

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en **Ars Medica, revista de estudios médicos humanísticos**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# Bases moleculares y celulares del envejecimiento

Claudia Metz Baer – Marcela Bravo Zehnder  
Bioquímicas, Dras. En Ciencias Biológicas  
Con mención en Biología Celular y Molecular  
Investigadoras Asociadas  
Pontificia Universidad Católica de Chile

## Introducción

Muchos de los procesos en biología, tales como la diferenciación y el desarrollo, aumentan la complejidad del organismo. A diferencia de estos, en el proceso de envejecimiento aumenta la entropía culminando con la muerte del ser vivo. Los seres vivos han sido diseñados para reproducirse y posteriormente extinguirse, puesto que la evolución favorece la reproducción frente a la inmortalidad. De esta forma, una vez traspasado el umbral que deja atrás el período fértil de la vida, el deterioro de los seres vivos prevalece por sobre la síntesis y el organismo envejece.

La complejidad del proceso de envejecimiento se pone de manifiesto con la observación que dentro de la misma especie, no todos los individuos envejecen por igual, lo que sugiere la existencia de condicionamientos de carácter genético con un fuerte componente ambiental, que marcan las pautas del proceso de senescencia. Se ha observado que, algunos de estos procesos son universales desde la levadura del pan (*Saccharomyces cerevisiae*), la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*), el gusano redondo (*Caenorhabditis elegans*, *C.elegans*), los mamíferos y finalmente hasta el hombre.

El fenotipo general de la senescencia es característico de cada especie. Sin embargo, para analizar este proceso es necesario empezar con modelos animales relativamente simples alguno de los cuales analizaremos en este artículo. Veremos que el proceso de envejecimiento está sujeto a regulación pero también con algunos elementos al azar.

En este artículo revisaremos los estudios más relevantes que se han realizado en los distintos modelos animales para entender el proceso de envejecimiento, incluyendo el ser humano. Revisaremos también las teorías más aceptadas al respecto.

## 1. Componentes genéticos del envejecimiento

Cada célula cuenta con un sistema complejo para reproducirse y construir las moléculas que le permiten desarrollarse. La información y la maquinaria para lograr lo anterior están codificadas en los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y en las proteínas. En las células, los ácidos nucleicos comparten un ambiente que contiene numerosas moléculas inorgánicas, agua y una gran variedad de especies moleculares, potencialmente reactivas, que pueden existir como moléculas excitadas, iones o radicales libres. Estas especies son posteriormente convertidas en productos químicamente estables por reacciones subsecuentes.

### 1.1. Teoría de los radicales libres

La teoría de los radicales libres fue enunciada por Hamon en 1956 y propone que estos dañarían la función celular. En los seres humanos, la producción y acción de radicales libres se relacionan con enfermedades de la vejez como: aterosclerosis, artritis, distrofia muscular, cataratas, disfunción pulmonar, varios desórdenes neurológicos, declinación del sistema inmune e incluso cáncer. Los radicales libres son átomos o moléculas con uno o más electrones sin neutralizar, por lo tanto tienen una tendencia a ceder o captar electrones transformándose en moléculas tremendamente reactivas. Los radicales libres dirigen su poder mutagénico a los ácidos nucleicos, proteínas y lípidos causando lesiones que, en la mayoría de los casos, son reparadas mediante una compleja maquinaria celular. En el caso de los ácidos nucleicos, cuando el sistema de reparación falla, se producen mutaciones que pueden generar células tumorales. Los radicales libres atacan al ADN ocasionando modificaciones de las bases purinas (adenina-A, guanina-G) y pirimidinas (citosina-C, timina-T), también rompen o entrecruzan las hebras del ADN. El ataque por especies reactivas de oxígeno (EROs) es la mayor fuente de lesiones espontáneas del ADN y se generan por reducción ineficiente en la mitocondria durante la respiración celular. Por otra parte, oxidantes ambientales como agentes químicos cancerígenos y radiación ultravioleta e ionizante pueden lesionar los ácidos nucleicos. EROs incluyen el ion superóxido ( $O_2^-$ ), el radical hidroxilo (OH), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y  $O_2$  aislado. (1) Los radicales hidroxilo son originados principalmente durante la reducción química y enzimática de moléculas de oxígeno en la célula. Se calcula que se producen 104 modificaciones de bases nucleotídicas por célula al día, por efecto de EROs. Es factible que una fracción de estos daños no pueda ser reparada y que la acumulación contribuya a la pérdida de las funciones fisiológicas relacionadas con la edad.

