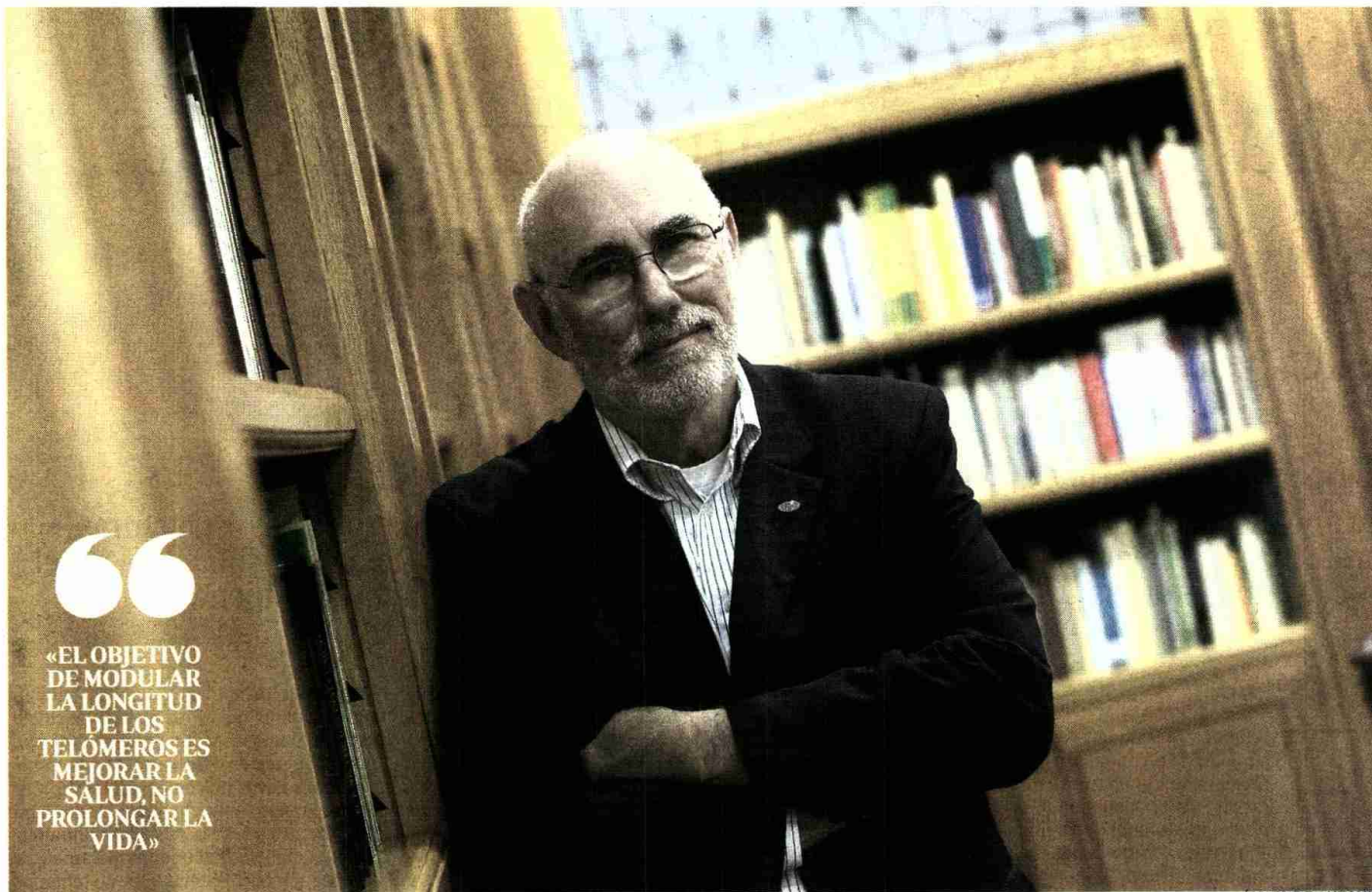
—Lo crítico de esto es que es parecido a cómo solemos medir los niveles de colesterol. Si enfermas y el médico te dice que tienes el colesterol demasiado alto, estás obligado a llevar un control anual y tomar fármacos para reducirlo, y esto es similar a lo que ocurre con la salud de los telómeros. Hace 20 años no teníamos medicamentos para reducir el colesterol. Hoy no tenemos fármacos para modificar con facilidad la longitud de los telómeros pero hay muchos grupos trabajando en ello, y muchos de los estudios sobre esperanza de vida están probando ya este tipo de compuestos, aunque aún no hay una evidencia independiente de que estos compuestos reduzcan el acortamiento de los telómeros o que su elongación se traduzca en una mayor esperanza de vida.

—¿Es posible revertir entonces el envejecimiento?

—Hay gente que dice que «si reviertes el envejecimiento viviremos para siempre». Yo suelo decir que el objetivo de modular la longitud de los telómeros es mejorar la salud, no la vida. Incrementar el número de años en que tenemos un envejecimiento saludable para reducir los años de mayor debilidad. Los telómeros no lo explican todo sobre el envejecimiento pero explican una buena parte. Hemos aprendido mucho sobre ellos en los últimos 20 años pero los próximos 20 serán aún más espectaculares.

