

DINÁMICA TELOMÉRICA EN LOS PROCESOS DE NEURODEGENERACIÓN PATOLÓGICA

Una revisión de la literatura científica

M^a Jesús Ramos

TFG Medicina UVa
Junio 2018



Tutor M^a Dolores Ganfornina

DINÁMICA TELOMÉRICA EN LOS PROCESOS DE NEURODEGENERACIÓN PATOLÓGICA

1. Resumen	1
2. Métodos.....	1
3. Introducción	1
4. Fisiología	2
4. 1. Bases moleculares.....	2
4. 1. 1. Replicación. Telómeros y telomerasa.....	2
4. 1. 2. A favor de los telómeros. Regulación positiva de la telomerasa.....	5
4. 1. 3. En contra de los telómeros. Condiciones genéticas y ambientales.....	6
4. 2. Tejidos más susceptibles a la dinámica telomérica.....	7
4. 2. 1. Sistema inmune.....	7
4. 2. 2. Células madre y tumores.....	8
4. 2. 3. Sistema nervioso central.....	9
a) Células madre. Precursores neurales.....	9
b) Células gliales. Astrogliá y microglía.....	10
c) Neuronas.....	11
5. Fisiopatología	11
5. 1. Factor genético y acortamiento de telómeros.....	11
5. 2. Factor ambiente y acortamiento de telómeros.....	12
5. 3. Neurodegeneración patológica. Enfermedad de Alzheimer.....	13
5. 3. 1. Hiposmia.....	13
a) Células madre. Precursores neurales.....	13
b) Células gliales. Astrogliá y microglía.....	14
c) Neuronas.....	14
5. 3. 2. Memoria.....	14
a) Células madre. Precursores neurales.....	14
b) Células gliales. Astrogliá y microglía.....	14
c) Neuronas.....	15
5. 3. 3. Relacionando EA y telómeros.....	15
6. Líneas de tratamiento	16
7. Conclusiones	16



DINÁMICA TELOMÉRICA EN LOS PROCESOS DE NEURODEGENERACIÓN PATOLÓGICA

1. Resumen

Las neuronas son células sin capacidad replicativa significativa, mientras que las células gliales destacan por lo contrario. La longitud de los telómeros en las células de la glía y las células madre es determinante para crear un entorno adecuado para la estabilidad neuronal; sin él, la neurona está desprotegida y se altera más rápidamente, dando como resultado patología neurodegenerativa patológica, de inicio precoz o curso acelerado.

2. Métodos

En este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica principalmente en la base de datos PubMed. Se han seleccionado 42 artículos publicados en los últimos 15 años y un libro científico. Las palabras clave usadas han sido: Alzheimer, telomere, telomere shortening, telomerase, microglía, early neurodegeneration.

Abreviaturas: DNA: Ácido Desoxirribonucleico; EA: Enfermedad del Alzheimer; EP: Enfermedad de Parkinson; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. ; hTERC: Human Telomerase Encoded RNA Component; hTERT: Human Telomere Reverse Transcriptase; LTL: Longitud Telomérica Leucocitaria; RNA: Ácido Ribonucleico; SNC: Sistema Nervioso Central; SSB: Single- strand DNA- binding protein; ZSV: Zona Subventricular.

3. Introducción

La primera vez que oí hablar de los telómeros fue al inicio de mis estudios universitarios. Actualmente vuelvo a pensar en ellos, pero con la intención de ahondar en los procesos de neurodegeneración. Comprendo que el envejecimiento merma fisiológica y progresivamente la funcionalidad orgánica, por lo que quizás tiene más sentido centrarse en los procesos neurodegenerativos de inicio precoz o curso acelerado; entendiendo estos casos como patológicos y los seniles como alteraciones fisiológicas.

Es por esto que quiero investigar si: 1) se relacionan la dinámica telomérica y la neurodegeneración patológica, 2) el daño en los telómeros es causa o consecuencia de estas enfermedades, 3) la genética y el ambiente tienen un papel importante, 4) hay ideas de líneas de tratamiento en esta dirección. Primero hablaremos de la fisiología del envejecimiento; dedicando especial atención a los telómeros y su dinámica en las células del sistema nervioso central (SNC). A continuación integraremos estas dinámicas en los casos de neurodegeneración patológica y finalmente mencionaremos líneas terapéuticas que se han planteado en esta dirección.

4. Fisiología

4. 1. Bases moleculares

4. 1. 1. Replicación. Telómeros y telomerasa

La replicación es imprescindible para la reproducción y el recambio celular, y es ahí donde la presencia de los telómeros marca la diferencia. El ciclo celular es un proceso mediante el cual la célula se prepara y realiza su división. Varios puntos de regulación chequean la calidad de la reproducción, de manera que los ciclos defectuosos se anulan. Un ciclo celular somático se da en dos grandes fases, la interfase y la mitosis. En la interfase, en G1 se produce la acumulación de la energía necesaria para el proceso y se incrementa el tamaño celular; la fase S se caracteriza por la replicación del ácido desoxirribonucleico (DNA) nuclear; finalmente, en G2, que es el tiempo que transcurre entre la fase S y el inicio de la Mitosis, la célula se prepara para la división (1).

La replicación es semiconservativa y antiparalela, es decir, cada nueva cadena complementaria de DNA usa una de las cadenas parentales como molde, sintetizándose en sentido opuesto, resultando en dos moléculas idénticas de DNA, las hebras hijas, llamadas hebra continua y hebra rezagada (**Figura 1**). Inicialmente, la helicasa rompe los puentes de hidrógeno que unen las dos cadenas parentales, y las proteínas SSB (single-strand DNA-binding protein) evitan que se vuelvan a unir; así se crean burbujas de replicación en distintos puntos a lo largo de la molécula de DNA, haciendo el proceso más fácil y rápido. En la horquilla de replicación, la DNA polimerasa prolonga una hebra conductora en sentido 5'→3'; es decir, escribe 5'→3' leyendo el molde 3'→5' y a partir de una cadena preexistente (nunca *de novo*): la ácido ribonucleico (RNA) primasa coloca los nuevos nucleótidos de la nueva cadena (primer o cebador), proporcionando el extremo 3' libre al que enlazarse. Entonces la DNA polimerasa III entra en acción y la hélice sigue elongándose progresivamente. Más tarde, la DNA polimerasa I sustituye el cebador por DNA (1, capítulo 5).

A la otra nueva cadena formada en base a las hebras parentales de DNA ya separadas en horquillas, la llamaremos hebra rezagada. La RNA primasa y la DNA polimerasa tienen la misma acción en esta hebra, pero como esta crece en sentido opuesto al sentido de apertura de la hélice parental, necesita muchos cebadores, creciendo de manera discontinua y hacia atrás. Los tramos discontinuos entre cebador y cebador se llaman Fragmentos de Okazaki. Los cebadores también se sustituyen por DNA, y la DNA ligasa finaliza el proceso uniendo los fragmentos dándole continuidad a la hebra. No olvidemos que a nivel de la hebra conductora también hay una hebra rezagada, que

crece también en sentido opuesto en la horquilla de replicación con el mismo molde. El crecimiento de la hebra rezagada se hace en sentido opuesto porque no se han descrito mecanismos que sean capaces de corregir errores de replicación en sentido 3'->5' (1, capítulo 5).