Una de las evidencias que apoyan esta teoría es la observación que en *Drosophila melanogaster*, en las que se ha sobreexpresado enzimas que destruyen EROs (catalasa, que degrada peróxido, y superóxido dismutasa) viven un 30-40% más que los controles (2-3). En *C. elegans*, también se ha observado que individuos con mutaciones que aumentan la síntesis de enzimas que degradan EROs viven mucho más tiempo que los nematodos controles (4-5). Estos hechos no solo sugieren que el proceso de envejecimiento está bajo control genético, sino que además entrega evidencia de la participación de EROs en este fenómeno.

La evidencia de la acción de EROs en el envejecimiento en mamíferos no es tan clara. Por ejemplo, en ratón, mutaciones que producen la ausencia de enzimas que degradan EROs no causan un envejecimiento prematuro (6-7). Sin embargo, hay que tener en cuenta que en mamíferos existe una redundancia genética mucho mayor a lo observado en invertebrados, por lo que otros genes que codifican para enzimas que degradan EROs podrían estar siendo más expresados y así anular el efecto de la mutación.

El lapso de vida de un organismo parece estar inversamente correlacionado con su tasa metabólica y por lo tanto con la tasa del daño oxidativo. La restricción calórica puede ser utilizada para prolongar el lapso de vida en ratas y ratones y decrecer la frecuencia de aparición de cáncer, el cual se incrementa dramáticamente con la edad (ver más adelante). Todas las observaciones son consistentes con la proposición de una gradual acumulación de las alteraciones genéticas perjudiciales debidas al daño oxidativo. Entre estas tenemos la restricción del codón, en la cual la fidelidad y precisión de la traducción del mARN está disminuida, mutaciones somáticas, desdiferenciación celular causadas por daños moleculares al azar, etc. La

acumulación de todos estos efectos incluye una pobre reparación de las lesiones del ADN, efecto que se acentúa notoriamente con la edad, hasta llegar al cese de las funciones vitales.

## **1.2. Acortamiento de los telómeros**

Los telómeros (del griego télōs, final, y méros, componente) son complejos de proteínas y ácidos nucleicos que se encuentran en los extremos de los cromosomas lineales. En vertebrados, el ADN telomérico está compuesto por la secuencia TTAGGG, la cual se repite miles de veces. Este ADN es sintetizado por la enzima telomerasa, una transcriptasa reversa especializada que utiliza templados de ARN. Los telómeros, aparte de permitir la replicación del genoma sin perder secuencias codificantes presentes al final de los cromosomas, protegen el final del cromosoma frente a la degradación, así como la unión de los extremos del ADN por enzimas reparadoras.

Se ha postulado que los telómeros funcionarían como una especie de reloj control, que lleva cuenta del número de divisiones celulares. Esta última función cobra importancia en la mayoría de los tejidos somáticos, los cuales no expresan telomerasa. En ausencia de esta enzima, los telómeros se acortan entre 80-300 pares de bases por cada duplicación del genoma, durante la división celular. Esto se debe a la incapacidad de la maquinaria de replicación de copiar la totalidad de la secuencia del telómero en una de las hebras del ADN en el cromosoma.

