

Envejecimiento, proceso biológico y oportunidad de intervención preventiva o terapéutica

Rafael Jara L.

Sección de Geriatria, HCUCh.

SUMMARY *Ageing is a complex biological process that has been explained through different theories. Each one of these theories has produced a great body of knowledge and nowadays it seems possible find means of intervention the ageing process and develop therapeutical strategies from them. In this paper these theories are revised and some intervention means are mentioned.*

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso altamente complejo y diferentes teorías han intentado explicarlo. Todas ellas lo han hecho sólo parcialmente y por ello, son objeto de activa controversia. Además ellas están basadas en procesos biomoleculares cuyo estudio ha requerido un desarrollo conceptual y tecnológico muy reciente. A esto debemos agregar el largo recorrido que deben seguir los conocimientos obtenidos en el ámbito de las ciencias básicas para convertirse en conocimientos aplicados en la resolución de problemas propios de la vida normal o de las enfermedades que afectan a las personas. Sin embargo, estos conocimientos ya comienzan a hacerse más accesibles para emplearlos en fines prácticos. Así, estas teorías pueden permitir la comprensión de cambios observables en el proceso del envejecimiento normal así como también podrían dar cuenta de las enfermedades propias del envejecimiento⁽¹⁾. A continuación se describen brevemente los principales procesos biológicos estudiados como parte del envejecimiento⁽²⁾.

ACORTAMIENTO DE LOS TELÓMEROS

Los telómeros son segmentos de ADN situados a los extremos de los cromosomas en los que se repite la matriz TTAGGG. En cada una de las sucesivas divisiones celulares se produce una pérdida de ADN telomérico debido a que la enzima DNA polimerasa, encargada de la replicación del ADN, no logra unirse a los extremos del cromosoma⁽³⁾. Entonces, si consideramos que los telómeros poseen un número determinado de bases nitrogenadas, se llegará a un momento en que estas bases se acaben y las sucesivas divisiones celulares tendrían que detenerse inevitablemente, con la consiguiente muerte del tejido que integran. Pero esto no es definitivo. En las células germinales, en algunas células transformadas y en algunas células somáticas de los humanos, los telómeros son replicados por la enzima telomerasa.

Entre las funciones de los telómeros se encuentra la prevención de la inestabilidad cromosómica, de su fragmentación, de su reordenamiento, anclando los cromosomas a la matriz nuclear.

En los fibroblastos humanos se pierden aproximadamente 50 pares de bases nitrogenadas del ADN telomérico en cada división. Si consideramos que los telómeros poseen entre 2000 a 5000 pares de bases, puede estimarse que las células podrían dividirse unas 100 veces en un individuo hasta agotarse. Entonces, la longitud de los telómeros es inversa a la edad del organismo al que pertenecen.

La mayoría de las células humanas carecen de telomerasas. Los telómeros acortados son menos capaces de brindar protección a los cromosomas a través de las proteínas teloméricas que se unen a los extremos del ADN. Entonces se ponen en función mecanismos que reconocen los extremos del ADN como ADN dañado y de ese modo interfieren con la replicación, la diferenciación y la función celular⁽⁴⁾.

En el cáncer, las células poseen telómeros cortos, pero disponen de telomerasa en el 85% de los casos y en el 15% restante, poseen otros mecanismos para alargar los telómeros⁽⁵⁾. Cuando la actividad de los telómeros es bloqueada, las células tumorales sufren una detención de su proliferación.

Encontrar mecanismos que permitan bloquear estos mecanismos podría abrir una alternativa terapéutica en la que las células limiten su proliferación. Por otra parte, ya se han descubierto los genes a cargo de la producción de telomerasa en las células somáticas humanas. Su activación permitiría aumentar el número de replications manteniendo la vitalidad de un tejido, pero experimentalmente, en animales transgénicos, la activación de la telomerasa ha permitido observar un aumento del riesgo de que se produzcan las proliferaciones de células fuera de control generando cáncer⁽³⁾.

