

CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Acortamiento de telómeros en enfermedades neurodegenerativas: implicaciones terapéuticas

Telomere attrition in neurodegenerative disorders: therapeutic implications

Geanny Sánchez Ochoa ¹, Dany Cuello Almarales ², Luis E. Almaguer Mederos ^{1,2}

¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Cuello”. Holguín, Cuba.

²Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Holguín, Cuba.

Cómo citar este artículo

Sánchez Ochoa G, Cuello Almarales D, Almaguer Mederos LE. Acortamiento de telómeros en enfermedades neurodegenerativas: implicaciones terapéuticas. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado]; 19(5):e3144. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3144>

Recibido: 06 de febrero del 2020.**Aprobado: 08 de agosto del 2020.****RESUMEN**

Introducción: Varias enfermedades neurodegenerativas están asociadas a la ocurrencia de acortamiento de los telómeros, y los convierten en biomarcadores y dianas terapéuticas potenciales.

Objetivo: Reflejar la relevancia del acortamiento de los telómeros para enfermedades neurodegenerativas, y destacar sus implicaciones terapéuticas.

Material y métodos: Se realizó una revisión



bibliográfica durante los meses de septiembre de 2019 a enero de 2020. Fueron consultadas bases de datos de referencia, con el uso de descriptores y operadores booleanos. La estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos fue empleada, teniendo en cuenta la calidad metodológica o validez de los estudios.

Desarrollo: Fueron identificadas evidencias sólidas de asociación entre el acortamiento de los telómeros y las enfermedades de Alzheimer y Huntington, que sugieren un papel relevante de la biología de los telómeros en la fisiopatología de estas enfermedades. Las evidencias disponibles hasta el momento no permiten establecer la relevancia de la biología de los telómeros en la fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson o de la esclerosis lateral amiotrófica. Se obtuvieron evidencias de la utilidad de terapias orientadas a

la prevención del acortamiento de los telómeros para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Conclusiones: El acortamiento de los telómeros es de relevancia fisiopatológica y clínica para las enfermedades de Alzheimer y Huntington, mientras que existen evidencias insuficientes para establecer su importancia en la Enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. El uso de estrategias para estimular la actividad de la telomerasa tiene potenciales aplicaciones terapéuticas en el contexto de enfermedades neurodegenerativas.

Palabras claves: Acortamiento del telómero, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, telomerasa.

ABSTRACT

Introduction: Several neurodegenerative disorders are associated with telomere attrition, turning telomeres into potential biomarkers and potential therapeutic targets.

Objective: To assess the relevance of telomere attrition for neurodegenerative disorders, highlighting its therapeutic implications.

Material and methods: A literature review was carried out from September 2019 to January 2020. Several databases were searched by using descriptors and Boolean operators. Advanced search strategy was used for the selection of articles, taking into account the methodological quality and validity of the studies.

Results: Strong evidence for an association between telomere attrition and Alzheimer and

Huntington diseases was obtained, suggesting a potential importance of telomere biology in the physiopathology of these diseases. Current evidence does not allow establishing the relevance of telomere attrition in the physiopathology of Parkinson's disease or Amyotrophic Lateral Sclerosis. Evidence was obtained for the usefulness of therapies for the prevention of telomere attrition in the treatment of neurodegenerative disorders.

Conclusions: Telomere attrition has physiopathological and clinical relevance in Alzheimer's and Huntington's diseases, though current evidence is not enough to establish its role in Parkinson's disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis. Strategies that enhance



telomerase activity have therapeutic potential in the context of neurodegenerative disorders.

Key words: Alzheimer's disease, Amyotrophic

Lateral Sclerosis, Huntington's disease, Parkinson's disease, telomere attrition, telomerase.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas son cada vez más reconocidas como principales causas de muerte y discapacidad en el mundo.⁽¹⁾ En este contexto, resulta de vital importancia la identificación de biomarcadores y dianas terapéuticas potenciales, a partir de la caracterización de los mecanismos moleculares involucrados en estas enfermedades. En particular, y sobre la base del reconocimiento del envejecimiento como uno de los principales factores de riesgo para enfermedades neurodegenerativas,⁽²⁾ y del acortamiento progresivo de los telómeros como marcador de envejecimiento,⁽³⁾ la investigación del vínculo entre el acortamiento de los telómeros y enfermedades neurodegenerativas se ha convertido en tema de considerable interés desde la pasada década.⁽⁴⁾

Los telómeros son estructuras nucleoproteicas localizadas en las porciones terminales de los cromosomas, y resultan de gran importancia para la estabilidad del genoma. En mamíferos, los telómeros están conformados por una secuencia de ADN evolutivamente conservada, consistente en la repetición en tándem del hexanucleótido TTAGGG, que se pliega en una estructura de bucle T por un complejo proteico que recibe el nombre de telosoma o shelterina.^(4,5)

Además de ofrecer protección a las secuencias de ADN durante su replicación, y a los extremos de

los cromosomas ante posibles eventos de daño al ADN, los telómeros son sitios de anclaje para proteínas reparadoras de ADN, y ofrecen información acerca de la historia proliferativa celular.⁽⁶⁾ De hecho, los telómeros se acortan en cada ronda de replicación del ADN, debido a la incapacidad de la ADN polimerasa para replicar el ADN telomérico, lo que se conoce como el "problema de replicación final".⁽⁷⁾ Otros mecanismos implicados en el acortamiento de los telómeros son el estrés oxidativo,⁽⁸⁾ procesos inflamatorios⁽⁹⁾ y la sobre-activación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal.⁽¹⁰⁾

Coincidentemente, estos mecanismos también han sido vinculados a enfermedades neurodegenerativas.^(11,12) El progresivo acortamiento de los telómeros puede provocar inestabilidad genómica global, con consecuencias negativas para la fisiología y supervivencia celular.⁽¹³⁾

Aun cuando existen numerosos reportes que vinculan el acortamiento de los telómeros con enfermedades neurodegenerativas, la literatura relativa a este tema se encuentra dispersa o poco sistematizada.

