

19/12/2016

Cuenta regresiva

TXT EZEQUIEL CALVO ROITBERG IMG CANDELA INSUA

¿Podemos hacer inmortal una célula? ¿Qué relación hay entre el stress, la longevidad y los telómeros?

For many hours and days that pass ever soon
the tides have caused the flame to dim
At last the arm is straight, the hand to the loom
Is this to end or just begin?
All My Love – Led Zeppelin

Tengo pocos recuerdos de cuando era chico. Generalmente son cosas que, cuando las descubrí, me pegaron fuertísimo: la nieve, Zeppelin, la curiosidad por entender cómo funcionan las cosas vivas y, obvio, la muerte. Qué flash el día que entendí

que la muerte no era joda. Posta, pensaba eso, que era un invento de la tele o algo así. Se me ocurrió estando en mi casa, le pregunté a mi viejo 'papá, ¿la muerte existe de verdad?' se rió y me respondió de la mejor manera a la que se puede responder a una pregunta, con otra pregunta: 'Si no fuera de verdad, ¿dónde están mis abuelos?'. Un amigo.

Años después decidí estudiar la disciplina que ve qué pasa no sólo después de la vida, sino antes y durante. Ahí fue cuando escuché esta historia.

Papá conoce a mamá, se dan unos besos y hacen cosas que prefiero no detallar porque al fin y al cabo son mis viejos y no da, pero hay muchos ejemplos en internet (espero que no precisamente de mis viejos). Los mini Michael Phelps empiezan a explorar territorios nuevos y, en algún momento, uno se cruza con un iglú lleno de amor e información genética de mami y decide entrar para ver qué onda. Ok, tenemos ahora un cigoto, que es la forma re académica de nombrar un huevo, aunque te importe un cigoto la terminología.

Ahora, si estamos leyendo esto ya no somos ese huevo. ¿Cómo pasamos de eso a estar acá sentados recorriendo estas palabras? Bueno, crecimos una banda. No vamos a entrar en detalles, pero básicamente había una sola célula, el cigoto, que se duplicó para formar dos nuevas células, y esas dos se dividieron de nuevo, cada una en dos, o sea que terminaron siendo cuatro. Y así hasta empezar a formar cosas más complejas.

Cada célula tiene su manual de instrucciones que le dice cómo armar un montón de cosas, esa información está en el ADN. A su vez, el ADN se agrupa generando los cromosomas, que son estructuras formadas por muchísimo ADN recontra enrollado. Ahora, para pasar de tener una célula a dos es necesario duplicar el ADN y así las dos células hijas obtengan la misma información genética de la célula madre, los mismos cromosomas.

Pero acá aparece un problema: **cada vez que la célula se duplica, su material genético pierde un pedacito en las puntas de los cromosomas**, como en la parte final del hilo. Esto se da por cómo funciona el sistema y, si bien el mecanismo está buenísimo, interesante y toda la pelota, lo importante en este punto no es

tanto la mecanística sino tener presente que **esas puntas se van acortando cada vez que una célula se divide.**



05 06 Replicación de los telómeros
aeroscristh82





Watch on

Acá, un video en gallego que lo explica pero que cada uno mira bajo su propio riesgo, joder.

Entonces, **¿cada vez que una célula pasa a formar dos células pierdo ADN?** ¿O sea que todo el tiempo estoy perdiendo información? Bueno, maso. Es cierto que se pierde, pero de alguna manera llegamos hasta acá vivos y leyendo, y sin perder nada (en realidad sin perder mucho). La cuestión es que la célula 'desarrolló' una estrategia genial (ok ok, estrictamente, la selección natural volteó a las que no, pero se entiende): mete en las puntitas de los cromosomas unas secuencias de ADN que no le importan a nadie. O sí, sí importan, pero no por la información que contienen sino por razones completamente distintas.

