

# TELÓMEROS, LONGEVIDAD Y ENVEJECIMIENTO

2

Dra. en C. Ana Rosa Rincón Sánchez  
Dra. en C. Nory Omayra Dávalos Rodríguez  
*CVCS-Universidad de Guadalajara*

Dr. en C. Sergio Alberto Ramírez García  
*Facultad de Cs. Químicas-UABJ de Oaxaca*



## INTRODUCCIÓN

Los telómeros son estructuras especializadas localizadas al final de los cromosomas que, junto con un complejo proteico, forman una estructura protectora contra la degradación de los cromosomas. El acortamiento o deterioro de los telómeros origina una respuesta de daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN), cuyo resultado es que las células entren en senescencia o apoptosis. A medida que las células se dividen, los telómeros se acortan y esto conlleva al envejecimiento celular. Así es como lo describe la teoría del acortamiento de los telómeros, la cual se relaciona con la longevidad y el envejecimiento.

En este capítulo se describe en detalle la participación de los telómeros como mecanismo temporizador que, además de limitar el número de divisiones celulares, provoca el fin del ciclo de vida de la célula. También se analiza el papel de la telomerasa, enzima que puede contrarrestar el acortamiento de los telómeros, así como el proceso de pérdida del control de los telómeros en la célula que aumenta el riesgo de desarrollar procesos degenerativos. Además, se propone como un nuevo biomarcador del envejecimiento la medición de la longitud de los telómeros en linfocitos de sangre humana. Finalmente, se muestra la utilidad de los productos de transcripción, llamados TERRA, que están involucrados en la regulación de la longitud de los telómeros. Este conocimiento puede ayudar a comprender con más claridad el proceso de envejecimiento. Al respecto, en modelos animales se han hecho grandes avances; un ejemplo, en experimentos realizados en el pez cebra se encontró que la extensión de los telómeros en el intestino puede mejorar la esperanza de vida de estos peces. Además, la terapia génica en ratones, que introduce el gen de la telomerasa, será una terapia que, en el futuro, pueda curar o bien retrasar algunas enfermedades del envejecimiento.

Aunque en el Capítulo 4 se describen las teorías del envejecimiento, para entender por qué se asocia con el acortamiento de los telómeros, describiremos brevemente la clasificación de estas teorías. Al respecto, las teorías del envejecimiento se agrupan en alteraciones o modificaciones estocásticas (que implican la aparición de daños al azar) y las genético-evolucionistas (en donde los

cambios están programados y/o dependen de variaciones genéticas debidas a la evolución). En este último grupo se incluye el acortamiento de los telómeros. Hasta la fecha, no puede afirmarse que una sola teoría pueda explicar totalmente el envejecimiento, ya que es un proceso fisiológico multifactorial y multisistémico; por ello, cada teoría aporta un eslabón para entender este complejo proceso. Sin embargo, la teoría del acortamiento de los telómeros es más holística y engloba la mayor parte de los procesos fisiológicos, bioquímicos, genéticos y moleculares que explican el proceso del envejecimiento. Cabe señalar que el acortamiento de los telómeros está relacionado también con las variaciones genéticas, el estrés oxidativo y los cambios epigenéticos del envejecimiento.

## ANTECEDENTES

Los doctores Elizabeth Helen Blackburn y Jack William Szostak descubrieron que una secuencia de ADN única y presente en los telómeros era la responsable de proteger a los cromosomas de ser degradados. Las doctoras Carolyn Widney Greider y Elizabeth Blackburn identificaron una enzima que era capaz de producir el ADN telomérico y la llamaron telomerasa. Este reporte se hizo en 1985 y, hasta el 2009, a estos tres investigadores se les otorgó el Premio Nobel de Medicina. Así, se identificó una secuencia de ADN que se repetía varias veces al final de los cromosomas (Greider, 1985).

La actividad de la telomerasa y la longitud de los telómeros tienen un papel crucial en la senescencia celular y el envejecimiento humano, además, desempeñan un papel importante en el desarrollo de varias enfermedades. Se sabe que los telómeros son estructuras que protegen los extremos de los cromosomas y, por lo tanto, le proporcionan estabilidad al genoma. Por ello, los telómeros tienen un papel importante en el envejecimiento y en el desarrollo de tumores. La longitud de los telómeros en las células somáticas humanas normales está estrictamente controlada. No obstante, esta longitud se acorta debido a un mecanismo molecular que es propio del proceso de replicación del ADN durante la división celular. Pero no sólo la longitud de los telómeros es importante, también es relevante su integridad para mantener su función. Por eso es necesario la protección de los telómeros para evitar que se emita una señal de daño al ADN (Schumacher, 2021).

Aunque en las últimas décadas se ha investigado con mayor interés cómo mantener la homeostasis de los telómeros, su papel en el envejecimiento humano aún no es bien comprendido. Con todo, este avance ha aportado más mecanismos que pueden explicar, en parte, cómo se realiza el acortamiento y la homeostasis de los telómeros, y este efecto lo da la posición de los telómeros (TPE, *telomere position effect*, por sus siglas en inglés) y los productos de transcripción telomérica (*telomeric repeat-containing RNA*, o TERRA).

A continuación, se describen los elementos involucrados, para después analizar, en su conjunto, de qué manera el acortamiento de los telómeros está involucrado en el envejecimiento. Es claro que una mejor comprensión de los mecanismos que regulan la estructura y función de los telómeros es esencial para la posible prevención y tratamiento del envejecimiento, así como para entender y poder evitar las enfermedades relacionadas con la edad.

## TELÓMEROS

Los primeros antecedentes de los telómeros provienen de los experimentos de Hermann J. Müller (1938) y Barbara McClintock (1941). Ambos investigadores, en forma separada y empleando diferentes organismos, se dieron cuenta de que los cromosomas llevan un componente especial en sus extremos que les proporcionan estabilidad. Pero fue Müller quien acuñó el término “telómero”, del griego τέλος (fin) y μέρος (parte), “parte final”. Él se dio cuenta de que, tras la irradiación con rayos X, son posibles algunos cambios cromosómicos estructurales, pero los extremos naturales de los cromosomas no son afectados después de los reordenamientos (Müller, 1938). No fue sino hasta 1978 que se determinó la composición precisa de los telómeros cuando se descubrió que los telómeros de *Tetrahymena thermophila* contenían una secuencia simple y extremadamente corta de timinas (T) y guaninas (G) (Blackburn y Gall, 1978).

Los telómeros son estructuras heterocromáticas ubicadas en los extremos de los cromosomas lineales. Las estructuras están formadas por repeticiones en tándem de ADN unidas por complejos proteicos especializados que ejercen una función protectora. En efecto, estos capuchones funcionan como capas protectoras naturales y realizan dos funciones importantes: 1) evitar que los cromosomas se fusionen de un extremo a otro y que esta fusión produzca roturas accidentales de doble cadena (dc) (Müller, 1938, 1941; McClintock, 1938, 1941), 2) evitar la pérdida recurrente de ADN que se produce durante la replicación (Watson, 1972; Olovnikov, 1973; Greider, 1985) (Figura 2-1).

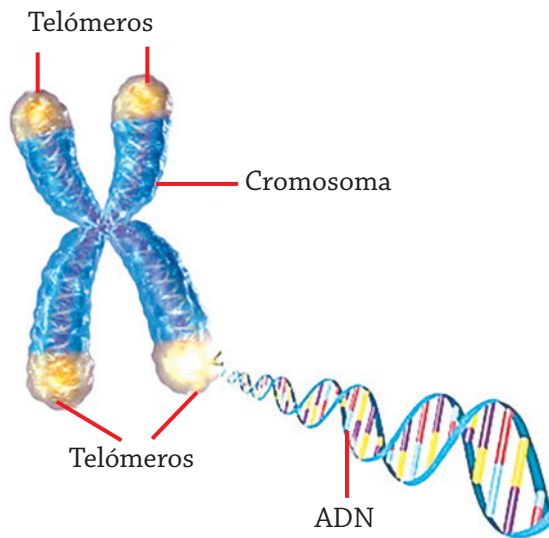


Figura 2-1. Localización de los telómeros. Se encuentran en la parte final de los cromosomas para darles estabilidad. Están formados de secuencias repetitivas de ADN (TTAGG) y cada vez que la célula se divide, su longitud se acorta. (Fuente: <https://www.istockphoto.com/es/search/2/image-film?phrase=crom%C3%A1tida+ilustraciones> y <https://www.shutterstock.com/es/search/tel%C3%B3mero>).

Otro tipo de protección que dan los telómeros a los cromosomas es evitar la recombinación anormal, la fusión cromosómica (previene las aberraciones cromosómicas, incluidas las translocaciones, duplicaciones y deleciones) o su degradación como resultado del ataque de una exonucleasa (Martínez, 2011; Kowalska, 2006; Shore, 2009).

Estas secuencias repetidas de ADN no codificante de los telómeros tienen la propiedad de ser expandibles (Cottliar, 2001) y consisten en miles de repeticiones del hexanucleótido **TTAGGG**. Un dato relevante es que la misma secuencia TAGGG, observada en los mamíferos, también se encontró en organismos inferiores, como las esponjas. Estas regiones están asociadas a seis proteínas con las que forman un complejo multiproteico conocido como shelterina/telosoma que se une al ADN telomérico (Blackburn, 2001, 2010; Hermann, 2018; Palm, 2008). El ADN telomérico humano varía de 10 a 15 kb de repeticiones teloméricas de doble cadena (dc). La cadena que comprende el extremo 3' de esta región es rica en guanosina y sobresale como una cadena sencilla (cs) (Palm, 2008) (Figura 2-2). Esta saliente se considera esencial para la conformación tridimensional de cada telómero, porque los cromosomas lineales necesitan proteger los extremos de las actividades de reparación del ADN (Mullins et al, 2016).

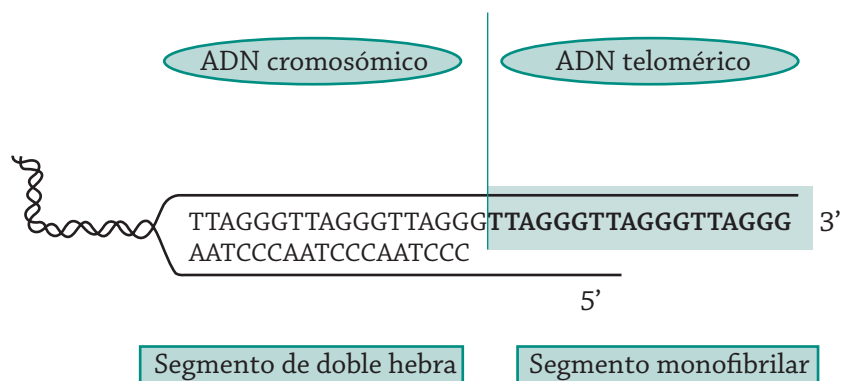


Figura 2-2. Diferencias entre el ADN cromosómico y telomérico. El ADN cromosómico es un segmento de doble cadena; en cambio, el ADN telomérico es de cadena sencilla. Por eso se presenta el llamado “problema de la replicación final”, debido a la incapacidad de las polimerasas replicativas del ADN para duplicar completamente los extremos 3’.

### Replicación final del ADN

Aunque la replicación es un proceso normal en las células, existe el llamado “problema de la replicación final”, en donde los telómeros se acortan durante cada ciclo de duplicación celular debido a la incapacidad de las polimerasas replicativas de ADN para duplicar completamente los extremos 3’ de los cromosomas lineales (Blackburn, 2001; Hermann, 2018). Este problema se presenta porque se eliminan los cebadores de ácido ribonucleico (ARN) que proporcionan el grupo 3’OH necesario para la adición de nuevos nucleótidos (dNTP) por parte de las polimerasas de ADN; esto origina que la hebra de ADN recién sintetizada sea cada vez más corta que la plantilla original. Así que después de repetidas divisiones celulares, los cromosomas se van acortando progresivamente desde ambos extremos. Este proceso que se lleva a cabo en cualquier organismo y contribuye al acortamiento progresivo de los telómeros es lo que explica el envejecimiento en todos los tipos celulares que han sido estudiados (Griffiths, 2008).

De esta manera, cuando los telómeros alcanzan una longitud críticamente corta, los sistemas de reparación del ADN detectan este acortamiento extremo y el sistema lo entiende como daños en el ADN; esta señal es lo que provoca respuestas de detención del ciclo celular, lo que ocasiona la posterior muerte de las células (Ferrara-Romeo, 2020). Es por eso que el acortamiento de los telómeros *per se* se ajusta al “reloj molecular”, propuesto por Hayflick para explicar la vida limitada de las células en cultivo, o el llamado “límite de Hayflick” (Ferrara-Romeo, 2020; Boticario, 2009). En este contexto, aunque la longitud y la estructura de los telómeros pueden variar entre las especies, desde una serie de repeticiones irregulares de sólo 1.3 kilobases (kb) en la levadura (D’Mello y Jazwinski, 1991) hasta varias kilobases en los seres humanos e incluso más largas en algunas especies de ratones, que pueden alcanzar hasta 40-80 kb (Blasco, 1997), es preciso resaltar que, en cada una de las especies, la longitud de los telómeros está estrictamente regulada por el “límite de Hayflick”, esto es, el número de duplicaciones que puede

sufrir una célula eucariota antes de entrar en senescencia (Ferrara-Romeo, 2020; Boticario, 2009).

Lo que no se entendía de esta “replicación final” es cómo se podía añadir ADN al extremo de una de sus dos cadenas que se replicaba durante la división celular. El ARN proporciona un molde para la síntesis del ADN, pero se descubrió que la telomerasa es capaz de montar una plataforma al final de la molécula, a partir de la cual pueden actuar otras enzimas que sintetizan el ADN. Estos hallazgos hacen más comprensible el funcionamiento celular en condiciones fisiológicas y en muchas enfermedades. Es así como el mal funcionamiento de la telomerasa, debido a una mutación, puede provocar envejecimiento prematuro. Se ha descrito una rara enfermedad, denominada disqueratosis congénita, cuyos síntomas se asemejan a los del envejecimiento prematuro. Éste es un buen ejemplo que explica que la disqueratosis es debida a deficiencias en el sistema de mantenimiento de la telomerasa, lo que confirma su trascendente papel fisiológico; también se observa en la progeria de Hutchinson-Gilford (envejecimiento prematuro), causada por mutaciones en el gen LMNA que codifica para las láminas de tipo A y C o en la progeria de Werner, causada por mutaciones en el gen WRN, donde existe actividad baja de la telomerasa, así como acortamiento telomérico. Las esperanzas puestas en la estimulación de la telomerasa para la prolongación de la vida son aún prematuras, ya que el envejecimiento es un proceso que obedece a múltiples causas, pero ofrecen, sin duda, un interesante punto de partida para la especulación acerca de sus determinantes biológicos.