Los primeros experimentos que apoyaron esta idea se basan en cultivos primarios de fibroblastos humanos descritos por Hayflick en la década de los '60. El potencial de proliferación de las células en cultivo se relaciona con la cantidad de veces que se han dividido más que la edad del cultivo, observándose que cultivos celulares establecidos a partir de individuos jóvenes pueden dividirse más veces comparado a células provenientes de individuos de mayor edad. (8)

Eventualmente, el acortamiento de los cromosomas, a través de las sucesivas divisiones celulares, gatilla el proceso de senescencia celular que resulta de la cesación de divisiones celulares por una detención en el ciclo celular. Las células senescentes permanecen viables y metabólicamente activas por largos periodos de tiempo con relativamente poca muerte celular. La observación que la expresión ectópica de telomerasa puede llevar a la inmortalización de las células, con una concomitante estabilización de los telómeros (9), apoya aún más la hipótesis de que el largo de los telómeros está causalmente asociado al fenómeno de senescencia celular.

La senescencia celular ha despertado especial interés por sus posibles conexiones con cáncer y envejecimiento. La telomerasa se encuentra activada en una gran proporción de los cánceres humanos. Esta enzima por sí misma no es capaz de transformar células normales en cancerosas, pero su activación coopera durante la carcinogénesis con mutaciones en oncogenes y genes supresores como p53. La inhibición de esta enzima es una aproximación promisoriosa para reducir el crecimiento de las células tumorales. A pesar de los datos que sugieren fuertemente que la senescencia celular tiene una importante función de supresión tumoral, las conexiones que actualmente se pueden hacer con el envejecimiento natural del organismo son bastante más tenues. (10)

En ratones en los que se ha eliminado la expresión de telomerasa, se ha observado el desarrollo de disfunciones relacionadas con el envejecimiento de varios sistemas y el desarrollo de fenotipos de envejecimiento prematuro; sin embargo, actualmente no existe evidencia directa de

que la senescencia celular contribuya a alguna patología propia del envejecimiento en humanos. (11)

Al realizar estudios del largo de los telómeros en la oveja Dolly, obtenida por clonación en un proceso de transferencia de núcleos, se encontró que éstos eran bastante más cortos que los de una oveja control de la misma edad. Dolly fue clonada a partir de una línea celular mamaria derivada del tejido de una oveja de 6 años y mantenida en cultivo, por lo que probablemente sufrió erosión de los telómeros antes de la transferencia de núcleos. Es importante hacer notar que Dolly manifestó prematuramente artritis, una enfermedad característica del envejecimiento, sin embargo esto no se puede atribuir directamente al proceso de clonación<sup>12</sup>. El acortamiento de telómeros en clonación no es único, ya que se ha observado para otro tipo de ganado, por lo que la transferencia de núcleos durante este proceso, aparentemente no es capaz de restaurar el largo original de los telómeros.<sup>(13)</sup>

Los pacientes aquejados de progeria, el síndrome de envejecimiento prematuro, presentan un acortamiento significativo de los telómeros. También, en los portadores del síndrome de Down, se ha observado un envejecimiento prematuro, calculándose que pierden 133 pares de bases teloméricas por año, comparado con 41 en los controles normales (14). Por otra parte, se ha observado la depleción de telómeros en linfocitos periféricos en humanos de edad avanzada.

A pesar de que las células senescentes son una pequeña fracción de la población de células de cualquier tejido envejecido, estas podrían influir en el proceso de envejecimiento del individuo, ya que las células senescentes secretan factores remodeladores de tejido, como proteasas extracelulares, que pueden afectar negativamente a las células vecinas y la homeostasis general del tejido.

