

Envejecimiento: teorías y aspectos moleculares

Duverney Gaviria Arias.
*Miembro Centro de Biología Molecular
y Biotecnología CENBIOTEP-, docente
Facultad de Ciencias de la Salud, Uni-
versidad Tecnológica de Pereira.*

Resumen

El envejecimiento es un proceso deletéreo, progresivo, intrínseco y universal que con el tiempo ocurre en todo ser vivo a consecuencia de la interacción de la genética del individuo y su medio ambiente. Con el fin de explicar de manera aceptable este proceso se ha planteado una gran cantidad de teorías, que no han podido dar una definición y descripción completa de este proceso. La visión que la expectativa de vida de un organismo se encuentra intrínsecamente limitada y que es en gran medida especie específica, necesariamente involucra ciertas nociones de los elementos genéticos de regulación. En la especie humana la edad alcanzada nunca ha sido mayor a los 120 años, por lo tanto es claro que la influencia de factores intrínsecos aparte de los ambientales es importante. Estos factores intrínsecos, genes, están siendo en la actualidad ampliamente estudiados y el término "gerontogene" ha sido acuñado. Estos se refieren a cualquiera de los elementos genéticos que se encuentran involucrados en la regulación del envejecimiento y en el aumento de la expectativa de vida.

Palabras clave: envejecimiento, enfermedad, genes

Recibido para publicación: 06-08-2007

Aceptado para publicación: 08-10-2007

Introducción

El ciclo de la vida después del nacimiento comprende el desarrollo del individuo hasta ciertos niveles, posteriormente viene una declinación que culmina con la muerte (1, 2): a este período de declinación se le llama envejecimiento. El envejecimiento es la única afección fatal que todos compartimos. No es el simple paso del tiempo, es la manifestación de acontecimientos biológicos que ocurren y nos enteramos de lo que es cuando lo experimentamos o cuando lo vemos, y aun así el paso del tiempo no mide el ritmo del envejecimiento. Debido a la complejidad del proceso de envejecimiento varias teorías han sido planteadas, y en general corresponden a las líneas de investigación de las personas interesadas en los trabajos relacionados con el envejecimiento. Es claro sin embargo, que este es un proceso con un sustrato genético, de acuerdo a las evidencias experimentales en la que se ha demostrado que existe para los humanos un máximo en la expectativa de vida, 130 años (3). Igualmente los estudios de cohortes en los cuales se ha determinado

que las características de elevada longevidad presentan una elevada heredabilidad, es decir que si sus familiares tienen vidas longevas usted probablemente tendrá de igual manera una larga vida (4).

El envejecimiento

Es necesario el envejecimiento?. Son necesarios las arrugas y el cabello gris, el debilitamiento muscular, la neurodegeneración, la reducción en la función cardiovascular y el aumento en el riesgo de desarrollar cáncer?. El envejecimiento es la acumulación de cambios responsables de las alteraciones secuenciales que acompañan la llegada de la edad, el aumento progresivo de las "oportunidades" de enfermedad y muerte (5). Estas "oportunidades" caen precipitadamente después del nacimiento a un mínimo alrededor de la pubertad y entonces se incrementan con la edad casi exponencialmente, a una velocidad característica que depende del organismo (6). El envejecimiento es una respuesta general que produce cambios observables en la estructura y la función los cuales incrementan la vulnerabilidad al estrés producido por el medio ambiente y las enfermedades (7).

El envejecimiento es el más universal de los procesos biológicos, se han escrito innumerables libros en los cuales se ha intentado dar una explicación general a este interesante proceso. Hasta los últimos años los mecanismos básicos relacionados con este proceso han permanecido completamente desconocidos. La ciencia finalmente ha llegado a algunos hallazgos hacia el proceso biológico, sugiriendo de esta manera algunas de las teorías sobre las cuales se han avocado un sin número de investigadores.