En consecuencia, el **objetivo** de la presente investigación es reflejar la relevancia del acortamiento de los telómeros para enfermedades neurodegenerativas, y destacar sus implicaciones terapéuticas.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica entre los meses de septiembre de 2019 a enero de 2020. Fueron consultadas las bases de datos *PubMed*, *EBSCO*, *Clinical key*, *Google Scholar* y *HighWire* con el uso de descriptores y operadores booleanos. Los siguientes criterios de búsqueda fueron utilizados: “enfermedades neurodegenerativas”, “neurodegeneración”, “Enfermedad de Alzheimer”, “Enfermedad de Parkinson”, “esclerosis lateral amiotrófica”, “Enfermedad de Huntington”, “telómeros”, “telomerasa”, “terapia dirigida a la telomerasa”, y sus equivalentes en inglés. Se emplearon los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”. Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos.

Fueron incluidas todas las investigaciones encontradas sobre la asociación entre el acortamiento de los telómeros y enfermedades neurodegenerativas, publicadas en revistas sustentadas en la práctica de revisión por

expertos o pares, que describen resultados de estudios de caso-control en humanos. Fueron excluidas aquellas publicaciones que carecieran de grupo control o que se basaran en el estudio del acortamiento de los telómeros en modelos animales. También fueron incluidas las publicaciones realizadas en revistas con revisión por expertos, relativas al uso de estrategias para estimular la actividad de la telomerasa, que tuvieran implicaciones terapéuticas para enfermedades neurodegenerativas.

Una vez escogida la bibliografía, fue realizado un análisis de contenido de los diferentes artículos y se seleccionó la información más relevante de acuerdo con el objetivo del trabajo. Se tuvo en cuenta la calidad metodológica o validez de los estudios.

Las *limitaciones* de este artículo de revisión derivan esencialmente de la imposibilidad de acceder a publicaciones que no permiten la consulta gratuita de sus contenidos.

DESARROLLO

Acortamiento de los telómeros en el contexto de enfermedades neurodegenerativas

El envejecimiento, entendido como la gradual disminución de la función orgánica en el transcurso del tiempo como consecuencia de la acumulación de células senescentes y la reducción del potencial regenerativo de células madre,⁽²⁾ ha sido reconocido como uno de los principales factores de riesgo para enfermedades neurodegenerativas, entre las que se incluyen las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica.⁽²⁾

Mientras tanto, varios estudios han mostrado la ocurrencia de asociación entre la longitud de los telómeros y la edad cronológica, que generalmente se manifiesta en varios tipos de células somáticas como un acortamiento de los telómeros a medida que avanza la edad.⁽¹⁴⁾ Adicionalmente, se ha propuesto que el acortamiento de los telómeros representa un marcador y un mecanismo de envejecimiento biológico, que se vincula a enfermedades asociadas al envejecimiento.⁽³⁾ Con base en estas observaciones, la asociación entre el



acortamiento de los telómeros y enfermedades neurodegenerativas se ha convertido en tópico de considerable interés desde la pasada década. Los estudios realizados sobre la variabilidad de la longitud de los telómeros en el ámbito de enfermedades neurodegenerativas, buscan esclarecer las implicaciones fisiopatológicas de los telómeros y su utilidad como biomarcadores de gravedad y progresión de enfermedad. Numerosas investigaciones se han realizado en pacientes con las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica, con resultados frecuentemente inconsistentes o contradictorios. Las inconsistencias encontradas probablemente se deban a diferencias en los métodos empleados para la cuantificación de la longitud de los telómeros, a heterogeneidad en los tejidos estudiados o a variables de confusión como el trasfondo genético, edad, género, factores de riesgo y estilos de vida no saludables.⁽⁶⁾

Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo.⁽¹⁵⁾ Se caracteriza por la ocurrencia de pérdida de memoria y del lenguaje, alteraciones de las funciones ejecutivas y visuo-espaciales, y alteraciones del comportamiento.⁽¹⁶⁾ Tales manifestaciones clínicas resultan de la pérdida neuronal y la atrofia cerebral derivadas de la ocurrencia de placas amiloideas y ovillos neurofibrilares, consistentes en depósitos de péptidos β -amiloides⁽¹⁷⁾ y en agregados de la proteína tau asociada a microtúbulos e hiperfosforilada,⁽¹⁸⁾ respectivamente. En correspondencia con su

elevada prevalencia a nivel mundial, numerosas investigaciones se han realizado con el fin de evaluar la relevancia de la dinámica de los telómeros en esta enfermedad.