Hay varios factores que afectan la longitud de los telómeros (se discutirán más adelante) e incluyen: a) la cantidad de estrés que se maneja en el día, b) el aumento de peso corporal y la cantidad de grasa abdominal, c) la mala nutrición, d) dormir poco, e) no hacer ejercicio, f) la ingesta de toxinas, como alcohol y fumar, así como g) la exposición a pesticidas.

## Telomerasa

La telomerasa es una transcriptasa inversa especializada en ribonucleoproteínas (TERC) y cuya función es agregar repeticiones de ADN telomérico en los extremos de los cromosomas, para contrarrestar la pérdida de telómeros que ocurre durante cada ciclo de replicación (Greider, 1987). La telomerasa se compone de una subunidad de ARNTR (telomerasa RNA) y una subunidad de proteína TERT (telomerasa transcriptasa inversa) que, en conjunto, forman el núcleo catalítico de la holoenzima (Blackburn, 2011; Greider 1987; Blackburn, 1989; Lingner, 1997).

Es así como la transcriptasa reversa (TR) proporciona la plantilla para la elongación del ADN para la síntesis de nuevas repeticiones de telómeros, mientras que la TERT actúa como una transcriptasa inversa capaz de extender los extremos de los cromosomas de una manera dependiente de la plantilla de TR (Feng, 1995; Cong, 1999). Por lo que TERT y TERC son subunidades esenciales para el correcto funcionamiento de la telomerasa (Beattie, 1998; Weinrich, 1997). Mientras que TERC se expresa de forma constitutiva en la mayoría de las células somáticas y en las células germinales, TERT se considera un factor limitante porque su expresión está estrictamente regulada. La proteína sólo se expresa en células somáticas

con potencial de renovación rápida, como las células hematopoyéticas y las células madre (Counter, 1995; Cienfuentes-Rojas, 2012).

La telomerasa se activa en células que se dividen continuamente y es así como se resuelve el problema de la replicación final. La expresión de la telomerasa se reprime en las células somáticas tras la diferenciación, lo que evita el alargamiento no deseado de los telómeros que puede conducir a la inmortalidad replicativa. De hecho, la telomerasa aumenta en más del 90% de todos los cánceres (Kim, 1994). La telomerasa, en términos sencillos, lo que hace es añadir nucleótidos a la cadena de ADN telomérico que sobresale y para esto utiliza el ARN complementario como molde. Cuando el transcrito tiene un largo suficiente, la maquinaria de replicación del ADN normal (es decir, la que usa cebadores de ARN y ADN polimerasa), ya en esas condiciones, puede sintetizar una cadena complementaria y se produce el ADN de doble cadena.

La telomerasa se encuentra activa en células germinales, hematopoyéticas, células madre y mitóticamente activas que se regeneran rápidamente. Sin embargo, la actividad de la telomerasa es muy baja o está ausente en las células somáticas, aunque se ha encontrado actividad de la telomerasa en las células sanguíneas humanas normales, en la capa basal proliferativa de la piel, en el tejido endometrial, la zona proliferativa de las criptas intestinales y los folículos pilosos (Broccoli, 1995; Harle-Bachor, 1996; Kyo, 1997; Hiyama, 1995; Ramirez, 1997). La actividad de la telomerasa está estrechamente relacionada con las etapas de la vida del cuerpo. La enzima está activa durante el desarrollo embrionario, además, la reactivación de ésta en células humanas normales le confiere una capacidad proliferativa ilimitada y puede causar inestabilidad genómica, con una alta probabilidad de desarrollar cáncer (Kim, 1994; Jafri, 2016; Trybek, 2020). La telomerasa está activa en el 85% de las células tumorales, mientras que el otro 15% muestra un mecanismo diferente de mantenimiento de la longitud de los telómeros basado en la recombinación, conocido como alargamiento alternativo de los telómeros (ALT) (Murnane, 1994; Shay, 1997).

Los dominios TERT, junto con TERC, además de la función bien establecida en el alargamiento de los telómeros, tiene funciones no canónicas como regulador transcripcional de genes en diferentes vías, pero también desempeña un papel antiapoptótico y antioxidante (Zhang, 2003; Indran, 2011; Martens, 2019). En los últimos años, muchos informes diferentes se han centrado en el papel de TERT en el aumento de la resistencia a agentes específicos que dañan el ADN y en la reducción de los niveles celulares de especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés: *reactive oxygen species*), con un efecto protector sobre el estado redox celular (Martens, 2019; Sharma, 2003). En este sentido, destaca que la telomerasa está regulada en múltiples niveles moleculares (para una revisión, consultar Liu, 1999; Stewart, 2002; Gladych, 2011).

De la reactivación de la telomerasa surgen dos vías: a) el alargamiento alternativo de los telómeros (ALT) y b) el acortamiento de los telómeros.

#### *a) Alargamiento alternativo de los telómeros*

Entre 6,835 cánceres estudiados, el 73% expresó la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) que se asoció con mutaciones puntuales, reordenamientos, amplificaciones de ADN y fusiones de

transcritos de TERT (Barthel, 2017); sólo el 27% restante depende de un mecanismo llamado alargamiento alternativo de los telómeros (ALT). Mientras que la elongación de los telómeros realizada por la telomerasa requiere plantillas de ARN, el ALT necesita plantillas de ADN.

El alargamiento alternativo de los telómeros (del inglés: *alternative lengthening of telomeres*, ALT) es un mecanismo importante que mantiene la longitud de los telómeros y la proliferación en las células tumorales negativas a la telomerasa. Aunque aún no se sabe cómo este mecanismo molecular del ALT se presenta en varios tipos de tumores, sí se ha advertido que se asocia con pronóstico clínico malo. El fenotipo de ALT se ha observado en una amplia gama de cánceres humanos y algunos cánceres relacionados con el ALT son agresivos (Counter, 1995; Cifuentes-Rojas, 2012). Sin embargo, el desarrollo de terapias contra el cáncer dirigidas a la vía ALT aún está muy limitado, debido a la falta de comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a la acción y el inicio de la vía ALT. Este alargamiento alternativo de los telómeros es un mecanismo que utiliza proteínas de recombinación homóloga (HR) (Londoño-Vallejo, 2004). Dado que el acceso al ADN para las enzimas HR está regulado por el estado de la cromatina, se espera que la elongación de los telómeros esté relacionada con modificaciones epigenéticas.

#### *b) Acortamiento de los telómeros*

Con respecto al acortamiento de los telómeros, este mecanismo puede conducir al desplazamiento (progresivo) de las proteínas shelterinas (en algunos textos traducidas como proteínas refugio) en la parte distal de los telómeros, dejando expuestas a las secuencias TTAGGG y reclutando a la telomerasa (o señales de daño del ADN que bloquean el ciclo); un telómero extremadamente corto o una rotura de doble cadena en la parte proximal (donde normalmente están presentes los TVR, *telomere variant repeat*), así es como se podrían iniciar los mecanismos de ALT. Es crucial señalar la posibilidad de modificaciones epigenéticas de los telómeros en las células con ALT, ya que muchos reguladores de la cromatina están alterados en los tumores dependientes del ALT (Ninova, 2019).

En este sentido, valdría la pena preguntarse qué pasa si los telómeros son heterocromáticos y se presenta un código de histonas represor (siendo idénticos a los subtelómeros). Una hipótesis que se podría plantear es que la característica epigenética de los telómeros no es espacialmente homogénea: la parte proximal es heterocromática, debido a la vecindad con el subtelómero (H3K9me3) (Ninova, 2019), mientras que la parte distal está marcada por histonas activas y compactada por proteínas shelterinas (y no por histonas represivas). Sin embargo, cuando se trató con inhibidores de la metilación del ADN, la desacetilación de histonas o la trimetilación de histonas no condujo a la descompactación de los telómeros, mientras que la eliminación de las proteínas shieldinas sí lo hizo (Bandaria, 2016).

Algunos autores han reportado la pérdida de la heterocromatina telomérica y la consiguiente descompactación como un requisito previo para la actividad de ALT. Si bien es lógico que la descompactación de la cromatina es necesaria para el acceso de la telomerasa o los complejos de proteínas de recombinación, lo que se debe aclarar es que la compactación telomérica y la heterocromatinización no son necesariamente sinónimos. Esto se puede explicar porque

cuando la región TTAGGG está descompactada y la TVR (*telomere variant repeat*) es heterocromática, la primera da acceso a la telomerasa y en la segunda se impide el alargamiento alternativo del telómero (ALT). Por lo contrario, si la parte TVR (*telomere variant repeat*) es eucromática y el TTAGGG está compactado, se produce la recombinación ALT y se excluye la telomerasa si está presente (Fraga, 2005; Fernández, 2015).

Así, el estudio de la modificación epigenética de los telómeros, antes y después del cambio, podría ser de utilidad para dilucidar las modificaciones reales de la cromatina asociadas a la ALT. Lo que sí está definido es que durante el envejecimiento celular y del organismo, los subtelómeros sufren desmetilación (Fraga, 2005; Fernández, 2015).

## LOS TRANSCRITOS TERRA

Los promotores subteloméricos impulsan la transcripción de un ARN largo no codificante, llamado TERRA, por la ARN polimerasa II hacia los extremos cromosómicos, para los cuales la hebra telomérica en citocina (C) actúa como plantilla (Azzalin, 2007). Los transcritos TERRA (*telomeric repeat containing RNA*) son fragmentos largos de ARN no codificante que se expresan a partir de los telómeros. El papel exacto de los ARNs teloméricos aún no se resolvía, debido en parte a desconocerse las regiones del genoma que dan lugar a los mismos.

Azzalin y colaboradores (2007) analizaron 18 regiones del genoma propuestas para contener fragmentos TERRA y encontraron que sólo aquellos localizados en el brazo largo del cromosoma 20 (20q) y en el brazo corto del cromosoma X (Xp) presentaban las características propias de los TERRA. Para demostrarlo, se suprimieron, mediante el sistema CRISPR de edición del genoma en células humanas, ambas regiones genómicas. Luego de la supresión de la región Xp, hubo menos consecuencias para los cromosomas. No obstante, la supresión de la zona 20q afectaba dramáticamente la expresión de los TERRA, lo que confirmó que los transcritos obtenidos de la región 20q son genuinos fragmentos TERRA. Fue así como se reconoció que, en humanos, un único *locus*, localizado en el cromosoma 20q, aporta la mayor parte de ARNs teloméricos TERRA.

Cabe señalar que los transcritos generados a partir de Xp son más abundantes que los obtenidos de 20q y que, cuando se elimina la región Xp, aumenta drásticamente la expresión de transcritos generados de la región 20q. Esto indica la existencia de mecanismos de compensación e influencia entre ambas regiones que deberán ser evaluados en estudios adicionales (Montero, 2016).

Los transcritos TERRA desempeñan un papel esencial en la viabilidad celular y en el mantenimiento de los telómeros; además, son tan importantes para la función de los telómeros como la telomerasa o las proteínas shelterinas que protegen a los telómeros (Azzalin et al, 2007). Las alteraciones en la región genómica, donde se encuentran los 20q-TERRA, han sido observadas en pacientes con síndromes hematológicos o con discapacidad intelectual, aunque las regiones delecionadas o amplificadas en estos pacientes incluyen también otros genes. El descubrimiento del locus 20q-TERRA garantiza estudios futuros en los que se analice la posible

asociación de 20q-TERRA con estas y otras enfermedades. De esta forma, TERRA se compone de secuencias subteloméricas seguidas de repeticiones teloméricas (5'-UUAGGG-3')<sup>n</sup> (Schoeftner, 2010). Se ha propuesto que las moléculas TERRA largas, producidas por telómeros largos, aumentan los niveles de H3K9me3 (histona H3 con lisina 9 trimetilada) telomérico, reprimiendo así su propia transcripción (Arnoult, 2012).

COMPLEJO DE SHELTERIN  
(TELOSOMA O COMPLEJO REFUGIO)

El telosoma es un complejo multiproteico especializado, cuyas proteínas están involucradas en el control de la longitud de los telómeros debido a la regulación que hacen del acceso de la telomerasa a la cadena sobresaliente rica en guanina. Estas proteínas protectoras son llamadas colectivamente “shelterinas” (TRF1, TRF2, TIN2, POT1, TPP1 y RAP1) y son seis componentes proteicos en humanos: factores de repetición de telómeros 1 y 2 (TRF1/TRF2), proteína nuclear 2 que interactúa con TRF1 (TIN2), proteína organizadora 1 POT1 y TIN2 (TPP1), protección de los telómeros 1 (POT1) y proteína represora/activadora 1 (RAP1) (Liu et al, 2004; De Lange, 2005; Palm y De Lange 2008; Takai et al, 2010). Todas las proteínas del telosoma, o complejo Shelterin, tienen diversas propiedades estructurales y funcionales (Mir, 2020) (Cuadro 2-1).

| Componentes de Shelterin | Funciones importantes                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tipo de regulador de la telomerasa |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| TRF1                     | Regulación de longitud, protección, replicación de telómeros, DDR, mitosis, polimerización de microtúbulos, prevención de la fragilidad de los telómeros.                                                                                                                                        | Regulador negativo                 |
| TRF2                     | Regulación de longitud, limitación, DDR.                                                                                                                                                                                                                                                         | Regulador negativo                 |
| TIN2                     | Regulación de longitud, protección puente.                                                                                                                                                                                                                                                       | Regulador negativo                 |
| TPP1                     | Tapado, reclutamiento de telómeros, protección puente, regulación de longitud, prevención de la fragilidad de los telómeros.                                                                                                                                                                     | Conexión                           |
| POT1                     | Protección del saliente 3' contra la recombinación ilegítima DDR que regula la longitud de los telómeros, la inestabilidad cromosómica catastrófica y la segregación cromosómica anormal.                                                                                                        | Regulador negativo                 |
| RAP1                     | Regulación de longitud, DDR, silenciamiento subtelomérico, prevención de la recombinación de telómeros y fragilidad de los telómeros, regulación de genes transcripcionales, reguladores de la vía NF-κB, pérdidas de histonas específicas de sitio, mantenimiento de la integridad cromosómica. | Regulador positivo                 |

Cuadro 2-1. Papel de los componentes del complejo Shelterin en los telómeros y la regulación de la telomerasa. DDR: respuesta al daño del DNA (del inglés: *DNA damage response*) (tomado de Mir, 2020).

