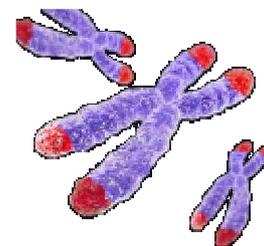


MEDICIÓN DE LA LONGITUD TELOMÉRICA

1. SOBRE LOS TELÓMEROS EN GENERAL

¿Qué son los cromosomas?

Los cromosomas son estructuras altamente condensadas de ácido desoxirribonucleico (ADN), que contienen la información básica sobre la que se construye y organiza la vida. El ADN contiene un código específico que proporciona las instrucciones a nuestro cuerpo sobre el crecimiento, el desarrollo y sus funciones. Las instrucciones se organizan en unidades llamadas genes. Los cromosomas son la forma en la que este importante material se almacena en las células, formando copias a medida que éstas se dividen. Los cromosomas son también muy importantes en la reproducción sexual, ya que permiten la transferencia del material genético a los descendientes.



En los organismos con núcleo celular, llamados eucariotas, los cromosomas se encuentran dentro del núcleo. En la mayoría de estos organismos los cromosomas se agrupan por parejas. Las células estructurales tienen un juego completo de cromosomas, conocido como forma diploide. En las células encargadas de la reproducción sexual, como el óvulo y los espermatozoides, cada célula contiene la mitad del material genético del organismo parental, almacenado en forma haploide, asegurando así que cada padre transmite la mitad de sus genes.

¿Qué son los telómeros?

Los telómeros son los extremos de los cromosomas, los cuales desempeñan un papel fundamental en la protección de su integridad. Análogamente, son como las fundas de plástico del extremo de los cordones de los zapatos, que impiden que éstos se deshilachen.

Los telómeros están formados por repeticiones en tándem de una secuencia de ADN, conservada a lo largo de la evolución (TTAGGG en vertebrados), y proteínas asociadas (también llamadas proteínas de unión al telómero o “shelterinas”). La función de los telómeros es proteger los extremos de los cromosomas de las actividades de reparación y degradación del ADN, asegurando, por tanto, la correcta funcionalidad y viabilidad de las células.

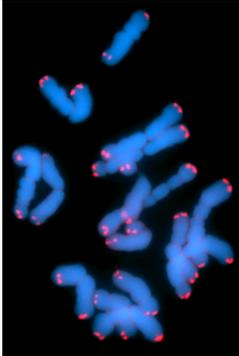
¿Qué es la telomerasa?

La telomerasa es una enzima que es capaz de mantener los telómeros y reparar aquéllos que son cortos re-alargándolos. Con ese fin, la telomerasa añade nuevas repeticiones teloméricas a los extremos del cromosoma. En situaciones no patológicas, la telomerasa se asocia a la pluripotencia celular (fases tempranas del desarrollo embrionario), así como en ciertos nichos donde se pueden localizar células madre adultas. La telomerasa es muy abundante en situaciones patológicas, como el cáncer, donde mantiene el crecimiento y división indefinida de las células cancerosas, convirtiéndolas en inmortales.

Las células sanas normalmente producen poca o nada de telomerasa y, en consecuencia, sus telómeros se acortan progresivamente con los sucesivos ciclos de división celular, hasta que alcanzan una longitud críticamente corta que desencadena la muerte de la célula o una parada celular irreversible denominada senescencia replicativa. Este fenómeno también es conocido como el Límite de Hayflick.

¿Por qué son importantes los telómeros?

La longitud de los telómeros a una determinada edad es uno de los mejores marcadores moleculares (biomarcadores) del grado de envejecimiento del organismo, y por tanto puede ser utilizada para estimar la edad biológica del mismo. La longitud de las repeticiones teloméricas se erosiona progresivamente con el aumento de la edad del organismo, como consecuencia de la multiplicación celular necesaria para regenerar los tejidos. Esto ocurre tanto en las células diferenciadas como en sus correspondientes células madre, y se ha demostrado que cuando los telómeros se erosionan por debajo de una longitud mínima (telómeros críticamente cortos), ésto impide la capacidad de las células madre para regenerar los tejidos.



