

Actas de Reuniones Clínicas

Medwave. Año IX, No. 12, Diciembre 2009. Open Access, Creative Commons.

Mecanismos del envejecimiento

Autor: Felipe Salech⁽¹⁾

Filiación: ⁽¹⁾Instituto de Ciencias Biomédicas Universidad de Chile, Santiago, Chile

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2009.12.4307>

Ficha del Artículo

Citación: Salech F. Mecanismos del envejecimiento. *Medwave* 2009 Dic;9(12) doi: 10.5867/medwave.2009.12.4307

Fecha de publicación: 1/12/2009

Resumen

Este texto completo es la transcripción editada y revisada de una conferencia dictada en el marco de las reuniones clínicas del Servicio de Pediatría del Complejo de Salud San Borja-Arriarán. La publicación de estas actas científicas ha sido posible gracias a una colaboración editorial entre Medwave y el Servicio de Pediatría. El jefe de Servicio es el Dr. Francisco Barrera y el coordinador de las Reuniones Clínicas es el Dr. Luis Delpiano.

Introducción

Esta presentación se dividió en dos partes. En la primera se habló sobre el proceso biológico de envejecer y se analizaron conceptos evolutivos relacionados con genes y envejecimiento. En esta segunda parte se describirá lo que se conoce actualmente sobre los mecanismos del envejecimiento.

En la muerte celular están involucrados los siguientes mecanismos, que se analizarán con detalle a continuación:

- Daño subcelular.
- Alteraciones celulares propiamente tales: muerte celular y senescencia.
- Alteraciones en las interacciones entre las células o entre las células y la matriz extracelular.
- Alteraciones en las interacciones entre el individuo y el medio ambiente.

Daño subcelular

Las teorías más antiguas sobre el envejecimiento plantean que este proceso se asocia a una acumulación progresiva de daño en todas las macromoléculas (DNA, RNA, proteínas, carbohidratos), que sufren aumento de las mutaciones y acumulación de daños causados por productos glicosilados; de hecho, se ha demostrado que la cantidad de proteínas que contienen errores y la cantidad de moléculas y genes con daño por radicales libres aumenta progresivamente con la edad. Sin embargo, los estudios al respecto son estudios de asociación realizados en individuos envejecidos, no son estudios de causalidad, lo que significa que no necesariamente se puede deducir que el fenotipo de envejecimiento es causado por el daño. Trifunovic y sus colaboradores publicaron un estudio muy interesante realizado en un ratón de laboratorio portador de una DNA polimerasa mitocondrial incapaz de reparar el

ADN; la introducción de este defecto debería producir acumulación progresiva de mutaciones en los genes y esto se comprobó claramente en el ratón homocigoto, que presentaba una sobrevivencia reducida y evidencias de envejecimiento prematuro. Este estudio fue la primera evidencia de que la acumulación progresiva de mutaciones puede generar un fenotipo de envejecimiento (1).

No todo el DNA mitocondrial tiene la misma probabilidad de ser dañado por una noxa; las zonas más propensas al daño son las que tienen que ver con las enzimas relacionadas con el ciclo de Krebs y la producción de ATP, donde produce un gran escape de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno. Posteriormente se demostró que lo que genera las mutaciones es el aumento de las especies reactivas producidas por la mitocondria.

Alteraciones de la célula: senescencia y muerte celular

Parece lógico pensar que la muerte celular acompaña al envejecimiento; de hecho, estudios efectuados en corazones de rata y humanos han mostrado que el número de miocitos disminuye progresivamente con la edad. La maquinaria que determina o regula la muerte celular, en este caso la apoptosis, cambia con el envejecimiento hacia un fenotipo proapoptótico. Nuestro grupo de trabajo hizo un estudio en linfocitos de sujetos sanos de distintas edades que se sometieron a un estrés de muerte y se encontró que la dosis letal para los linfocitos no variaba con la edad, es decir, los linfocitos son igualmente susceptibles a morir independientemente de la edad del sujeto. Esta observación ya se había hecho en otros tejidos, pero lo que no se había descrito es que los linfocitos de los sujetos jóvenes mueren en igual proporción por apoptosis y por necrosis, mientras que los linfocitos de los sujetos mayores de 65 años mueren principalmente por apoptosis. Como ya se mencionó al

comentar el estudio anterior, se sabe que la maquinaria proapoptótica aumenta su expresión con la edad; pero en este momento se está demostrando que la maquinaria que regula la necrosis se expresa más en los jóvenes y se va subexpresando a medida que el sujeto envejece, lo que genera no sólo un fenotipo proapoptótico, sino un fenotipo antinecrótico. La necrosis es un fenómeno extremadamente relevante porque la primera causa de mortalidad en Chile son las enfermedades cardiovasculares, principalmente el infarto al miocardio y luego los accidentes cerebrovasculares, que son enfermedades necróticas más que apoptóticas.