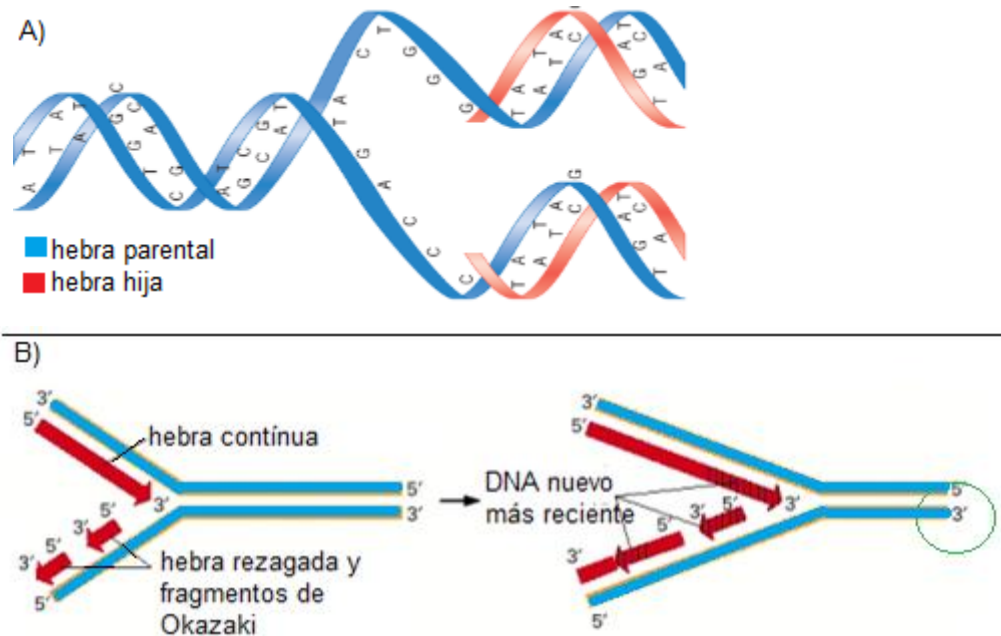


Figura 1. La hebra de replicación. A) Separación de la doble hélice de DNA parental en las dos hebras hijas. Se observan el DNA origen (azul) y el DNA nuevo (rojo). B) Mecanismo de síntesis de las hebras hijas. Basada en Alberts et al. (1, capítulo 5, Figura 8). La hebra conductora (rojo, arriba) y la hebra rezagada (rojo, abajo) crecen complementando las hebras parentales molde. ¿Cómo se replica el extremo 3' del DNA parental (círculo verde)?.

Con este mecanismo podemos deducir que los extremos lineales de los cromosomas suponen un problema. La replicación se realiza sin problema en el extremo 5' de las cadenas, pero el extremo 3' se queda abandonado, pues no se puede replicar: necesitaría de un cebador para conseguirlo pero este sería eliminado igualmente después. Si estos extremos quedaran libres, con cada replicación, las cadenas de DNA se acortarían progresivamente porque dejarían inservible de manera sistemática un trozo de la información genética, y esto sería inviable. Aquí entra en acción la telomerasa.

Los telómeros son unas secuencias de nucleótidos altamente conservadas que ya en 1930 fueron descritas como estructuras que protegían la información genética en los cromosomas de ser degradada al percibirse una rotura de DNA en cada división celular (2). Se trata de complejos funcionales especializados en proteger la región terminal de los cromosomas de los eucariotas, evitándoles la muerte celular. Aun así, con cada

replicación, los telómeros se acortan progresivamente hasta que su tamaño es tan crítico que el ciclo celular se detiene y se inicia la senescencia replicativa (3). Este fenómeno se ha conocido como "límite de Hayflick" desde hace más de 50 años (4).

Los extremos de los cromosomas tienen unas regiones ricas en G, llamados telómeros, con la secuencia 5´TTAGGG3´ en el ser humano. Sobre estas repeticiones se puede unir la telomerasa (**Figura 2A**). La telomerasa humana tiene un componente de RNA, llamado hTERC (human Telomerase Encoded RNA Component), que es complementario a la repetición telomérica, y un componente catalítico, llamado hTERT (human Telomere Reverse Transcriptase), que sintetiza DNA a partir de un molde de RNA. hTERT no se expresa en todas las células somáticas, pero se reactiva en gran parte de las neoplasias (es el factor crítico en la estabilización telomérica), lo explicaremos después..

El componente enzimático de la telomerasa sintetiza DNA y prolonga el extremo del cromosoma tomando como molde su propio RNA (**Figura 2B**). La telomerasa reconoce la punta de las secuencias 5´TTAGGG3´ y alarga el telómero en el sentido 5'->3'. Se van añadiendo repeticiones a medida que la telomerasa se desplaza por la cadena parental. De este modo, hTERC (RNA) sirve para poder añadir repeticiones en la zona 3' rica en G (prolongando alrededor de 10000 nucleótidos) (5). Así, la DNA polimerasa alfa, la cual contiene una DNA primasa como subunidad, completa la cadena rezagada (6); de esta manera la información original de los extremos de los cromosomas se copia completamente en el nuevo DNA, sólo que a partir de RNA por la retrotranscriptasa de la telomerasa.

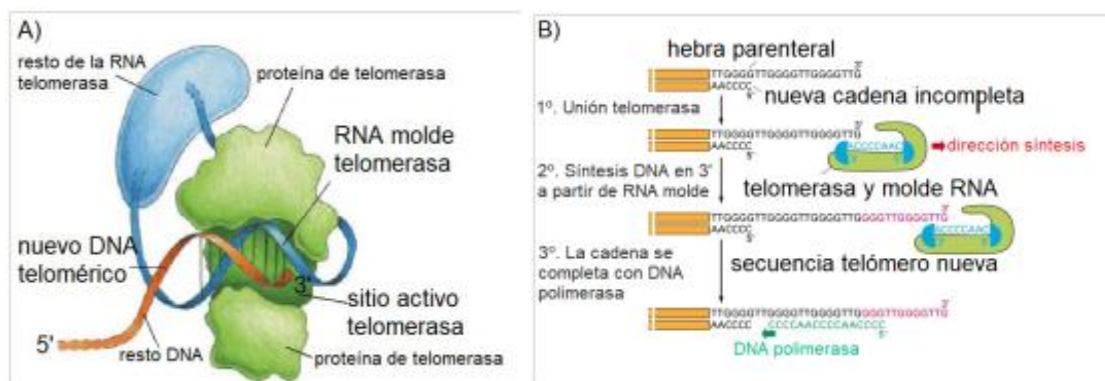


Figura 2. Interacción entre telomerasa y telómero. Tomada de Alberts et al. (1, capítulo 5, figura 42). A) Estructura de la telomerasa. Complejo RNA-proteínas que contiene una plantilla de RNA (azul) para sintetizar una secuencia de DNA repetitiva rica en guanina (naranja) en un sitio activo específico para la retrotranscripción (verde). B) Elongación de telómero (se muestra ejemplo de ratón con la secuencia GGGTTG). El extremo 3´ de la hebra parental de DNA se extiende gracias a la plantilla de RNA que viene unida a la

telomerasa. Esta hebra rezagada se completa por la DNA polimerasa alfa, que lleva una DNA primasa. Así se replica el extremo 3' de la hebra parental sin perder información.