Numerosos estudios usando modelos de ratón modificados genéticamente demuestran que la acumulación de telómeros críticamente cortos es suficiente para causar el envejecimiento del organismo, y que intervenciones que disminuyen la velocidad de este acortamiento con la edad, como la expresión forzada de la telomerasa, enzima que sintetiza el telómero, es también suficiente para retrasar el envejecimiento y aumentar la longevidad. Así pues, estrategias terapéuticas basadas en la activación de la telomerasa se vislumbran como potencialmente importantes para el tratamiento o la cura de enfermedades relacionadas con la edad.

Los telómeros y la telomerasa son también relevantes en la biología del cáncer. Más del 95% de todos los tipos de tumores activan la telomerasa durante su formación, con objeto de seguir dividiéndose indefinidamente. La telomerasa se considera, por tanto, necesaria para mantener el crecimiento del cáncer. Las terapias dirigidas para inhibir la actividad telomerasa están siendo probadas actualmente en ensayos clínicos de varios tipos de tumores humanos.

¿Cuál es la diferencia entre la longitud media del telómero y los telómeros cortos, y por qué es importante?

La longitud telomérica es heterogénea dentro de un núcleo individual, ya que el extremo de cada cromosoma tiene una longitud diferente de repeticiones teloméricas (hay 2 telómeros por cromosoma y 23 pares de cromosomas por célula). El promedio de la longitud telomérica es la longitud media de todos los telómeros considerados conjuntamente, generalmente dentro de una población de células (no por célula individual). Sin embargo, la evidencia científica muestra que son los telómeros cortos los que causan el envejecimiento y la enfermedad. Esto es debido a que los telómeros críticamente cortos infringen un daño permanente a la célula, a menos que sean reparados por la telomerasa. Por tanto, para ser capaz de evaluar si los telómeros son “demasiado cortos” para una edad cronológica determinada, es necesario usar técnicas que permitan cuantificar la abundancia de los telómeros cortos. La simple medida de la longitud telomérica media de una población de células no es suficiente para “identificar” el acortamiento prematuro del telómero. Afortunadamente, la tecnología comercializada

por Life Length se basa en la capacidad de medir la abundancia de telómeros críticamente cortos.

¿Cuál es la relación entre la edad biológica y la edad cronológica que podemos conocer por nuestros telómeros?

No todos los individuos envejecen a la misma velocidad, independientemente de que puedan tener la misma edad cronológica. Por tanto, es importante tener marcadores moleculares (diferentes de la edad cronológica) que puedan estimar el grado de envejecimiento de un organismo. Esta información puede ser de utilidad para que médicos y profesionales sanitarios puedan predecir el desarrollo prematuro de ciertas enfermedades relacionadas con la edad, e intentar reducir al mínimo este riesgo modificando el estilo de vida (por ejemplo, se ha demostrado que la obesidad y el tabaquismo llevan a una pérdida acelerada de telómeros), vigilar más de cerca la dinámica de nuestros telómeros con los años o beneficiarse de posibles activadores de la telomerasa, que permitan realargar los telómeros o por lo menos frenar su acortamiento. Cada vez hay más pruebas que indican que la longitud de los telómeros es un buen indicador del grado de envejecimiento de un organismo.

¿Sabemos cuál es la longitud normal del telómero por edad? ¿Qué es normal?

Life Length ha establecido una extensa base de datos para hombres y mujeres que permite determinar los distintos percentiles de longitud telomérica para cada edad. Esto permitirá a cualquier individuo saber en qué percentil se encuentra la longitud media y la mediana de sus telómeros, así como su porcentaje de telómeros cortos para una edad cronológica determinada.

¿Qué factores afectan a la longitud de mis telómeros?