Para entender las teorías del envejecimiento se debe en primera instancia, conocer algunos aspectos acerca del envejecimiento. Este es un proceso que puede ser descrito a nivel fenomenológico, como un proceso que se presenta en todos los organismos. Este consiste en una sistemática y continua alteración de los organismos que tiene como fin la muerte. De acuerdo con Strehler en 1959, el proceso de envejecimiento se caracteriza por lo siguiente:

- Es destructivo, disminuye la habilidad funcional de los organismos.
- Es progresivo, irreversible.
- Es intrínseco, determinado por las características internas del organismo.
- Es universal, los individuos de la misma especie presentan características similares de envejecimiento. Se presenta en absolutamente todos los organismos vivientes.

En la actualidad existen numerosas teorías, más de 18 (8), acerca del envejecimiento, sin embargo, ninguna de ellas ha podido ser totalmente probada. Estas han sido explicaciones de cómo algunos científicos ven el envejecimiento. Por su naturaleza multicausal resulta improbable que una teoría única pueda explicar todos sus mecanismos (9). Las teorías que intentan dar explicación a este proceso pertenecen a dos grupos mayores:

1. Teorías estocásticas

Estas agrupan todas aquellas teorías que comparten una serie de variables aleatorias que hacen que este fenómeno sea producto del azar y deba ser estudiado a través de cálculos probabilísticos. Como características, estas teorías se basan en la acumulación fortuita de acontecimientos perjudiciales debido a la exposición de factores exógenos adversos. Estas consideran al genoma como principal protagonista del fenómeno y por

otro lado, incluyen un conjunto de fenómenos ambientalistas que consideran al entorno celular como responsable del deterioro de la homeostasis celular.

a. Teorías genéticas

En este grupo se pueden identificar tres tendencias, las cuales confieren al entorno celular el papel de ser el responsable de todos los daños provocados aleatoriamente al ADN: La primera es la teoría de la regulación génica (10), la segunda se denomina la teoría de la diferenciación terminal (11) y por último la teoría de la inestabilidad del genoma (12, 13).

b. Teoría de la mutación somática

Esta teoría fue propuesta por Szilard (14), el cual predijo que el envejecimiento ocurre como un resultado de la acumulación de mutaciones en el ADN nuclear de las células somáticas. Posteriormente se plantearon nuevas teorías que identificaban que la lesión en el ADN sería fundamentalmente al nivel del material genético mitocondrial (15, 16, 17).

c. Teoría de los radicales libres

Esta teoría fue propuesta por Denham Harman (1956), postula que el envejecimiento resulta de los efectos perjudiciales fortuitos causados a los tejidos por reacciones de radicales libres. Estos además, están implicados en enfermedades degenerativas como arteriosclerosis, amiloidosis, demencia senil tipo Alzheimer, enfermedades autoinmunes (18, 19, 20).

d. Teoría del error catástrofe

Esta teoría fue propuesta por Orgel (21), postula que con la edad surgen errores en los mecanismos de síntesis de proteínas, que causan la producción de proteínas anormales. Posteriormente se determinó que aunque durante la senescencia aparecen formas

anómalas de algunas proteínas, éstas no surgen de errores en la biosíntesis de proteínas sino que se trata de modificaciones post-sintéticas (22).

e. Teoría de las uniones cruzadas de estructuras celulares

Esta teoría plantea que la formación de enlaces moleculares entre proteínas o cadenas de ácidos nucleicos, aumenta con la edad como efecto de la acción de radicales libres formados en los procesos metabólicos normales (23).

f. Teoría de la acumulación de productos de desecho

Sheldrake (24) propuso que "el envejecimiento celular se puede explicar en términos de la acumulación de la ruptura de productos citoplásmicos, algunos de los cuales pueden ser perjudiciales para la célula". Este sugirió que el pigmento de edad o lipofuscina podía ser un ejemplo de tal producto.

g. Teoría inmunológica

Esta teoría genética del envejecimiento propone que el genoma nuclear, actuando como un "reloj molecular" o "reloj celular", es el responsable de programar los cambios que se irán presentando en el desarrollo de un organismo a lo largo de su vida, desde la concepción hasta el envejecimiento, pasando por la madurez sexual (25). Un aspecto importante son los cambios en la respuesta inmune con la edad, como lo es la disminución de las células T y de la estrategia de defensa basada en ellas, debido a la disminución en las poblaciones de estas células (26).