Podemos visualizar los telómeros como los acabados de los cordones de unos zapatos, donde los cordones serían nuestros cromosomas y el plástico una capa protectora del DNA de los cromosomas. Por tanto, los brazos de los cromosomas están rematados por este capuchón protector, y éste puede ser largo o corto. Si perdemos el remate o es muy pequeño, el cordón de zapato se deshilacha; igual le pasa a los cromosomas y las células no pueden reproducirse. ¿Qué factores determinan la vida celular dependiente de los telómeros?

4. 1. 2. A favor de los telómeros. Regulación positiva de la telomerasa

Evaluamos la expresión de la telomerasa a través de la regulación positiva de la transcripción del promotor del gen hTERT (**Figura 3**), ya que la actividad de la telomerasa está limitada principalmente por expresión de su subunidad catalítica, hTERT, para entender de qué factores depende la calidad y expresión de la telomerasa. Entre ellos incluimos los estrógenos, que se unen directamente al receptor del promotor hTERT, además activan a c-Myc y tienen efecto antioxidante (estimulan enzimas que limpian a las células de radicales libres).

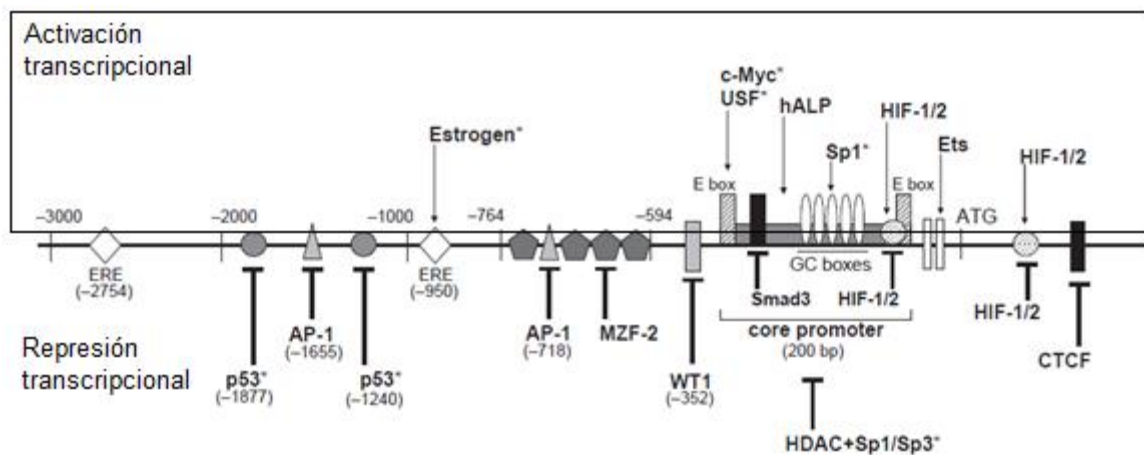


Figura 3. Regulación de la actividad de la telomerasa. Basada en Andrews et al. (7, Figura 2). Regulación transcripcional y epigenética del promotor hTERT (estudiado en linfocitos). Muchos factores intervienen en la expresión de la telomerasa en cada tipo celular en un momento dado; los sitios de unión de activadores y represores de la transcripción están indicados.

Recordemos que las mujeres tienen mayor esperanza de vida que los hombres; podría ser porque los estrógenos en su vida fértil protegen sus telómeros de la degeneración avanzada. La modificación epigenética es también importante, pues

acetilación de histonas se asocia a la estimulación de la telomerasa por unión a c-Myc y la transcripción de hTERT.

Por otra parte, estudios sobre la longitud de los telómeros leucocitarios (LTL) han arrojado resultados dispares en base a las poblaciones de distintas muestras en varios estudios: la población japonesa tiene un polimorfismo de nucleótido único en hTERT que se asocia a una mayor actividad telomerasa (7), luego deben existir factores hereditarios y ambientales implicados en la regulación.

4. 1. 3. En contra de los telómeros. Condiciones genéticas y ambientales

En definitiva, la expresión de la telomerasa depende de que los factores activadores transcripcionales y postranscripcionales venzan a los factores negativos (**Figura 4**). La metilación tiene acción dual y contrapuesta en la actividad de la telomerasa, así que debe hallarse en correcto equilibrio; la hipometilación global es negativa para el mantenimiento de los telómeros, pero la demetilación del promotor de hTERT es un factor activador. Por otra parte, el cortisol inhibe la actividad de la telomerasa. En los estados de ansiedad e hiperexcitación se secreta cortisol, lo que es indicativo de que el estrés psicológico crónico puede repercutir en la correcta respuesta inmune (8). Se ha observado que los estados autoinmunes conllevan acortamiento acelerado de los telómeros. Por ejemplo, los pacientes HLA-DR4 con Artritis Reumatoide muestran una pérdida significativa de secuencias teloméricas en progenitores hematopoyéticos en los primeros 20 años de vida (9).

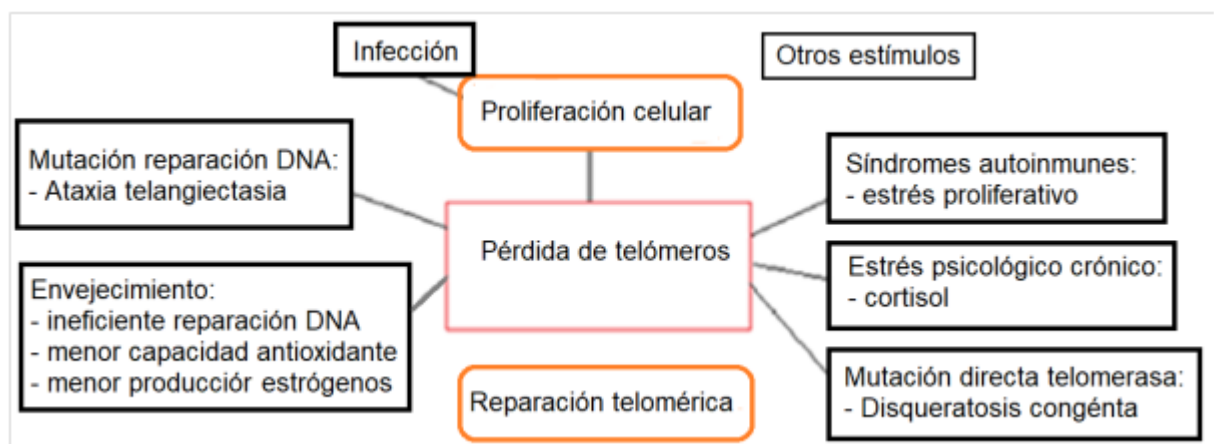


Figura 4. Algunas condiciones que acortan los telómeros. Basada en Andrews et al. (7, Figura 3). Vías de afectación de la longitud telomérica y regulación postranscriptional. La homeostasis de los telómeros se determina por el equilibrio entre la reparación telomérica y los factores que promueven su erosión.

Factores que estimulan la división celular, como el estrés oxidativo que produce el envejecimiento (los telómeros son más susceptibles al daño de los radicales libres y estrés oxidativo porque no se reparan tan bien como otros puntos del DNA), la demanda celular (casos proinflamatorios patológicos como las infecciones o estados autoinmunes), mutaciones genéticas que producen reparación disfuncional del DNA (como la disfunción mitocondrial en la ataxia-telangiectasia) o que dañan directamente un componente de la telomerasa (como en la disqueratosis congénita- se comentará más adelante-), producen un desequilibrio entre pérdida y reparación de telómeros a favor de la degradación. La longitud telomérica inicial está marcada genéticamente, y presenta una relación directamente proporcional con la edad del padre, aunque no se sabe el efecto que tiene esta relación con la esperanza de vida definitiva. Quizás esto se deba a que el semen del hombre mayor ha sufrido más cambios epigenéticos que determinan su supervivencia (10).