La genética y el estilo de vida son factores fundamentales que afectan a la longitud de los telómeros y la velocidad a la que éstos se acortan. Ciertos estilos de vida se han relacionado de manera significativa con telómeros más largos o más cortos. Por ejemplo, hábitos como el tabaquismo, la obesidad o el estrés psicológico aumentan el estrés oxidativo y la inflamación, los cuales contribuyen a mayores

índices de acortamiento de los telómeros a lo largo de la vida. Se piensa que otros factores, como determinados suplementos nutricionales, el ejercicio y el sueño, también influyen en el envejecimiento biológico. Actualmente, se están desarrollando tratamientos basados en la activación de la telomerasa para rejuvenecer los telómeros. Será necesario medir la longitud de los telómeros para determinar si estos tratamientos son eficaces para mejorar la longitud telomérica.

¿Indica una mayor edad biológica que la edad cronológica, que una persona tiene los riesgos y factores de riesgo relacionados con su edad biológica?

Cada vez hay más evidencia científica de que los telómeros más cortos están relacionados con un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, y pueden estar relacionados con el desarrollo de ciertas enfermedades neurológicas como el Alzheimer.

¿Para qué necesito conocer mi edad biológica?

En primer lugar, porque es un excelente indicador del estado de salud general. El paso de los años es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de la mayor parte de las enfermedades mortales y crónicas que afectan a los países desarrollados. En segundo lugar, porque el conocimiento de nuestra edad biológica permite comprender mejor qué estilos de vida influyen en el envejecimiento y nos ofrece la oportunidad de llevar a cabo las modificaciones apropiadas. En tercer lugar, a medida que los médicos y la comunidad médica introduzcan e incorporen nuestras mediciones en su actividad diaria, permitirá progresivamente ofrecer una medicina más personalizada al considerar en cada paciente su edad biológica.

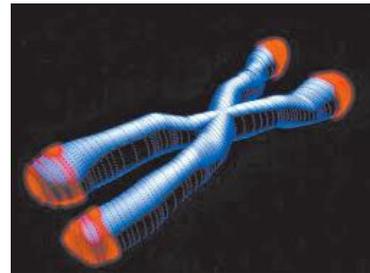
¿Con qué frecuencia tengo que medirme los telómeros?

Recomendamos que las personas interesadas en vigilar la longitud de sus telómeros se realicen mediciones una vez al año, aunque períodos de tres meses pueden ser suficientes para detectar cambios en la longitud de los telómeros.

2. SOBRE LA TECNOLOGÍA TAT DE LIFE LENGTH

¿Cómo se mide los telómeros?

Nosotros medimos la longitud de los telómeros por FISH cuantitativa (Q-FISH) en núcleos en interfase, tanto en cortes de tejidos (Telomapping) como en células de la sangre o cualquier otro tipo de célula capaz de crecer o de pegarse a una placa de cultivo (HT Q-FISH). La técnica de Q-FISH es una hibridación "in situ" en la que los telómeros se marcan con una sonda telomérica fluorescente. Cada sonda telomérica reconoce un número fijo de repeticiones teloméricas. Por esta razón, la intensidad de la fluorescencia que emite cada telómero es directamente proporcional a la longitud del mismo. Los valores de fluorescencia telomérica se pueden transformar en valores de longitud telomérica para cada señal telomérica individual, de tal modo que es posible medir la longitud telomérica media así como el porcentaje de telómeros cortos de una población celular.

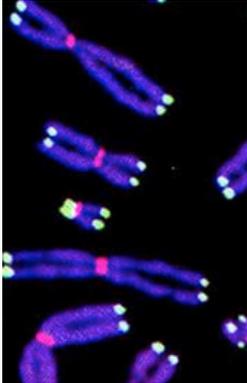


¿Qué es el TAT? ¿Qué es el HT Q-FISH?

La Tecnología de Análisis de Telómeros TAT de Life Length comprende dos protocolos validados que permiten la determinación de la longitud de los telómeros a nivel individual, tanto de muestras celulares (HT Q-FISH) como de tejidos (Telomapping). La técnica HT Q-FISH se utiliza principalmente para cuantificar la longitud del telómero de células mononucleares (PBMC) o células blancas (WBC) de sangre periférica, pero puede usarse con cualquier tipo de célula que pueda ser adherida a una placa de cultivo (fibroblastos, queratinocitos, hepatocitos, neuronas, etc.).