Debido a las interacciones del ADN y las proteínas, así como las proteínas entre sí, los telómeros forman estructuras de bucle características: el bucle de telómero (lazo T) y un bucle de desplazamiento (asa D) (Figura 2-3).

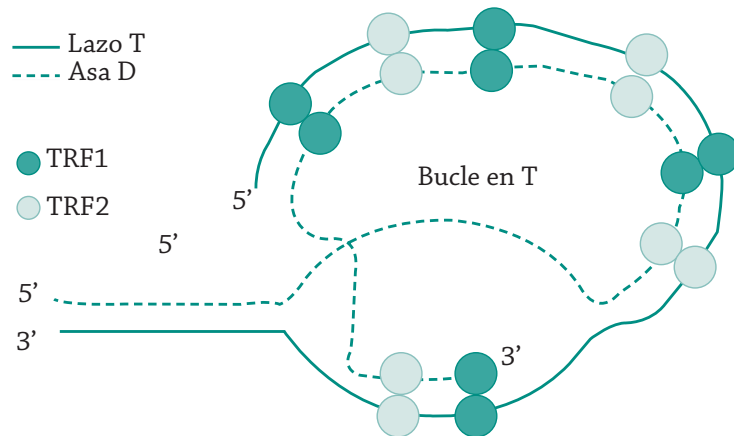
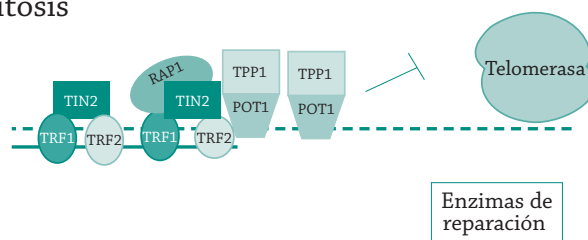


Figura 2-3. Estructura del bucle en T del extremo distal del telómero. En este esquema se muestra al ADN en forma de un bucle grande, denominado bucle en T (T-loop). Los bucles en T sirven para secuestrar el extremo terminal de los cromosomas. El ADN de una sola hebra se enrosca alrededor de un largo círculo estabilizado por proteínas de unión al telómero (TRF1, 2). Al final del bucle T, el ADN telomérico de una sola hebra se entrelaza con una región de ADN de doble cadena, dando lugar a una estructura de triple hebra, denominada bucle de desplazamiento, o asa D (Perez et al, 2002).

Este último protege el exceso de ADN monocatenario de la degradación (Henderson y Blackburn, 1989), manteniéndolo con la ayuda de POT1 y TPP1 (De Lange, 2009). Se sabe que los cambios en la composición de los telómeros y las proteínas acompañan a los cambios en la longitud de los telómeros y también ocurren durante las diferentes etapas del ciclo celular, el desarrollo y el envejecimiento (De Lange, 2009) (Figura 2-4).

G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, Mitosis



Fase S

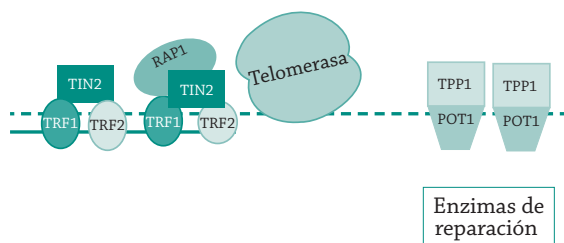


Figura 2-4. El complejo de proteínas Shelterin participa en las fases del ciclo celular. En la mitosis, G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub>, las proteínas TPP1 y POT1 bloquean el paso de la telomerasa; en cambio, en la fase S, estas proteínas son removidas para permitir el paso a la telomerasa, sin que participen las enzimas de reparación (modificada de Soriano Amador y Sánchez-Muniz, 2021).

Recientemente, se identificó una nueva proteína asociada a telómeros: la proteína telomérica asociada a dedos de zinc (TZAP, *telomeric zinc finger-associated protein*), que se une a telómeros largos con una baja concentración de complejo Shelterin que compite con TRF1 y TRF2 (Li, 2017). Luego, TZAP desencadena un proceso de recorte de estos telómeros largos, lo que contribuye a la regulación y homeostasis de la longitud de los telómeros.

## PROTEÍNA TZAP

Hasta el 2017, las únicas proteínas conocidas que se asociaban exclusiva y específicamente con la secuencia TTAGGG eran los componentes del complejo Shelterin. Pero el hallazgo de la proteína TZAP fue algo sorprendente, pues se pensaba que no existían más proteínas con la capacidad de unirse a los telómeros, además de la telomerasa. TZAP se une preferentemente a los telómeros largos que tienen una baja concentración de complejo de Shelterin, compitiendo con los factores de unión de repetición telomérica TRF1 y TRF2. La interacción estable del complejo de Shelterin con los telómeros depende principalmente de la unión de dos de sus componentes, TRF1 y TRF2, a repeticiones teloméricas bicatenarias. La unión de las proteínas TRF a los telómeros se produce en un entorno de cromatina caracterizado por una organización nucleosomal muy compacta. Cabe señalar que la unión de TRF1 y TRF2 a secuencias teloméricas está modulada por el octámero de histonas (Galati, 2015).

TZAP desencadena un proceso conocido como recorte del telómero, cuyo resultado es la rápida eliminación de repeticiones teloméricas. Sobre esta base, se ha propuesto un modelo para la regulación de la longitud de los telómeros en células de mamíferos: la concentración reducida del complejo Shelterin en los telómeros largos da como resultado la unión de TZAP y, por lo tanto, el inicio del recorte de telómeros. La unión de TZAP a telómeros largos representa una especie de interruptor que activa el recorte de los telómeros, estableciéndose así el límite superior de la longitud de los telómeros (Li, 2017) (Figura 2-5).

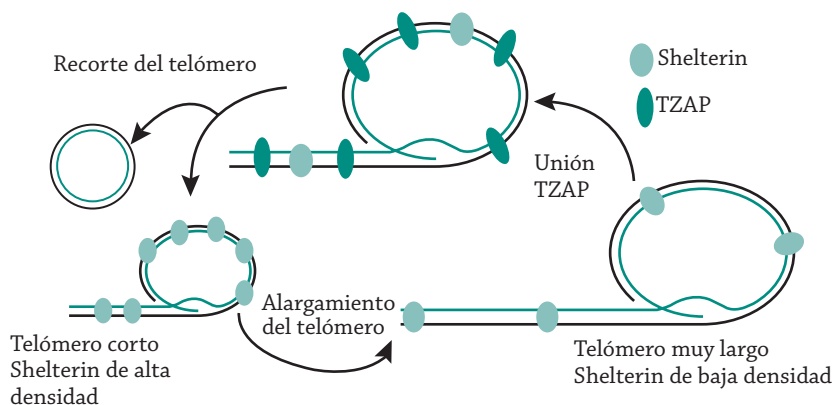


Figura 2-5. Modelo para la regulación de los telómeros. Representación esquemática del papel propuesto para la proteína TZAP en la homeostasis de longitud de los telómeros y su interacción con el complejo Shelterin (tomado de Li, 2017).

Aunque todavía falta una imagen clara de la estructura de la cromatina de los telómeros humanos, datos recientes sugieren que la hipoacetilación de histonas es esencial para un estado telomérico protegido (Michishita, 2008).

## MEDICIÓN DEL ACORTAMIENTO DE LOS TELÓMEROS

El acortamiento de los telómeros se puede contrarrestar con una enzima específica denominada transcriptasa inversa de la telomerasa. Como ya se mencionó anteriormente, no todas las células somáticas humanas expresan activamente esta enzima; de modo que los tipos de células que se utilizan para analizar la longitud de los telómeros en humanos son los linfocitos sanguíneos, junto con los monocitos de sangre periférica (PBMC, del inglés: *peripheral blood mononuclear cells*). Estas células pueden regular al alza la actividad de la telomerasa cuando se activan. Así que la evaluación de la longitud media de los telómeros como biomarcador del envejecimiento no es sencilla. La longitud de los telómeros en leucocitos (LTL) ha sido propuesta como marcador del acortamiento de los telómeros en todo el cuerpo.

Algunos estudios demostraron que la asociación entre LTL y los telómeros de otros tejidos (como cerebro, corazón y piel) presentan una asociación entre un acortamiento acelerado de LTL y el

envejecimiento (Dlouha, 2014; Friedrich, 2000). De esta manera, se ha desarrollado una amplia gama de métodos para medir la longitud de los telómeros. Estos métodos incluyen las siguientes técnicas:

- 1) Transferencia Southern, que mide la longitud media de los telómeros utilizando la distribución de longitud de los fragmentos de restricción terminales (TRF).
- 2) pcr cuantitativa (qpcr), que mide la proporción entre el número de copias repetidas de los telómeros y el número de copias del gen de copia única.
- 3) Análisis de la longitud de elongación de un solo telómero (STELA), en el que los telómeros de los cromosomas individuales se amplifican por PCR y luego se mide su longitud mediante electroforesis en gel.
- 4) Ensayo de longitud más corta de los telómeros (TeSLA), mide las longitudes de todos los telómeros, incluidos los telómeros más cortos, sin detectar secuencias teloméricas intersticiales.

Estos métodos permiten la evaluación de la longitud de los telómeros con diferentes grados de sensibilidad en células y tejidos homogeneizados, pero no a nivel unicelular. El qPCR es el método más utilizado en estudios epidemiológicos a gran escala (principalmente en células sanguíneas), ya que es más fácil de realizar, más rentable y fácilmente adaptable a procesos de alto rendimiento en comparación con la transferencia Southern, STELA o TeSLA (Lai, 2018).

Recientemente, se desarrolló un ensayo (sin emplear PCR) que utiliza la química QuantiGene en una plataforma Luminex que facilita mediciones de alto rendimiento de la longitud media de los telómeros en diferentes tejidos (Demanelis, 2020). Para la evaluación de la longitud de los telómeros a nivel unicelular, se han desarrollado otros métodos, como la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) con sondas de ácido peptídico nucleico (PNA) de los telómeros, que pueden medirse mediante citometría de flujo (Flow-FISH) o en tejido y secciones por microscopía de fluorescencia (qFISH).

El método más utilizado en estudios epidemiológicos es el Flow-FISH que emplea sangre periférica. Sin embargo, a diferencia de qFISH, no permite determinar la longitud de los telómeros individuales por célula. El qFISH también tiene limitaciones, ya que no detecta telómeros con un número de repeticiones teloméricas por debajo de un umbral suficiente para la hibridación y detección de la sonda PNA (Lai, 2018). La variabilidad media de las réplicas de las muestras es baja, con un coeficiente de variación de aproximadamente el 5%. Un cromosoma humano puede contener cerca de 150 millones de pares de bases, mientras que la longitud inicial de un telómero puede estar entre 10,000 y 15,000 pares de bases o menos de 1/10,000 de la longitud del cromosoma (Lai, 2018). El sistema considera como telómeros críticamente cortos aquellos que se han acortado a menos de 3,000 pares de bases. La Tecnología de Análisis Telomérico® TAT® de Life Length es tan precisa que permite obtener mediciones de telómeros con una longitud mínima de 200 pares de bases (De Pedro, 2020).

Últimamente, se mostró un nuevo método para medir la longitud de los telómeros de alto rendimiento con resolución de nucleótidos utilizando la plataforma de secuenciación de alta fidelidad PacBio. Se emplean telobaits de nuevo diseño (*integrated DNA*

*technologies*) y se mide la longitud con precisión y con resolución de nucleótidos mediante secuenciación de una sola molécula en tiempo real (SMRT) (Tham, 2023).

## ACORTAMIENTO DE LOS TELÓMEROS Y PATOLOGÍAS

La primera demostración de que el acortamiento de los telómeros se asocia con las patologías relacionadas con la edad y es un factor determinante de la longevidad se originó del estudio de ratones deficientes en telomerasa, que muestran fenotipos de envejecimiento prematuro tanto en ratones con órganos de baja proliferación (corazón, cerebro) como de alta proliferación (médula ósea, intestino, piel y testículo) (Blasco, 1997; Lee, 1998; Herrera, 1999; Leri, 2003; Ferrón, 2004). Los ratones deficientes en telomerasa mostraron un empeoramiento de los fenotipos con el aumento de generaciones de ratones, debido a la herencia de telómeros progresivamente más cortos; además, las generaciones posteriores mostraron fenotipos severos y la muerte prematura en edades pre-reproductivas (Lee, 1998; Herrera, 1999; García-Cao, 2002). Este fenómeno indicó por primera vez la participación genética asociada con la deficiencia de la telomerasa. Por otro lado, las telomeropatías o síndromes de los telómeros se desarrollan cuando el desgaste de los telómeros ocurre prematuramente como consecuencia de mutaciones de la línea germinal en genes que codifican factores involucrados en el mantenimiento y la reparación de los telómeros.

Las **telomeropatías** humanas son las enfermedades que muestran una amplia y compleja gama de síntomas clínicos y todas ellas se caracterizan por presentar telómeros críticamente cortos. Se asocian principalmente con el síndrome de Hoyerall-Hreidarsson, la disqueratosis congénita, la anemia aplásica y la enfermedad pulmonar y hepática (Holohan, 2014; Stanley y Armanios, 2015). La edad de aparición y la gravedad de las manifestaciones clínicas varían entre los individuos. Estos síndromes se caracterizan por la pérdida prematura de la capacidad regenerativa de los tejidos, afectando tejidos de baja proliferación (corazón, cerebro) y de alta proliferación (médula ósea, intestino, piel y testículo) (Armanios y Blackburn, 2012; Holohan, 2014; Townsley, 2014).