4. 2. Tejidos más susceptibles a la dinámica telomérica

4. 2. 1. Sistema inmune

Las células inmunes toman un papel muy importante en la patogenia de los procesos con acortamiento telomérico acelerado, porque los linfocitos son células sujetas a gran demanda orgánica, por lo que el cuerpo debe proporcionar con facilidad muchos clones celulares cuando son requeridos (11). Esto implica muchas divisiones celulares y donde hay división celular pensamos en telómeros y telomerasa.

Con respecto a esta relación, se ha visto que la activación de células T con anticuerpo anti-CD3 induce un aumento de 70 veces en la actividad de la telomerasa en estas células (37). Una posibilidad para esta variación es que la LTL refleja la "edad biológica o inflamatoria" de la célula y el organismo, que puede diferir de la edad cronológica (12). El acortamiento telomérico es menor a mayor edad, siendo de 20-60 pb en la adultez y 3-10 pb pasados los 80 años; quizás por la preferencia del estrés oxidativo por telómeros más largos. Los telómeros de los leucocitos se acortan a una tasa de 25 pb / año en adultos humanos. Se ha sugerido que la LTL puede servir como un 'reloj mitótico' que indica la edad celular (13). Factores genéticos, estilo de vida, y enfermedades inflamatorias pueden alterar la edad biológica de un organismo y así se reflejará en su LTL.

¿Cómo se relaciona la LTL con enfermedades no puramente inflamatorias, como la aterosclerosis en los enfermos añosos o la neurodegeneración? Cuando se ha tratado de estudiar la relación entre LTL y eventos cardiovasculares patológicos, se ha demostrado que las placas de ateroma se forman a raíz de daño en la pared endotelial y remodelación del vaso, alta rotación celular, aumento del estrés oxidativo y aumento de factores

inflamatorios. Estas alteraciones se han asociado con menor LTL en pacientes en riesgo de ataque cerebral o infarto de miocardio (13). No es entonces una tontería que pacientes con antecedentes patológicos que impliquen inflamación, sean susceptibles a padecer procesos con ese mecanismo común en otros tejidos. Es decir, si un paciente tiene un estado proinflamatorio crónico generalizado, es más susceptible a sufrir daño cardíaco y daño neurológico a causa de lo mismo, entre otros tantos eventos.

Según la velocidad de recambio celular, cabe plantearse la mayor o menor implicación de un daño en la regulación de la dinámica telomérica según sea el tejido afecto en cada enfermedad. ¿Qué ocurre en las enfermedades en las que se afectan células sin recambio? ¿Viven menos porque se alteran de otra manera o es el daño telomérico de las células de su alrededor que sí se recambian el que las vulnerabiliza? ¿Qué implicación tienen la genética y el ambiente en las formas precoces de degeneración?

4. 2. 2. Células madre y tumores

En las células somáticas del ser humano la actividad de la telomerasa es reducida. De no ser así, nuestras células serían inmortales. La heterogeneidad en la longitud de los telómeros en las células ha complicado los estudios sobre el papel de factores que regulan la longitud de los telómeros. La telomerasa y la recombinación pueden reparar los telómeros, pero en la mayoría de las células somáticas las adiciones son desequilibradas por las pérdidas (14).

A diferencia de las células somáticas normales, que son negativas para la telomerasa, las células madre hematopoyéticas tienen niveles bajos de telomerasa en estado basal que pueden regularse al alza, ligera y transitoriamente, con la estimulación para la proliferación. Esto sugiere que el acortamiento de los telómeros en las células progenitoras hematopoyéticas humanas no puede ser compensado solamente por el aumento de los niveles de la telomerasa y es probable que dependa de otros factores, como las proteínas de unión de los telómeros (15). Otros casos en los que la actividad de la telomerasa es importante es en las células madre embrionarias y el cáncer invasivo (16). Se cree que la pérdida progresiva de DNA telomérico en todas las células humanas actúa como un mecanismo supresor tumoral que limita la proliferación clonal, previene del dominio clonal y asegura una composición celular equilibrada y variada en el organismo; sin embargo, también sirve como estímulo de crecimiento celular, pues impulsa la selección de células con respuesta defectuosa al daño de DNA que se saltan el punto de

control celular (14). ¿Afectan las células inflamatorias y/o las células madre a las células de alrededor? Lo veremos en el análisis del SNC.

4. 2. 3. Sistema nervioso central

Las neuronas, las células de la glía y otros tipos celulares cerebrales también son susceptibles de padecer senescencia celular, errores acumulados en el DNA y/o sufrimiento por estrés oxidativo con el envejecimiento del cerebro (17).

Estudios experimentales en animales han reflejado que con la edad los telómeros están acortados en los siguientes tipos celulares o sistemas funcionales: 1) la microglía, en cerebelo y corteza (18), resultando en pobre neuroprotección; 2) células madre, en áreas subventriculares (19), ocasionando un empobrecimiento de determinadas funciones; 3) en el hipocampo y la corteza frontal, produciendo un déficit de memoria a corto plazo (20); 4) en el sistema olfativo, resultando en un olfato deteriorado (21) y, 5) en casos de ansiedad importante, asociando envejecimiento acelerado con comportamientos ansiosos (8). Todo esto sugiere que la estabilidad telomérica es importante para el mantenimiento de las funciones cerebrales. El SNC se compone de células madre, células de la glía y neuronas. Trataremos de dividir la afectación de cada una de ellas en los fenómenos de neurodegeneración y su asociación con el acortamiento telomérico.

a) Células madre. Precursores neurales

Las células madre son las responsables de la homeostasis y reparación de los tejidos, si bien no son células inmortales, pues con el tiempo (aunque permanezcan en quiescencia) acumulan sustancias de desecho y otros daños, como cualquier célula. El envejecimiento les produce pérdida de funcionalidad y/o cambio de destino; generalmente no las depleciona, salvo en algunos tejidos. El tejido neural es un ejemplo con disminución significativa de la reserva de células madre con la edad, con potencial disminuido para la renovación de las neuronas (19).

Hasta el momento se conocen dos centros proliferativos en el cerebro de mamíferos adultos donde residen células madre: la zona subventricular (ZSV) de los ventrículos laterales y el giro dentado hipocampal. Aunque se han encontrado células con potencial proliferativo en otras regiones del SNC, como el tercer ventrículo, el canal ependimario de la médula espinal o la corteza cerebral, todavía sabemos poco sobre la actividad neurogénica en estas regiones y su implicación en el funcionamiento cerebral. Con la edad, es normal discriminar peor los olores, pues hay menos neurogénesis en la ZSV.

b) Células de la glía. Astroglía y microglía

Las células de la glía son las más abundantes del SNC. Tienen función de soporte, aislamiento y nutrición neuronal; además, se encargan de mantener el ambiente idóneo para las neuronas eliminando sustancias circulantes inservibles en el medio. Las células gliales mantienen su capacidad de dividirse a lo largo de la vida (algo que no pueden hacer las neuronas), sin embargo, el envejecimiento les afecta, pues acumulan sustancias de desecho, típico de las células ancianas. Además, el metabolismo del astrocito anciano se modifica, por ejemplo aumentando el metabolismo oxidativo.