La mayoría de los estudios analíticos de caso-control realizados en leucocitos, células mononucleares de sangre periférica, monocitos y epitelio bucal, demuestran la ocurrencia de acortamiento de los telómeros en pacientes con la AD en comparación con controles sanos.^(19,20,21,22,23,24,25,26) Sin embargo, también en leucocitos, en células mononucleares de sangre periférica y en cortes de cerebelo, se ha obtenido la no existencia de asociación entre la AD y la longitud de los telómeros, independientemente del tipo celular estudiado y el método empleado para la determinación de la longitud de los telómeros.^(27,28,29,30,31) Mientras tanto, si bien inicialmente se corroboró la asociación entre el acortamiento de los telómeros y la AD a partir del estudio de cortes de hipocampo de ocho pacientes con AD y siete individuos controles por medio de hibridación fluorescente *in situ* cuantitativa (*qFISH*, por sus siglas en inglés),⁽³²⁾ en un estudio posterior realizado por medio de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (*qPCR*, por sus siglas en inglés) en cortes de hipocampo de 13 pacientes con AD y nueve individuos controles, se obtuvo un incremento significativo en la longitud media de los telómeros en los pacientes con AD.⁽²⁰⁾

Aun cuando los estudios analíticos de caso-control han producido resultados inconsistentes e incluso contradictorios en cuanto a la asociación entre la longitud de los telómeros y la AD, un meta-análisis que incluyó 13 estudios



primarios para un total de 860 pacientes con AD y 2022 controles sanos, demostró la ocurrencia de acortamiento de los telómeros en pacientes con AD.⁽³³⁾ Más recientemente, por medio de estudios de aleatorización mendeliana que hacen uso de datos provenientes de Estudios de Asociación Global del Genoma (*GWAS*, por sus siglas en inglés), se ha demostrado que el acortamiento de los telómeros se asocia observacional, causal y genéticamente a un riesgo incrementado de AD, y sugieren que la biología de los telómeros es una ruta potencialmente asociada al desarrollo de AD.^(34,35,36,37)

En apoyo a la concepción relativa a la relevancia de la biología de los telómeros en la AD, se han obtenido evidencias de asociación entre la longitud de los telómeros y la gravedad clínica de esta enfermedad. Así, estudios realizados en leucocitos, células mononucleares de sangre periférica o células del epitelio bucal de pacientes con AD, han mostrado la existencia de asociación entre el acortamiento de los telómeros y el agravamiento de la función cognitiva, y una mayor duración y progresión de la enfermedad.^(19,22,23,24,31) Sin embargo, estos resultados no han sido replicados por otros estudios realizados en los mismos tipos celulares.^(21,27,28,29) Adicionalmente, en cortes de cerebelo se demostró la existencia de correlación entre la longitud de los telómeros y la edad de inicio, aunque no hubo asociación significativa con la duración de la enfermedad.⁽²⁷⁾ Tampoco hubo correspondencia entre la longitud de los telómeros y la densidad de placas amiloideas en cortes de hipocampo de pacientes con AD.⁽³²⁾ En

general, la evidencia obtenida hasta la fecha apunta a un rol relevante de la biología de los telómeros en la fisiopatología de la AD.

Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente del mundo.⁽³⁸⁾ Consiste en un trastorno hipocinético que resulta de la degeneración selectiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia *nigra* con proyecciones hacia el estriado, si bien se han identificado rutas adicionales a nivel central y periférico que tienen gran importancia clínica.^(39,40) Se presenta con temblor en reposo, bradicinesia, acinesia, rigidez, trastornos de la marcha y el equilibrio. La característica patológica primaria de la PD es la presencia de cuerpos de Lewy en las neuronas, que primariamente resultan de la agregación de α -sinucleína mal plegada.⁽⁴¹⁾

La cuantificación de la longitud de los telómeros en pacientes con PD se ha realizado por medio de análisis de fragmentos de restricción terminales (*TRF*, por sus siglas en inglés) o de *qPCR*, en leucocitos, células mononucleares de sangre periférica, células del epitelio bucal y sustancia *nigra*. De modo semejante a los resultados obtenidos para la Enfermedad de Alzheimer, existe elevada inconsistencia en las evidencias obtenidas en estudios de caso-control, acerca de la asociación entre la longitud de los telómeros y la PD. Así, en leucocitos se ha encontrado tanto la ocurrencia de acortamiento de los telómeros en pacientes con respecto a individuos controles,^(42,43) como el incremento en la longitud de los telómeros en pacientes,⁽⁴⁴⁾ como la no



existencia de diferencias entre ambos grupos de comparación.^(45,46,47,48,49) En células mononucleares de sangre periférica se obtuvo un incremento en la longitud de los telómeros en los pacientes,⁽⁵⁰⁾ mientras que en células de epitelio bucal se obtuvo lo opuesto.⁽⁴⁹⁾ Significativamente, en la sustancia *nigra* no se obtuvieron diferencias en la longitud de los telómeros entre pacientes y controles.⁽⁵⁰⁾

Por medio de un meta-análisis que incluyó ocho estudios primarios, para un total de 956 pacientes con PD y 1 284 controles sanos provenientes de poblaciones europeas y asiáticas, se concluyó que no existen evidencias consistentes de acortamiento de telómeros en pacientes con esta enfermedad. Este estudio enfatiza la necesidad de evaluar la asociación potencial entre la longitud de los telómeros y la PD en diferentes poblaciones del mundo, y en diferentes regiones cerebrales.⁽⁵¹⁾

Los resultados relativos a la asociación entre la longitud de los telómeros y la gravedad clínica en la PD son escasos e inconsistentes. Contrario a lo esperado, en un estudio que incluyó 96 pacientes de sexo masculino y 172 individuos sanos, se obtuvo que una menor longitud de los telómeros en leucocitos se asoció a un menor riesgo de padecer PD.⁽⁴⁵⁾ Por otra parte, no hubo correlación entre la longitud de los telómeros y la edad de inicio o la duración de la enfermedad en un estudio que incluyó 109 pacientes con PD en Inglaterra.⁽⁵⁰⁾ Mientras tanto, del estudio de 134 pacientes suecos con PD se obtuvo una asociación directa entre la longitud de los telómeros y el riesgo de ocurrencia de demencia, aunque no hubo asociación con el agravamiento

de los trastornos motores o la mortalidad.⁽⁴⁸⁾ De modo global, los resultados obtenidos hasta el momento no permiten establecer la relevancia de la biología de los telómeros en la fisiopatología de la PD.

