

Radiobiología

Revista electrónica

ISSN 1579-3087

<http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm>

[http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/numeros/RB6\(2006\)131-135.pdf](http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/numeros/RB6(2006)131-135.pdf)

Radiobiología 6 (2006) 131 - 135

Biología del proceso de envejecimiento celular

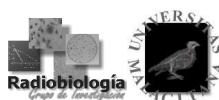
S. Mercado Sáenz y M.J. Ruiz Gómez

Dpto. de Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga

Teatinos s/n. 29071 Málaga (España)



Edita: Grupo de Investigación de Radiobiología.
Dpto. Radiología y Medicina Física. Universidad
de Málaga (España)



Edita: Grupo de Investigación de Radiobiología
Dpto. Radiología y Medicina Física
Universidad de Málaga (España)

Radiobiología 6 (2006) 131-135

Radiobiología

Revista electrónica

<http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm>

Biología del proceso de envejecimiento celular

S. Mercado Sáenz ¹ y M.J. Ruiz Gómez ²

Dpto. de Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga
Teatinos s/n. 29071 Málaga (España)
Tlf.: +34952131578; E-mails: ¹ smercad@ivys.es; ² mjrg@uma.es

Resumen

El proceso de senescencia celular está regulado genéticamente aunque se puede modificar mediante algunos factores ambientales. El envejecimiento celular se puede modular mediante la regulación de la reparación del ADN, por resistencia al estrés y el daño oxidativo (donde interviene el DNA mitocondrial), mediante la eliminación de especies reactivas de oxígeno, por la regulación de la longitud de los telómeros, por la unión química (no enzimática) de la glucosa con las proteínas y los ácidos nucleicos, y por restricción calórica.

Abstract

Cellular senescence is genetically regulated although it can be modified by environmental factors. Cellular aging can be modulated by regulation of DNA repair, stress resistance and oxidative damage (with the intervention of mitochondrial DNA), by elimination of oxygen reactive species, by regulation of telomere length, by chemical binding (non enzymatic) between glucose and proteins or nucleic acids, and by caloric restriction.

Palabras clave: senescencia, envejecimiento, reparación ADN, daño oxidativo, restricción calórica

Introducción

Todos los organismos son mortales, sufriendo durante su vida un proceso de envejecimiento que finaliza en la muerte; a excepción de los organismos unicelulares, que tras la división la célula madre pierde su identidad como tal.

Existen genes responsables del proceso de envejecimiento y muerte, ya que especies diferentes con distinta dotación genética presentan una edad máxima bien distante. Así, la edad máxima para el ratón se calcula en unos 3 años mientras que para el hombre unos 120 años. Muchos de estos genes que afectan al envejecimiento y la longevidad de organismos estudiados como modelos experimentales, tal como ratón, mosca de la fruta, gusanos, etc., presentan homólogos con genes humanos. Entre estos genes se encuentran los que regulan la reparación del ADN, la longitud de los telómeros, regulación de la respuesta al estrés celular, etc.; siendo el proceso de senescencia y envejecimiento un fenómeno multifactorial (Miller, 2002; Hekimi y Guarente, 2003)

No es lo mismo senescencia que envejecimiento. El primero de estos términos se define como el conjunto de mecanismos controlados genéticamente que cuentan el paso del tiempo y conducen a un declive corporal, mientras que por envejecimiento se consideran los procesos degenerativos que perturban el funcionamiento de órganos vitales y producen finalmente la muerte.

Muerte celular programada o apoptosis

Las células somáticas de todos los organismos son capaces de autodestruirse, lo que se conoce como apoptosis. Este proceso, controlado genéticamente, se produce cuando la célula ya ha realizado su función o ha sufrido la acumulación de daños irreparables. La muerte celular modela la forma del embrión eliminando tejidos, provoca la desaparición de la cola del embrión humano, esculpe patas de aves y mamíferos por eliminación de los tejidos interdigitales, provoca la apertura de los orificios del tubo digestivo, etc. Sin embargo, las células tumorales presentan una división incontrolada y una pérdida de la capacidad de apoptosis, por lo que se consideran inmortales.