Son varios los factores que provocan el acortamiento de los telómeros. El desgaste de los telómeros está influenciado por el daño oxidativo y el estrés replicativo causado por factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Como ya se ha descrito anteriormente, entre las principales causas moleculares del envejecimiento están el desgaste de los telómeros, la disfunción mitocondrial y las alteraciones epigenéticas, entre otras (López-Otín, 2013). El desgaste de los telómeros se considera una causa primaria del envejecimiento, lo que también conduce a patologías relacionadas con la edad (Flores, 2005; Sharpless y Sherr, 2015).

La pérdida de puntos de control de daño en el ADN también puede permitir la propagación de células con telómeros cortos/dañados, lo que lleva a fusiones cromosómicas de extremo a extremo e inestabilidad genómica, así como a enfermedades asociadas con la edad, como el cáncer (Counter, 1992; Chin, 1999). También se ha propuesto un vínculo entre los telómeros disfuncionales y el compromiso mitocondrial a través de la represión transcripcional

de los genes PGC-1 $\alpha$  y PGC-1 $\beta$  (coactivadores transcripcionales que regulan genes implicados en el metabolismo energético) por telómeros cortos, vinculando así los telómeros disfuncionales con el envejecimiento mitocondrial (Sahin, 2011).

Finalmente, los telómeros cortos pueden desencadenar cambios epigenéticos en la cromatina telomérica y subtelomérica (Blasco, 2007). En este sentido, la regulación epigenética de los telómeros se ha descrito en procesos que implican desdiferenciación y pérdida de identidad celular, como sucede en la tumorigénesis (Vera, 2008). En humanos, un gran número de estudios epidemiológicos transversales confirmaron el acortamiento de los telómeros con el envejecimiento (Harley, 1990; Sanders, 2013). Los datos publicados recientemente de la cohorte GERA (Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging), que comprende más de 100,000 individuos, confirmaron esta correlación y también mostraron que la longitud de los telómeros se correlaciona positivamente con la supervivencia en sujetos mayores de 75 años; es decir, los telómeros más largos proporcionan más años de vida (Lapham, 2015). Asimismo, en los seres humanos, la elección del estilo de vida puede modificar el acortamiento de los telómeros; ejemplar, individuos con el hábito de fumar o bien que consumen una dieta poco saludable (que incluye elevado colesterol y consumo de alcohol) u obesidad pueden provocar acortamiento de los telómeros al generar inflamación de los tejidos y estrés oxidativo (Valdes, 2005; Verde, 2015, Révész, 2015; Strandberg, 2012). Además, el acortamiento acelerado de los telómeros en los leucocitos se ha asociado con el estrés psicológico, en particular, los pacientes con trastornos de depresión tienen telómeros más cortos en comparación con individuos sanos (Wolkowitz, 2011).

## SENESCENCIA Y TELÓMEROS DISFUNCIONALES (CORTOS O DAÑADOS)

Hayflick y Moorhead (1961) descubrieron que los fibroblastos tienen un número limitado de divisiones celulares (a pesar de la accesibilidad de los factores de crecimiento, nutrientes y el espacio adecuado) y que, luego, experimentan una pérdida permanente de proliferación celular y entran en un estado de senescencia replicativa (RS). Ésta fue la primera evidencia experimental del envejecimiento celular en estudios *in vitro*.

La hipótesis de Hayflick no se puso a prueba por décadas, ya que se desconocían los determinantes moleculares de la senescencia y no se tenía la capacidad de manipular células senescentes *in vivo*. Posteriormente, se mostró que la senescencia celular tenía numerosas causas, pero el mecanismo más probable es que sea por el acortamiento de los telómeros (Harley, 1990; Herbig, 2004; von Zglinicki, 2005) o el daño a los telómeros (Hewitt, 2012; Nakamura, 2008); este fenómeno también se da en todas las células somáticas (Schafer, 2020). Mientras que la senescencia inducida (IS) o no telomérica es producida por daño al ADN, oncogenes, señales mitogénicas o estrés excesivo (Zampino, 2020; Schafer, 2020; Mohamad Kamal, 2020; Saleh, 2020). Hasta 1997 se observó que los telómeros que estaban acortados podían provocar la inestabilidad

del cromosoma y, por tanto, la consiguiente formación de tumores (Blasco, 1997).

Ahora se sabe que la senescencia celular es un proceso que tiene efectos duales y/o controvertidos. En otras palabras, ofrece un mecanismo molecular potencial para que una célula evite la transformación maligna; es decir, las células senescentes interrumpen permanentemente su ciclo celular y representan un mecanismo anticancerígeno (Muñoz-Espín, 2014). Por otro lado, existe evidencia que muestra que son capaces de hacer cambios en el microambiente a través de un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP, del inglés: *senescence-associated secretory phenotype*). Este fenotipo expresa citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento y proteasas; mismas que al ser secretadas al medio ambiente provocan un estímulo que favorece el desarrollo del cáncer (Figura 2-6).

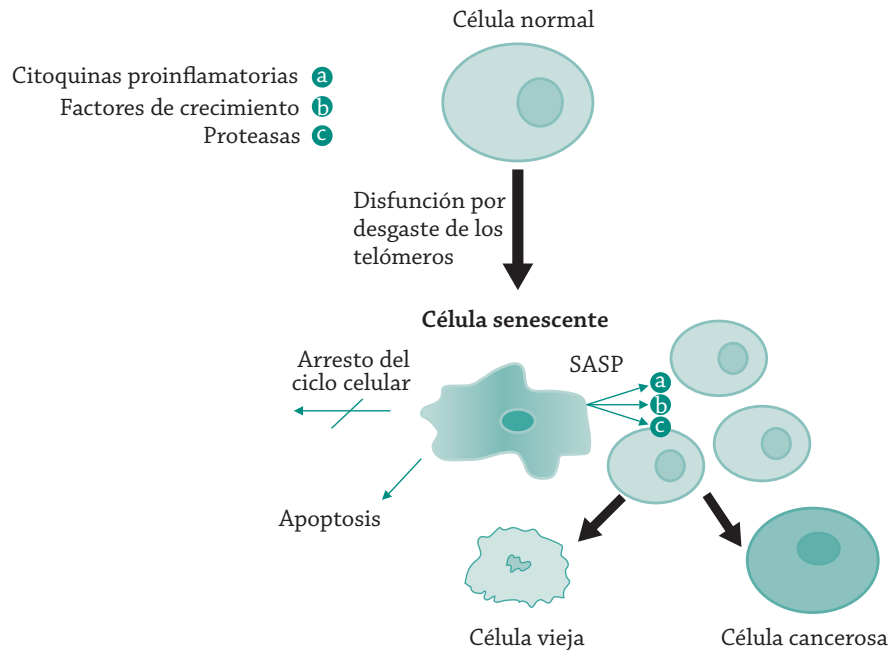


Figura 2-6. Transformación a células senescentes. Después de un estímulo que puede ser la disfunción de los telómeros, una célula normal se transforma en una célula senescente. Ésta secreta diversas moléculas, como citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento, quimiocinas, proteasas, etc., que juntas se conocen como fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). El SASP, además de mantener el fenotipo senescente, también atrae a células inmunitarias que estimulan la división de células vecinas, lo que finalmente puede promover a las células cancerosas o células viejas (modificada de Sharpless y Sherr, 2015).

Independientemente de los factores o de los eventos que inicien el crecimiento senescente en la célula, se requiere una acción coordinada de las vías supresoras de tumores p53/p21 y p16INK4A/retinoblastoma (RB) (van Deursen, 2014). Los telómeros descubiertos y las roturas de la doble hebra del ADN activan una

respuesta al daño del ADN que conduce a la estabilización de p53 mediante la fosforilación postraduccional (van Deursen, 2014).

Normalmente se piensa que el daño de los telómeros es irreparable (Petersen, 1998; Hewitt, 2012; Fumagalli, 2012), mientras que nuevos datos sugieren que puede ocurrir la reparación de la rotura de doble hebra (DSB) (del inglés: *double-strand break*) en los sitios internos de los telómeros (Doksani y De Lange, 2016). Varios grupos han demostrado recientemente que los telómeros pueden adquirir daños en el ADN independientemente de la longitud, la presencia de actividad de telomerasa o la fusión de los telómeros (Hewitt, 2012; Fumagalli, 2012; Cesare, 2009). Estos resultados también pueden explicar por qué los telómeros de los ratones, aunque son muy largos, pueden dañarse e inducir una detención del ciclo celular (Hewitt, 2012).

Doksani y De Lange (2016) muestran que los sitios DSB de los telómeros internos se reparan mediante recombinación homóloga (HR) y que la unión de extremos dependientes de PARP1, familia de proteínas de poli ADP ribosa polimerasa (PARP), enzimas necesarias en la reparación de rupturas de cadena sencilla del ADN, utilizando eventos de recombinación entre telómeros hermanos, no se reprime en todo el ADN telomérico. Esto se sugiere para inducir un fenotipo más parecido al alargamiento alternativo de los telómeros (ALT).

## COMPONENTE GENÉTICO Y ENVEJECIMIENTO

La longitud de los telómeros también está dictada por un componente genético. Estudios de gemelos y familias y un metaanálisis que incluyó casi 20,000 sujetos demuestran que la longitud de los telómeros es altamente heredable (Slagboom, 1994; Bischoff, 2005; Broer, 2013). Sin embargo, todavía se debate si la herencia de la longitud de los telómeros se correlaciona más fuertemente con la longitud de los telómeros paternos o maternos (Eisenberg, 2014).

## HERENCIA DE LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS (LT)

Además de una erosión gradual de los telómeros a lo largo de la vida celular en la división de los tejidos, debido al problema de replicación final (ERP, del inglés: *end replication problem*) y al estrés oxidativo, existe una notable variabilidad interindividual en la longitud de los telómeros en la población general que parece ser altamente hereditaria. El análisis de PBMC de gemelos dicigóticos y monocigóticos jóvenes mostró una heredabilidad del 78% de LT (Slagboom, 1994; Kimura, 2008). Algunos estudios informaron correlaciones padre-hijo más fuertes que madre-hijo para LT, lo que sugiere que la herencia de este rasgo podría estar determinada principalmente por el padre (Nordfjäll, 2005, 2010; Njajou, 2007). También se ha descrito una fuerte correlación entre la LT de la descendencia y la edad paterna al nacer (Unryn, 2005; De Meyer, 2007; Njajou, 2007; Kimura, 2008; Arbeev, 2011).

Aunque está bien establecido que la longitud de los telómeros se acorta con la edad en la mayoría de los tejidos proliferantes, la LT del espermatozoides es una excepción: los hombres mayores

tienen espermatozoides con telómeros más largos (Allsopp, 1992; Kimura, 2008). Se ha encontrado evidencia del alargamiento acumulativo y multigeneracional de los telómeros, lo que sugiere que los cambios relacionados con la edad en la LT del espermatozoides pueden transmitirse a lo largo de al menos dos generaciones y, por lo tanto, es acumulativo a través de la herencia paterna: los nietos mayores de los abuelos paternos, al nacer éstos, sus padres tenían telómeros más largos. Este hallazgo tiene serias implicaciones para la LT humana en el futuro, debido al hecho de que, en muchos países desarrollados, la edad reproductiva promedio de los padres influye acumulativamente en la LT de su descendencia (Eisenberg, 2012).

## INFLUENCIA DEL ESTILO DE VIDA Y LONGITUD DE LOS TELÓMEROS

Además de los factores genéticos, también se sabe que las influencias ambientales, como la dieta, la actividad física, el estilo de vida y el estrés modulan los parámetros fisiológicos del estrés y la inflamación y, por lo tanto, podrían influir en la salud y la longevidad (Figura 2-7). Es así como la influencia de los efectos ambientales en la longitud de los telómeros está respaldada a nivel de población por una correlación de LT entre cónyuges (Broer et al, 2013). Los factores del estilo de vida pueden incluir: ejercicio físico, dieta, suplementos de micronutrientes y meditación. Varios estudios han encontrado una asociación entre la actividad de la telomerasa y el estrés psicológico y los factores del estilo de vida.

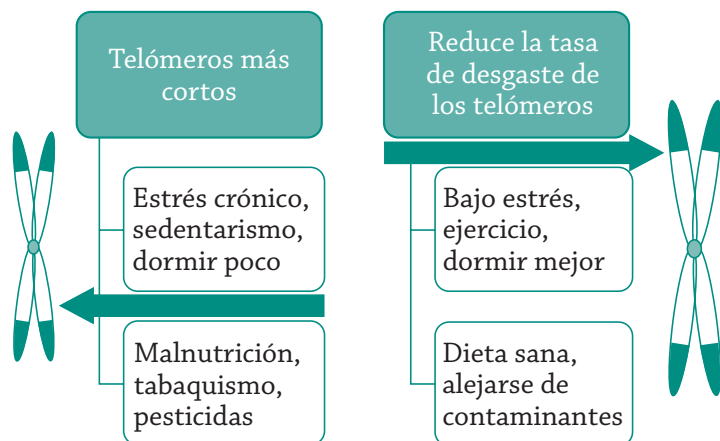


Figura 2-7. Factores no genéticos que acortan los telómeros. Los factores estresantes de la vida, la falta de ejercicio, dormir poco, la mala nutrición, la exposición a pesticidas, el humo del cigarro y la ingesta de alcohol pueden modular la tasa de desgaste de los telómeros durante el envejecimiento normal. Un cambio en el estilo de vida con menos estrés, más ejercicio, dormir mejor, una dieta sana, dejar de fumar y alejarse de los contaminantes logra reducir el desgaste de los telómeros (modificada de Bär y Blasco, 2016).

## El impacto de los hábitos

Ningún indicador que se tome de forma aislada será un reflejo real de la salud, y la longitud de los telómeros no es la excepción. Sin embargo, es importante entender cómo distintos comportamientos nos afectan a nivel celular, así como poder modificarlos puede mejorar nuestra salud. Si tomamos al envejecimiento como una “enfermedad” que afecta a toda la población, sin excepción, el siguiente paso para modificar la enfermedad sería tener una cura. Pero antes de tener esa “cura efectiva”, tenemos la oportunidad de modificar nuestro ritmo de envejecimiento a través de cambios integrales en el estilo de vida. Esto se describe a continuación, acompañado de estudios que midieron la longitud de los telómeros en cada caso comparativo.