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés) es una enfermedad progresiva y paralizante, caracterizada por fasciculaciones, debilidad muscular, trastornos de la deglución y la articulación de palabras, que refleja una degeneración de las neuronas motoras en la corteza motora primaria, tracto cortico-espinal, tronco encefálico y médula espinal.⁽⁵²⁾ Su incidencia varía entre 0,6 y 3,8 por 10⁵ persona-años, mientras que su prevalencia varía entre 4,1 y 8,4 por 10⁵ habitantes a nivel mundial.⁽⁵³⁾

Solamente cuatro estudios han sido realizados para evaluar la relevancia de la variabilidad de la longitud de los telómeros en el contexto de la ALS. El primero de estos estudios fue realizado en leucocitos de 50 pacientes con ALS e igual número de sujetos controles, y se realizó por medio de *qPCR*. Se obtuvo una disminución de 15 % en la longitud de los telómeros en los pacientes en relación con los controles. Este acortamiento de los telómeros estuvo asociado a la disminución de los niveles de expresión de la telomerasa transcriptasa inversa (*hTERT*, por sus siglas en inglés). La actividad de la telomerasa estuvo significativamente disminuida en leucocitos y médula espinal, y correlacionó positivamente con los niveles de expresión de las proteínas p53 y p21.⁽⁵⁴⁾ Estos resultados sugirieron que la inhibición de la telomerasa y el subsiguiente acortamiento de los telómeros,



podiera ser relevante al proceso neurodegenerativo en la ALS.⁽⁵⁴⁾

En una investigación realizada en cortes de hipocampo de 11 pacientes con ALS y 13 controles por medio de *qFISH*, no hubo diferencias significativas entre los grupos de comparación, en cuanto a la longitud media de los telómeros. Sin embargo, se observó una tendencia a telómeros más largos en microglías de pacientes relacionados con controles, que no fue replicada en astrogliás o neuronas, y sugirieron la ocurrencia de un mecanismo de compensación ante la característica proliferación incrementada de microglías en cerebros de pacientes con ALS.⁽⁵⁵⁾

Recientemente, en un estudio realizado en linfocitos y granulocitos de seis pacientes con ALS y seis controles por medio de *qFISH* de flujo, se demostró la ocurrencia de acortamiento de los telómeros en linfocitos de los pacientes, pero no en granulocitos.⁽⁵⁶⁾ Mientras tanto, por medio de la secuencia de nueva generación a partir de ADN obtenido de leucocitos, se logró un incremento del nueve por ciento en la longitud de los telómeros de los pacientes respecto a los controles. Adicionalmente, se obtuvo una asociación directa entre la longitud de los telómeros y la supervivencia; los pacientes con telómeros más largos tuvieron un incremento de 16% en la supervivencia media.⁽⁵⁷⁾

En general, resultan escasos los estudios que evalúan la asociación de la variabilidad en la longitud de los telómeros con la ALS, lo que unido a las inconsistencias en sus resultados, no permiten establecer la importancia de la biología de los telómeros en la fisiopatología de la ALS.

Enfermedad de Huntington

La Enfermedad de Huntington (HD, por sus siglas en inglés), es un trastorno del movimiento de tipo hiperkinético, en el que predomina la ocurrencia de movimientos coreicos, trastornos cognitivos y psiquiátricos, como expresión de la ocurrencia de procesos degenerativos a nivel del estriado y la corteza cerebral.^(58,59) Es una enfermedad monogénica, causada por la expansión de una secuencia repetitiva de CAG en el primer intrón del gen *HTT* (*locus* 4p16.3), por encima de 35 repeticiones. El gen es traducido en una proteína poliglutamínica, la huntingtina, cuya función fisiológica ha sido principalmente vinculada al desarrollo embrional, a la regulación transcripcional y a la conectividad sináptica.⁽⁶⁰⁾ Su prevalencia varía entre 0,4 por 10⁵ habitantes en poblaciones asiáticas, y 7,33 por 10⁵ habitantes en poblaciones caucásicas de Norte América.⁽⁶¹⁾ Hasta la fecha, todos los estudios que evalúan la asociación entre la longitud de los telómeros y la HD se han realizado en leucocitos o en células mononucleares de sangre periférica por medio de *qPCR*. A diferencia de lo reportado para la AD, PD y ALS, los resultados obtenidos para la HD son consistentes en cuanto a la ocurrencia de disminución de la longitud de los telómeros en los pacientes respecto a individuos sanos.^(62,63,64,65) Un primer estudio fue realizado en leucocitos de 35 pacientes con HD y 40 controles sanos procedentes de la India. Aun cuando hubo acortamiento de los telómeros en los pacientes, no se obtuvo ninguna asociación significativa entre la longitud de los telómeros y el número de repeticiones de CAG en el gen *HTT*, la edad de inicio o la duración de la enfermedad,⁽⁶²⁾ sugieren



que el acortamiento de los telómeros es de limitada significación clínica en el contexto de la HD.