### **1.3. Envejecimiento prematuro**

Se han descubierto varios genes que aceleran el proceso de envejecimiento en humanos. Muchos de estos genes están involucrados con deficiencias bioquímicas en la reparación del ADN, metabolismo lipídico, procesamiento de proteínas, etc. (15)

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford se caracteriza por un envejecimiento prematuro en niños, los que mueren antes de los 12 años por problemas cardíacos asociados con aterosclerosis avanzada. Esta enfermedad es causada por un gen mutante dominante y sus síntomas incluyen adelgazamiento y manchas de la piel, reabsorción de la masa ósea, pérdida de cabello y arteriosclerosis. La función del producto de este gen es desconocido, pero se piensa que estaría involucrado en la supresión del fenotipo de envejecimiento.

Para otros síndromes de envejecimiento prematuro como el síndrome de Werner y el de Bloom se sabe que el gen mutado corresponde a una enzima helicasa. Las helicasas participan en la replicación, recombinación o reparación del ADN. Con el estudio de estos síndromes, se evidencia que se requiere estabilidad genética para envejecer normalmente. Muchos investigadores creen que el envejecimiento acelerado de los pacientes con el síndrome de Down es la producción desmesurada de EROs, sumado además al efecto del acortamiento de los telómeros, ya descrito.

En otras enfermedades, como la de Alzheimer, de Huntington y del prión, los problemas se

asocian a un mal plegamiento de las proteínas, ya sea por mutaciones en genes de proteínas de membrana implicadas en sistemas de transducción de señales, en el caso del Alzheimer; como en la transformación de una proteína normal en otra mutante, en el caso de la enfermedad del prión.

El análisis de estas enfermedades, ha reforzado la noción de que la mantención del soma es crítica para retardar el proceso de envejecimiento. Defectos que reducen la habilidad del cuerpo de reparar eficientemente o remover macromoléculas dañadas, son aceleradores del proceso de envejecimiento.

#### **1.4. Genes que codifican para proteínas del metabolismo celular**

Existe otra serie de genes que se han involucrado en longevidad. Todos ellos participan en mecanismos de regulación de la actividad metabólica del organismo. Estos estudios se han realizado en sistemas sencillos como *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans* y *Drosophila melanogaster*. Por ejemplo, el gen *clk-1* codifica para una proteína de levadura que se requiere para la síntesis de coenzima Q (ubiquinona) de la cadena respiratoria. Su sobreexpresión eleva el nivel de fosforilación oxidativa y reduce la esperanza de vida. Otra serie de mutaciones en nematodos y levadura producen mayor resistencia al estrés oxidativo. En este caso, los genes mutados codifican proteínas implicadas en cascadas de señalización intracelular, que influyen sobre la expresión y nivel de actividad de determinadas enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) o glutatión peroxidasa (GSP). No obstante, hasta la fecha, se desconocen los mecanismos exactos por los que tiene lugar esta correlación inversa entre longevidad y niveles de metabolismo.<sup>16</sup>

#### **1.5. Daño del genoma mitocondrial**

Otro blanco para acumular mutaciones durante el envejecimiento es el genoma mitocondrial. Las mitocondrias son críticas para el funcionamiento celular ya que proveen la energía que requiere la célula, en forma de ATP, a través del proceso de fosforilación oxidativa. Cada célula puede tener varios cientos de mitocondrias, y cada una de ellas posee varios genomas mitocondriales. A pesar de que un gran número de las proteínas mitocondriales que se utilizan en la fosforilación oxidativa están codificadas en el genoma nuclear, al menos 13 proteínas y 24 tARN (ARN de transferencia) están codificadas en su genoma. Mutaciones puntuales y/o deleción en cualquiera de estos 37 genes puede comprometer la función mitocondrial. Sin embargo, en el proceso de envejecimiento normal, se ha encontrado que las mutaciones por deleción son las causantes primordiales de la disminución de la fosforilación oxidativa. La velocidad de mutación en la mitocondria es 10-20 veces mayor que la del DNA nuclear, principalmente por tres razones: 1) está expuesto a altos niveles de EROs los que se producen como subproducto del proceso respiratorio; 2) no está protegido por proteínas, y 3) no posee la misma capacidad para reparar los daños en el ADN. Se piensa que mutaciones en la mitocondria pueden llevar a una producción de energía defectuosa, producción de EROs por un transporte de electrones alterados e inducción de apoptosis (muerte celular programada). Una disminución de la función mitocondrial ha sido observada con la edad en distintas especies incluyendo a humanos<sup>17</sup>. Las mutaciones en las mitocondrias no solo producen un aumento en la producción de EROs, si no que también hacen al ADN mitocondrial más susceptible a sufrir daños por EROs.