El proceso apoptótico está regulado genéticamente. Durante muchos años se ha pensado que el suicidio celular sólo era eficaz durante el desarrollo embrionario, resultando inoperante posteriormente. Pero, este proceso constituye además una función importante para un organismo adulto (Suh, 2002). El número de células que un organismo adulto posee en un momento determinado de su vida corresponde para cada población celular, al balance existente entre los fenómenos de división y muerte celular. Los estudios realizados hasta el momento conducen a pensar que la supervivencia celular en los mamíferos adultos depende de la relación existente entre las distintas células que componen los tejidos. La recepción de señales emitidas por otras células impide el desencadenamiento del programa genético de suicidio celular, asegurándose así la supervivencia. De esta forma, las células de mamíferos se autodestruyen cuando son privadas de contacto con otras células. El proceso de apoptosis en organismos adultos contribuye a la eliminación de células anormales, infectadas, con anomalías genéticas y tumorales.

Regulación de la reparación del ADN

La estabilidad de la información genética cifrada en el ADN contribuye a la vida de un organismo y a la perpetuidad de la información genética a lo largo de las generaciones. La molécula de ADN puede resultar lesionada como consecuencia de factores ambientales adversos tal como radiaciones y agentes químicos. Pero, la estabilidad y precisión en la replicación así como la reparación de las lesiones inducidas se encuentran protegidas por diferentes mecanismos moleculares, que continuamente velan por la integridad del genoma así como por la reparación de las lesiones. Cuando se produce una lesión importante en la molécula de ADN, se induce una respuesta de emergencia mediante la cual se sintetizan mayores cantidades de enzimas reparadoras, que actúan en perfecta coordinación, asegurando la estabilidad del genoma. Los daños en el ADN, que no desencadenen en el suicidio celular, pueden provocar una alteración de la funcionalidad normal de la célula o la acumulación de mutaciones que posteriormente conlleven a la aparición de un tumor.

Las mutaciones acaecidas en los genes involucrados en el metabolismo del ADN y en la regulación de la función y estructura nuclear causa diversos síndromes clínicos que aceleran el envejecimiento (Eriksson et al., 2003).

Resistencia al estrés y daño oxidativo

Se conoce como radicales libres a aquellas moléculas que presentan uno o más electrones desapareados. Esta circunstancia ocasiona el que sean especies químicas extremadamente reactivas. Los radicales libres son peligrosas moléculas que reaccionan principalmente con los ácidos poliinsaturados de las membranas, algunas proteínas y el ADN, ocasionando un daño que puede conducir a la alteración de determinadas funciones celulares hasta incluso provocar la destrucción celular.

Parece contradictorio para la vida, el hecho de que todos los organismos produzcan de forma continua radicales libres de oxígeno como consecuencia de su propio metabolismo celular. Estos radicales libres así generados inician una serie de reacciones en cadena que en ocasiones los transforman en otros tipos de moléculas. Pero, la mayoría de ellos son destruidos gracias a un conjunto de sustancias que neutralizan su acción reaccionando con ellos y generando moléculas inocuas. En este conjunto de sustancias, que

constituyen todo un sistema antioxidante, se encuentran algunas vitaminas como la E y C, y enzimas antioxidantes, que catalizan la conversión de radicales libres en moléculas menos nocivas o que impiden su formación. Ej. La superoxidodismutasa, enzima que transforma el radical superóxido en agua oxigenada y la catalasa, que neutraliza este peróxido.

A lo largo de la vida se van reparando las lesiones gracias a enzimas específicos, pero con la edad estos sistemas pierden eficacia. La destrucción del organismo resulta por tanto de una incapacidad progresiva para reparar las lesiones producidas en los componentes celulares de órganos cuyo funcionamiento es vital para la coordinación de las diferentes partes del organismo (Wei y Lee, 2002).