¿Qué otras técnicas a gran escala existen, y por qué la tecnología de Life Length es la más exacta de ellas?

La tecnología de Life Length es la única tecnología de análisis de telómeros a gran escala que permite la cuantificación de la abundancia de telómeros críticamente cortos. Las otras técnicas de alta capacidad que permiten determinar la longitud de los telómeros, como PCR (reacción en cadena de la polimerasa) o métodos basados en



citometría de flujo (flow cytometry), solamente pueden determinar la longitud telomérica media de una muestra (ni siquiera célula a célula), siendo incapaz de medir la abundancia de telómeros cortos, los cuales se han identificado como causantes de enfermedad. Los pequeños cambios en el porcentaje de telómeros cortos con el envejecimiento, el estilo de vida o las enfermedades, no se reflejan necesariamente en la longitud telomérica media.

Life Length es la única compañía en el mundo que puede ofrecer a cada persona una estimación de su edad biológica, basada en el porcentaje de telómeros excesivamente cortos medidos en sangre como indicador para el organismo global.

¿Qué precisión tiene esta medida?

La variabilidad media de las réplicas de las muestras tiene un coeficiente de variación de aproximadamente sólo un 5 %.

Un cromosoma humano puede contener cerca de 150 millones de pares de bases, mientras que la longitud inicial de un telómero puede ser de entre 10.000 a 15.000 pares de bases, o menos de 1/10.000 de la longitud del cromosoma. Consideramos como telómeros críticamente cortos aquéllos que se han acortado a menos de 3.000 pares de bases. La tecnología TAT de Life Length es tan precisa que permite obtener mediciones de telómeros con una longitud mínima de 200 pares de bases. Éste es el equivalente a medir una autopista de 150.000 kms de longitud (casi 4 veces el perímetro del planeta Tierra) y tener un margen de error en la medición únicamente de 200 metros.

¿Se pueden medir los telómeros de los 23 pares de cromosomas de una sola célula? ¿92 medidas?

Si, se puede medir cada extremo de cada cromosoma usando FISH cuantitativa en metafases. Típicamente, en Q-FISH de alta capacidad (HT-QFISH) medimos los puntos teloméricos en núcleos en interfase, obteniendo alrededor de 12 puntos teloméricos por núcleo, y cada punto representa la asociación de unos pocos telómeros.

¿Cuánta sangre se necesita para medir los telómeros?

La longitud del telómero se puede medir con tan solo 300 µl of sangre total. Sin embargo, se usan generalmente 5 ml de sangre.

¿Qué más se puede medir (por ejemplo, tejidos)?

Podemos medir la longitud de los telómeros de cualquier tipo de célula sana capaz de pegarse a una placa de cultivo (células linfoides, hepatocitos, queratinocitos, fibroblastos, etc.) así como células tumorales por HT Q-FISH. Además, el método de

Telomapping permite la cuantificación de la longitud del telómero en cortes de tejido (por ejemplo, piel) o biopsias (y cualquier otro tejido suministrado), permitiendo el establecimiento de mapas de longitudes teloméricas en el contexto de la arquitectura de un tejido. Estos mapas se pueden usar para localizar nichos de células madre o estudiar la edad biológica de un tejido determinado. Así mismo, la técnica de telomapping permite medir la longitud telomérica y abundancia de telómeros cortos en biopsias de tumores, lo cual es de gran valor en el contexto de evaluar posibles fármacos contra el cáncer.

Esto es importante en la investigación farmacéutica y cosmética, donde Life Length está ofreciendo servicios tecnológicos para el desarrollo de fármacos y ensayos clínicos.

3. SOBRE LA MEDICIÓN

¿Con qué frecuencia tengo que medirme los telómeros? ¿Dónde se ofrece esta tecnología?