DINÁMICA CELULAR

Los cambios en la replicación, diferenciación y remoción de células junto al efecto de las enfermedades e influencias ambientales son los responsables del mal funcionamiento de los tejidos en la vejez.

REPLICACIÓN

Desde 1961, se sabe que las células tienen un potencial de replicación limitado. Células aisladas en cultivos pueden replicarse aproximadamente cincuenta a cien veces y luego, su potencial de replicación disminuye. En un tejido determinado esto no ocurre de un modo uniforme, sino que algunas células del mismo tejido pueden replicarse y otras no⁽⁶⁾. Con la edad aumenta el número de células con bajo o nulo potencial de replicación y se reduce el número de células con alto potencial de replicación. Los factores que limitan la replicación se encuentran presentes en el citoplasma de las células y se han llamado proteínas de senescencia celular. Estos sistemas podrían tener importancia en la defensa de enfermedades asociadas a la replicación: las neoplasias.

La replicación está limitada por la ausencia de telomerasas, éstas se pierden a medida que las células se diferencian. Existen algunas células que en condiciones de replicación aumentada, inducen la producción de telomerasas: entre ellas tenemos células de la piel, cabello, sangre e intestinos. El estrés oxidativo acorta los telómeros e impide la replicación. Entonces, la actividad de las telomerasas puede ser modulada y existen intentos de determinar sustancias que pudieren ser empleadas con fines terapéuticos^(2,3).

DIFERENCIACIÓN

Es un proceso a través del cual las células adquieren una función determinada y pierden su capacidad para diferenciarse en otros tipos de células. Al envejecer, la capacidad de diferenciarse en algunas células parece comprometida, por ejemplo, los miocitos satélites del músculo de algunos ratones no se diferencian en nuevas células musculares, sino en un tipo de células semejantes a los adipocitos⁽⁷⁾ y los preadipocitos disminuyen su capacidad de diferenciarse en adipocitos maduros en animales y humanos mayores en comparación con otros más jóvenes. Esto puede influir en la cantidad de depósitos de grasa, en el tamaño de los adipocitos, el adelgazamiento visible

en personas de edad muy avanzada, y en el efecto metabólico realizado por el tejido adiposo^(7,8).

En otros tejidos también ocurre un aumento de células precursoras en relación a la población total de células maduras. Esto impide una adecuada reparación de los tejidos dañados, con la subsecuente disfunción de los tejidos y el riesgo de carcinogénesis.

En el caso de los preadipocitos existe una expresión reducida de los factores de transcripción que coordinan la diferenciación y que también regulan la función metabólica del adipocito. Entre ellas tenemos a la proteína de unión estimuladora de CCAAT α (C/EBP α), y al receptor activado de proliferación de peroxisoma gama (PPAR gama), el que es el objetivo de la rosiglitazona y otros anti-diabéticos. Cuando se logra inducir la expresión de C/EBP α en preadipocitos cultivados, provenientes de ratas ancianas, se reestablece su capacidad de desarrollarse como adipocitos maduros, logrando cumplir con las funciones metabólicas de una célula adulta. Éste es un ejemplo de cómo podría mejorar la maduración de una célula induciendo la expresión de factores de transcripción tejido-específicos. Es el caso de PPAR gama, que aumentando su actividad con rosiglitazona, puede mejorar el control de la diabetes⁽⁹⁾.

APOPTOSIS

La apoptosis es un proceso a través del cual las células son eliminadas sin procesos inflamatorios asociados. Sería producido por la activación de diversos genes y por los cambios morfológicos producidos por ellos. El programa apoptótico se inicia ante estímulos externos tales como aumento de temperatura y la ausencia de factores hormonales y paracrinos, y de estímulos internos tales como el daño al ADN.