Estudios subsiguientes han extendido el objeto de la investigación a individuos portadores de las mutaciones causantes de la enfermedad y clínicamente sanos al momento del estudio, o presintomáticos. Inicialmente, en células mononucleares de sangre periférica de 53 pacientes, 18 presintomáticos y 41 controles sanos procedentes de Italia, se obtuvo que la longitud de los telómeros fue significativamente menor en pacientes y presintomáticos en relación con los controles sanos, si bien no hubo diferencias significativas entre pacientes y presintomáticos.⁽⁶³⁾ En los pacientes enfermos, la longitud de los telómeros no se asoció al número de repeticiones de CAG en el gen *HTT*, a la duración de la enfermedad, ni a la gravedad clínica de la enfermedad, evaluada por medio de la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Huntington. Mientras tanto, en presintomáticos no se obtuvo asociación entre la longitud de los telómeros y el tiempo estimado para enfermar.⁽⁶³⁾ Estos resultados confirman y extienden lo anteriormente reportado por Kota, et al. (2015),⁽⁶²⁾ en relación con la ocurrencia de acortamiento de los telómeros en los pacientes y a la limitada significación clínica de este hallazgo. En otro estudio realizado en Italia en leucocitos de 62 pacientes, 38 presintomáticos y 76 controles sanos, además de demostrar la existencia de acortamiento de los telómeros en portadores (pacientes y presintomáticos) vinculados a los controles sanos, se obtuvo que la longitud de los telómeros fue significativamente

menor en los pacientes que en los presintomáticos.⁽⁶⁴⁾ A diferencia de lo anteriormente reportado, se obtuvo una asociación inversa entre la longitud de los telómeros y el número de repeticiones de CAG en el gen *HTT*, y una asociación directa entre la longitud de los telómeros y el tiempo estimado para enfermar en individuos presintomáticos.⁽⁶⁴⁾ Más recientemente, en leucocitos de 71 pacientes, 29 presintomáticos y 106 controles sanos procedentes de México, se obtuvo que la longitud de los telómeros fue significativamente menor en los pacientes con respecto a los presintomáticos y a los controles sanos, pero no hubo diferencias significativas entre presintomáticos y controles.⁽⁶⁵⁾ Adicionalmente, no se obtuvo asociación significativa entre la longitud de los telómeros y el número de repeticiones de CAG en el gen *HTT* en pacientes y presintomáticos. Tampoco se obtuvo asociación significativa entre la longitud de los telómeros y la duración de la enfermedad en los pacientes.⁽⁶⁵⁾ Estos resultados coinciden con lo previamente reportado^(62,63,64) y sugieren que ni la expansión poliglutamínica ni la progresión de la enfermedad influyen sobre el acortamiento de los telómeros en pacientes con HD. No obstante, se requieren estudios más extensos y de diseño longitudinal, para confirmar estos resultados.

Aun cuando en los estudios de caso-control no se han obtenido evidencias de asociación entre la longitud de los telómeros y la gravedad clínica de la enfermedad, en un reciente estudio de aleatorización mendeliana se obtuvo una asociación directa entre la longitud de los telómeros y la edad de inicio de la



enfermedad.⁽⁶⁶⁾ En este estudio fue evaluada la asociación entre varios polimorfismos de un solo nucleótido (*SNP*, por sus siglas en inglés), que representan marcadores de la longitud de los telómeros, y la edad de inicio de la enfermedad. Se obtuvo que el *SNP* rs10936599 localizado en el gen *TERC* que codifica el componente ARN de la telomerasa, y el *SNP* rs755017, localizado en el gen *TERC* que codifica la helicasa 1 reguladora de la elongación de los telómeros, se asociaron a la edad de inicio de la enfermedad, de modo independiente al número de repeticiones de CAG en el gen *HTT*. La asociación obtenida fue directa, de modo que telómeros más largos se asociaron a edades de inicio más tardías.⁽⁶⁶⁾

En general, las evidencias disponibles demuestran que existe una asociación entre el acortamiento de los telómeros y la HD, si bien son necesarios estudios adicionales para establecer la relevancia clínica de este hallazgo.

Valoración de las evidencias de asociación entre el acortamiento de los telómeros y enfermedades neurodegenerativas

De conjunto, las evidencias epidemiológicas obtenidas a partir de estudios de caso-control en humanos, indican la existencia de asociación entre el acortamiento de los telómeros y las enfermedades de Alzheimer y Huntington, que sugieren un papel relevante de la biología de los telómeros en la fisiopatología de estas enfermedades. En este contexto, el acortamiento de los telómeros se asocia a un riesgo incrementado y al agravamiento de la enfermedad. Mientras tanto, las evidencias disponibles hasta el momento no permiten establecer la relevancia de la biología de los

telómeros en la fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson o de la esclerosis lateral amiotrófica.