Se han correlacionado mutaciones mitocondriales con patologías específicas, como ceguera, sordera, problemas motores, debilidad muscular, epilepsia y disfunciones de la médula ósea.

Muchos de estos cambios patológicos no son aparentes en el nacimiento, sino que aparecen varias décadas después. Esto se debería a que las células poseen una mezcla de mitocondrias con mutaciones y normales (heteroplasmia). Se cree que los cambios patológicos serían el resultado de un cambio en el porcentaje de heteroplasmia versus la relativa capacidad de fosforilación oxidativa presente en la célula. En edades tempranas, el porcentaje de genomas mitocondriales normales sería suficiente para mantener las células viables, en cambio en edad avanzada, este mismo porcentaje sería insuficiente, ya que la capacidad de fosforilación oxidativa se encuentra muy disminuida. (18)

### **1.6. Teoría inmunológica**

La teoría inmunológica considera que el envejecimiento es consecuencia de las alteraciones en el sistema inmune del animal. El origen de estos trastornos inmunitarios que aparecen con la edad, radica en la disminución de la actividad de los linfocitos T-ayudadores o T-supresores, el incremento en la producción de autoanticuerpos y en la disminución de la sensibilidad de la respuesta de defensa del paciente geriátrico. (19)

## **2. Medio ambiente y envejecimiento**

### **2.1. Medio ambiente**

Injurias ambientales que sobrepasan los sistemas de mantención del sistema de reparación del ADN, pueden llevar a un envejecimiento prematuro. Por ejemplo, exposición prolongada al sol va a llevar a un envejecimiento prematuro de la piel debido a los altos niveles de radiación ultravioleta que daña el ADN.

### **2.2. Restricción calórica (CR)**

A principios del siglo XVI, Luigi Cornaro, de 40 años, decidió disminuir drásticamente su consumo de alimentos por razones de salud. Él vivió hasta los 102 años y escribió un tratado sobre los beneficios de su abstemia forma de vida. Cinco siglos después, no es claro si la limitación en el consumo de alimentos puede extender la vida humana, sin embargo el consumo de calorías en forma restringida o restricción calórica extiende el largo de vida en organismos que van desde la levadura hasta el ratón, además de posponer o prevenir una gran cantidad de enfermedades y deterioros relacionados al envejecimiento, sin causar daños irreversibles en el desarrollo ni en la reproducción. (20)

Distintos investigadores han propuesto que, la acción antienvjecimiento de la restricción calórica, resulta de la atenuación de la acumulación de moléculas dañadas por estrés oxidativo, asociado a la edad. Se ha demostrado que la restricción calórica disminuye la acumulación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos oxidados. Sin embargo, lo que no ha sido claramente mostrado es el papel de estas moléculas dañadas en la senescencia.

La restricción calórica causa una disminución en los niveles de glucosa e insulina plasmática influyendo el eje hormona de crecimiento (GH)-factor de crecimiento tipo insulina-1 (IGF-1). Se observó que ratas bajo restricción calórica, tienen disminuida la secreción y la concentración plasmática de GH y de IGF-1. Estos resultados concuerdan con el descubrimiento en que mutaciones que disminuyen la señalización por glucosa o insulina/IGF-1 en levadura, *Drosophila*, gusano y ratón presentan una mayor extensión de vida y son enanos.(21) Esto

sugiere además, que al menos parte de las vías regulatorias de la longevidad evolucionaron de un ancestro común. Interesantemente, en humanos, la hiperglicemia e hiperinsulinemia por largo tiempo produce daños similares a los que ocurren en la senescencia.