Como cada vez que la célula se divide se pierde información, la evolución por selección natural favoreció a los bichos que tenían unos extremos que se llaman **telómeros** y que son **secuencias de ADN repetitivas que no tienen ninguna instrucción para nada.** Entonces, como no tienen instrucciones, que se pierdan no es un problema. Es más, si bien se van acortando con cada división, hay una encargada (la enzima telomerasa) de alargarlos todo el tiempo un poco más.

Entonces perdemos ADN cuando la célula se divide pero no es importante porque no tiene instrucciones y porque se regenera todo el tiempo. Fin de la nota.
Claro que no, obvio que tiene que haber un problema, y es el siguiente: **a esta enzima que alarga los telómeros en algún momento le pinta no hacer más su trabajo**.
Como los telómeros tienen una determinada longitud, y como cada vez que el ADN se replica y la célula se divide se acortan, va a llegar un momento donde no haya más telómeros y la información que se pierda con cada división va a ser lo que viene después de los telómeros, algo que SÍ tiene instrucciones y SÍ importa.

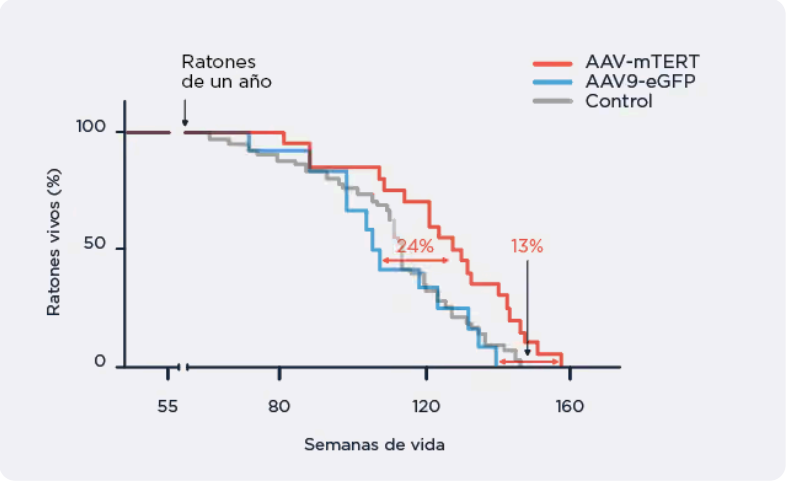


A LOS BOTES.

Entonces, ¿qué pasa cuando la célula llega a ese momento en el que los telómeros son recontra cortitos? En los 60', un tipo apellidado Hayflick tomó células fetales humanas, las puso en un medio en donde podían crecer y obtener todos los nutrientes que necesitaban y miró cuántas veces se dividían. Hasta ese momento muchos creían que las células eran inmortales y ya fue todo. Pero no, Hayflicik contó un número de duplicaciones de cada célula de entre 40 a 60 veces. Su conclusión fue que, después de ese número, la célula se moría, y eso estaba directamente relacionado al acortamiento de los telómeros. Pero había otra opción, y era que de repente una célula empezara a fabricar telomerasa de nuevo, entonces los telómeros se vuelven a alargar. El tema es que ahí tenés una célula que va a vivir para siempre, a.k.a. tumor. Esto último se aprovecha, por ejemplo, para poder trabajar en el laboratorio con células en cultivo e investigar cosas, o para

flashear inmortalidad en términos bastante menos metafóricos de los que me gustaría reconocer.