Se espera que la evaluación de las posibles causas del acortamiento de los telómeros en enfermedades neurodegenerativas, a partir de estudios epidemiológicos más extensos o estudios experimentales, contribuya a explicar la variabilidad observada entre individuos y entre los diferentes estudios realizados. Adicionalmente, el esclarecimiento de la función de la biología de los telómeros en la fisiopatología de estas enfermedades, debe propiciar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Estrategias terapéuticas basadas en la prevención del acortamiento de los telómeros en el contexto de enfermedades neurodegenerativas

Sobre la base de la relevancia real o potencial del acortamiento de los telómeros en la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas, se ha sugerido que estrategias orientadas a prevenir la pérdida o a incrementar la estabilidad de los telómeros, podrían ser útiles para la prevención o retardo del proceso fisiopatológico en estas enfermedades.^(62,67) Esta sugerencia convierte a los telómeros y a la telomerasa en potenciales dianas terapéuticas para el tratamiento de pacientes con estas enfermedades. En principio, varias estrategias se han ideado para recuperar o estimular la actividad de la telomerasa con fines terapéuticos, incluyendo la terapia génica con transfección de secuencias de telomerasa, la reexpresión de telomerasa silenciada, la estimulación de la actividad enzimática residual



de la telomerasa y la modulación de su localización intracelular.⁽⁶⁸⁾

Se ha comprobado que la terapia génica consistente en la transfección de *TERT* por medio de virus adeno-asociados en ratones, retrasa el envejecimiento e incrementa la longevidad entre 13 y 24 por ciento, reduce la incidencia de intolerancia a la glucosa y osteoporosis, mejora el funcionamiento neuromuscular y la capacidad para la formación de memorias, todo esto sin incrementar la tumorigénesis.⁽⁶⁹⁾ Más recientemente se comprobó que la terapia génica *AAV9-Tert* dirigida al cerebro de ratones *knock-out* para el gen de la telomerasa, mejora algunos fenotipos característicos de procesos neurodegenerativos.⁽⁷⁰⁾ Por otra parte, se ha comprobado que el incremento en la expresión de la telomerasa por medio de compuestos específicos como el AGS-499, puede reducir la

toxicidad mediada por N-metil-D-aspartato y aliviar la gravedad de la presentación clínica en modelos murinos de esclerosis lateral amiotrófica.⁽⁷¹⁾ Aun cuando estos resultados son esperanzadores, se requiere profundizar en la investigación básica antes de introducirlos en el contexto clínico.

Otros compuestos que tienen la propiedad de estimular la actividad de la telomerasa son el cicloastragenol y el resveratrol.⁽⁷¹⁾ El cicloastragenol es extraído de las raíces del *Astragalus membranaceus* y comercializado como suplemento nutricional bajo el nombre de TA-65. Mientras tanto, el resveratrol es un fenol natural abundante en la piel de uvas, arándanos, frambuesas y moras.⁽⁷¹⁾ Estos compuestos tienen aplicaciones clínicas potenciales al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas a la reducción en la longitud de los telómeros.

CONCLUSIONES

El acortamiento de los telómeros es de relevancia fisiopatológica y clínica para las enfermedades de Alzheimer y Huntington, si bien se requieren estudios adicionales para identificar y caracterizar los mecanismos moleculares implicados. Las evidencias disponibles hasta la fecha no permiten establecer la importancia de la

biología de los telómeros en la fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. El uso de estrategias para estimular la actividad de la telomerasa tiene potenciales aplicaciones terapéuticas en el contexto de enfermedades neurodegenerativas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(5):459-80.
2. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG,

- Croteau DL, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol.* 2019; 15(10):565-81.
3. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells.* 2019; 8(1):73.
4. Smith EM, Pendlebury DF, Nandakumar J.



Structural biology of telomeres and telomerase. *Cell Mol Life Sci.* 2020; 77(1):61-79.

5. De Lange T. Shelterin-Mediated Telomere Protection. *Annu Rev Genet.* 2018; 52:223-47.

6. Aviv A, Shay JW. Reflections on telomere dynamics and ageing-related diseases in humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018; 373(1741).

7. Venkatesan S, Khaw AK, Hande MP. Telomere Biology-Insights into an Intriguing Phenomenon. *Cells.* 2017; 6(2).

8. Coluzzi E, Leone S, Sgura A. Oxidative Stress Induces Telomere Dysfunction and Senescence by Replication Fork Arrest. *Cells.* 2019; 8(1): E19.

9. Shin D, Shin J, Lee KW. Effects of Inflammation and Depression on Telomere Length in Young Adults in the United States. *J Clin Med.* 2019; 8(5). pii: E711.

10. Jiang Y, Da W, Qiao S, Zhang Q, Li X, Ivey G, *et al.* Basal cortisol, cortisol reactivity, and telomere length: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 103:163-72.

11. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY).* 2018; 4:575-90.

12. Greco V, Longone P, Spalloni A, Pieroni L, Urbani A. Crosstalk Between Oxidative Stress and Mitochondrial Damage: Focus on Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1158:71-82.

13. Fouquerel E, Barnes RP, Uttam S, Watkins SC, Bruchez MP, Opresko PL. Targeted and Persistent 8-Oxoguanine Base Damage at Telomeres Promotes Telomere Loss and Crisis. *Molecular Cell.* 2019; 75: 117-30.

14. Ly K, Walker C, Berry S, Snell R, Marks E, Thayer Z, *et al.* Telomere length in early childhood is associated with sex and ethnicity. *Sci Rep.* 2019; 9(1):10359.

15. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *J Alzheimers Dis.* 2017; 57(2):317-30.

16. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis.* 2017; 57(3):645-65.