La senescencia celular es otro mecanismo que se asocia al envejecimiento. Cuando las células en cultivo se subsiembran en placas se observa que, a medida que pasan las rondas, el potencial reproductivo de las células disminuye y esto pasa con la mayoría de las líneas celulares; sin embargo, si se modifica la expresión de algunas moléculas ciclinas que regulan el ciclo celular se puede detener este proceso de senescencia celular. Este concepto de senescencia, que se refiere a que a medida que va pasando el tiempo las células van cayendo en un estado en que dejan de replicarse, es la base de la teoría del envejecimiento causado por el acortamiento de los telómeros. Se sabe que los extremos de los cromosomas son difíciles de replicar porque la DNA polimerasa necesita colocarse sobre un extremo de DNA para poder empezar a generar la nueva molécula, de manera que siempre va quedando un trozo que no se replica, lo que implica que los cromosomas se van acortando a medida que la célula se va replicando. La telomerasa es capaz de volver a extender este extremo de los cromosomas, pero esta enzima se expresa deficientemente en la mayoría de los tejidos, de tal manera que cada vez que la célula se replica los telómeros se van acortando, lo que actuaría como un reloj biológico que indicaría en algún momento la entrada en senescencia celular. Las vías asociadas a este proceso son la P53 y la vía retinoblastoma, que de alguna manera detectan el acortamiento de los telómeros y conducen a la célula a este estado de senescencia en que no se sigue reproduciendo o, en el caso de la vía P53, a la apoptosis (2).

Las células senescentes son reconocidas por el sistema macrofágico y son removidas de los tejidos; aquellas células que no entran en senescencia se quedan en el mismo tejido y terminan generando daño porque en algún momento se destruyen y exponen antígenos que habitualmente están ocultos para el organismo, lo que explicaría en parte por qué las enfermedades autoinmunes aumentan durante el envejecimiento (3).

El mecanismo de los telómeros estuvo de moda a fines de los años 90, especialmente después de que se publicó un estudio efectuado en ratones que tenían una mutación en el gen MIX que se asociaba a alta tasa de generación espontánea de linfomas. Los autores inhibieron la telomerasa para obligar a las células a acortar sus telómeros rápidamente y caer en senescencia, con lo que la célula y en este caso, el organismo completo dejó de producir tumores y aumentó rápidamente su sobrevivencia; el

problema es que esto se acompañó de un fenotipo de envejecimiento importante: este ratón no generaba tumores, pero envejecía rápidamente (4).

Un poco antes Tyner publicó un estudio similar con base en cambios en P53, que es una de las maquinarias de reproducción celular más importante. Los autores generaron un ratón que producía mucho P53 con el objetivo de lograr un animal que no desarrollara tumores, pero esto se asoció a una disminución de la sobrevivencia y a un fenotipo de envejecimiento prematuro con caída del cabello y osteoporosis, entre otros elementos. Esto generó gran impacto en la prensa a principios de los años 2000 y llevó a plantear el concepto de que el envejecimiento podría ser el precio a pagar para no morir de tumores; cáncer y envejecimiento podrían ser las dos caras de la misma moneda: o el individuo envejece o desarrolla cáncer (5).

Sin embargo, a medida que se ha ido procesando la información los resultados no parecen ser tan concluyentes y hoy se plantea que existen mecanismos convergentes y divergentes en relación a cáncer y envejecimiento. Los mecanismos convergentes del envejecimiento son aquellos que limitan la mutagénesis y el daño en el DNA, lo que reduce la probabilidad de aparición de tumores, a diferencia de mecanismos como el acortamiento de los telómeros o la vía de las ciclinas, que son vías divergentes y dan esa falsa sensación de que el individuo desarrolla cáncer o envejece (6).

Interacción entre células y entre célula y matriz

En los últimos años se ha estudiado mucho el papel de las *stem cells* en la biología del envejecimiento. Las *stem cells* son células totipotenciales, que tienen la capacidad de diferenciarse en cualquier tejido; en una primera ronda de diferenciación se generan las células progenitoras, destinadas a producir los distintos tipos de células específicas de un tejido y después se generan los efectores, con diferentes tipos de células. Las *stem cells* pueden envejecer como células por cualquiera de los mecanismos descritos: acumulación de daño o alteración de genes que determinan la ronda de los ciclos celulares, pero además pueden envejecer por efecto de señales del medio externo que las rodea. En un estudio en el que se expuso una superficie muscular importante de ratón joven a la superficie muscular de un ratón envejecido, de tal manera de que el contenido del medio extracelular del ratón envejecido pudiera pasar al del joven y viceversa, los autores observaron que el músculo de ratón viejo expuesto al de ratón joven presentaba disminución de la cantidad de tejido fibrótico y aumento de la replicación de la fibra muscular, lo que sugiere que es posible estimular la replicación de las *stem cells* si se las expone a un medio ambiente juvenil (7).

Las *stem cells* son relevantes cuando el tejido depende de ellas para replicarse, como ocurre con los tejidos que tienen alta tasa de replicación celular, por ejemplo el tejido sanguíneo y el tejido epitelial del intestino, a

diferencia de otros tejidos que tienen menor tasa de replicación celular, como los de corazón y cerebro. Sin embargo este paradigma está cambiando debido a los avances en el conocimiento de la neurogénesis en el individuo adulto y a los modernos estudios de *stem cells* cardíacas (8).