Obvio que esa idea de prender de nuevo la telomerasa y alargar la vida se exploró mucho (saludos a Nicolas Flamel). Unos muchachos españoles agarraron e incentivaron la activación de la enzima que alarga los telómeros en ratones que ya son adultos (la línea naranja del gráfico). El resultado fue que viven más. Pero como 'más' es relativo, se necesita compararlos con ratones no tratados (en gris), que tienen la expresión (o cantidad funcionalmente activa) normal de la enzima; y con ratones a los que se les hizo algo recontra parecido con la única diferencia de que expresan una proteína cualquiera que no tiene nada que ver con lo que se está estudiando (en celeste). **Esto se usa para chequear que el resultado observado se deba a la expresión de la enzima que se quiere analizar y no al simple hecho de que el ratón arranque a expresar una proteína que le metieron los investigadores sin importar cuál sea.** Si no se hace, puede aparecer un resultado falso positivo, algo que ocurre seguido. Esto de hacer todo igual menos la variable que estás estudiando (en este caso, hacer todo idéntico pero no expresar la proteína que quiero sino una genérica) es lo que se llama hacer un control. **Los controles son imprescindibles para saber si lo que estamos evaluando tiene un efecto real**. Si lo que evaluamos da igual al control, no hay efectos debidos a nuestro tratamiento. Aguanten los controles.



Me muero mucho, poquito, nada.

¿Qué dice esto? A la semana 55 desde que comienza el experimento, todos los ratones analizados están vivos. A medida que pasan las semanas, algunos empiezan

a dejar de estarlo. La magia es que **a los que les estimularon la expresión de telomerasa de adultos viven por más tiempo y mueren por las mismas razones que los normales**. Listo, lo encontramos, vida eterna. O, en realidad, extendida. Pero, ¿no acabamos de decir que si tenés la telomerasa al palo por siempre podés generar tumores? Sí, pero el cáncer es una enfermedad por demás compleja que está regulada por un montón de variables, muchas de las cuales estaban diseñadas para estar ausentes (o contenidas) en estos ratones, de manera que aunque las células alargaran su tiempo de vida por la telomerasa, no pudieran generar tumores.

Volviendo, si estamos hechos de células y éstas se dividen todo el tiempo, ¿va a haber un momento en el que se me acorten los telómeros de todas las células y se mueran? Sí. Perdón por arruinar la sorpresa, pero Papá Noel no existe y la vida empieza y termina. Bah, la vida empezó acá hace unos 3800 millones de años y todavía no terminó, lo que empieza y termina es la vida individual. Bah, hay bichos como las medusas que no sabemos si mueren o si simplemente hacen ciclos de diferentes formas. Qué terrible siempre andar con ese problema para definir vida. Es casi como si 'vida' dependiese tanto de cómo la entendemos y definimos que el problema empieza con su concepción. De la palabra, obvio. Revolear que 'la vida empieza en la concepción' sería apresurado, falto de datos, malicioso, y ni a palos haría un chiste sobre lo errada que es esa idea.