Las células con bajo potencial de replicación tienen menor capacidad de iniciar el programa de apoptosis. Por ejemplo, los fibroblastos de la piel que están en una etapa avanzada de sus procesos replicatorios, tienen tendencia a mantenerse en

cultivo durante un período prolongado sin iniciar apoptosis⁽²⁾.

La reducción en la capacidad de replicación, diferenciación y apoptosis, provoca un grupo de células que no se replican, ni se diferencian adecuadamente y que tampoco son eliminadas por la vía de la apoptosis. Un ejemplo es el caso del tejido adiposo. Cuando ocurren estos cambios, los adipocitos reducen su tamaño, almacenan lípidos en menor cantidad y favorecen la aparición de dislipidemia.

RESTRICCIÓN CALÓRICA

La restricción calórica es una clara muestra de que el envejecimiento es un proceso regulable. En diversos modelos animales logra prolongar la expectativa de vida. En diferentes especies, incluyendo a los humanos, logra retrasar el inicio o la progresión de las enfermedades. No está claro el mecanismo a través del cual logra prolongar esta expectativa de vida, pero se ha observado que se reduce la acumulación de ADN, proteínas y lípidos dañados por oxidación⁽¹⁰⁾. Una vez conocidos los mecanismos que permiten este efecto, podrían desarrollarse medicamentos que imiten la restricción calórica sin necesidad de dietas hipocalóricas severas efectivas. Un ejemplo es lo observado con la 2-deoxiglucosa, la que limita la utilización de glucosa, enlentece el metabolismo en animales de experimentación, reduce su temperatura y disminuye sus niveles de glucosa.

SEÑALES METABÓLICAS

Se conoce el efecto de genes aislados en la prolongación o la reducción de la expectativa de vida en organismos de diferente complejidad tales como levaduras, nemátodos y ratas. Estos genes participan en un proceso de silenciamiento de cadenas de ADN en los que un segmento importante de las cadenas de ADN detiene su replicación, prolongando el ciclo vital. Esto puede ocurrir sin que se reduzca la tasa metabólica⁽¹¹⁻¹³⁾.

FUNCIÓN DE MEMBRANAS

El aumento del colesterol y de lípidos saturados sobre los insaturados reduce la fluidez de las membranas celulares al envejecer. Esto afecta la transmisión de señales mediadas por receptores de las membranas, reduciendo la sensibilidad de diferentes células a hormonas o medicamentos⁽¹²⁾. Esta menor fluidez se asocia a mayor fragilidad de la célula ante cambios osmóticos. Esta situación podría revertirse con preparaciones nutricionales ricas en ácidos grasos insaturados.

OTROS MECANISMOS BIOQUÍMICOS DEL ENVEJECIMIENTO

En el envejecimiento, ocurren una serie de cambios relacionados a la regulación genética y que afectan procesos tan relevantes como: función de receptores, señalización en vías metabólicas, proteínas estructurales, formación de lípidos e hidratos de carbono, etc.

Esto lleva a la modificación de niveles de proteínas, o de sus actividades, o cambios de isoformas. Por ejemplo, la proteína de *shock* de calor 73 (HS 73), la cual se dedica a eliminar proteínas defectuosas, disminuye al envejecer, aumentando así la presencia de proteínas malfuncionantes. Por otra parte, a pesar de que se observan mutaciones somáticas, no hay evidencia de cambios en la cadena aminoacídica de las proteínas, es decir, mantiene su estructura primaria⁽¹³⁾.