Recientemente, en levadura, se describió que una enzima llamada Pnc1 parece ser la clave para unir el estrés del medio ambiente (por ejemplo restricción calórica, altas temperaturas y concentraciones elevadas de sal), energía metabólica y largo de la vida. Esta enzima rompe la nicotinamida en ácido nicotínico, controlando la acción de otra proteína Sir2, que requiere de nicotinamida para su función. Sir2 es una histona deacetilasa nuclear, capaz de apagar genes por control del empacamiento del ADN en los cromosomas. (22) Por ejemplo, Sir2 silencia la transcripción génica del ADN ribosomal (rADN), reduciendo la inestabilidad genómica en el nucleolo, lo que se traduce en un aumento de longevidad en la levadura. (23) En nematodos, el ortólogo de Sir2 (sir-2.1), extiende la vida de estos organismos, regulando negativamente una vía de transducción de señales que involucra hormonas parecidas a la insulina. Finalmente, en células mamíferas la sobreexpresión del ortólogo de Sir2p (SIRT1), otorga a estas células resistencia al daño inducido por apoptosis o muerte celular programada. El mecanismo por el cual esto ocurre lo discutiremos más adelante.

Tanto en el caso de la levadura como en el nematodo, Sir2 está involucrado en la percepción de las condiciones microambientales, que cuando se tornan adversas, gatillan diversas formas de sobrevivencia especializadas, como esporas en las levaduras y larva dauer en el nematodo. Esta forma de regulación podría haber estado presente en un ancestro común a levadura y nematodo billones de años atrás y solo la naturaleza adaptativa podría explicar estas preservaciones.

### **2.3. p 53 (24)**

Existe una proteína llamada p53 que se ha considerado ‘guardián del genoma’, p53 cumple una serie de funciones anticancerosas causando la detención del ciclo celular o la muerte de células en las que se ha producido daño en el ADN, hipoxia, estrés oxidativo, exceso de estímulo mitogénico o acortamiento excesivo de los telómeros. Por una parte p53 evita el desarrollo del cáncer, sin embargo, un exceso de actividad de p53 gatilla o favorece procesos de envejecimiento. Existen, como ya vimos, múltiples y no excluyentes procesos (como fallas en la reparación de daños en el ADN, acortamiento de telómeros y estrés oxidativo) que nos permiten, al menos en parte, explicar el proceso de envejecimiento. La p53 estaría involucrada en estos tres procesos. Los daños en el ADN, producidos por la exposición a factores ambientales o por defectos en los mecanismos de reparación, son censados por p53. Por lo tanto, si el envejecimiento es el resultado de estos daños, la activación de p53 debería jugar un papel en la generación de respuestas celulares relacionadas al envejecimiento.

A pesar de no estar bien establecida la participación del acortamiento de los telómeros en el proceso normal de envejecimiento en humanos, este sí contribuiría a la falla final de órganos en enfermedades crónicas que se caracterizan por un alto recambio celular, como por ejemplo la cirrosis después de una hepatitis crónica. En el ratón, el análisis de la dinámica de los telómeros ha establecido una relación entre cáncer y envejecimiento y el resultado final dependería de la función de p53. En ratones con p53 intacto, los telómeros acortados a un nivel crítico pueden contrarrestar el desarrollo de cáncer al presentarse mutaciones en genes supresores de tumor; sin embargo, se produce un fenotipo similar al envejecimiento precoz observado en humanos.

Sorprendentemente, la mayoría de las fallas en distintos órganos, asociadas al acortamiento en los telómeros, puede ser atenuada por pérdida de la función de p53.