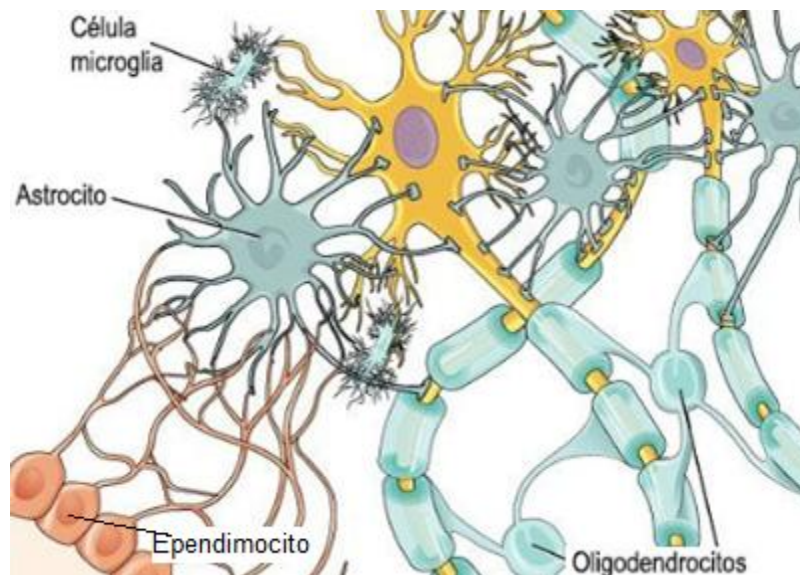


Figura 5. Células de la glía. Tomada de www.psicooactiva.com. En el SNC se halla el astrocito (célula estrellada que rodea las neuronas y las conecta a los capilares), el oligodendrocito (origina, junto a las células de Schwann, aunque estas fuera del SNC, la vaina de mielina), el endimocito (célula ciliada que ayuda a circular el líquido cefalorraquídeo), la célula microglial (representación del sistema inmune en SNC).

Los astrocitos son las células más numerosas de la glía, están en contacto con las células endoteliales del SNC y contribuyen a que se desarrolle de la barrera hematoencefálica. Cuando se produce una lesión en el SNC, los astrocitos limpian la zona y proliferan para llenar el vacío dejado por la lesión. Por otra parte, los astrocitos podrían tener un papel muy importante en la regeneración de las neuronas debido a que liberan diversos factores de crecimiento (22).

Por otro lado, la microglía trabaja como macrófago, proveyendo de vigilancia inmune al sistema nervioso central ante patógenos o agresiones. Este es el único tipo de célula adulta en el SNC con potencial mitótico significativo, así que es muy susceptible al acortamiento telomérico. El estado basal de la microglía es el reposo. Con la edad, la

microglía también se modifica morfológicamente, con lo que podríamos esperar algún cambio funcional. Ante estímulos de estrés repetidos, la microglía experimenta *in vitro* una respuesta de senescencia que manifiesta reduciendo su capacidad proliferativa.

c) Neuronas

Las neuronas son las unidades elementales de procesamiento y transmisión de la información en el sistema nervioso, son células post-mitóticas diferenciadas terminalmente. Partimos de la idea de que el acortamiento de los telómeros en células con alto potencial mitótico, como la microglía, puede afectar indirectamente a la salud neuronal al dejarla indefensa. Debido a la baja capacidad de reparación de DNA en las neuronas, la acumulación de daño puede ser particularmente frecuente en el SNC, lo que puede quitarle peso al tamaño crítico de los telómeros en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas (23).

El acortamiento de los telómeros limita la replicación de las células, pero, si las neuronas no se replican, ¿qué influencia tienen en ellas?. Se ha descrito influencia indirecta pero constante de la dinámica telomérica en la vitalidad celular de estos tejidos, que se manifiesta en enfermedades como la fibrosis pulmonar idiopática (24) o en formas precoces de la Enfermedad de Alzheimer (EA) y Enfermedad de Parkinson (EP) (25). En el caso de las neuronas, que no se reproducen salvo en casos como el epitelio olfatorio (25), suponerles esta actividad implicaría que para cada cambio celular habría que reconstruir las sinapsis para no perder información. No es así. Numerosos estudios han analizado la relación del daño de tejido neuronal con otras células con recambio celular. Parece que son las células gliales los marcadores del bienestar neuronal.

5. Fisiopatología

5. 1. Factor genético y acortamiento de telómeros

Existen casos de enfermedades con mutaciones en genes de los que depende la telomerasa, por ejemplo la Disqueratosis congénita. En esta patología, de variable patrón de herencia (ligado a X, autosómico recesivo...) se ha observado la mutación del gen DKC1, que codifica para disqueratina, un componente del complejo telomerasa. En esta patología se ha observado que la actividad de la telomerasa se ve reducida a la mitad. Esta relación gen-dosis lleva a pensar que la expresión de la telomerasa ha de ser bialélica para llegar a rango normal. Sin embargo, otras enfermedades con disqueratosis (como la anemia aplásica o la hemoglobinuria paroxística nocturna) no muestran alteraciones en la longitud telomérica.

La haploinsuficiencia para hTERT o hTERC aparece en enfermedades que impactan severamente en células altamente proliferativas como las células inmunes o las células epiteliales (7). Las alteraciones aparecen con la edad y en los descendientes, pero sin fenómeno de anticipación (14). Otros estudios asocian la relación de mutaciones mitocondriales dependientes de ligamiento de regiones teloméricas del cromosoma 6 a formas familiares de EP (26). La relación entre fenotipo clínico y mutaciones en genes que afectan la longitud de los telómeros o su mantenimiento podría estar subestimado, y ser parcialmente responsable de enfermedades degenerativa precoces con especial prevalencia en alguna familia (14).

¿Puede haber familias con telómeros cortos cuyos miembros sean susceptibles a determinadas enfermedades? Algunos estudios han mostrado que la longitud media de los telómeros es heredable; sin embargo, otros tantos han determinado su heterogeneidad en la línea germinal y, aunque parece que la línea germinal es la excepción y no la norma, no hay respuesta clara a si la longitud telomérica se hereda como tal (14).

Por otra parte, a pesar de que lo lógico podría ser pensar que una célula vieja tiene telómeros más cortos que una célula joven, no en todos los tejidos o todos los experimentos han arrojado esos resultados, abriendo el debate de que la célula anciana disfuncional ralentiza su ritmo replicativo y reserva sus telómeros como método de supervivencia. En este caso se asociaría mayor longitud telomérica a células con poco potencial replicativo o ancianas y menor longitud telomérica a aquellas células muy activas con un respaldo potente de células madre (14).

5. 2. Factor ambiente y acortamiento de telómeros

¿Cuál es la asociación de un estado proinflamatorio y enfermedades con telómeros cortos asociados? Se destaca el aumento de moléculas proenvejecimiento como punto común de distintas enfermedades degenerativas, mayor estrés oxidativo, con efectos como el acortamiento telomérico o la disfunción mitocondrial -elongadas para proteger del estrés oxidativo (27)-, extenuación de las células madre, bajos grados de inflamación crónica, cambios en expresión génica y cambios epigenéticos (5,28). Estos cambios se plantean en la patogenia de la osteoartritis (29) y como diana terapéutica del glioma troncoencefálico infantil (30) u otros tumores sólidos (31). Sin embargo, también se destaca la disminución de moléculas con efecto antienviejecimiento como las sirtuínas (5).