STRESS OXIDATIVO Y TASA METABÓLICA

El metabolismo oxidativo, producto de la respiración celular en la mitocondria, produce radicales libres altamente reactivos, dañando componentes celulares y activando señales metabólicas que modifican el metabolismo normal. Ellos producen daño a las estructuras celulares y además forman moléculas que pueden actuar sobre las vías metabólicas alterando su función⁽⁷⁾. Pueden dañar proteínas (estructurales y enzimas), lípidos u ADN. Este daño varía en diversos tejidos y en diferentes especies. Habitualmente estos oxidantes son eliminados por diversos sistemas de barrido, los cuales reducen su función a medida que el individuo

envejece. Cuando las mitocondrias poseen ADN dañado, éstas producen una mayor cantidad de radicales libres, los que a su vez provocan mayor deterioro del ADN mitocondrial, formando así un círculo vicioso. Los radicales libres pueden ser producidos por múltiples causas: quimioterapia, aumento de temperatura, luz ultravioleta, citoquinas, factores de crecimiento, etc. Los oxidantes pueden interactuar con vías metabólicas como la vía glicolítica y el ciclo del ácido tricarboxílico. Así los oxidantes pueden modificar la tasa metabólica y la tasa metabólica puede modificar la producción de radicales libres. La actividad de los oxidantes se asocia con una menor esperanza de vida. En cultivos de tejidos, cuando se aumenta la presión parcial de oxígeno, el ciclo vital se acorta y cuando se reduce el oxígeno disponible, éste se prolonga.

Por otra parte, las personas que son portadoras de ApoE2, presentan con mayor frecuencia una sobrevida de 100 años o más, comparados con los ApoE4 quienes presentan una sobrevida menor y una mayor producción de oxidantes. Sin embargo, el uso de antioxidantes no ha logrado prolongar el ciclo vital⁽¹⁴⁾.

GLICACIÓN

La reacción que resulta de la reducción de azúcares con los aminoácidos que forman la hemoglobina glicosilada produce una unión cruzada con otras proteínas extracelulares de bajo recambio, tales como el colágeno y las proteínas del cristalino, lo cual genera envejecimiento de los tejidos. La oxidación inducida por radicales libres también produce unión cruzada con otras proteínas generando productos de glicación avanzada (PGA). Estos productos afectan al tejido conectivo reduciendo su elasticidad, cambiando su fuerza tensil y su permeabilidad, acelerando el envejecimiento de tejidos conectivos, membranas basales y lentes (cristalino).

Actualmente se han ensayado productos que podrían detener la unión cruzada de proteínas extracelulares como la pimagedina y otros que podrían revertir estos cambios estructurales. Entonces se podría mejorar la hidratación de tejidos (piel y otros),

tratar la arteriosclerosis y las complicaciones de la diabetes⁽¹⁵⁾.

RESPUESTA CELULAR AL ESTRÉS

La respuesta celular al estrés es realizada por un conjunto de mecanismos bioquímicos que se activan ante la presencia de una noxa, como el calor, oxidantes, toxinas, diversos daños al ADN o proteínas, etc.

Entre estos mecanismos tenemos: *shock* de calor, enzimas como la proteinkinasa mitógeno activada p38, kinasas extracelulares, factor nuclear kB, p53, y otros. Estas enzimas pueden inhibir o aumentar la replicación, diferenciación, promueven o inician la apoptosis, aumentan el metabolismo, y liberación de mediadores como TNF- α e interleukina 6⁽¹⁴⁾.

Cuando se acortan los telómeros, el ADN puede quedar expuesto, iniciando así una respuesta de estrés. Los daños por glicación y radicales libres también pueden desencadenar respuestas similares. Estos procesos están aumentados en la vejez y la presencia de noxas puede estimular su presentación y acelerar el envejecimiento global.

CONTROL HORMONAL

La extensión del ciclo vital puede modificarse mediante el control hormonal. Existen ejemplos en diversas especies. Un ejemplo es el gen Matusalén de la mosca de la fruta, éste otorgaría resistencia al calor y a tóxicos como el paraquat⁽¹⁶⁾. Otro ejemplo lo podemos ver cuando la rata Ames *dwarf* presenta una mutación que bloquea el gen PROP1, el que codifica una proteína requerida para la producción de hormonas en la pituitaria, y puede prolongar su ciclo vital⁽¹⁷⁾. Estas ratas además tienen niveles reducidos de hormona de crecimiento, prolactina y hormona tiroestimulante. Así, se podría modificar el ciclo vital manipulando la actividad hormonal.