—Algunos trabajos recientes han demostrado la eficacia potencial de alguno de estos tratamientos, por ejemplo en células madre de cánceres infantiles. Aunque en parte ha contestado esta pregunta, ¿cuáles son los próximos retos de estos ensayos clínicos?

—En cuanto al cáncer, la telomerasa es una especie de Dr. Jekyll y Mr. Hyde. Hay una parte buena y otra mala, el Ying-Yang. En la gente normal, la telomerasa está apagada y los telómeros se acortan. El modo en que las células cancerígenas escapan a eso es activando la telomerasa. Hay muchos ensayos clínicos avanzados que intentan



«EL OBJETIVO DE MODULAR LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS ES MEJORAR LA SALUD, NO PROLONGAR LA VIDA»

Shay asistió a un simposio internacional a la Fundación Ramón Areces de Madrid

ANGEL DE ANTONIO

inhibir selectivamente la telomerasa en el tratamiento de gente con cáncer, en particular cáncer de pulmón, en una enfermedad llamada mieloma múltiple y en cáncer de mama, junto con los ensayos en cáncer de páncreas. Diferentes aproximaciones que siguen adelante y de momento parecen prometedoras. Además, nos gustaría poder regular la telomerasa para que quizás, de antemano, nunca contraigas un cáncer: si no heredas los telómeros que son realmente cortos evitamos la llamada inestabilidad genómica que lleva a procesos cancerígenos y enciende la telomerasa por lo que las células pueden ser inmortales.

—¿Los telómeros están tan directamente relacionados con la longevidad como parece?

—Otro de los objetivos de reducir el acortamiento de los telómeros es provocar una reducción en la incidencia del cáncer y por tanto, como consecuencia, la gente vivirá más años, porque no contraerán la enfermedad. Uno de los distintivos de la gente que llega a vivir cien años es que raramente contraen cáncer, casi nunca. Se están llevando a cabo muchos estudios para descubrir qué tiene de especial esa gente, algunos de ellos tienen telómeros más largos que la gente que no vive tanto, por tanto, creemos que existe un componente genético.

—Los actuales tratamientos contra el cáncer son bastante agresivos, especialmente para gente mayor. ¿Cómo afectarían a este respecto estos nuevos inhibidores de la telomerasa, solos o quizá combinados con

Longitud de los telómeros y cáncer de mama

El cáncer de mama hereditario se debe a mutaciones en dos genes de reparación del ADN, denominados BRCA1 y BRCA2 que confieren un alto riesgo de padecerlo a edad temprana. Analizando los cambios en la longitud de los telómeros entre madres e hijas portadoras de estas mutaciones, investigadores del CNIO que dirige María Blasco, demostraron recientemente que el adelanto de la edad de aparición del cáncer a lo largo de las generaciones en estas familias (anticipación genética) está asociada con un acortamiento en la longitud de los telómeros en las afectadas cuando se comparan con sus madres. Los cambios generacionales en la longitud telomérica tienen una posible aplicación clínica en el manejo de las familias con cáncer de mama y podría potencialmente extenderse a otros síndromes de cáncer hereditario.

sesiones de quimioterapia o anticuerpos?

—Ya se han hecho estudios al respecto. Es una pregunta interesante. Cuando te haces mayor, tu recuperación de una terapia agresiva no es tan buena, y casi el 70% de los cánceres se dan en la población de 65 o más años. Lo que hemos aprendido es que la terapia de inhibición de la telomerasa para el

cáncer es probablemente mejor en lo que llamamos el tratamiento adyuvante [dirigido a evitar una recaída], pero lo que resulta más prometedor hoy es que si tenemos a un paciente con cáncer, la quimioterapia o terapia de radiación reduce el tumor, pero cualquiera con un cáncer avanzado puede recaer. La esperanza es que, una vez la gente pase por la terapia estándar y pasen por la «quimio» y sus efectos secundarios, podamos ponerlos en una terapia de inhibición de la telomerasa. Y los experimentos están en marcha, hay varios cientos de pacientes que están siendo estudiados y lo que buscamos es lo que se llama «supervivencia sin progresión», que estos pacientes estén sanos más tiempo cuando reciban el tratamiento anti-telomerasa, comparados con aquellos que reciben un placebo o algo por el estilo. Cruzamos los dedos para estas terapias sean factibles en el futuro. En el futuro, mientras los pacientes están siendo tratados podremos seguir exactamente cómo de cortos se vuelven los telómeros para conocer durante cuánto tiempo podemos seguir con la terapia antes de interrumpirla.

—Visita a menudo nuestro país, ¿qué opinión le merece el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, en cuanto a talento y producción científica?

—Tiene a un grupo sobresaliente de científicos. Un grupo pequeño, pero que hace alguna de la mejor investigación a nivel mundial. Tiene un espíritu similar al de muchas instituciones de Estados Unidos.