DNA mitocondrial, especies reactivas de oxígeno, y envejecimiento

La teoría mitocondrial del envejecimiento propone que los cambios celulares durante la senescencia se deben al balance entre el ADN mitocondrial "sano" y el aumento de mutaciones en este ADN con la edad. El daño o pérdida de ADN mitocondrial previene a la célula de la regeneración de nuevas mitocondrias, reduciendo por tanto la producción de ATP y conduciendo a la muerte celular. El grado de mutaciones mitocondriales inducidas por la edad varía en la población, sugiriendo que puede estar bajo control genético. Algunos haplotipos de ADN mitocondrial son más comunes en ancianos que en la población general, sugiriendo una relación con el incremento de la vida media quizás porque alteran el metabolismo energético y daño oxidativo o la tasa de mutación (Wallace et al., 1995; Ruiz-Pesini et al., 2004).

Regulación de la longitud de los telómeros

Los cromosomas eucariotas terminan en unos extremos denominados telómeros, los cuales mantienen la integridad del genoma evitando la fusión entre extremos próximos o su degradación. Los telómeros humanos consisten en cientos o miles de copias de una secuencia de ADN repetitiva (TTAGGG)_n (McEachern et al., 2000).

Cada especie tiene una longevidad genéticamente establecida. Esta longevidad a su vez es dependiente del número de duplicaciones de cada tipo celular, las cuales están a su vez definidas y establecidas. De esta forma, cada tipo celular se divide un número máximo de veces, siempre fijo en el caso de los mamíferos.

En todas las células del organismo existe un control genético que cuenta el número de divisiones celulares realizadas. Uno de estos genes es el que codifica la enzima telomerasa. Tras cada división celular se produce un acortamiento de la longitud de los extremos cromosómicos, telómeros, observándose que cuando el acortamiento alcanza un límite la célula deja de dividirse. Pero, para contrarrestar este fenómeno, la enzima telomerasa actúa elongando los extremos de los cromosomas, por lo que células como las de la línea germinal de diferentes estirpes pueden multiplicarse muchas veces durante el desarrollo embrionario. Cuando el organismo está formado, las células dejan de expresar esta enzima por lo que los extremos cromosómicos están sujetos a su acortamiento progresivo tras cada división. Esta circunstancia hace que el telómero actúe a modo de reloj que cuenta el número de divisiones celulares. Sin embargo, algunas células como las tumorales escapan a este control al expresar erróneamente actividad telomerasa, por lo que no presentan restricciones en la división y pueden, por tanto, inmortalizarse (Greider, 2000).

El acortamiento de los telómeros puede conducir a apoptosis o transformación neoplásica, o puede prevenir la replicación celular. La longitud de los telómeros es heredable y las variaciones genéticas pueden afectar la vida media del organismo, el envejecimiento y muerte precoz así como la aparición temprana de patologías asociadas con la edad (Slagboom et al., 1994; Von Zglinicki et al., 2000).

BIOLOGÍA CELULAR DEL ENVEJECIMIENTO HUMANO

La mejora de la calidad de vida y los avances de la medicina en los países desarrollados han permitido que un mayor número de personas alcance una mayor longevidad, cercana a lo que parece ser el límite máximo de duración de la vida para el hombre. La principal causa de muerte durante los últimos años de la vida es el incremento de la vulnerabilidad del organismo frente a enfermedades o accidentes.

Las células de los tejidos que se dividen y reemplazan paulatinamente no contribuyen al rejuvenecimiento del organismo, sino que están sujetas al envejecimiento.

En cultivos de células humanas de distinto origen se ha observado un declive paulatino de las mismas hasta que dejan de dividirse y mueren; por lo que el envejecimiento de una célula normal es una propiedad innata. El número máximo de divisiones que puede realizar un fibroblasto embrionario humano es de 50. A medida que se aproximan al límite de divisiones se produce un declive en la tasa de división celular. Esta observación constituye en primer signo de senescencia celular y puede ser recordado incluso tras un periodo de inactividad como puede ser una congelación prolongada. En definitiva es como si las células tuvieran un contador de divisiones. Las células tumorales carecen de este control.

Tanto en células individuales como en un organismo en conjunto se producen cambios fisiológicos y morfológicos similares como consecuencia del envejecimiento. Destacan las alteraciones en la utilización de nutrientes, cambios en la expresión y reparación del material genético, cambios en vías metabólicas, en actividades enzimáticas, etc. (Fosset, 2002).