Life Length ofrece esta tecnología a través de la red de laboratorios LABCO Quality Diagnostics, los cuales se encargan de la logística de la recogida de la muestra de sangre. Si desea más información al respecto, por favor consúltenos: www.labco.es, info@labco.es

¿Es preciso algún tipo de preparativo especial? ¿Debo ayunar antes de la medición?

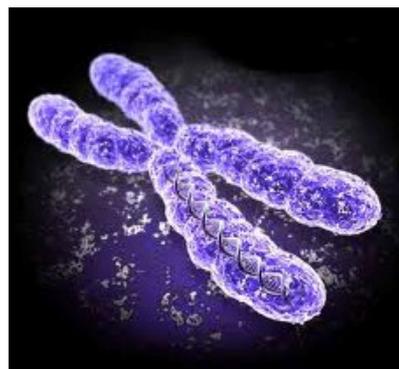
No es necesario ningún tipo de preparativo especial ni es preciso ayunar.

¿Cuánto tiempo se demoran los resultados?

El plazo de entrega de resultados está actualmente cifrado en 6 semanas.

¿Qué información necesitan obtener mediante el cuestionario de salud? ¿Por qué es tan amplio?

Para poder proporcionar a cada persona a título individual, información cada vez más fiable respecto a los factores que influyen en el proceso del envejecimiento, tales como el estilo de vida y otros, es necesario cumplimentar un cuestionario muy detallado. Es importante disponer de esta información para poder crear relaciones estadísticas entre las preguntas formuladas y los resultados, que nos permitirán ofrecer a cada persona información mucho más concreta sobre aquellos aspectos en los que podemos ejercer cierto control, y que influyen en la tasa de envejecimiento de nuestros telómeros. Para todas aquellas personas que se sometan a la medición en el año 2011, ofreceremos sin coste alguno informes de seguimiento, aumentando el nivel de detalle de los comentarios a medida que nuestra base de datos nos permita intensificar las relaciones entre la información solicitada y el envejecimiento de los telómeros. Por favor, recuerde que la información proporcionada a través del cuestionario será recogida y procesada de forma anónima en todo momento.



¿Cómo se mantiene anónima y confidencial mi información?

Su profesional sanitario entregará los cuestionarios con un código numérico o un código de barras, con lo que su nombre nunca llegará a Life Length. Los informes vuelven a su profesional sanitario a través de la red de laboratorios LABCO Quality Diagnostics, empleándose de nuevo este código de identificación.

¿Qué pasa si el resultado es malo? ¿Qué puedo hacer?

En nuestros informes se ofrece información detallada sobre el porcentaje de telómeros cortos y la edad biológica calculada, basada en la muestra de sangre suministrada, lo cual, según la investigación acumulada, es un buen referente del estado del conjunto del organismo. Saber que el porcentaje de telómeros cortos es superior a la media de la población comparable, es como saber que se tiene el colesterol alto o como cuando se padecen otros problemas clínicos en los que influye el estilo de vida que se lleva. Esta información nos da la oportunidad de, bajo la supervisión de un profesional, introducir cambios que pueden ayudarnos a reducir de forma activa la tasa de envejecimiento de los telómeros. A día no hoy no existen fármacos que puedan prescribirse y que permitan a una persona controlar médicamente la longitud de los telómeros, pero es probable que estén disponibles en el futuro.

Asimismo, en el caso de las personas con telómeros excesivamente cortos, los resultados de la medición pueden haber estado influidos por un suceso traumático, una enfermedad o algún tipo de situación que haya afectado de forma temporal a la longitud de los telómeros. Es por esa razón que aconsejamos realizar una nueva medición transcurridos entre 3 y 6 meses, en lugar del análisis anual habitual. Es posible que le interese hablar de ello con su profesional sanitario.

¿Dónde debo dirigirme para medirme los telómeros?

Puede dirigirse a cualquiera de los centros de extracciones de la red de laboratorios LABCO Quality Diagnostics, o a cualquier de los centros médicos, consultorios y profesionales sanitarios que envían muestras biológicas a esta red de laboratorios. Si desea más información al respecto, por favor consúltenos: www.labco.es, info@labco.es