## Diferencia entre hombres y mujeres

Una revisión sistemática y metaanálisis de 36 cohortes (con 36,230 participantes) mostraron que, en promedio, las mujeres tenían telómeros más largos que los hombres. No obstante, la diferencia sólo se encontró en estudios que utilizaron métodos de transferencia Southern (Gardner, 2104). El grupo de Okuda reveló que la longitud de los telómeros parece mantener la sincronía entre los tejidos en el momento del nacimiento y la longitud de los telómeros parece ser semejante entre los bebés varones y mujeres (Okuda, 2002). Los telómeros más largos se encuentran en las mujeres adultas en comparación con los hombres, una observación que ya se había realizado (Du, 2012). Se cree que esto se debe a niveles más altos de estrógeno en las mujeres, lo que les confiere propiedades antiinflamatorias y antioxidantes y se sabe que promueve la expresión de la telomerasa (Kyo, 1999).

Pocos estudios han evaluado la asociación entre factores dietéticos y la longitud de los telómeros de los leucocitos (LTL). En un análisis transversal de la cohorte de nacimientos de Helsinki, el alto consumo total de grasas se asoció con LTL más cortos en los hombres, pero no en las mujeres ( $P=NS$ ) (Tiainen, 2012). Por el contrario, las carnes procesadas, las bebidas alcohólicas o carbonatadas azucaradas y otros alimentos ricos en ácidos grasos saturados, el alcohol y el azúcar se han relacionado con frecuencia con la inflamación y el estrés oxidativo en paralelo con telómeros más cortos.

## Estrés psicológico

La transmisión del estrés psicológico a los cambios fisiológicos, neuroendocrinos, autonómicos, celulares y moleculares está vinculada por múltiples procesos interconectados, que se refuerzan por cambios de retroalimentación positiva. Aunque hay muchos cambios involucrados, se debe destacar el papel fundamental de los principales mediadores del estrés: los glucocorticoides (GC), las especies reactivas de oxígeno (ROS), el debilitamiento de las defensas antioxidantes y la inflamación. Las personas que están estresadas durante períodos prolongados tienden a verse con baja energía y con rasgos de poca salud, además, es común pensar que el estrés psicológico pueda provocar envejecimiento prematuro. Algunos estudios demuestran una relación entre enfermedades crónicas, estrés e índices de mala salud (McEwen, 1998; Segerstrom, 2004).

Hay que señalar que lo que no está completamente entendido es el mecanismo de cómo el estrés cotidiano puede acelerar el envejecimiento a nivel celular y del organismo completo. Al respecto, estudios recientes señalan que los telómeros están involucrados al promover la inestabilidad de los cromosomas (Epel, 2004). El diseño del siguiente estudio es interesante, ya que se compararon dos grupos de mujeres premenopáusicas con una edad promedio de 38 años. Aunque ellas tenían condiciones físicas muy similares, eran diferentes, pues las madres del grupo control cuidan a su hijo biológico sano (n=19) y, en el grupo de prueba, las madres cuidan a su hijo con una enfermedad crónica (n=38). Se considera que este segundo grupo tenía una mayor exposición ambiental al estrés. En este estudio se observó un acortamiento mayor de pares de bases en el grupo de mujeres que tenían estrés alto, lo que indica que sus linfocitos habían envejecido más, en comparación con el grupo de madres con bajo estrés (Epel et al, 2004).

### Nivel socioeconómico

Se observó que un nivel socioeconómico más bajo al nacer, el consumo frecuente de alcohol (específicamente el consumo de licores), un historial de cáncer y un estado de salud deficiente están significativamente asociados con una longitud de los telómeros más corta en leucocitos (De Rooij et al, 2015). El estatus socioeconómico bajo se ha relacionado con peores resultados de salud, que pueden derivarse de una mayor probabilidad de un estilo de vida poco saludable y eventos adversos, mientras se tiene un acceso limitado a los beneficios de salud (Needham, 2013). Un estilo de vida poco saludable que incluye el tabaquismo, la obesidad y la falta de ejercicio parecen tener un impacto importante en la longitud de los telómeros, ya que podrían traducirse en un aumento del estrés oxidativo y, de esa manera, contribuir a la disminución de la actividad de la telomerasa y al acortamiento de los telómeros. Sin embargo, hay estudios que reportan una longitud de los telómeros más corta en hombres de nivel socioeconómico más alto (Woo et al, 2009).

### Alcohol

El alcohol se ha relacionado con la mortalidad por diferentes asociaciones de enfermedades (Plunk, 2014; Andréasson, 1998), pero su relación con la longitud de los telómeros es controvertida. En un estudio de casos y controles realizado con 457 sujetos (200 alcohólicos y 257 controles), se investigó la asociación entre la ingesta de alcohol y la longitud de los telómeros (LT). Los participantes que bebían más de 40 g de alcohol por día (unidades de bebida) tenían una LT significativamente más corta, en comparación con los que bebían menos (Pavanello, 2011). No obstante, es controvertido si el alcohol acelera el envejecimiento biológico a nivel celular; además, el mecanismo involucrado no está claro. Hay un estudio que sugiere que es el alcohol, no el acetaldehído (AcH), el que se asocia con el acortamiento de los telómeros, y que el acortamiento puede acelerarse por la deficiencia de tiamina. Los futuros estudios deben centrarse en la asociación entre el acortamiento de los telómeros y el efecto del alcohol en el contexto del estrés oxidativo (Yamaki, 2019).

También se ha reportado una relación entre la erosión de los telómeros y un estilo de vida proenvejecimiento, particularmente en los hombres. Esto fue debido a una mayor actividad de fumar, circunferencia de la cintura, consumo de alcohol, una disminución de la actividad física y la baja ingesta de frutas y verduras. Esta asociación no fue significativa en las mujeres, lo que podría atribuirse a su estilo de vida generalmente más saludable (Bekaert, 2007).

## Tabaquismo

Un estudio mostró que la longitud de los telómeros era más corta entre los que alguna vez fumaron en comparación con los que nunca fumaron, así como entre los fumadores actuales en comparación con los exfumadores. Como los telómeros más cortos pueden ser un marcador de cambios tempranos en las enfermedades relacionadas con el envejecimiento, el beneficio sugerido entre los exfumadores comparado con los fumadores actuales puede indicar también la necesidad de optimizar las políticas dirigidas a dejar de fumar, particularmente a una edad más temprana. De modo que es notoria la necesidad de realizar más estudios para cuantificar la implicación de exposiciones específicas al tabaquismo en la longitud de los telómeros y el envejecimiento biológico (Astuti, 2017). Se debe subrayar que fumar se ha relacionado con una longitud de telómeros más corta (Latifovic, 2016).

El mecanismo por el cual se asocia el humo del cigarrillo con una longitud corta de los telómeros se debe a que el humo es una fuente importante de radicales libres y el estrés oxidativo que provoca es un mecanismo potencial de sus efectos nocivos para la salud. El sistema de defensa antioxidante está compuesto en parte por micronutrientes antioxidantes, por lo que es importante comprender la relación entre el tabaquismo y las concentraciones circulantes de micronutrientes antioxidantes. Así que, si estas concentraciones disminuyen en los fumadores después de fumar cigarrillos, se puede generar daño oxidativo celular. Las asociaciones observadas con el tabaquismo activo también parecen ser válidas para el tabaquismo pasivo, lo que implica que incluso exposiciones en dosis bajas al humo del tabaco pueden resultar en concentraciones reducidas de micronutrientes antioxidantes circulantes (Alberg, 2002).

## Plaguicidas

Se han asociado siete plaguicidas (alacloro, metolacloro, trifluralina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, o 2,4-D, permetrina, toxafeno y DDT) con telómeros sensiblemente más cortos en los trabajadores agrícolas que usan estos compuestos en sus cultivos (Hou, 2013). En un estudio se observó que cuanto mayor era la exposición acumulada a los plaguicidas, más cortos eran los telómeros. El mecanismo que lo explica es que los plaguicidas causan estrés oxidativo, de tal manera que cuando se acumula el estrés oxidativo, se acortan los telómeros. Otro mecanismo por el cual la exposición a pesticidas puede provocar un acortamiento de los telómeros es que provoca inflamación (Figgs, 2000).

## INTERVENCIONES EN EL ESTILO DE VIDA QUE INFLUYEN EN LA REDUCCIÓN DE LA VELOCIDAD DE ACORTAMIENTO DE LOS TELÓMEROS

### Nutrición sana

En un estudio trasversal con 66 mujeres sanas de mediana edad (35-55 años), se examinó el efecto de un complejo de suplementos de micronutrientes durante 12 semanas sobre biomarcadores anti-envejecimiento, incluida la actividad de la telomerasa. El estudio mostró que la suplementación aumentó significativamente la actividad de la telomerasa de PBMCs (células mononucleares de sangre periférica) junto con una mejora en la capacidad antioxidante (Balcerczyk, 2014). Se ha reportado también que la reducción del estrés oxidativo aumenta la longitud de los telómeros en PBMC (Kiecolt-Glaser, 2013). Este efecto podría ser causado por una disminución de las citocinas proinflamatorias y, por tanto, una reducción en la tasa de desgaste de la longitud de los telómeros.

Un estudio realizado con niños y adolescentes españoles confirmó el efecto benéfico de la capacidad antioxidante de la dieta sobre la longitud de los telómeros, mientras que una dieta con ingesta alta de pan blanco se ha asociado con una longitud de telómeros más corta (García-Calzón, 2015). Estos resultados coinciden con los datos sobre los efectos beneficiosos generales de la restricción calórica en los biomarcadores del envejecimiento (Wang, 2010; Ogrodnik, 2017).

### Alimentos y telómeros

Se ha demostrado que el mantenimiento de los telómeros se asocia positivamente con el estado nutricional. Ya se ha señalado que varios nutrientes influyen en la longitud de los telómeros, probablemente a través de mecanismos implicados en funciones celulares que incluyen: inflamación, regulación del estrés oxidativo, metilación del ADN, integridad del ADN y actividad de la telomerasa.

Desafortunadamente, la mayoría de los estudios que relacionan el estilo de vida y la salud de los telómeros son observacionales; aunque los resultados de dos estudios transversales han mostrado que se presenta una asociación positiva entre la ingesta de fibra dietética y la longitud de los telómeros (Cassidy, 2010; Tucker, 2018), lo que sugiere que la calidad de los carbohidratos y, especialmente, la fibra dietética puede tener un efecto beneficioso potencial sobre la salud de los telómeros. En otro estudio se encontraron asociaciones positivas entre la longitud de los telómeros y la adherencia a la dieta mediterránea y el consumo de verduras y frutas. El estudio también mostró que las carnes procesadas, los cereales, el alcohol y las bebidas endulzadas podrían estar asociados con telómeros más cortos (Marti, 2017). Para conocer más sobre la influencia de la nutrición y los telómeros puede consultar las revisiones de Freitas-Simoes (2016 y 2018).

### La actividad física

Ya se describió que los factores genéticos y ambientales, como la dieta y el estilo de vida, modulan los parámetros fisiológicos del

estrés y la inflamación. Es importante señalar que la actividad física y el ejercicio se han estudiado intensamente durante las últimas décadas y se ha demostrado que esto es beneficioso para el mantenimiento de los telómeros (Cherkas et al, 2008; Puterman et al, 2010). A continuación, describiremos cómo la actividad física puede influir en la salud y la longevidad, así como en la dinámica de los telómeros. Estos hallazgos están respaldados a nivel poblacional por la presencia de una correlación significativa de telómeros largos similares entre cónyuges. Esto fue más pronunciado en los cónyuges de mayor edad en comparación con los más jóvenes, sugiriendo que una convivencia más prolongada tiene una mayor influencia (Broer et al, 2013). Las parejas, al no compartir el material genético, sí participaban de un mismo estilo de vida que incluía el ejercicio físico.

En un estudio con ratones, se encontró que después de 6 meses de ejercicio aumentó la actividad de la telomerasa cardíaca y los niveles de la proteína TERT, comparado con los controles sedentarios (Werner, 2008). En este contexto, se llevó a cabo un estudio sobre el efecto de una intervención integral en el estilo de vida acerca de la actividad de la telomerasa en 30 hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo (Ornish et al, 2008). La intervención consistió en cambios en el estilo de vida que incluían: dieta saludable, ejercicio aeróbico moderado (como caminatas ligeras todos los días) y estiramientos moderados diarios, basados en yoga, respiración y meditación. La actividad de la telomerasa en las PBMC de los participantes aumentó significativamente después de la intervención de 3 meses.

Asimismo, se analizaron los telómeros de leucocitos circulantes en practicantes de atletismo jóvenes y de mediana edad. Los leucocitos de sangre periférica aislados del grupo de atletas mostraron mayor actividad de la telomerasa y una regulación negativa de los inhibidores del ciclo celular, en comparación con los individuos no entrenados. El entrenamiento de resistencia a largo plazo se asoció con una reducción de la erosión de los telómeros de leucocitos en contraste con los controles no entrenados (Werner, 2009). También se analizó el efecto del ejercicio en individuos control y con diabetes tipo 2, donde se encontró en ambos grupos un efecto beneficioso similar sobre la longitud de los telómeros de PBMC. Al mismo tiempo, las PBMC de individuos ejercitados mostraron un menor daño oxidativo y apoptosis (Dimauro et al, 2017).

Teniendo como antecedente la movilización de las células T CD8+ de memoria que expresan el marcador de superficie celular relacionado con la senescencia KLRG1, se intentó dar una explicación biológica que justificara el porqué de los telómeros más largos después del ejercicio riguroso. En este estudio se demostró que después de 1 h de ejercicio riguroso, las células T CD8+ senescentes KLRG1+ se movilizaban preferentemente momentos después del ejercicio y regresaban a la línea basal 1 h después. Sólo los telómeros en las células T CD8+ mostraron una longitud más larga inmediatamente después del ejercicio. Se propone que esta movilización preferencial de células senescentes las llevaría a su muerte y posterior desaparición, por lo que esta movilización deja un espacio para ser ocupado por células T vírgenes con telómeros más largos (Simpson et al, 2010).

Finalmente, utilizando datos de más de 6,000 participantes de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (1999-2002, en edades de 20 a 85 años), se analizó la asociación entre la longitud de los telómeros de los leucocitos y la mortalidad, al incluir la actividad física en su rutina, y observaron que los telómeros más largos estaban asociados a una mayor supervivencia en hombres físicamente activos (Loprinzi y Loenneke, 2018). Para saber más acerca de los mecanismos asociados entre la influencia del ejercicio y los telómeros, puede consultar la revisión de Arsenis (2017).