17. Chatani E, Yamamoto N. Recent progress on understanding the mechanisms of amyloid nucleation. *Biophys Rev.* 2018; 10:527-34.

18. Metaxas A, Kempf SJ. Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease: elucidation of the molecular mechanism by immunohistochemistry and tau protein phospho-proteomics. *Neural Regen Res.* 2016; 11(10):1579-81.

19. Panossian LA, Porter VR, Valenzuela HF, Zhu X, Reback E, Masterman D, *et al.* Telomere shortening in T cells correlates with Alzheimer's disease status. *Neurobiol Aging.* 2003; 24:77-84.

20. Thomas P, O'Callaghan NJ, Fenech M. Telomere length in white blood cells, buccal cells and brain tissue and its variation with ageing and Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev.* 2008; 129:183-90.

21. Hochstrasser T, Marksteiner J, Humpel C. Telomere length is age-dependent and reduced in monocytes of Alzheimer patients. *Exp Gerontol.* 2012; 47:160-3.

22. Mathur S, Glogowska A, McAvoy E, Righolt C, Rutherford J, Willing C, *et al.* Three-dimensional quantitative imaging of telomeres in buccal cells



- identificis mild, moderate, and severe Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2014; 39:35-48.
23. Tedone E, Arosio B, Colombo F, Ferri E, Asselineau D, Piette F, et al. Leukocyte telomere length in Alzheimer's disease patients with a different rate of progression. *J Alzheimers Dis.* 2015; 46:761-9.
24. Scarabino D, Broggio E, Gambina G, Corbo RM. Leukocyte telomere length in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *Exp Gerontol.* 2017; 98:143-7.
25. Ma F, Lv X, Du Y, Chen H, Liu S, Zhao J, et al. Association of Leukocyte Telomere Length with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Role of Folate and Homocysteine. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2019; 48(1-2):56-67.
26. Boccardi V, Arosio B, Cari L, Bastiani P, Scamosci M, Casati M, et al. Beta- carotene, telomerase activity and Alzheimer's disease in old age subjects. *Eur J Nutr.* 2020; 59(1):119-26.
27. Lukens JN, Van Deerlin V, Clark CM, Xie SX, Johnson FB. Comparisons of telomere lengths in peripheral blood and cerebellum in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2009; 5:463-9.
28. Takata Y, Kikukawa M, Hanyu H, Koyama S, Shimizu S, Umahara T, et al. Association between ApoE phenotypes and telomere erosion in Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012; 67:330-5.
29. Movérare Skrtic S, Johansson P, Mattsson N, Hansson O, Wallin A, Johansson JO, et al. Leukocyte telomere length (LTL) is reduced in stable mild cognitive impairment but low LTL is not associated with conversion to Alzheimer's disease: a pilot study. *Exp Gerontol.* 2012; 47:179-82.
30. Guan JZ, Guan WP, Maeda T, Makino N. Effect of vitamin E administration on the elevated oxygen stress and the telomeric and subtelomeric status in Alzheimer's disease. *Gerontology.* 2012; 58:62-9.
31. Liu M, Huo YR, Wang J, Wang C, Liu S, Liu S, et al. Telomere Shortening in Alzheimer's Disease Patients. *Annals of Clinical & Laboratory Science.* 2016; 46(3): 260-5.
32. Franco S, Blasco MA, Siedlak SL, Harris PL, Moreira PI, Perry G, et al. Telomeres and telomerase in Alzheimer's disease: epiphenomena or a new focus for therapeutic strategy? *Alzheimers Dement.* 2006; 2:164-8.
33. Forero DA, González Giraldo Y, López Quintero C, Castro Vega LJ, Barreto GE, Perry GE. Meta-analysis of Telomere Length in Alzheimer's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016; 71:1069-73.
34. Zhan Y, Song C, Karlsson R, Tillander A, Reynolds CA, Pedersen NL, et al. Telomere length shortening and Alzheimer disease—a Mendelian randomization study. *JAMA Neurol.* 2015; 72(10):1202-3.
35. Gao K, Wei C, Zhu J, Wang X, Chen G, Luo Y, et al. Exploring the Causal Pathway From Telomere Length to Alzheimer's Disease: An Update Mendelian Randomization Study. *Front. Psychiatry.* 2019; 10:843.
36. Guo Y, Yu H. Leukocyte Telomere Length Shortening and Alzheimer's Disease Etiology. *J Alzheim Dis.* 2019; 69: 881-5.