Los individuos que padecen los cambios citados, además, suelen sufrir de multicomorbilidad, y algunos autores consideran que hay un proceso común de degeneración acelerada que los afecta de manera relativamente generalizada, dando

como resultado, por ejemplo, un anciano con una personalidad de tipo ansioso con cardiopatía crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis y EA.

5. 3. Neurodegeneración patológica. Enfermedad de Alzheimer

Pero lo que nos ocupa es el rol de los telómeros en los síndromes de neurodegeneración patológico, es decir, los que se escapan de lo que la edad puede explicar. El encéfalo es un compartimento muy sensible y suele estar protegido en situaciones de riesgo sistémico. Por ejemplo, ante una hemorragia, se produce una vasoconstricción general que asegura el riego cerebral por más tiempo. Si el cerebro es un órgano tan privilegiado, ¿qué circunstancias se unen para que se pierdan las barreras y degeneren? ¿y qué hace que una persona padezca una determinada enfermedad mucho antes que otra? Por consenso, se considera que una persona es anciana cuando supera los 65 años, sin embargo, la EA es una enfermedad con un debut clínico variable. Lo que sí que parece claro, es que es una enfermedad de "ancianos" que una vez se inicia no tiene freno, y que puede progresar más o menos rápido según el caso. ¿Es la inestabilidad de los telómeros una causa de rápida progresión o presentación temprana, o es, al revés, consecuencia de todo eso? ¿Las células que se ven más afectadas por el daño telomérico son las responsables directas de la etiopatogenia de la EA o sólo facilitan un entorno hostil para que esta se desarrolle?

En algunos estudios experimentales en roedores, se ha visto que el número de células madre neurales disminuye significativamente con la edad en la ZSV y el hipocampo, que se correlaciona con una pérdida gradual de la función olfativa y la función cognitiva, respectivamente (19). Recordemos que una de las manifestaciones clínicas precoces de la EP es la hiposmia, que también se ve en EA y que ambas pueden finalizar con daño cognitivo severo, con afectación de la memoria.

5. 3. 1. Hiposmia

El bulbo olfatorio está en constante contacto con el medio externo, y los cuerpos de Lewy, de alfa sinucleína, se acumulan, inicialmente, ahí, en la EP (32). Se activa la microglía y se inhibe la actividad astrocítica, por depósito intracelular de sinucleína; así, se pierden neuronas dopaminérgicas, especialmente sensibles al efecto de la neuroinflamación.

a) Células madre. Precursores neurales

Sabemos que la pérdida de los telómeros provoca atrofia progresiva de los tejidos, depleción de células madre y fallo del sistema inmune, ¿puede esto revertirse activando la telomerasa endógena en el SNC? Estudios experimentales han conseguido el alivio de la

hiposmia en ratones a través de la neurogénesis dependiente de telomerasa, en progenitores neurales del bulbo olfatorio (21).

b) Células de la glía. Astroglía y microglía

La hiposmia es un signo precoz en la EP y EA, por lo que, aunque el epitelio olfatorio tiene capacidad de recambio, es plausible que casos de disfunción glial alteren también esta actividad (25). La inflamación es una respuesta que se produce para eliminar un daño orgánico inespecífico; cuando no se solventa, se entra en un estado crónico de inflamación que deteriora el tejido. Este tipo de inflamación es la que afecta al cerebro en los casos de EA, con mayor número de células de la microglía en el SNC -la microglía se asocia al tipo de amiloide producido en EA- (33). En los cerebros afectados por EA se observan abundantes células de microglía y astrocitos activados, lo que señala a hiperactividad inflamatoria alrededor de neuronas, pues las placas características de la EA son intratables y, además, contienen glía reactiva y neuronas distróficas dañadas por el estado inflamatorio del cerebro, que a su vez segregan productos tóxicos para el medio y aumenta la producción de amiloide (33).

c) Neuronas

Clásicamente, se ha visto a las neuronas como espectadores pasivos en la neuroinflamación, pero estudios recientes apuntan a que estas células pueden generar la llamada a las células inflamatorias: la propia sinapsis produce estrés e inflamación, pero la neurona lo tolera bien; no obstante, el exceso de moléculas proinflamatorias contribuye a la destrucción neuronal (32).

5. 3. 2. Memoria

En la EA, se han observado cambios celulares: células gliales con menor longitud telomérica y células hipocampales con mayor longitud telomérica que los controles (34).

a) Células madre. Precursores neurales

Se ha revertido experimentalmente el daño de las células madre del SNC en estudios con telomerasa endógena en ratones (21), aunque no hay datos concluyentes en tejido humanos.

b) Células de la glía. Astroglía y microglía

El comportamiento aberrante de la microglía con el envejecimiento podría inducir la degeneración neuronal en la EA. Durante el desarrollo, la microglía es la responsable de la poda sináptica; y este mecanismo podría verse anormalmente reactivado en el cerebro envejecido, contribuyendo a la pérdida de sinapsis en, inicialmente en el hipocampo, la

región más vulnerable a EA (32). Al ser los astrocitos reguladores de la microglía, no es descartable su implicación en esta patología.

c) Neuronas

La EA, tautopatía que se define por la asociación de síntomas cognitivos y signos histológicos cerebrales: placas neuríticas extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares; compuestas por proteína β -amiloide agregada rodeada de neuritas distróficas y degenerativas, y proteína tau asociada a los microtúbulos, que está hiperfosforilada y agregada como filamentos helicoidales emparejados, respectivamente. Recordemos que la microglía es la responsable de degradar la sustancia amiloide. Se ha visto que las placas de amiloide no se asocian a la severidad de la demencia, pero sí existe asociación entre la cognición y los ovillos en la corteza límbica y el neocórtex (35). Estas sustancias interfieren con la funcionalidad normal de las organelas celulares, la comunicación y la nutrición neuronal.

En resumen, en la EA, la demencia más prevalente (36), la acumulación de amiloide precede a la alteración telomérica de la microglía (33), y esta precede a la patología tau (18).

Pero el tema no está zanjado, un estudio sobre animales (ratones envejecidos como modelo transgénico para EA) mostró que el acortamiento de los telómeros se asocia a menor sustancia amiloide con activación decreciente de la microglía. El acortamiento de los telómeros se asoció con una mejora del rendimiento cognitivo y la reducción de la patología amiloide (37). Es decir, este estudio sugiere que el acortamiento de los telómeros podría ralentizar la progresión de la patología de la placa amiloide, posiblemente implicando activación de la microglía y acortamiento telomérico en estas células. Por lo tanto, la alteración telomérica de la microglía en EA podría ser secundaria a la enfermedad y no participar directamente en su patogenia; sin embargo, esta no es la conclusión más prevalente entre los estudiosos del tema.