CLONACIÓN

Ya es habitual conocer de la clonación de corderos, ovejas y ratones. En este proceso se combinan el ADN de células adultas con oocitos enucleados.

En este proceso el reloj genético se vuelve a resetear, permitiendo el desarrollo de un nuevo individuo que alcanza la adultez. Aunque el ADN empleado en la clonación sea de edad avanzada, puede producir un individuo adulto normal, con telómeros más largos que los del individuo original⁽¹⁸⁾. Esto significa que en los oocitos enucleados existen factores que permiten reajustar el reloj biológico y que eventualmente estos factores podrían emplearse en células normales senescentes y rejuvenecerlas, sin necesidad de recurrir a una recombinación durante la meiosis (que es otra forma de modificar el reloj presente en los cromosomas).

EJERCICIO

Dentro de las estrategias de prevención y manejo de problemas de salud en los adultos mayores, quizás la más exitosa sea el ejercicio. El ejercicio beneficia a todos los sistemas del organismo⁽¹⁹⁾. Sin embargo, son menos conocidos los efectos que produce en el sistema nervioso. Ellos van desde un mejor rendimiento en pruebas neuropsicológicas, menor incidencia de deterioro cognitivo y cuadros depresivos, mejor rendimiento en pruebas cognitivas en animales de experimentación como aprendizaje y memoria, y efectos intrínsecos en el sistema nervioso central. Entre ellos tenemos el aumento de la actividad en el hipocampo, la activación de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), estimulación de la plasticidad neuronal, cambios electroencefalográficos que revelan mayor actividad cerebral en diferentes áreas de la corteza cerebral, mayor desarrollo de áreas corticales objetivado por resonancia nuclear magnética, y otros^(20,21).

CONCLUSIÓN

El envejecimiento es un proceso complejo, cuya comprensión está siendo sustentada por estudios en procesos muy diversos que se observan en aspectos genéticos, metabólicos, hormonales y aún funcionales (como lo son los relacionados con el ejercicio y la cognición). En diversos casos ya es posible atisbar la aplicación práctica de algunos de ellos en diversos problemas de la salud.

Tabla 1. Procesos biológicos que participan en el envejecimiento y sus potenciales modificaciones

PROCESO	POSIBLE MODIFICACIÓN
Acortamiento de los telómeros	Bloqueo de actividad telomérica en células Tumorales. Activación de telomerasa en células humanas para mantener la vitalidad de diferentes tejidos.
Replicación celular	Proteínas de senescencia celular: podrían limitar la replicación de células indeseables. Por ejemplo, células tumorales. Se podrían activar telomerasas para mantener tejidos vitales.
Diferenciación celular	Aumentar la expresión de factores de transcripción para obtener tejidos maduros plenamente funcionantes.
Apoptosis	Conocer los mecanismos que regulan la apoptosis permitiría mejorar la conservación de tejidos útiles.
Restricción calórica	Reducir los efectos del daño oxidativo en ADN, proteínas y lípidos, al reducir el aporte calórico. Desarrollar sistemas que reproduzcan el efecto de la restricción calórica sin que ésta deba ser llevada a cabo efectivamente.
Señales metabólicas	Se pueden conocer señales metabólicas aisladas que modulen los procesos del envejecimiento, consiguiendo efectos de modulación en ellos.
Función de membranas	Mantener la fluidez de las membranas celulares y contribuir a la transmisión de señales de sus sistemas de receptores, aportando mayor cantidad de ácidos grasos insaturados.
Otros mecanismos bioquímicos participantes en el envejecimiento	Conocer y manipular cambios en la regulación genética que permitan modular las isoformas más eficientes que participan en procesos enzimáticos.
Stress oxidativo y tasa metabólica	Conocer los mecanismos de stress oxidativo para evitar la producción de radicales libres, y administrar alimentos que permitan mejorar la eliminación de ellos.
Glicación	Descubrir y utilizar productos que eviten la glicación y mejoren la función de las proteínas afectadas.
Respuesta celular al stress	Modular la actividad de las enzimas asociadas, permitiría intervenir diferentes procesos del envejecimiento.
Control hormonal	Modular la producción de hormonas puede modificar la longitud del ciclo vital.
Clonación	Determinar los factores que permiten reajustar el reloj biológico, presentes en las estructuras extranucleares de la célula, y emplearlas en células envejecidas.
Ejercicio	Permite mejorar la función de prácticamente todos los sistemas. En el sistema nervioso central participa en cambios neuronales que mejoran la cognición y la producción de factores de crecimiento neural.