Como ya vimos, la restricción calórica o mutaciones que disminuyen el metabolismo de la glucosa, producen un aumento en el largo de vida de distintas especies. Una de las posibilidades es que esto se deba a que un metabolismo menor disminuiría la producción de EROs. Al menos, en mamíferos la respuesta a estrés oxidativo involucra a p53. Se ha postulado que p53 es capaz de censurar el daño del ADN producido por EROs e incluso regular la producción de estas especies.

Por último, se ha sugerido otra asociación entre metabolismo y p53, por la observación que p53 interacciona con el ortólogo humano de la enzima Sir2 de levadura. La expresión de Sir2 disminuye la habilidad de p53 para transactivar genes blancos e inducir la inhibición del crecimiento y la muerte celular, mientras que un dominante negativo de Sir2 potencia la muerte celular inducida por p53 en respuesta al estrés oxidativo.

#### **2.4. Glicosilación de proteínas en el envejecimiento (25)**

Otra vía que ha sido implicada en la degeneración celular asociada al envejecimiento es la acumulación de productos altamente glicosilados. Estos productos son formados por una reacción no enzimática entre grupos aldehídos de azúcares reductoras y los grupos aminos de proteínas. En condiciones in vivo, este proceso depende principalmente de los niveles de glucosa presentes en la sangre, lo que explica un aumento en la producción de estas proteínas altamente glicosiladas en la diabetes. Se ha demostrado que el control de la glucosa sanguínea es menos estricta con la edad, lo que puede conducir a una tolerancia a la glucosa, con largos periodos en los que se puede detectar alta concentración de glucosa plasmática, favoreciendo la formación de estos productos.

Se ha descrito glicosilación de muchas proteínas importantes como: hemoglobina, fibrinógeno, lipoproteínas y ferritina. De especial importancia es la glicosilación de proteínas de matriz, las cuales presentan bajo recambio, como el colágeno. La formación de productos del colágeno altamente glicosilado produce un entrecruzamiento que lleva a una alteración de la matriz extracelular y de su interacción con las células. Algunas de las consecuencias de estas alteraciones incluyen el angostamiento de los vasos sanguíneos, retención de otras proteínas plasmáticas como LDL, engrosamiento de las membranas basales, disminución de la elasticidad de los vasos sanguíneos, piel y ligamentos. Por otra parte, estos productos altamente glicosilados se unen a receptores específicos de células del sistema inmune, lo que gatilla la liberación de mediadores proinflamatorios y EROs, aumentando aún más el daño inducido por estos productos.

### **3. Prevención del envejecimiento en humanos**

Desgraciadamente no existe una receta mágica que prevenga el envejecimiento en humanos. Uno puede dilatar ciertos aspectos del envejecimiento, como el de la piel, evitando la exposición excesiva al sol.

La restricción calórica, como analizamos, disminuye la frecuencia de las enfermedades seniles,

pero también la sexualidad.

Se han usado diferentes hormonas, para posponer el envejecimiento. Por ejemplo, las hormonas de crecimiento (hGH) y DHEA que aumentan la masa muscular y fortalece el sistema inmune. Sin embargo, ratas genéticamente modificadas para producir mucha hGH viven menos que los controles. La melatonina, que está involucrada en mantener el ritmo circadiano, tiene un efecto antioxidante. En mujeres se utiliza el estrógeno para reducir los efectos de la menopausia, protegiéndola contra infartos al corazón y osteoporosis. Tiene el inconveniente que induce un aumento de peso y una mayor tendencia a la formación de trombos.

Finalmente, un producto nuevo parece ser el mejor tratamiento para retrasar el envejecimiento. ALT-711 actúa rompiendo catalíticamente los productos (proteínas) altamente glicosilados que se adhieren a las arterias. De este modo ALT-711 disminuye el riesgo de enfermedades cardíacas, reduciendo la presión sanguínea y mejorando la elasticidad arterial.