5. 3. 3. Relacionando EA y telómeros

La EA es un síndrome que ha sido asociado con biomarcadores de inestabilidad genómica como micronúcleos, que son biomarcadores de pérdida y rotura de cromosomas completos, aneuploidía del cromosomas 21, acortamiento de LTL, entre otros (34). Sin embargo, la evidencia de la LTL como predictor de la longitud de los telómeros neuronales y/o gliales y la enfermedad neurodegenerativa es inconsistente. No está esclarecido si el acortamiento de los telómeros desempeña un papel causal o exacerba los trastornos neurológicos ya presentes (38). Algunos estudios han apuntado a que los pacientes con

EA tienen menos LTL en tejido cerebral (34), o en monocitos circulantes en sangre periférica (39). Otros han apuntado a la hipermetilación del DNA subtelomérico en EA (40), lo que difiere de la habitual hipometilación de estas regiones (como veíamos en la **Figura 3**) en pacientes ancianos sanos (14,41), es decir, que la EA parece no ser únicamente envejecimiento acelerado, hay muchos factores intercurrentes (17).

6. Líneas de tratamiento

Ya se plantea el tratamiento de algunas enfermedades usando vías moleculares involucradas en el envejecimiento celular (5); y se proponen tratamientos para gliomas infantiles basados en antineoplásico con diana mitocondrial en cotratamiento con inhibidores de mTor (30). Se han hecho estudios para fibrosis pulmonar idiopática que aportan datos beneficiosos del uso de telomerasa (42). Además, en las mujeres postmenopáusicas el tratamiento hormonal sustitutivo se asocia a telómeros más largos. El tratamiento con péptidos rompedores de lámina beta podrían dar como resultado disminución de la producción de amiloide y de prevalencia de EA; además, se ha planteado que incrementar la activación de la microglía puede ser beneficioso, porque eliminaría de manera más funcional la acumulación de amiloide por fagocitosis y aumentaría su secreción de sustancias protectoras neuronales (33). Se ha planteado que otras dianas antiinflamatorias pueden ir dirigidas a inhibir la ciclooxigenasa, pero sin resultados fructíferos (33). Algunos autores han planteado que prevenir el daño del DNA podría ser una forma efectiva de promover la supervivencia neuronal y mejorar la recuperación neurológica en casos de daño del SNC. Se identifica la telomerasa como diana terapéutica potencial en el tratamiento de la neurodegeneración debido a su capacidad para modular la respuesta neuronal al estrés oxidativo y al daño del DNA (43).

7. Conclusiones

Con el tiempo, el cuerpo envejece: las células van perdiendo calidad, sus mecanismos de regeneración van fallando y mueren. La edad es uno de los factores de riesgo más importantes de enfermedades degenerativas; como cada vez la esperanza de vida es mayor, cada vez más gente las padecerá. Por eso nos importan los casos de aparición precoz o curso acelerado.

Los datos acumulados respaldan la noción de que la pérdida de repeticiones de los telómeros en células madre y leucocitos contribuye al envejecimiento humano. No obstante, esta afirmación suscita dudas, principalmente porque la pérdida gradual de las repeticiones de los telómeros en las células de los diversos tejidos no se mide fácilmente y porque la longitud media de los telómeros muestra una gran variación en los humanos e

incuso entre individuos de la misma edad. Las restricciones en la proliferación de células somáticas representan una barrera para el crecimiento de células aspirantes a tumorales. Este mecanismo también proporciona una fuerte selección para las células que ya no responden a las señales de daño del DNA que se originan en los telómeros cortos.

Algunas alteraciones neurodegenerativas (fisiológicas) están asociadas al acortamiento telomérico (25); bien por daño oxidativo sobre los telómeros o por inestabilidad de los mismos debido a un ambiente hostil proinflamatorio natural: el envejecimiento. En general, la diferencia entre las formas fisiológicas de esta alteración (debidas a la edad) y las formas precoces de la misma (cuando las llamaríamos enfermedad), se fundamenta en la velocidad y gravedad de las manifestaciones. Clínicamente, es difícil distinguir estas dos vertientes; pero puede haber una oportunidad para las formas genéticas de algunas enfermedades neurodegenerativas (por conocer la susceptibilidad del paciente) y las formas precoces (en las que los hábitos de vida modificables toman su papel).

La etiopatogenia celular de enfermedades neurodegenerativas como la EA no están claras, pero los últimos estudios apuntan a que la microglía tiene un papel determinante, al ser la primera barrera de defensa del cerebro ante las agresiones. La microglía es el sistema inmune del cerebro, y responde con inflamación ante daño agudo (como una meningitis) o crónico (como el estado autoinmune). Sin embargo, mientras que en el momento agudo estas células funcionan como neuroprotectoras, se postula en la EA puede haber un círculo vicioso entre daño crónico y reparación cronificante: la microglía activada es neurotóxica a medio/largo plazo.

Se sabe que la edad avanzada y la presencia de depósitos de amiloide cerebral son los principales factores de riesgo para el desarrollo de la neurodegeneración en la EA, y ambos han sido asociado con la activación microglial. Parece que la senescencia de las células microgliales asociada con el acortamiento de los telómeros y el envejecimiento normal se ve exacerbada por la presencia de amiloide. La microglía senescente disfuncional es menos eficaz fagocitando el amiloide acumulado y se perpetúa y aumenta su presencia. Por todo esto, EA sería una enfermedad neurodegenerativa mayormente dependiente de daño inmune. Sin embargo, la actividad de la telomerasa en la microglía humana no aporta ninguna evidencia independiente para sustentar el origen de la EA.

Las investigaciones sobre terapias dirigidas a disminuir la cantidad de amiloide (fármacos o vacunas), han aportado pobres resultados, pues las necropsias revelaban menores cantidades de amiloide pero la demencia de los pacientes había progresado a

severa antes de su muerte (25). El resto de terapias tampoco ofrecen resultados que cambien la evolución de la enfermedad. Queda mucho camino por recorrer.

Respondiendo a las preguntas que formulamos en la introducción sobre la dinámica de los telómeros en los procesos de neurodegeneración: 1) sí se relacionan la dinámica telomérica y la neurodegeneración patológica, 2) el daño en los telómeros es causa y consecuencia de la neurodegeneración patológica, 3) los telómeros anormalmente cortos (para la edad o tipo celular) se relacionan con factores genéticos y ambientales, 4) ningún tratamiento estudiado para estas enfermedades ha mostrado resultados fructíferos.

Bibliografía

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. Garland Science; 2002.
2. Wang C, Zhao L, Lu S. Role of TERRA in the Regulation of Telomere Length. *Int J Biol Sci*. 2015 Feb 5;11(3):316–23.
3. Pérez MDR, Dubner D, Michelin S, Gisone P, Carosella E. Telómeros y reparación de daño genómico, su implicancia en patología humana. 2002;11.
4. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Sep;8(9):729–40.
5. Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur Respir J*. 2015 Mar;45(3):790–806.
6. Baranovskiy AG, Duong VN, Babayeva ND, Zhang Y, Pavlov YI, Anderson KS, et al. Activity and fidelity of human DNA polymerase α depend on primer structure. *J Biol Chem*. 2018 Mar 19;jbc.RA117.001074.
7. Andrews NP, Fujii H, Goronzy JJ, Weyand CM. Telomeres and Immunological Diseases of Aging. *Gerontology*. 2010 Jun;56(4):390–403.
8. Perna G, Iannone G, Alciati A, Caldirola D. Are Anxiety Disorders Associated with Accelerated Aging? A Focus on Neuroprogression. *Neural Plast*. 2016;2016:8457612.
9. Dehbi AZA, Radstake TRDJ, Broen JCA. Accelerated telomere shortening in rheumatic diseases: cause or consequence? *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Dec;9(12):1193–204.
10. Hjelmborg JB, Dalgård C, Mangino M, Spector TD, Halekoh U, Möller S, et al. Paternal age and telomere length in twins: the germ stem cell selection paradigm. *Aging Cell*. 2015 Aug;14(4):701–3.
11. Pizza V, Agresta A, D'Acunto CW, Festa M, Capasso A. Neuroinflammation and ageing: current theories and an overview of the data. *Rev Recent Clin Trials*. 2011 Sep;6(3):189–203.
12. Reddy PH, Williams J, Smith F, Bhatti JS, Kumar S, Vijayan M, et al. MicroRNAs, Aging, Cellular Senescence, and Alzheimer's Disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;146:127–71.