## FALTA DE CORRELACIÓN ENTRE LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS Y LA LONGEVIDAD

En cuanto a la longevidad, los centenarios representan un fenotipo raro que aparece aproximadamente entre 10 y 20 por 100,000 personas en la mayoría de los países industrializados. Sin embargo, en personas de Okinawa, Japón, esta frecuencia es de 40 y 50 por 100,000 (Willcox, 2006). Se pensaba que esta alta frecuencia de centenarios se debía sólo a la suma de la genética y los buenos hábitos. No obstante, en esta población se estudiaron los alelos de FoxO3 (factor de transcripción regulado por la vía de señalización de insulina) (Forkhead Box clase O) asociados a la longevidad y se correlacionó con la longitud de los telómeros, por grupos de edad: jóvenes (21-50; n = 44) y mayores (51-95; n = 77). Los resultados mostraron que la longitud promedio de los telómeros para los participantes jóvenes con el genotipo TT FoxO3 fue significativamente mayor que para los portadores del alelo G. Por el contrario, la longitud de los telómeros fue mayor en los portadores del alelo G para los participantes de edad avanzada. Las personas extremadamente mayores, que presentaron un enriquecimiento en los alelos asociados a la longevidad, tienden a tener telómeros más largos (Arai, 2015). Debe señalarse que ya se había demostrado que la frecuencia del alelo G (rs2802292) (portadores del alelo protector) aumenta aproximadamente dos veces entre los 70 y los 100 años (Willcox, 2016). El alelo FoxO3 G se convierte en el alelo principal en los japoneses muy ancianos (Morris, 2015). En realidad, a los 90 años, la mayoría de los japoneses, blancos y negros, son portadores del alelo G. A mayor edad, existe una gran reducción del riesgo de mortalidad para los portadores del alelo G, debido principalmente a una menor mortalidad por enfermedad coronaria (Willcox, 2016).

Este estudio demuestra, por primera vez, la falta de correlación entre la longitud de los telómeros y la edad, que se observa en la población general, en portadores de un alelo validado asociado a la longevidad humana. FoxO3 es un factor de transcripción conservado evolutivamente en la vía de señalización de la insulina (Kenyon, 2010); regula la expresión de genes que controlan muchos procesos. Esto sugiere que conocer el mecanismo potencial para el efecto protector del genotipo FoxO3 puede ser la esperanza de mayor vida y de la salud humana, lo que resultaría en la reducción de la tasa de desgaste de los telómeros en los tejidos replicativos durante el envejecimiento (Davy, 2018).

## MODELOS GENÉTICOS PARA COMPRENDER EL PAPEL CAUSAL DE LOS TELÓMEROS EN LA ENFERMEDAD Y LA LONGEVIDAD

La falta de telomerasa en vertebrados inferiores como el pez cebra también causa envejecimiento prematuro que puede ser rescatado por restauración de la telomerasa o inhibición de la proteína p53, lo que señala el daño de los telómeros (Anchelin, 2013). Estos hallazgos demuestran que los telómeros cortos son causantes del envejecimiento y que el envejecimiento prematuro inducido específicamente por la deficiencia de telomerasa y los telómeros cortos pueden ser rescatados por la reexpresión de la telomerasa. Las analogías entre humanos y ratones resaltan que la longitud de los telómeros como determinante genético de la enfermedad y la longevidad es un mecanismo molecular conservado en estas especies.

### Terapia génica

Dado que el envejecimiento fisiológico es provocado, al menos en parte, por el acortamiento de los telómeros, una terapia génica que incluya al gen TERT (del inglés: *telomerase reverse transcriptase*) puede usarse no sólo para la prevención y el tratamiento de los síndromes de los telómeros, sino también para el tratamiento de múltiples enfermedades relacionadas con la edad. Varios estudios muestran que los telómeros cortos se han asociado ampliamente con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (De Meyer, 2011; Fyhrquist, 2013; Haycock, 2014).

Es importante destacar que la idea de que las posibles estrategias terapéuticas basadas en el aumento transitorio de la expresión de la telomerasa también podrían retrasar las patologías asociadas con la edad y aumentar la longevidad. Esto se logró por primera vez mediante la administración del gen TERT utilizando vectores de terapia génica no integrativos (vectores adenoasociados, AAV) en ratones de mediana edad y viejos, lo que resultó en un aumento transitorio de la expresión de TERT en la mayoría de los tejidos del ratón. Es importante destacar que un solo tratamiento con estos vectores resultó en telómeros alargados en una variedad de órganos, retraso de patologías asociadas con la edad y una vida útil media y máxima significativamente extendida en ambos grupos de edad (Bernardes de Jesus, 2012). Sin embargo, en estas condiciones, los ratones no mostraron un aumento de presencia de cáncer y, como se ve en otras afecciones relacionadas con la edad, el cáncer también se retrasó (Bernardes de Jesus, 2012). Las terapias génicas basadas en telómeros que utilizan vectores no integrativos pueden representar una nueva estrategia terapéutica con el propósito de activar transitoriamente la TERT para la prevención o el tratamiento de diversas patologías relacionadas con la edad.

### Telómeros y telomerasa como dianas terapéuticas

El uso de la activación de la telomerasa para retrasar las condiciones asociadas al envejecimiento ha estimulado el interés de las empresas comerciales. Se ha demostrado que el activador de telomerasa de baja potencia TA-65 (un compuesto bioactivo aislado de la hierba *Astragalus membranaceus*) conduce a un leve aumento en la longitud

de los telómeros en ratones (Bernardes de Jesus, 2011) y humanos (Harley, 2011), además, mejora varios parámetros relacionados con el envejecimiento. Sin embargo, las estrategias para la activación de la telomerasa (indirecta o directa) han planteado problemas de vigilancia debido a la estrecha correlación de la mayoría de los cánceres y la reactivación constitutiva de la telomerasa endógena. Así que el desarrollo de estrategias seguras para la activación transitoria y controlable de la telomerasa en humanos tendrá que ser un objetivo a futuro.

## CONCLUSIONES

De las terapias más novedosas, la terapia génica puede lograr un aumento transitorio de la expresión de la telomerasa y también podría retrasar las patologías asociadas con la edad, así como aumentar la longevidad. Pero para esto hay que esperar a que los estudios puedan hacerse en humanos. Por otro lado, están los genes de longevidad, que son los que mantienen las altas frecuencias de personas centenarias en buen estado de salud, a pesar de su edad, pero quizá estos genes no los tengamos. Finalmente, se describieron los factores ambientales que se sabe acortan los telómeros. Por lo que hacer un cambio de hábitos podría ser lo más fácil para reducir la velocidad de acortamiento de nuestros telómeros.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alberg A: The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology*, 180(2): 121-37, 2002.
- Alibhai FJ, Lim F, Yeganeh A, DiStefano PV, Binesh-Marvasti T, Belfiore A et al: Cellular senescence contributes to age-dependent changes in circulating extracellular vesicle cargo and function. *Aging Cell*, 19(3): 1-14, 2020.
- Allsopp et al: Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89(21): 10114-10118, 1992.
- Anchelin M, Alcaraz-Pérez F, Martínez CM et al: Premature aging in telomerase-deficient zebrafish. *Dis Model Mech*, 6(5): 1101-12, 2013.
- Andréasson S: Alcohol and J-shaped curves. *Alcoholism: Clin Exp Res*, 22: 359s-364s, 1998.
- Arai Y, Martin-Ruiz CM, Takayama M, Abe Y, Takebayashi T, Koyasu S, von Zglinicki T: Inflammation, but not telomere length, predicts successful ageing at extreme old age: A longitudinal study of semi-supercentenarians. *EBioMedicine*, 2(10): 1549-1558, 2015.
- Arbeev KG, Hunt SC, Kimura M, Aviv A, Yashin AI: Leukocyte telomere length, breast cancer risk in the offspring: The relations with father's age at birth. *Mech Ageing Dev*, 132(4): 149-153, 2011.
- Armanios M, Blackburn EH: The telomere syndromes. *Nat Rev Genet*, 13: 693-704, 2012.

- Arnoult N, Van Beneden A, Decottignies A: Telomere length regulates TERRA levels through increased trimethylation of telomeric H3K9 and HP1 $\alpha$ . *Nat Struct Mol Biol*, 9: 948-956, 2012.
- Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L: Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*, 8(27): 45008-45019, 2017.
- Astuti Y, Wardhana A, Watkins J, Wulaningsih W: Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ Res*, 158: 480-489, 2017.
- Azzalin CM, Reichenbach P, Khoraiuli L, Giulotto E, Lingner J: Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends. *Sci*, 318: 798-801, 2007.
- Balcerczyk A, Gajewska A, Macierzyńska-Piotrowska E, Pawelczyk T, Bartosz G, Szemraj J: Enhanced antioxidant capacity and anti-ageing biomarkers after diet micronutrient supplementation. *Molecules*, 19(9): 14794-14808, 2014.
- Bandaria JN, Qin P, Berk V, Chu S, Yildiz A: Shelterin protects chromosome ends by compacting telomeric chromatin. *Cell*, 164: 735-746, 2016.
- Barthel FP, Wei W, Tang M, Martinez-Ledesma E, Hu X, Amin SB, Akdemir KC, Seth S, Song X, Wang Q et al: Systematic analysis of telomere length and somatic alterations in 31 cancer types. *Nat Genet*, 49: 349-357, 2017.
- Bär C, Blasco MA: Telomeres and telomerase as therapeutic targets to prevent and treat age-related diseases. *F1000Res*, 5: F1000 Faculty Rev-89, 2016.
- Beattie TL, Zhou W, Robinson MO, Harrington L: Reconstitución de la actividad de la telomerasa humana in vitro. *Actual Biol*, 8: 177-180, 1998.
- Bekaert S, De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, Langlois M et al: Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell*, 6(5): 639-647, 2007.
- Bernardes de Jesus B, Schneeberger K, Vera E et al: The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. *Aging Cell*, 10(4): 604-21, 2011.
- Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K et al: Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med*, 4(8): 691-704, 2012.
- Bischoff C, Graakjaer J, Petersen HC, et al: The heritability of telomere length among the elderly and oldest-old. *Twin Res Hum Genet*, 8(5): 433-9, 2005.
- Blackburn EH, Collins K: Telomerase: An RNP enzyme synthesizes DNA. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 3(5): a003558, 2011.
- Blackburn EH, Gall JG: A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena. *J Mol Biol*, 120: 33-53, 1978.
- Blackburn EH, Greider CW, Henderson E, Lee MS, Shampay J, Shippen-Lentz D: Recognition and elongation of telomeres by telomerase. *Genome*, 31(2): 553-60, 1989.
- Blackburn EH: Switching and signaling at the telomere. *Cell*, 106: 661-673, 2001.

- Blackburn EH: Telomeres and telomerase: The means to the end (Nobel-lecture). *Angel Chem Int Ed Engl*, 49: 7405-7421, 2010.
- Blasco MA, Lee HW, Hande MP, Samper E, Lansdorp PM, DePinho RA, Greider CW: Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell*, 91: 25-34, 1997.
- Blasco MA: The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nat Rev Genet*, 8(4): 299-309, 2007.
- Boticario Boticario C, Cascales Angosto M: ¿Por qué tenemos que envejecer? Enfermedades asociadas a la edad. UNED. Artes Gráficas Batanero Palencia, 117-121, 2009.
- Broccoli D, Young JW, De Lange T: Telomerase activity in normal and malignant hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 9082-9086, 1995.
- Broer L, Codd V, Nyholt DR, Deelen J, Mangino M, Willemsen G, Boomsma DI: Meta-analysis of telomere length in 19,713 subjects reveals high heritability, stronger maternal inheritance and a paternal age effect. *Eur J Hum Genet*, 21(10): 1163-1168, 2013.
- Cassidy A, De Vivo I, Liu Y, Han J, Prescott J, Hunter DJ, Rimm EB: Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women. *Am J Clin Nutr*, 91: 1273-80, 2010.
- Cesare AJ, Kaul Z, Cohen SB, Napier CE, Pickett HA, Neumann AA, Reddel RR: Spontaneous occurrence of telomeric DNA damage response in the absence of chromosome fusions. *Nat Struct Mol Biology*, 16(12): 1244-1251, 2009.
- Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL, Aviv A: The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Int Med*, 168(2): 154-158, 2008.
- Chin L, Artandi SE, Shen Q et al: p53 deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis. *Cell*, 97(4): 527-38, 1999.
- Cifuentes-Rojas C, Shippen DE: Regulación de la telomerasa. *Mutat Res*, 730: 20-27, 2012. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.003.
- Cong YS, Wen J, Bacchetti S: La subunidad catalítica de la telomerasa humana hTERT: Organización del gen y caracterización del promotor. *Tararear Mol Gineta*, 8: 137-142, 1999.
- Cottliar ASH, Slavutsky IR: Telómeros y actividad de telomerasa: su participación en el envejecimiento y el desarrollo neoplásico. *Medicina*, 61(3): 331-342, 2001.
- Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE et al: Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J*, 11(5): 1921-9, 1992.
- Counter CM, Gupta J, Harley CB, Leber B, Bacchetti S: Telomerase activity in normal leukocytes and in hematologic malignancies. *Sangre*, 85: 2315-2320, 1995.
- Davy PM, Willcox DC, Shimabukuro M, Donlon TA, Torigoe T, Suzuki M, Willcox BJ: Minimal shortening of leukocyte telomere length across age groups in a cross-sectional study for carriers of a longevity associated FoxO3 allele. *J Gerontol: Series A*, 73(11): 1448-1452, 2018.
- De Lange T: Shelterin: The protein complexes that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Develop*, 19(18): 2100-2110, 2005.