## **Conclusiones**

El envejecimiento está asociado con dos procesos que se superponen y que finalmente llevan a la muerte del organismo. Estos son la degeneración progresiva de las células y la pérdida de la capacidad regenerativa. Tanto la degeneración como la regeneración de las células, son procesos que ocurren en cada una de las etapas de la vida y permanecen en un perfecto balance, bajo condiciones normales, no patológicas. La 'homeostasis mitótica' permite que las células dañadas sean reemplazadas preservándose así la integridad funcional de tejidos y órganos. Sin embargo, en el envejecimiento este balance se inclina hacia la degeneración. Los mecanismos de degeneración estarían principalmente relacionados a la generación de EROs y a la glicosilación de proteínas; ambos procesos estrechamente relacionados a factores ambientales. Por otra parte, la pérdida de la capacidad de proliferación y regenerativa estaría determinada genéticamente por el acortamiento de los telómeros y de procesos de muerte celular.

Esta visión resalta la importancia y participación tanto de factores exógenos como endógenos en el envejecimiento, por lo que es muy probable que el envejecimiento del organismo no ocurra por un único motivo, sino que por la sumatoria de múltiples factores y procesos, cuyo balance general determina que el individuo envejezca.

Finalmente, las diferencias genéticas y ambientales explicarían las expectativas de vida dispares que presentan entre sí las diferentes especies e incluso los distintos individuos de una misma especie.

## **Citas**

- 1 González Jiménez, E. 2000. Elementos 37:17-20.
- 2 Orr, W. S. y Sohal, R. S. 1994. Science 263: 1128-1130.
- 3 Parkes, T. L. y cols. 1998. Nature Genet. 19: 171-174.
- 4 Larsen, P. L. 1993. Proc. Acad. Sci. USA 90: 8905-8909.
- 5 Vanfleteren, J. R. y De Vreese, A. 1996. J. Exp. Zool. 274: 93-100.
- 6 Ho, Y.S. y cols. 1997 J. Biol. Chem. 272: 16644-16651.

- 7 Melov, S. y cols. 1998. *Nature Genet.* 18: 59-63.
- 8 Shay, J.W. y cols. 2000. *Nature Rev Mol Cell Biol* 1:72-76.
- 9 Bodnar, A.G. y cols. 1998. *Science* 279: 349-352.
- 10 Sedivy, J.M. 2003. *Nature Cell Biology* 5: 495-496.
- 11 Maser, R.S. y De Pinho, R.A. 2002. *Science* 297: 565-569.
- 12 <http://www.lif.esite.net/interim/2002/feb/01dollythesheep.html>.
- 13 Clark, A.J. y cols. 2003. *Nature Cell Biology* 5: 535-538.
- 14 Hayflick, L. y Moorehead, P.S. 1980. *Sci. Amer...* 242:58-66.
- 15 Tucker, M.S. 1996, en: JE. Birren (ed.) *Encyclopedia of Gerontology*, pp. 341-354. London, Academic Press.
- 16 Peinado, M.A. y cols. 2000. *Rev Neurol.* 31:1054-1065.
- 17 Boffoli, D. y cols.1994. *Biochim. Biophys. Acta* 1226: 73-86.
- 18 Turker, M. 2001. *Enciclopedia of Life Sciences*, [www.els.net](http://www.els.net)
- 19 Franceschi, C. 2000. *Ann N Y Acad Sci* 908:244-54.
- 20 Turner, R. 2003. *Nature* 423:125.
- 21 Masoro, E.J. 2003. SAGE KE <http://www.sageke.sciencemag.org/cgi/content/full/sageke;2003/8/re2>.
- 22 Anderson, R.M. y cols. 2003. *Nature* 423:181-185.
- 23 Hekimi, S. y Guarente, L. 2003. *Science* 299:1351-1354.
- 24 Sharpless, N.E. y De Pinho, R.A. 2002. *Cell* 110: 9-12.
- 25 Knapowski, J. y cols. 2002. *J Physiol Pharmacol* 53:135-146.