

Editorial

Acortamiento de los telómeros en fibrosis pulmonar idiopática



Telomere Shortening in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

 María Molina-Molina^{a,b,*}, Lurdes Planas-Cerezales^{a,b} y Rosario Perona^{c,d}
^a Unidad Funcional de Intersticio Pulmonar (UFIP), Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

^c Instituto de Investigaciones Biomédicas «Alberto Sols», CSIC-UAM, Madrid, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)

Actualmente, estamos viviendo una rápida translación clínica de un reciente avance en investigación; el estudio telomérico y su implicación en pacientes con fibrosis pulmonar. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la enfermedad intersticial fibrosante más prevalente (13-20/100.000 hab.) y de peor pronóstico^{1,2}. La forma familiar (FPF) se considera ante 2 o más sujetos de la misma familia afectados por la enfermedad¹ y es donde los primeros estudios señalan la alteración telomérica como factor de riesgo en fibrosis pulmonar³.

A principio del siglo XXI, Selman et al. establecieron que la alteración reparativa tisular tras un daño alveolar era la base patogénica de la fibrosis pulmonar; diversas vías y mediadores profibróticos evitan la reepitelización, perpetúan el proceso de daño y, finalmente, un tejido matricial proliferativo sin funcionalidad respiratoria invade el espacio alveolar^{4,5}. Al regular algunos de los mediadores profibróticos implicados aparecieron los primeros tratamientos antifibróticos que frenan la progresión de la enfermedad². Sin embargo, aún no somos capaces de parar esta progresión degenerativa que evoca al fallecimiento ni recuperar la capacidad reparativa pulmonar para mejorar o curar^{2,5}. Entender por qué el tejido no se repara es fundamental para evitar la perpetuación del proceso. En este sentido, recientes estudios indican la existencia de un envejecimiento acelerado y anomalías en la reprogramación celular como fuente o causa de la alteración reparativa⁶. Es comúnmente conocido que los neonatos regeneran y reparan los tejidos lesionados con recuperación funcional *ad integrum* y esta capacidad disminuye fisiológicamente con la edad, hasta el punto que una simple fractura traumática en la tercera edad frecuentemente asocia pérdida funcional e incluso complicaciones letales. Entre los mecanismos íntimamente asociados al proceso fisiológico de envejecimiento se encuentra el acortamiento progresivo de los telómeros⁶. Enfermedades típicamente asociadas a envejecimiento acelerado e inestabilidad genética por acortamiento prematuro de telómeros, como la disqueratosis congénita, desarrollan fibrosis pulmonar espontáneamente tras la primera década de vida⁷.

Los telómeros son secuencias repetidas en el ADN y las proteínas asociadas (shelterinas), que son críticos para la protección y estabilidad de las secuencias internas de los cromosomas, una función denominada *capping*^{6,7}. Los telómeros se acortan en cada división celular. La telomerasa es una transcriptasa reversa que lleva asociado su propio ARN molde y permite la replicación correcta del extremo de los cromosomas⁷. Sin embargo, la mayoría de células humanas no tienen la suficiente cantidad de actividad telomerasa para mantener el tamaño de los telómeros indefinidamente y estos se acortan de forma progresiva. Cuando los telómeros se acortan hasta un tamaño crítico, la célula entra en parada permanente del ciclo celular (senescencia) o apoptosis^{7,8}. El acortamiento acelerado de los telómeros se asocia a un envejecimiento prematuro, a una reparación anómala de tejidos y la consecuente patología orgánica^{6,7}. Esta disfunción puede ser congénita por mutación genética o adquirida, por alteraciones epigenéticas como la metilación de telómeros. En el tejido adulto, la actividad telomerasa se expresa en células germinales y en células precursoras o «stem cells» para reparar el daño tisular⁸. En la última década se ha destacado que el tamaño telomérico es relevante en la adquisición de pluripotencialidad y en la reprogramación de células somáticas, lo que sería importante tanto en la embriogénesis tisular como posteriormente en los procesos reparativos de células y tejidos⁶⁻¹⁰.

En FPI y FPF se han descrito mutaciones en genes del complejo proteico telomerasa, subunidades de telomerasa o proteínas reguladoras (TERT, TERC, DKC1, PARN, RTEL1, TINF1, OBFC1, NAF1), que contribuyen al acortamiento telomérico y la senescencia celular al reducir la actividad telomerasa⁸⁻¹². El agotamiento o disminución de células madre, tanto del nicho epitelial bronquial como alveolar, han sido propuestos como factor contribuyente en la capacidad regeneradora alterada⁶⁻⁸. El acortamiento telomérico se describe en el 25% de los pacientes con FPI y en más del 50% de las FPF, y contribuye al incremento de apoptosis epitelial¹¹. Los pacientes con acortamiento telomérico, especialmente los FPF, presentan peor pronóstico y más morbilidad postrasplante pulmonar^{9,10}. Recientemente, se ha observado que la existencia de acortamiento telomérico representa un factor de mala evolución, independientemente del patrón radiológico e histológico en FPF⁹. Sin embargo, existen controversias sobre su efecto en el

* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: mariamolinamolina@hotmail.com (M. Molina-Molina).

desarrollo de la enfermedad y se indica que el acortamiento telomérico es más un factor catalizador que una causa directa de la fibrosis pulmonar¹². Le Saux et al. demostraron que la inducción de fibrosis pulmonar es mayor cuando existe mutación en TERT y que este efecto se inhibía en un modelo animal mediante la inducción de la actividad telomerasa¹². Gestelmir (GSE24-2), un péptido de la secuencia interna de la disquerina constituido por 55 aminoácidos, induce la actividad telomerasa, recupera la longitud telomérica y disminuye el envejecimiento en células con acortamiento telomérico en disqueratosis¹³. Las células transfectadas con GSE24.2 no solo incrementan los niveles de ARN de hTERT y hTR, sino que además modifican el metabolismo de diferentes mediadores antiinflamatorios y antifibróticos¹³. Resultados preliminares muestran que la transfección de gestelmir en líneas comerciales celulares pulmonares fibróticas, modificadas mediante silenciamiento telomérico, recupera la actividad telomerasa y disminuye el estrés oxidativo¹³. Además de estos prometedores datos preclínicos, recientemente se ha demostrado que danazol, un análogo androgénico, inhibe el acortamiento telomérico en pacientes con diferentes enfermedades asociadas a esta alteración¹⁴. Sin embargo, los datos en fibrosis pulmonar no son concluyentes y, por lo tanto, la recomendación para su utilización requeriría estudios diseñados para tal objetivo.

Por lo tanto, el estudio del acortamiento telomérico en FPI no solo aporta datos predictivos de evolución (biomarcador), sino que además previene de posibles complicaciones asociadas al trasplante y representa un futuro target terapéutico para un subgrupo de pacientes (medicina de precisión). Es por ello que resulta un dato clínico no invasivo útil en muchos casos, principalmente aquellos con FPI o FPF jóvenes. Por otra parte, ante este nuevo conocimiento se generan más preguntas que respuestas: ¿por qué no todos los sujetos con acortamiento telomérico desarrollan la enfermedad?, ¿qué determina la variabilidad en el pronóstico?, ¿qué biología pulmonar asocia el acortamiento telomérico?, ¿qué implicación tiene presentar telómeros largos?, ¿cómo varía el manejo del paciente?, ¿y los familiares? La resolución de estas y otras cuestiones mediante nuevos estudios de investigación y consenso internacional será de especial trascendencia para su futura aplicación clínica en FPI y otras enfermedades fibrosantes del pulmón¹⁵.

Financiación

PI15/00710 y PI14/01595 ISCIII-Fondos FEDER.

Conflicto de intereses

Maria Molina-Molina ha recibido becas de Boeringher Ing., Roche, Intermune, Glaxo SMK, Chiesi, Astra-Zeneca, Esteve, BRN. El resto de los autores no tienen conflicto de interés.

Bibliografía

1. Raghu G, Collard HL, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: IPF: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
2. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:263-9.
3. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1317-26.
4. Uhal BD, Kim JK, Li X, Molina-Molina M. Angiotensin-TGF-1 crosstalk in IPF: Autocrine mechanisms in myofibroblasts and macrophages. *Current Pharm. Design.* 2007;13:1247-346.
5. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011;378:1949-61.
6. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. An integral model. *Am J Resp Crit Care Med.* 2014;189:1161-72.
7. Armanios M. Telomeres and age-related diseases: How telomere biology informs clinical paradigms. *J Clin Invest.* 2013;123:996-1002.
8. Kong CM, Lee XW, Ang WX. Telomere shortening in human diseases. *FEBS J.* 2013;280:3180-93.
9. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J.* 2016;48:1710-20.
10. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, Noth I, Devine MS, Glazer CS, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: An observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med.* 2014;2:557-65.
11. Meiners S, Eickelberg O, Königshoff M. Hallmarks of the ageing lung. *Eur Respir J.* 2015;45:807-27.
12. Le Saux CJ, Davy P, Brampton C, Ahuja SS, Fauce S, Shivshankar P, et al. A novel telomerase activator suppresses lung damage in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2013;8:e58423.
13. Manguan-García C, Pintado-Berniches L, Carrillo J, Machado-Pinilla R, Sastre L, Pérez-Quilis C, et al. Expression of the genetic suppressor element 24.2 (GSE24.2) decreases DNA damage and oxidative stress in X-linked dyskeratosis congenital cells. *PLoS One.* 2014;9:e101424.
14. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, et al. Danazol treatment for telomere diseases. *N Engl J Med.* 2016;374:1922-31.
15. Borie R, Kannengiesser C, Debray MP, Crestani B. The genetic diagnosis of interstitial lung disease: A need for an international consensus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1538-9.