REFERENCIAS

1. Hayflick L. The future of ageing. *Nature* 2000;408:267-9.
2. Kirkland JL. The biology of senescence: potential of prevention of disease. *Clin Geriatric Med* 2002;18:383-405.
3. Mu J, Wei L. Telomere and telomerase in oncology. *Cell Research* 2002;12:1-7.
4. Blackburn E. Telomere states and cell fates. *Nature* 2000;408:53-6.
5. Kim N, Piatyszek M, Prowse K, Harley CB, West MD, Ho PL *et al.* Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266:2011-5.
6. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999;286:548-52.
7. Kirkland JL, Dobson DE. Preadipocyte function and aging: links between age-related changes in cell dynamics and altered fat cell function. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:959-67.
8. Kirkland JL, Hollenberg CH, Gillon WS. Age, anatomic site, and the replication and differentiation of adipocyte precursors. *Am J Physiol* 1990;258:C206-10.
9. Karagiannides I, Tchkonina T, Dobson DE, Steppan CM, Cummins P, Chan G, *et al.* Altered expression of C/EBP family members results in decreased adipogenesis with aging. *Am J Physiol* 2001;280:R1772-80.
10. Roth GS, Lane MA, Ingram DK. Caloric restriction mimetics: the next phase. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1057:365-71.
11. Guarente L, Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model systems. *Nature* 2000;408:255-62.
12. Winocour PD, Bryszewska M, Watala C, Rand M, Epanand RM, Kinlough-Rathbone RL *et al.* Reduced membrane fluidity in platelets from diabetic patients. *Diabetes* 1990;9:241-4.
13. De Pinho R. The age of cancer. *Nature* 2000;408:248-54.
14. Finkel T, Holbrook N. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000;408:239-47.
15. Lee A, Cerami A. Role of glycation in aging. *Ann N Y Acad Sci* 1992;663:63-70.
16. Lin Y, Seroude L, Benzer S. Extended life-span and stress resistance in the drosophila mutant, methusela. *Science* 1998;282:943-6.
17. Brown-Borg HM, Borg KE, Meliska CJ, Bartke A. Dwarf mice and the aging process. *Nature* 1996;384:33.
18. Lanza RP, Cibelli JB, Blackwell C, Cristofalo VJ, Francis MK, Baerlocher GM *et al.* Extension of cell life span and telomere length in animals cloned from senescent somatic cells. *Science* 2000;288:665-9.
19. Fiatarone Singh MA. 90 Exercise to prevent and treat functional disability. *Clin Geriatr Med* 2002;18:431-62.
20. Hillman CH, Erickson KI. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain cognition. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:58-65.
21. Vaynman S, Gomez-Pinilla F. Revenge of the "sit": how lifestyle impacts neuronal and cognitive health through molecular systems that interface energy metabolism with neuronal plasticity. *J Neurosci Res* 2006;84:699-715.

CORRESPONDENCIA

Dr. Rafael Jara López
Sección de Geriatria, Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8546
Fax: 735 5826
E-mail: rafaeljaral@gmail.com