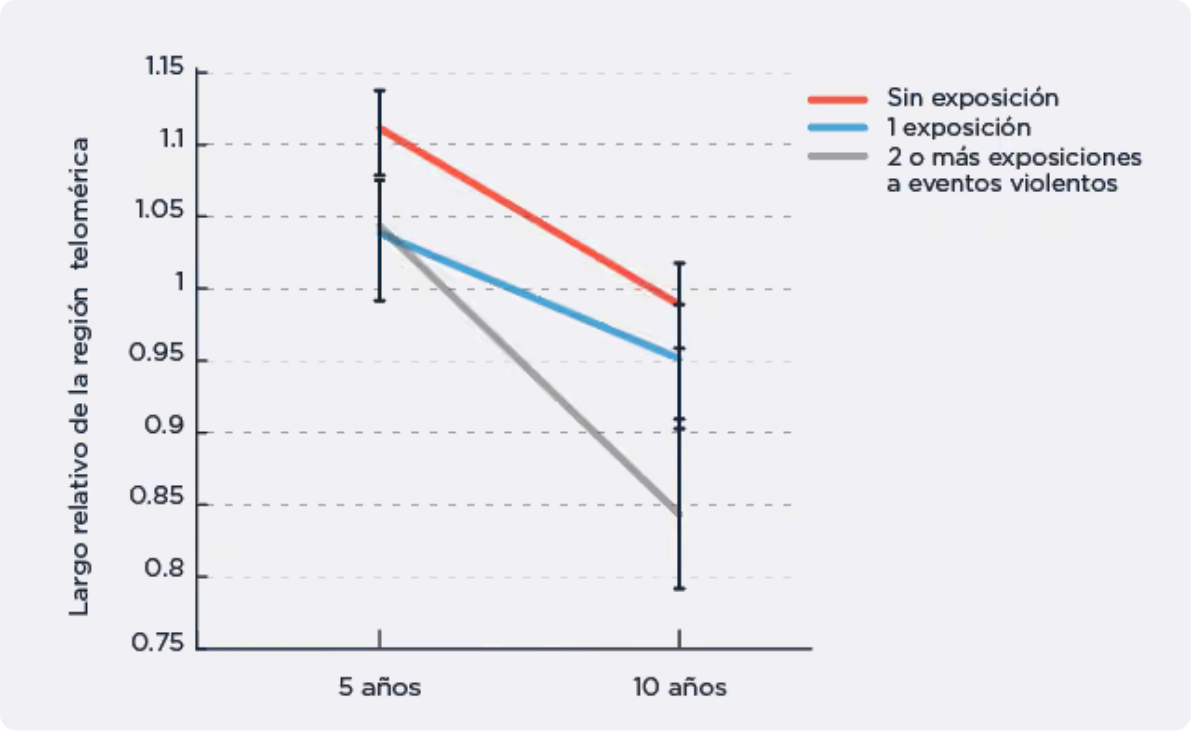


El acortamiento telomérico está directamente asociado al envejecimiento y a la muerte. La vida se nos va acortando polisémicamente con cada división celular hasta que llega el final. Peeeeeeeeeeero, desde la biología no podemos evitar buscar alguna ventaja adaptativa para cada proceso que ocurre en la naturaleza (aunque no siempre es así y hay que aceptar que no hay diseñador y que muchos procesos biológicos tienen valor adaptativo neutro).

Algo clave a considerar es que siempre tenemos células tumorales dando vueltas por el cuerpo; el cáncer es algo que siempre está dentro nuestro y es medio inevitable. Esto es así porque las enzimas no son perfectas y comenten errores (por suerte, porque si fuesen perfectas no habría caos y sin caos no hay evolución). Eso quiere decir que cada célula va a sufrir muchas mutaciones en varios puntos de su ADN a lo largo de la vida. Entonces, si dejamos que el ADN de una célula se replique muchísimas veces, las chances de que la enzima que duplica el ADN (la polimerasa) pifie, aumentan. Los telómeros ayudan a controlar esa situación y, cuando son ya muy cortos –sinónimo de que ese ADN se duplicó muchas veces–, le dicen a la célula "basta amiga, ya tomaste mucho". La célula responde con un "ok, la estoy bardeando; por el bien de todos, mejor me voy", y se da la baja a sí misma en un proceso que se llama **apoptosis, o muerte celular programada**. Esta es la explicación de lo que había visto Hayflick cuando las células se dividían hasta un determinado número de veces.

Listo, quedó claro, nos vamos a morir. Pero, ¿qué onda con todo lo que pasa antes de eso?

Hace tiempo se sabe que existe una correlación (es decir, dos fenómenos que se relacionan pero NO NECESARIAMENTE uno causa el otro) entre la exposición a entornos sociales desfavorecidos y mortalidad. O sea que si comparamos a un montón de personas que se criaron en ambientes con dificultades económicas y sociales con personas que lo hicieron en lugares donde las condiciones eran más favorables, el primer grupo tiende a morir primero. Un mecanismo que explicaría esto es el estrés crónico, que modifica muchas funciones fisiológicas y genera que el cuerpo sea menos resistente ante enfermedades. Y adivinen quiénes son un reconocido indicador de estrés: sí, los telómeros.