Se han formulado tres hipótesis sobre el envejecimiento humano, las cuales pueden actuar de forma conjunta:

1. Aumento de los errores acumulados en los procesos de transcripción y traducción, conduciendo a un declive de la funcionalidad celular. La capacidad de reparación disminuye al aumentar la vida del organismo.
2. Cuando existen genes dañados que no se reparan eficazmente, entran en funcionamiento copias de reserva hasta que el acúmulo de errores provoca deficiencias.
3. Los cambios producidos con la edad son continuación de procesos genéticos normales. Asume la existencia de genes de envejecimiento.

Glucosa y envejecimiento

El envejecimiento celular y tisular conduce al deterioro del organismo. La eficacia y capacidad de reparación de daños celulares disminuye y los tejidos aumentan en rigidez. Este efecto está causado por la unión química (no enzimática) de la glucosa con las proteínas y los ácidos nucleicos. Estas reacciones culminan con la formación de enlaces cruzados irreversibles entre moléculas adyacentes, contribuyendo al endurecimiento y pérdida de elasticidad de los tejidos. De esta forma, la glucosa está implicada en los cambios hísticos asociados con el envejecimiento normal (Hollooszy y Greiwe, 2001).

Restricción calórica

Estudios realizados en distintas especies (levadura, gusanos, mosca, ratones, etc.) sometidas a dieta con restricción calórica del 30-50 % muestran un aumento en el promedio de vida de la población y de la longevidad de sus miembros. La amplificación observada en el límite de vida es del 33 %. Es por tanto la restricción calórica el método ambiental más efectivo para incrementar la vida media (Sohal y Weindruch, 1996; Ozanne y Hales, 2004). Además, se retrasan los cambios en la piel, hueso, músculo y vasos así como la incidencia y progresión de tumores, que aparecen durante la senescencia; quizás por la reducción de IGF-I o de especies reactivas de oxígeno.

Las dietas bajas en calorías han provocado en roedores un aumento de la esperanza de vida así como una disminución de las enfermedades propias del envejecimiento. La teoría más aceptada para explicar estas observaciones es que la restricción calórica evita el daño provocado por los radicales libres generados por el metabolismo. Como los sistemas antioxidantes no son eficaces al 100 %, con el tiempo se acumulan daños. Los organismos más viejos sufrirán por tanto, mayores daños por los radicales libres. Así pues, la restricción calórica retrasa el envejecimiento al disminuir la lesión oxidativa (Barja, 2002). Pero, ¿Se podría realizar una restricción calórica en el hombre? La respuesta es incierta y arriesgada. La severidad necesaria en este tipo de dieta podría ocasionar alteraciones fisiológicas que pongan en peligro la salud del individuo.

REFERENCIAS

- Barja (2002). *Ageing Res Rev*, 1:397-411.
- Eriksson et al. (2003). *Nature*, 423:293-298.
- Fossel (2002). *Ann N Y Acad Sci*, 959:14-23.
- Greider (2000). *Harvey Lect*, 96:33-50.
- Hekimi y Guarent (2003). *Science*, 299:1351-1354.
- Holloszy y Greiwe (2001). *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 11(Suppl):S58-63.
- McEachern et al. (2000). *Annu Rev Genet*, 34:31-358.
- Miller (2002). *Milbank Q.*, 80:155-174.
- Ozanne y Hales (2004). *Nature*, 427:411-412.
- Ruiz-Pesini et al. (2004). *Science*, 303:223-226.
- Slagboom et al. (1994). *Am J Hum Genet*, 55:876-882.
- Sohal y Weindruch (1996). *Science*, 273:59-63.
- Suh (2002). *Mech Ageing Dev*, 123:881-890.
- Von Zglinicki et al. (2000). *Lab Invest*, 80:1739-1747.
- Wallace et al. (1995). *Biochim Biophys Acta*, 1271:141-151.
- Wei y Lee (2002). *Exp Biol Med (Maywood)*, 227:671-682.