- De Lange T: How telomeres solve the end-protection problem. *Science*, 326(5955): 948-952, 2009.
- De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML et al: Telomere length and cardiovascular aging: The means to the ends? *Ageing Res Rev*, 10(2): 297-303, 2011.
- De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, Van Criekinge W, De Backer GG, Bekaert S: Paternal age at birth is an important determinant of offspring telomere length. *Human Molecular Genetics*, 16(24): 3097-3102, 2007.
- De Pedro N, Díez M, García I, García J, Otero L, Fernández L, Najarro P: Analytical validation of telomere analysis technology® for the high-throughput analysis of multiple telomere-associated variables. *Biol Proc Online*, 22(1): 1-13, 2020.
- De Rooij SR, van Pelt AM, Ozanne SE, Korver CM, van Daalen SK, Painter RC, Roseboom TJ: Prenatal undernutrition and leukocyte telomere length in late adulthood: The Dutch famine birth cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(3): 655-660, 2015.
- Demanelis K, Jasmine F, Chen LS, Chernoff M, Tong L, Delgado D, Pierce BL: Determinants of telomere length across human tissues. *Science*, 369: eaaz6876, 2020.
- Dimauro I, Sgura A, Pittaluga M, Magi F, Fantini C, Mancinelli R, Caporossi D: Regular exercise participation improves genomic stability in diabetic patients: An exploratory study to analyse telomere length and DNA damage. *Sci Rep*, 7(1): 4137, 2017.
- Dlouha D, Maluskova J, Kralova Lesna I, Lanska V, Hubacek JA: Comparison of the relative telomere length measured in leukocytes and eleven different human tissues. *Physiol Res*, 63(Suppl 3): S343-S350, 2014.
- D'Mello NP, Jazwinski SM: Telomere length constancy during aging of *Saccharomyces cerevisiae*. *J Bacteriol*, 173(21): 6709-6713, 1991.
- Doksani Y, De Lange T: Telomere-internal double-strand breaks are repaired by homologous recombination and PARP1/Lig3-dependent end-joining. *Cell Rep*, 17(6): 1646-1656, 2016.
- Du M, Prescott J, Kraft P, Han J, Giovannucci E, Hankinson SE et al: Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women. *Am J Epidemiol*, 175: 414-22, 2012.
- Eisenberg DT: Inconsistent inheritance of telomere length (TL): Is offspring TL more strongly correlated with maternal or paternal TL? *Eur J Hum Genet*, 22(1): 8-9, 2014.
- Eisenberg DT, Hayes MG, Kuzawa CW: Delayed paternal age of reproduction in humans is associated with longer telomeres across two generations of descendants. *Proc Nat Acad Sci*, 109(26): 10251-10256, 2012.
- Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, Cawthon RM: Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(49): 17312-17315, 2004.
- Feng J, Funk WD, Wang SS, Weinrich SL, Avilion AA, Chiu CP, Adams RR, Chang E, Allsopp RC, Yu J et al: El componente de ARN de la telomerasa humana. *Ciencia*, 269: 1236-1241, 1995.
- Fernández AF, Bayón GF, Urdinguio RG, Torano EG, García MG, Carella A, Petrus-Reurer S, Ferrero C, Martinez-Camblor P, Cubillo I et al: H3K4me1 marks DNA regions hypomethylated

- during aging in human stem and differentiated cells. *Genome Res*, 1: 27-40, 2015.
- Ferrara-Romeo I, Martinez P, Saraswati S, Whittemore K, Graña-Castro O, Poluha LT, Serrano R, Hernandez-Encinas E, Blanco-Aparicio C, Flores JM, Blasco MA: The mTOR pathway is necessary for survival of mice with short telomeres. *Nature Commun*, 11: 1168, 2020.
- Ferrón S, Mira H, Franco S, Cano-Jaimez M, Bellmunt E, Ramírez C, Fariñas I, Blasco MA: Telomere shortening, and chromosomal instability abrogates proliferation of adult but not embryonic neural stem cells. *Development*, 131: 4059-4070, 2004.
- Figgs LW, Holland NT, Rothman N, Zahm SH, Tarone RE, Hill R, Blair A: Increased lymphocyte replicative index following 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicide exposure. *Cancer Causes Control*, 11: 373-380, 2000.
- Flores I, Cayuela ML, Blasco MA: Effects of telomerase and telomere length on epidermal stem cell behavior. *Science*, 309(5738): 1253-6, 2005.
- Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, Heine-Suñer D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J et al: Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 10604-10609, 2005.
- Freitas-Simoes TM, Ros E, Sala-Vila A: Nutrients, foods, dietary patterns, and telomere length: Update of epidemiological studies and randomized trials. *Metabolism*, 65(4): 406-415, 2016.
- Freitas-Simoes TM, Ros E, Sala-Vila A: Telomere length as a biomarker of accelerated aging: Is it influenced by dietary intake? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 21(6): 430-436, 2018.
- Friedrich U, Griesse E, Schwab M, Fritz P, Thon K, Klotz U: Telomere length in different tissues of elderly patients. *Mech Ageing Dev*, 119(3): 89-99, 2000.
- Fumagalli M, Rossiello F, Clerici M, Barozzi S, Cittaro D, Kaplunov JM, D'Adda di Fagagna F: Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation. *Nat Cell Biol*, 14(4): 355-365, 2012.
- Fyhrquist F, Saijonmaa O, Strandberg T: The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 10(5): 274-83, 2013.
- Galati A, Micheli E, Alicata C, Ingegnere T, Cicconi A, Pusch MC, Giraud-Panis MJ, Gilson E, Cacchione S: TRF1 and TRF2 binding to telomeres is modulated by nucleosomal organization. *Nucleic Acids Res*, 43(12): 5824-37, 2015.
- García-Calzón S, Moleres A, Martínez-González MA, Martínez JA, Zalba G, Martí A: Dietary total antioxidant capacity is associated with leukocyte telomere length in a children and adolescent population. *Clin Nutr*, 34(4): 694-699, 2015.
- García-Cao I, García-Cao M, Martín-Caballero J, Criado LM, Klatt P, Flores JM, Weill JC, Blasco MA, Serrano M: "Super p53" mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant and age normally. *EMBO J*, 21: 6225-6235, 2002.
- Gardner M, Bann D, Wiley L, Cooper R, Hardy R, Nitsch D, Halcyon Study Team: Gender and telomere length: Systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*, 51: 15-27, 2014.
- Gladych M, Wojtyła A, Rubis B: Human telomerase expression regulation. *Biochem Cell Biol*, 89(4): 359-376, 2011.

- Greider CW, Blackburn EH: Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell*, 43: 405-413, 1985.
- Greider CW, Blackburn EH: The telomere terminal transferase of *Tetrahymena* is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell*, 51(6): 887-98, 1987.
- Griffiths AJF, Wessler SR, Lewontin RC, Carroll SB. (Eds.). *Genética*, 9ª ed., McGraw Hill, Madrid, 2008.
- Härle-Bachor C, Boukamp P: Telomerase activity in the regenerative basal layer of the epidermis in human skin and in immortal and carcinoma-derived skin keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 6476-6481, 1996.
- Harley CB, Futcher AB, Greider CW: Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*, 345(6274): 458-60, 1990.
- Harley CB, Liu W, Blasco M et al: A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program. *Rejuvenation Res*, 14(1): 45-56, 2011.
- Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S et al: Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 349: g4227, 2014.
- Hayflick L: The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 37(3): 614-36, 1965.
- Hayflick L, Moorhead PS: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 25: 585-621, 1961.
- Henderson ER, Blackburn EH: An overhanging 3' terminus is a conserved feature of telomeres. *MCB*, 9(1): 345-348, 1989.
- Herbig U, Jobling W A, Chen BP, Chen DJ, Sedivy JM: Telomere shortening triggers senescence of human cells through a pathway involving ATM, p53, and p21CIP1, but not p16INK4a. *Mol Cell*, 14(4): 501-513, 2004.
- Hermann M, Pusccheddu I, März W, Herrmann W: Telomere biology and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med*, 56(8): 1210-1222, 2018.
- Herrera E, Samper E, Martín-Caballero J, Flores JM, Lee HW, Blasco MA: Disease states associated with telomerase deficiency appear earlier in mice with short telomeres. *EMBO J*, 18: 2950-2960, 1999.
- Hewitt G, Jurk D, Marques FD, Correia-Melo C, Hardy T, Gackowska A, Anderson R, Taschuk M, Mann J, Passos JF: Telomeres are favoured targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence. *Nat Commun*, 3(1): 708, 2012.
- Hiyama K, Hirai Y, Kyoizumi S, Akiyama M, Hiyama E, Piatyszek MA, Shay JW, Ishioka S, Yamakido M: Activation of telomerase in human lymphocytes and hematopoietic progenitor cells. *J Immunol*, 155: 3711-3715, 1995.
- Holohan B, Wright WE, Shay JW: Cell biology of disease: Telomeroopathies: An emerging spectrum disorder. *J Cell Biol*, 205(3): 289-99, 2014.
- Hou L, Andreotti G, Baccarelli AA, Savage S, Hoppin JA, Sandler DP, Barker J, Zhu ZZ, Hoxha M, Dioni L, Zhang X, Koutros S, Freeman LE, Alavanja MC: Lifetime pesticide use and telomere shortening among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*, 121(8): 919-24, 2013.

- Indran IR, Hande MP, Pervaiz S: La sobreexpresión de hTERT alivia la producción de ROS intracelular, mejora la función mitocondrial e inhibe la apoptosis mediada por ROS en las células cancerosas. *Cáncer Res*, 71: 266-276, 2011.
- Jafri MA, Ansari SA, Alqahtani MH, Shay JW: Funciones de los telómeros y la telomerasa en el cáncer y avances en las terapias dirigidas a la telomerasa. *Genoma Med*, 8: 69, 2016.
- Jurk D, Wilson C, Passos JF, Oakley F, Correia-Melo C, Greaves L, Von Zglinicki T: Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. *Nature Commun*, 5(1): 4172, 2014.
- Kenyon CJ: The genetics of ageing. *Nature*, 464(7288): 504-512, 2010.
- Kiecolt-Glaser JK, Epel ES, Belury MA, Andridge R, Lin J, Glaser R, Blackburn E: Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: A randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*, 28: 16-24, 2013.
- Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PLC, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW: Asociación específica de la actividad de la telomerasa humana con células inmortales y cáncer. *Ciencia*, 266: 2011-2015, 1994.
- Kimura M, Cherkas LF, Kato BS, Demissie S, Hjelmberg JB, Brimacombe M, Aviv A: Offspring's leukocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm. *PLoS Genetics*, 4(2): e37, 2008.
- Kimura M, Hjelmberg JVB, Gardner JP, Bathum L, Brimacombe M, Lu X, Christensen K: Telomere length and mortality: A study of leukocytes in elderly Danish twins. *Am J Epidemiol*, 167(7): 799-806, 2008.
- Kowalska A, Kowalik A: Telomeres and telomerase in oncogenesis. *Contemp Oncol*, 10: 485-496, 2006.
- Kyo S, Takakura M, Kanaya T, Zhuo W, Fujimoto K, Nishio Y, Ori-mo A, Inoue M: Estrogen activates telomerase. *Cancer Res*, 59(23): 5917-21, 1999.
- Kyo S, Takakura M, Kohama T, Inoue M: Telomerase activity in human endometrium. *Cancer Res*, 57: 610-614, 1997.
- Lai TP, Wright WE, Shay JW: Comparison of telomere length measurement methods. *Philos Trans R Soc Lond, Biol Sci*, 2018.
- Lapham K, Kvale MN, Lin J et al: Automated assay of telomere length measurement and informatics for 100,000 subjects in the Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging (GERA) cohort. *Genetics*, 200(4): 1061-72, 2015.
- Latifovic L, Peacock SD, Massey TE, King WD: The influence of alcohol consumption, cigarette smoking, and physical activity on leukocyte telomere length. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 25(2): 374-380, 2016.
- Lee HW, Blasco MA, Gottlieb GJ, Horner JW II, Greider CW, De-Pinho RA: Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. *Nature*, 392: 569-574, 1998.
- Leri A, Franco S, Zacheo A, Barlucchi L, Chimenti S, Limana F, Nadal-Ginard B, Kajstura J, Anversa P, Blasco MA: Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J*, 22: 131-139, 2003.

- Li JS, Miralles Fusté J, Simavorian T, Bartocci C, Tsai J, Karlseder J, Lazzerini Denchi E: TZAP: A telomere-associated protein involved in telomere length control. *Science*, 355(6325): 638-641, 2017.
- Lingner J, Hughes TR, Shevchenko A, Mann M, Lundblad V, Cech TR: Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telomerase. *Science*, 276(5312): 561-7, 1997.
- Liu D, O'Connor MS, Qin J, Songyang Z: Telosome, a mammalian telomere-associated complex formed by multiple telomeric proteins. *J Biol Chem*, 279(49): 51338-51342, 2004.
- Liu JP: Studies of the molecular mechanisms in the regulation of telomerase activity. *FASEB J*, 13(15): 2091-2104, 1999.
- Londoño-Vallejo JA, Der-Sarkissian H, Cazes L, Bacchetti S, Reddel RR: Alternative lengthening of telomeres is characterized by high rates of telomeric exchange. *Cancer Res*, 64: 2324-2327, 2004.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G: The hallmarks of aging. *Cell*, 153 (6): 1194-1217, 2013.
- Loprinzi PD, Loenneke JP: Leukocyte telomere length and mortality among US adults: Effect modification by physical activity behaviour. *J Sports Sci*, 36(2): 213-219, 2018.
- Lulkiewicz M, Bajsert J, Kopczynski P, Barczak W, Rubis B: Telomere length: How the length makes a difference. *Mol Biol Rep*, 47(9): 7181-8, 2020.
- Martens A, Schmid B, Akintola O, Saretzki G: La telomerasa no mejora la reparación del ADN en las mitocondrias bajo estrés, pero aumenta la proteína MnSOD en condiciones sin suero. *Int J Mol Sci*, 21(1): 27, 2019.
- Marti A, Echeverría R, Morell-Azanza L, Ojeda-Rodríguez A: Telómeros y calidad de la dieta. *Nutrición Hospitalaria*, 34(5): 1226-1245, 2017.
- Martínez P, Blasco MA: Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer*, 11: 161-176, 2011.
- McClintock B: The fusion of broken ends of sister half chromatids following chromatid breakage at meiotic anaphase. *Miss. Agric Exp Stn Res Bull*, 190: 1-48, 1938.
- McClintock B: The stability of broken ends of chromosomes in *Zea Mays*. *Genetics*, 26: 234, 1941.
- McEwen BS: Protective and damaging effects of stress mediators. *New Eng J Med*, 338(3): 171-179, 1998.
- Michishita E, McCord RA, Berber E, Kioi M, Padilla-Nash H, Damian M, Cheung P, Kusumoto R, Kawahara TL, Barrett JC et al: SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature*, 452: 492-496, 2008.
- Mir SM, Samavarchi Tehrani S, Goodarzi G, Jamalpoor Z, Asadi J, Khelghati N, Maniati M: Shelterin complex at telomeres: Implications in ageing. *Clin Interv Aging*, 15: 827-839, 2020.
- Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, Foroozandeh P: Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol*, 99(6): 151108, 2020.
- Montero JJ et al: Telomeric RNAs are essential to maintain telomeres. *Nat Commun*, 7: 12534, 2016.
- Morris BJ, Willcox DC, Donlon TA, Willcox BJ: FoxO3: A major gene for human longevity—A mini-review. *Gerontol*, 61: 515-525, 2015.