Lo anterior se refiere a la interacción célula a célula y con el medio inmediato, pero también existen algunas vías endocrinas que son capaces de regular el envejecimiento en el organismo completo. En el curso de un estudio de levaduras, un biólogo observó que cuando las levaduras eran expuestas a un medio no favorable, con escasez de nutrientes, entraban en un estado de crecimiento lento, menor glicólisis y menor velocidad de reproducción, mientras que a medida que se cambiaba el medio a uno más favorable las levaduras rápidamente entraban a su estado reproductivo y pasaban a la etapa de madurez. Investigando el mecanismo de este fenómeno se descubrió que la vía que regula este proceso es la de la GF1 y la insulina. Esta vía está ampliamente conservada desde los gusanos hasta los mamíferos y tiene que ver con que el uso de la energía del organismo exige un balance entre la mantención de los mecanismos de reparación celular y la generación de especies reactivas de oxígeno, de tal manera que todas las vías que regulan la tasa metabólica del organismo van a tener una repercusión importante en el proceso del envejecimiento.

Interacción entre células y medio ambiente

En un trabajo muy interesante efectuado en ratas en laboratorio expuestas a un medio ambiente enriquecido, se observó un aumento de la tasa de reproducción de las *stem cells* neuronales. En este estudio sólo se modificó el ambiente, no se modificó la genética ni la tasa metabólica. Estudios realizados en modelos animales de Alzheimer demuestran que la tasa de acumulación de amiloide disminuye significativamente en ratas que viven en un medio ambiente enriquecido y que existe una relación entre dosis y respuesta, lo que significa que mientras más tiempo vive la rata en el medio enriquecido, mejor es el cambio en el fenotipo.

En resumen, existen muchas teorías del envejecimiento que antiguamente se consideraban cada una de manera independiente; sin embargo, actualmente se maneja el concepto de que todas estas vías convergen y que más que sobre *teorías del envejecimiento* se debe hablar de *mecanismos de envejecimiento*, que están interrelacionados. Un ejemplo de integración es el gen *Klotho*, que como ya se mencionó, se asocia a un fenotipo de ratón que envejece o vive más según como actúe el gen en ese ratón; actualmente se ha determinado que *Klotho* es capaz de interactuar con la vía del IGF-1 y de modular la reproducción de las *stem cells*, en este caso en piel. Por lo tanto está claro que los mecanismos interactúan entre sí y probablemente en los organismos vivos se establece una *red de interacciones biológicas*, más que un fenómeno único.

Por otra parte, el estudio del envejecimiento es muy complejo y no necesariamente los conocimientos obtenidos en los estudios en ratones y en modelos celulares se pueden extrapolar al ser humano. Los modelos *in vivo* que más se utilizan son *C. Elegans*, *Drosophila* o roedores; los modelos *in vitro* que se basan en líneas celulares humanas podrían ser los más apropiados para entender el envejecimiento humano. Sin embargo hay que considerar que el tiempo transcurre para el modelo en estudio, pero también para el observador, el observador envejece a medida que estudia el fenómeno del envejecimiento, lo que dificulta mucho la interpretación de los resultados.

Resumen

- El proceso del envejecimiento es muy reciente, en términos biológicos.
- El envejecimiento está determinado por factores inherentes al sujeto que envejece y a su entorno.
- Los mecanismos parecen estar vinculados formando una red; no parece haber mecanismos independientes que expliquen por sí solos el proceso del envejecimiento.
- El estudio del fenómeno es extremadamente complejo y los estudios de causalidad son escasos en esta área de la ciencia.
- El estudio del envejecimiento es de gran relevancia biomédica y sin duda va a constituir uno de los desafíos más importantes de la Medicina del futuro.

Referencias

1. Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, Spelbrink JN, Rovio AT, Bruder CE, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature*. 2004 May 27;429(6990):417-23. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Qin H, Yu T, Qing T, Liu Y, Zhao Y, Cai J, et al. Regulation of apoptosis and differentiation by p53 in human embryonic stem cells. *J Biol Chem*. 2007 Feb 23;282(8):5842-52. Epub 2006 Dec 19. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Serrano M. Cancer Regression by Senescence. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1996-7. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Feldser DM, Greider CW. Short telomeres limit tumor progression in vivo by inducing senescence. *Cancer Cell*. 2007 May;11(5):461-9. Epub 2007 Apr 12. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
5. Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, Jones S, Ghebranious N, Igelmann H, et al. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature*. 2002 Jan 3;415(6867):45-53. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Serrano M, Blasco MA. Cancer and ageing: convergent and divergent mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Sep;8(9):715-22. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Sep;8(9):703-13. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

8. Rando TA. Stem cells, ageing and the quest for immortality. Nature. 2006 Jun 29;441(7097):1080-6. ↑
| [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.