13. D’Mello MJJ, Ross SA, Briel M, Anand SS, Gerstein H, Paré G. Association Between Shortened Leukocyte Telomere Length and Cardiometabolic OutcomesCLINICAL PERSPECTIVE: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Genomic Precis Med*. 2015 Feb 1;8(1):82–90.
14. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and Aging. *Physiol Rev*. 2008 Apr;88(2):557–79.
15. Zimmermann S, Glaser S, Ketteler R, Waller CF, Klingmüller U, Martens UM. Effects of Telomerase Modulation in Human Hematopoietic Progenitor Cells. *STEM CELLS*. 2004 Sep 1;22(5):741–9.
16. Robinson NJ, Schieman WP. Means to the ends: The role of telomeres and telomere processing machinery in metastasis. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Dec;1866(2):320–9.
17. Boccardi V, Pelini L, Ercolani S, Ruggiero C, Mecocci P. From cellular senescence to Alzheimer’s disease: The role of telomere shortening. *Ageing Res Rev*. 2015 Jul;22:1–8.
18. Flanary BE, Sammons NW, Nguyen C, Walker D, Streit WJ. Evidence that aging and amyloid promote microglial cell senescence. *Rejuvenation Res*. 2007 Mar;10(1):61–74.
19. Liu L, Rando TA. Manifestations and mechanisms of stem cell aging. *J Cell Biol*. 2011 Apr 18;193(2):257–66.
20. Rolyan H, Scheffold A, Heinrich A, Begus-Nahrmann Y, Langkopf BH, Hölter SM, et al. Telomere shortening reduces Alzheimer’s disease amyloid pathology in mice. *Brain J Neurol*. 2011 Jul;134(Pt 7):2044–56.
21. Jaskelioff M, Muller FL, Paik J-H, Thomas E, Jiang S, Adams A, et al. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase deficient mice. *Nature*. 2011 Jan 6;469(7328):102–6.
22. Liu B, Teschemacher AG, Kasparov S. Neuroprotective potential of astroglia. *J Neurosci Res*. 2017 Nov;95(11):2126–39.
23. Maynard S, Fang EF, Scheibye-Knudsen M, Croteau DL, Bohr VA. DNA Damage, DNA Repair, Aging, and Neurodegeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Sep 18;5(10).
24. Navarro S, Driscoll B. Regeneration of the Aging Lung: A Mini-Review. *Gerontology*. 2017;63(3):270–80.
25. Libertini G, Ferrara N. Aging of perennial cells and organ parts according to the programmed aging paradigm. *Age Dordr Neth*. 2016 Apr;38(2):35.
26. Hattori N. [Etiology and pathogenesis of Parkinson’s disease: from mitochondrial dysfunctions to familial Parkinson’s disease]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2004 May;44(4–5):241–62.
27. Mai S, Klinkenberg M, Auburger G, Bereiter-Hahn J, Jendrach M. Decreased expression of Drp1 and Fis1 mediates mitochondrial elongation in senescent cells and enhances resistance to oxidative stress through PINK1. *J Cell Sci*. 2010 Mar 15;123(6):917–26.
28. Tan FCC, Hutchison ER, Eitan E, Mattson MP. Are There Roles for Brain Cell Senescence in Aging and Neurodegenerative Disorders? *Biogerontology*. 2014 Dec;15(6):643–60.
29. Sun W, Li Y, Wei S. miR-4262 regulates chondrocyte viability, apoptosis, autophagy by targeting SIRT1 and activating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in rats with osteoarthritis. *Exp Ther Med*. 2018 Jan;15(1):1119–28.

30. Tsoli M, Liu J, Franshaw L, Shen H, Cheng C, Jung M, et al. Dual targeting of mitochondrial function and mTOR pathway as a therapeutic strategy for diffuse intrinsic pontine glioma. *Oncotarget*. 2018 Jan 8;9(7):7541–56.
31. Li X, Dai D, Chen B, Tang H, Xie X, Wei W. Efficacy of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors for the treatment of advanced solid cancers: A literature-based meta-analysis of 46 randomised control trials. *PLoS ONE*. 2018 Feb 6;13(2).
32. Ramirez AI, de Hoz R, Salobrar-Garcia E, Salazar JJ, Rojas B, Ajoy D, et al. The Role of Microglia in Retinal Neurodegeneration: Alzheimer’s Disease, Parkinson, and Glaucoma. *Front Aging Neurosci*. 2017 Jul 6;9.
33. Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A Review: Inflammatory Process in Alzheimer’s Disease, Role of Cytokines. *Sci World J*. 2012 Apr 1;2012.
34. Thomas P, O’ Callaghan NJ, Fenech M. Telomere length in white blood cells, buccal cells and brain tissue and its variation with ageing and Alzheimer’s disease. *Mech Ageing Dev*. 2008 Apr;129(4):183–90.
35. Jagust W. Vulnerable neural systems and the borderland of brain aging and neurodegeneration. *Neuron*. 2013 Jan 23;77(2):219–34.
36. Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M, López de Silanes de Miguel C, Prieto Jurczynska C. Report by the Spanish Foundation of the Brain on the social impact of Alzheimer disease and other types of dementia. *Neurol Barc Spain*. 2017 Dec 14;
37. Rolyan H, Scheffold A, Heinrich A, Begus-Nahrmann Y, Langkopf BH, Hölter SM, et al. Telomere shortening reduces Alzheimer’s disease amyloid pathology in mice. *Brain J Neurol*. 2011 Jul;134(Pt 7):2044–56.
38. Eitan E, Hutchison ER, Mattson MP. Telomere shortening in neurological disorders: an abundance of unanswered questions. *Trends Neurosci*. 2014 May 1;37(5):256–63.
39. Honig LS, Schupf N, Lee JH, Tang MX, Mayeux R. Shorter telomeres are associated with mortality in those with APOE epsilon4 and dementia. *Ann Neurol*. 2006 Aug;60(2):181–7.
40. Al-Mahdawi S, Virmouni SA, Pook MA. The emerging role of 5-hydroxymethylcytosine in neurodegenerative diseases. *Front Neurosci*. 2014 Dec 5;8.
41. Landgrave-Gómez J, Mercado-Gómez O, Guevara-Guzmán R. Epigenetic mechanisms in neurological and neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:58.
42. Povedano JM, Martinez P, Serrano R, Tejera Á, Gómez-López G, Bobadilla M, et al. Therapeutic effects of telomerase in mice with pulmonary fibrosis induced by damage to the lungs and short telomeres. *eLife*;7.
43. Smith JA, Park S, Krause JS, Banik NL. Oxidative stress, DNA damage, and the telomeric complex as therapeutic targets in acute neurodegeneration. *Neurochem Int*. 2013 Apr;62(5):764–75.