- Muller HJ: Induced mutations in *Drosophila*. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 9: 151-167, 1941.
- Muller HJ: The remaking of chromosomes. *Collect Net*, 13: 181-198, 1938.
- Mullins et al: Mullins MR, Rajavel M, Hernandez-Sanchez W, De la Fuente M, Biendarra SM, Harris ME, Taylor DJ: POT1-TPP1 binding and unfolding of telomere DNA discriminates against structural polymorphism. *J Mol Biol*, 428(13): 2695-2708, 2016.
- Muñoz-Espín D, Serrano M: Cellular senescence: From physiology to pathology. *Nature Rev Mol Cell Biol*, 15(7): 482-496, 2014.
- Murnane JP, Sabatier L, Marder BA, Morgan WF: Dinámica de los telómeros en una línea celular humana inmortal. *EMBO J*, 13: 4953, 1994.
- Nakamura AJ, Chiang YJ, Hathcock KS, Horikawa I, Sedelnikova OA, Hodes RJ, Bonner WM: Both telomeric and non-telomeric DNA damage are determinants of mammalian cellular senescence. *Epigenetics Chromatin*, 1(1): 1-12, 2008.
- Needham BL, Adler N, Gregorich S, Rehkopf D, Lin J, Blackburn EH, Epel ES: Socioeconomic status, health behavior, and leukocyte telomere length in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Social Sci Med*, 85: 1-8, 2013.
- Ninova M, Tóth KE, Aravin AA: The control of gene expression and cell identity by H3K9 trimethylation. *Development*, 146(19): dev181180, 2019.
- Njajou OT, Cawthon RM, Damcott CM, Wu SH, Ott S, Garant MJ, Hsueh WC: Telomere length is paternally inherited and is associated with parental lifespan. *Proc Natl Acad Sci*, 104(29): 12135-12139, 2007.
- Nordfjäll K, Larefalk Å, Lindgren P, Holmberg D, Roos G: Telomere length and heredity: Indications of paternal inheritance. *Proc Natl Acad Sci*, 102(45): 16374-16378, 2005.
- Nordfjäll K, Svenson U, Norrback KE, Adolfsen R, Roos G: Large-scale parent-child comparison confirms a strong paternal influence on telomere length. *Eur J Hum Genet*, 18(3): 385-389, 2010.
- Ogrodnik M, Jurk D: Senescence explains age-and obesity-related liver steatosis. *Cell Stress*, 1(1): 70, 2017.
- Okuda K, Bardeguet A, Gardner J et al: Telomere length in the newborn. *Pediatr Res*, 52: 377-381, 2002.
- Olovnikov AM: A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol*, 41: 181-190, 1973.
- Ornish D, Lin J, Daubenmier J, Weidner G, Epel E, Kemp C, Blackburn EH: Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: A pilot study. *Lancet Oncol*, 9(11): 1048-1057, 2008.
- Palm W, de Lange T: How shelterin protects mammalian telomeres. *Annu Rev Genet*, 42: 301-334, 2008.
- Passos JF, Nelson G, Wang C, Richter T, Simillion C, Proctor CJ, Von Zglinicki T: Feedback between p21 and reactive oxygen production is necessary for cell senescence. *Mol Syst Biol*, 6(1): 347, 2010.

- Pavanello S, Hoxha M, Dioni L, Bertazzi PA, Snenghi R, Nalesso A, Baccarelli A: Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. *Int J Cancer*, 129(4): 983-992, 2011.
- Perez MDR, Dubner D, Michelin S, Gisone P, Carosella E: Telómeros y reparación de daño genómico: Su implicancia en patología humana. *Medicina (Buenos Aires)*, 62(6): 593-603, 2002.
- Petersen S, Saretzki G, von Zglinicki T: Preferential accumulation of single-stranded regions in telomeres of human fibroblasts. *Exp Cell Res*, 239(1): 152-160, 1998.
- Plunk AD, Syed-Mohammed H, Cavazos-Rehg P, Bierut LJ, Grucza RA: Alcohol consumption, heavy drinking, and mortality: Rethinking the J-shaped curve. *Alcohol Clin Exp Res*, 38(2): 471-478, 2014.
- Puterman E, Lin J, Blackburn E, O'donovan A, Adler N, Epel E: The power of exercise: Buffering the effect of chronic stress on telomere length. *PloS One*, 5(5): e10837, 2010.
- Ramirez RD, Wright WE, Shay JW, Taylor RS: Telomerase activity concentrates in the mitotically active segments of human hair follicles. *J Invest Dermatol*, 108: 113-117, 1997.
- Révész D, Milaneschi Y, Verhoeven JE, Lin J, Penninx BW: Longitudinal associations between metabolic syndrome components and telomere shortening. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(8): 3050-9, 2015.
- Sahin E, Colla S, Liesa M et al: Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*, 470(7334): 359-65, 2011.
- Saleh T, Bloukh S, Carpenter VJ, Alwohoush E, Bakeer J, Darwish S et al: Therapy-induced senescence: An "old" friend becomes the enemy. *Cancers (Basel)*, 12(4): 1-38, 2020.
- Sanders JL, Newman AB: Telomere length in epidemiology: A biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiol Rev*, 35(1): 112-31, 2013.
- Schafer MJ, Zhang X, Kumar A, Atkinson EJ, Zhu Y, Jachim S et al: The senescence-associated secretome as an indicator of age and medical risk. *JCI Insight*, 5(12): 1-12, 2020.
- Schoeftner S, Blasco MA: Chromatin regulation and non-coding RNAs at mammalian telomeres. *Semin Cell Dev Biol*, 21: 186-193, 2010.
- Schumacher B, Pothof J, Vijg J, Hoeijmakers JHJ: The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature*, 592(7856): 695-703, 2021.
- Segerstrom SC, Miller GE: Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*, 130(4): 601, 2004.
- Sharma GG, Gupta A, Wang H, Scherthan H, Dhar S, Gandhi V, Iliakis G, Shay JW, Young CSH, Pandita TK: hTERT associates with human telomeres and enhances genomic stability and DNA repair. *Oncogene*, 22(1): 131-146, 2003.
- Sharpless NE, DePinho RA: How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 8(9): 703-13, 2007.
- Sharpless NE, Sherr CJ: Forging a signature of in vivo senescence. *Nat Rev Cancer*, 15(7): 397-408, 2015.
- Shay JW, Bacchetti S: A survey of telomerase activity in human cancer. *Eur J Cancer*, 33(5): 787-791, 1997.

- Shore D, Bianchi A: Telomere length regulation: Coupling DNA end processing to feedback regulation of telomerase. *EMBO J*, 28: 2309-2322, 2009.
- Simpson RJ, Cosgrove C, Chee MM, McFarlin BK, Bartlett DB, Spielmann G, O'Connor DP, Pircher H, Shiels PG: Senescent phenotypes and telomere lengths of peripheral blood T-cells mobilized by acute exercise in humans. *Exerc Immunol Rev*, 16: 40-55, 2010.
- Sitte N, Saretzki G, von Zglinicki T: Accelerated telomere shortening in fibroblasts after extended periods of confluency. *Free Rad Biol Med*, 24(6): 885-893, 1998.
- Slagboom PE, Droog S, Boomsma DI: Genetic determination of telomere size in humans: A twin study of three age groups. *Am J Hum Genet*, 55(5): 876-82, 1994.
- Soriano Amador C, Sánchez-Muniz FJ: Telómeros, telomerasa y envejecimiento. Una visita al Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2009. *JONNPR*, 6(8):1079-100, 2021.
- Stanley SE, Armanios M: The short and long telomere syndromes: Paired paradigms for molecular medicine. *Curr Opin Genet Dev*, 33: 1-9, 2015.
- Stewart SA: Multiple levels of telomerase regulation. *Mol Interv*, 2(8): 481-483, 2002.
- Strandberg TE, Strandberg AY, Saijonmaa O, Tilvis RS, Pitkälä KH, Fyhrquist F: Association between alcohol consumption in healthy midlife and telomere length in older men. The Helsinki Businessmen Study. *Eur J Epidemiol*, 27(10): 815-822, 2012.
- Takai KK, Kibe T, Donigian JR, Frescas D, De Lange T: Telomere protection by TPP1/POT1 requires tethering to TIN2. *Mol Cell*, 44(4): 647-659, 2011.
- Tham CY, Poon L, Yan T, Koh JYP, Ramlee MK, Teoh VSI, Li S: High-throughput telomere length measurement at nucleotide resolution using the PacBio high fidelity sequencing platform. *Nat Commun*, 14(1): 281, 2023.
- Tiainen AM, Männistö S, Blomstedt PA, Moltchanova E, Perälä MM, Kaartinen NE, Eriksson JG: Leukocyte telomere length and its relation to food and nutrient intake in an elderly population. *Eur J Clin Nutr*, 66(12): 1290-1294, 2012.
- Townsend DM, Dumitriu B, Young NS: Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood*, 124(18): 2775-83, 2014.
- Trybek T, Kowalik A, Gózdź S, Kowalska A: Telomeres and telomerase in oncogenesis. *Oncol Lett*, 20(2): 1015-1027, 2020.
- Tucker LA: Dietary fiber and telomere length in 5,674 U.S. adults: An NHANES study of biological aging. *Nutrients*, 10: 1-16, 2018.
- Unryn BM, Cook LS, Riabowol KT: Paternal age is positively linked to telomere length of children. *Aging Cell*, 4(2): 97-101, 2005.
- Uyar B, Palmer D, Kowald A, Escobar HM, Barrantes I, Möller S et al: Single-cell analyses of aging, inflammation and senescence. *Ageing Res Rev*, 64: 101-156, 2020.
- Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, Aviv A, Spector TD: Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*, 366(9486): 662-664, 2005.
- van Deursen J: The role of senescent cells in ageing. *Nature*, 509: 439-446, 2014.
- Vera E, Canela A, Fraga MF et al: Epigenetic regulation of telomeres in human cancer. *Oncogene*, 27(54): 6817-33, 2008.

- Verde Z, Reinoso-Barbero L, Chicharro L, Garatachea N, Resano P, Sánchez-Hernández I, Rodríguez González-Moro JM, Bandrés F, Santiago C, Gómez-Gallego F: Effects of cigarette smoking and nicotine metabolite ratio on leukocyte telomere length. *Environ Res*, 140: 488-94, 2015.
- von Kobbe C: Targeting senescent cells: Approaches, opportunities, challenges. *Aging*, 11(24): 12844-61, 2019.
- Von Zglinicki T, Saretzki G, Ladhoff J, di Fagagna FDA, Jackson SP: Human cell senescence as a DNA damage response. *Mech Ageing Dev*, 126(1): 111-117, 2005.
- Wang C, Maddick M, Miwa S, Jurk D, Czapiewski R, Saretzki G, von Zglinicki T: Adult-onset, short-term dietary restriction reduces cell senescence in mice. *Aging*, 2(9): 555, 2010.
- Watson JD: Origin of Concatemeric T7 DNA. *Nat New Biol*, 239: 197-201, 1972.
- Weinrich SL, Pruzan R, Ma L, Ouellette M, Tesmer VM, Holt SE, Bodnar AG, Lichtsteiner S, Kim NW, Trager JB et al: Reconstitución de telomerasa humana con el componente de ARN molde hTR y la subunidad de proteína catalítica hTERT. *Nat Gineta*, 17: 498-502, 1997.
- Werner C, Fürster T, Widmann T, Pöss J, Roggia C, Hanhoun M, Scharhag J, Büchner N, Meyer T, Kindermann W, Haendeler J, Böhm M, Laufs U: Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation*, 120(24): 2438-47, 2009.
- Werner C, Hanhoun M, Widmann T, Kazakov A, Semenov A, Pöss J, Laufs U: Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol*, 52(6): 470-482, 2008.
- Willcox DC, Willcox BJ, Hsueh WC et al: Genetic determinants of exceptional human longevity: Insights from the Okinawa Centenarian Study. *Age*, 28(4): 313-332, 2006.
- Willcox BJ, Tranah GJ, Chen R, Morris BJ, Masaki KH, He Q, Donlon TA: The FoxO3 gene and cause-specific mortality. *Aging Cell*, 15(4): 617-624, 2016.
- Wolkowitz OM, Mellon SH, Epel ES, Lin J, Dhabhar FS, Su Y, Reus VI, Rosser R, Burke HM, Kupferman E, Compagnone M, Nelson JC, Blackburn EH: Leukocyte telomere length in major depression: Correlations with chronicity, inflammation, and oxidative stress—Preliminary findings. *PLoS One*, 6(3): e17837, 2011.
- Woo J, Suen EW, Leung JC, Tang NL, Ebrahim S: Older men with higher self-rated socioeconomic status have shorter telomeres. *Age Ageing*, 38(5): 553-558, 2009.
- Yamaki N, Matsushita S, Hara S, Yokoyama A, Hishimoto A, Higurashi S: Telomere shortening in alcohol dependence: Roles of alcohol and acetaldehyde. *J Psychiatr Res*, 109: 27-3, 2019.
- Zampino M, Ferrucci L, Semba RD: Biomarkers in the path from cellular senescence to frailty. *Exp Gerontol*, 129: 110750, 2020.
- Zhang P, Chan SL, Fu W, Mendoza M, Mattson MP: TERT suppresses apoptosis at a premitochondrial step by a mechanism requiring reverse transcriptase activity and 14-3-3 protein-binding ability. *FASEB J*, 17(6): 767-769, 2003.
- <https://www.istockphoto.com/es/search/2/image-film?phrase=cr%C3%A1tica+ilustraciones>
- <https://www.shutterstock.com/es/search/tel%C3%B3mero>