37. Scheller Madrid A, Rasmussen KL, Rode L, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Observational and genetic studies of short telomeres and Alzheimer's disease in 67,000 and 152,000 individuals: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35 (2): 147-56.
38. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 939-53.
39. Titova N, Padmakumar C, Lewis SJG, Chaudhuri KR. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *J Neural Transm.* 2017; 124:907-14.
40. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alphasynuclein: pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2018; 109:249-57.
41. Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(3).
42. Guan JZ, Maeda T, Sugano M, Oyama J, Higuchi Y, Suzuki T, *et al.* A percentage analysis of the telomere length in Parkinson's disease patients. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2008; 63:467-73.
43. Maeda T, Guan JZ, Koyanagi M, Higuchi Y, Makino N. Aging-associated alteration of telomere length and subtelomeric status in female patients with Parkinson's disease. *J Neurogenet.* 2012; 26: 245-51.
44. Schürks M, Buring J, Dushkes R, Gaziano JM, Zee RY, Kurth T. Telomere length and Parkinson's disease in men: a nested case-control study. *Eur J Neurol.* 2014; 21: 93-9.
45. Wang H, Chen H, Gao X, McGrath M, Deer D, De Vivo I, *et al.* Telomere length and risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23: 302-5.
46. Eerola J, Kananen L, Manninen K, Hellstrom O, Tienari PJ, Hovatta I. No evidence for shorter leukocyte telomere length in Parkinson's disease patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65:1181-4.
47. Watfa G, Dragonas C, Brosche T, Dittrich R, Sieber CC, Alecu C, *et al.* Study of telomere length and different markers of oxidative stress in patients with Parkinson's disease. *J. Nutr Health Aging.* 2011; 15: 277-81.
48. Degerman S, Domellof M, Landfors M, Linder J, Lundin M, Haraldsson S, *et al.* Long leukocyte telomere length at diagnosis is a risk factor for dementia progression in idiopathic parkinsonism. *PLoS ONE.* 2014; 9: e113387.
49. Kolyada AK, Vaiserman AM, Krasnenkov DS, Karaban IN. Studies of telomere length in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2016; 46(3): 344-7.
50. Hudson G, Faini D, Stutt A, Eccles M, Robinson L, Burn DJ, *et al.* No evidence of substantia nigra telomere shortening in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2011; 32(2107): e2103-5.
51. Forero DA, González Giraldo Y, López Quintero C, Castro Vega LJ, Barreto GE, Perry G. Telomere length in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Experimental Gerontology.* 2016; 75: 53-5.
52. Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP.



- Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(11):1617-28.
53. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol.* 2019; 32(5): 771-6.
54. De Felice B, Annunziata A, Fiorentino G, Manfellotto F, D'Alessandro R, Marino R, et al. Telomerase expression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *J Hum Genet.* 2014; 59:555-61.
55. Linkus B, Wiesner D, Meßner M, Karabatsiakos A, Scheffold A, Rudolph KL, et al. Telomere shortening leads to earlier age of onset in ALS mice. *Aging* 2016; 8(2): 382-91.
56. Iberl S, Meyerb AL, Müllera G, Peters S, Johannesen S, Kobor I, Beier F, et al. Effects of continuous high-dose G-CSF administration on hematopoietic stem cell mobilization and telomere length in patients with amyotrophic lateral sclerosis – a pilot study. *Cytokine.* 2019; 120: 192-201.
57. Al Khleifat A, Iacoangeli A, Shatunov A, Fang T, Sproviero W, Jones AR, et al. Telomere length is greater in ALS than in controls: a whole genome sequencing study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2019; 20(3-4):229-34.
58. Rüb U, Seidel K, Heinsen H, Vonsattel JP, den Dunnen WF, Korf HW. Huntington's disease (HD): the neuropathology of a multisystem neurodegenerative disorder of the human brain. *Brain Pathol.* 2016; 26(6):726-40.
59. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol.* 2018; 25(1):24-34.
60. Jiménez Sánchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC. Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7(7): a024240.
61. Kay C, Hayden MR, Leavitt BR. Epidemiology of Huntington disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 144:31-46.
62. Kota LN, Bharath S, Purushottam M, Moily NS, Sivakumar PT, Varghese M, et al. Reduced telomere length in neurodegenerative disorders may suggest shared biology. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015; 27: e92-6.
63. Castaldo I, Rosa MD, Romano A, Zuchegna C, Squitieri F, Mechelli R, et al. DNA damage signatures in peripheral blood cells as biomarkers in prodromal huntington disease. *Ann Neurol.* 2019; 85:296-301.
64. Scarabino D, Veneziano L, Peconi M, Frontali M, Mantuano E, Corbo RM. Leukocyte telomere shortening in Huntington's disease. *J Neurol Sci.* 2019; 396:25-9.
65. Perez Grovas SA, Ochoa Morales A, Miranda Duarte A, Martínez Ruano L, Jara Prado A, Camacho Molina A, et al. Telomere length analysis on leukocytes derived from patients with Huntington Disease. *Mech Ageing Dev.* 2020; 185:111189.
66. Aziz NA, Weydt P. Telomere length as a modifier of age-at-onset in Huntington disease: a two-sample Mendelian randomization study. *J Neurol.* 2018; 265(9):2149-51.
67. Liu MY, Nemes A, Zhou QG. The Emerging Roles for Telomerase in the Central Nervous System. *Front Mol Neurosci.* 2018; 11:160.
68. Jager K, Walter M. Therapeutic targeting of telomerase. *Genes (Basel)* 2016; 7 (7): E39.
69. Bernardes de Jesús B, Vera E, Schneeberger K, Tejera AM, Ayuso E, Bosch F, et al. Telomerase



gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med.* 2012; 4: 691-704.

70. Whittemore K, Derevyanko A, Martinez P, Serrano R, Pumarola M, Bosch F, et al. Telomerase gene therapy ameliorates the effects

of neurodegeneration associated to short telomeres in mice. *Aging.* 2019; 11(10):2916-48.

71. Anitha A, Thanseem I, Vasu MM, Viswambharan V, Poovathinal SA. Telomeres in neurological disorders. *Advances in Clinical Chemistry.* 2019; 90:81-132.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autoría

GSO: Búsqueda de la información, análisis de contenido, redacción de la primera versión del manuscrito.

DCA: Búsqueda de la información y análisis de contenido.

LEAM: Conceptualización del estudio, elaboración de la metodología del estudio, redacción de la versión final.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.