Que existan entornos sociales desfavorecidos es una cagada, por supuesto, pero entender con evidencia qué está pasando ahí puede darnos herramientas para ayudar a revertir esas situaciones. En un estudio, se tomaron 3 grupos de chicos que se diferenciaban en su grado de exposición a situaciones violentas y midieron la longitud de sus telómeros durante 5 años (de los 5 a los 10). Lo primero que se ve en la figura, como dijimos, es que los telómeros se acortan a lo largo de la vida (las tres rectas van de un largo telomérico mayor cuando son más jóvenes a uno menor cuando son más viejos). Segundo e importantísimo: la velocidad de acortamiento se incrementa si sufrieron dos o más situaciones violentas. Entonces, para un mismo tiempo, **cuantos más eventos traumáticos hayan sufrido los pibes, más cortos serán sus telómeros**.

Todo el tiempo el ADN de nuestras células se daña un poco. Esto es lo que sucede, por ejemplo, cuando nos exponemos a luz UV, situación en la que el ADN se daña, pudiendo llevar a que las maquinitas de la célula la flasheen y eso termine en mutaciones. Pero cuando se les va el efecto, arreglan las cagadas que se mandaron. El estrés es uno de esos factores mutagénicos. Es decir que, cuando puteás a Higuaín por no meter un gol, es probable que se te dañe un cacho el ADN en algunas células. La cosa es que en los telómeros ese daño también ocurre, sólo que

es muchísimo más difícil de reparar, y la respuesta de la célula es comerse ese ADN en vez de arreglarlo.

Esto se midió un millón de veces, como en ese caso de personas criadas en diferentes entornos. Ahora, uno podría pensar "bueno, cuando sos chico estás en desarrollo y medio que cualquier cosa te afecta, así que no me cambia en nada". O sí.

Tomaron distintas personas de la misma edad pero que se diferenciaban en si eran o no ex combatientes. Lo primero es muy importante, porque sabemos que la edad modifica el largo de los telómeros, y si además de eso cambiamos cuán sometidos a situaciones traumáticas habían estado, no sabemos a cuál de las dos cosas se debió el resultado, por eso en ciencia siempre intentamos cambiar las variables de a una a la vez. Pero además compararon contra personas de 80 años. Y otra vez se ve claro, los ex combatientes, que fueron sometidos a situaciones mucho más traumáticas que los que no lo eran, presentaron telómeros más cercanos a los de los viejitos, es decir, cortos.

Todos estos casos tienen algo en común: **cuanto más sometidos a situaciones de estrés estamos, más se acorta el largo de los telómeros**. Sí, algún día nos vamos a morir. Nuestras células van a dejar de funcionar y nuestro cuerpo va a empezar a fallar. Los telómeros se hacen cada vez más cortos hasta que llegan a un límite. De alguna manera, la velocidad a la que nos morimos depende mucho de cómo vivimos. **Cuanto peor la pasamos, cuanto más nos estresamos y le hacemos (o le hacen) cosas a nuestro cuerpo que mucho no le copan mucho, más rápido se acaba la jodita de existir**.

Ahí volví a mi viejo, el copado, y a la ausencia de sus abuelos. Abuelos en los que, en el mejor de los casos, nos vamos a convertir, no necesariamente por la parte de tener hijos y nietos, sino más bien por la de morirnos. Ahí es el punto justo cuando la ciencia termina y empiezan otras drogas duras, como la filosofía y la introspección. Justo donde terminás de descubrir que no te vas a poder escapar, elegís lo que hay. Mientras dure, tratás de disfrutarlo, sabiendo que fue injusto desde el principio; que la calidad y el largo del viaje dependen del entorno en el que

te haya tocado de crecer. Sabiendo que, tarde o temprano, como una suerte de justicia universal última, llega la muerte y nos iguala.

Referencias

Hayflick, L., 1965, The limited in vitro time of human diploid cell strains, Experimen tal Cell Research, 37: 614-636

Telomere shortening and immune activity in war veterans with posttraumatic stres s disorder

Exposure to violence during childhood is associated with

elgatoylacaja.com/cuenta-regresiva

Sumate en
eglc.ar/bancar