2. Teorías determinísticas

Estas engloban aquellos fenómenos que se describen mediante un número limitado de variables conocidas, que evolucionan exactamente de la misma manera en cada reproducción del fenómeno estudiado, sin recurrir a ningún cálculo probabilístico. En ellas se sugiere que una serie de procesos del envejecimiento están programados innatamente dentro del genoma de cada organismo.

a. Teoría de la capacidad replicativa finita de las células

Durante muchos años se pensó que las células humanas capaces de proliferar en el organismo se replicarían indefinidamente en los cultivos celulares. Sin embargo, Hayflick y Moorhead (27) dieron a conocer que los fibroblastos humanos normales tenían una limitación del número de veces que podían dividirse, y Harley y cols (28) anotaron que la longitud de los telómeros desciende progresivamente en las células somáticas que se dividen en el organismo, y lo mismo sucede durante el envejecimiento de los fibroblastos en cultivo.

b. Teorías evolutivas

La senescencia es perjudicial para el individuo en casi todos los aspectos y constituye una característica normal en la vida de los animales superiores (15). Hay 3 teorías evolutivas que explican por qué ocurre el envejecimiento: La primera teoría postula que la senescencia es una adaptación necesaria, programada como desarrollo, debido a que sin la senescencia el recambio y renovación de poblaciones resultaría perjudicado. La segunda teoría propone que las mutaciones perjudiciales que se activan tarde son las responsables del envejecimiento. Y la tercera teoría sugiere que la senescencia es el resultado de un desajuste entre la supervivencia tardía y la fecundidad temprana. Estas 3 teorías principales de la evolución del envejecimiento suministran 3 conceptos de cómo funciona el control genético del envejecimiento y la longevidad (29). Como es evidente, el envejecimiento ocurre a todos los niveles: molecular, celular y de órgano. Todos estos fenómenos del envejecimiento no los puede explicar un mecanismo único, por lo tanto, la teoría que valore la naturaleza multicausal será la que conseguirá un acercamiento científico más racional. La hipótesis central es que la aparición y evolución de genes reguladores que mantienen los procesos vitales de la vida por más tiempo, suministran una ventaja selectiva para las especies. Esta hipótesis propuesta por Cutler (30) tiene 2 predicciones importantes: (a) el envejecimiento no está programado genéticamente sino que es el resultado de procesos biológicos normales necesarios para la vida, (b) pueden existir genes claves determinantes de longevidad, de naturaleza reguladora, que son capaces de gobernar la tasa de envejecimiento del cuerpo entero. Sin embargo, estas afirmaciones contrastan con el concepto de que el envejecimiento es resultado de funciones biológicas tan complejas como el mismo organismo y que la esperanza de vida o tasa de envejecimiento está determinada por miles de genes que funcionan en mecanismos altamente complejos, únicos para cada célula o tejido del organismo. El hecho que en la historia humana ninguno haya vivido más de 130 años, sugiere que existe un máximo de expectativa de vida y que además de los factores extrínsecos también se presentan factores intrínsecos que actúan en el proceso (7).

Aunque es claro que muchos genes muestran cambios en la expresión con la edad, es muy poco probable que la selección actúe en genes que promuevan directamente la senescencia (31). Recientemente han sido usados los microarreglos de ADN con el fin de hacer un análisis general de genoma para los cambios transcripcionales con la edad en

varios organismos. Los análisis a nivel de genoma han permitido a los investigadores acumular datos de huellas dactilares de ADN para los procesos de envejecimiento "normal".

Estos análisis se han comparado con experimentos de intervención cuyo efecto es acelerar o retardar las tasas de envejecimiento. En los análisis moleculares de estos ensayos se han podido identificar una serie de genes relacionados con el cambio de la tasa de envejecimiento en varios de los organismos modelo (32) como son: Levadura (33-39), Nematodo (34, 40-43), Mosca de la fruta (44) y en ratón (44, 45). En mamíferos particularmente, se han determinado varios genes relacionados con envejecimiento (tabla 1). Estos se pueden agrupar en tres grandes vías: Metabolismo de ADN (CKN1, Lamina A, WRN, XPD, Terc, PASG, ATM, y p53), metabolismo energético y el factor de crecimiento 1 de hormona del crecimiento/parecido a insulina (GH/IGF-1, GHR/BP, GHRHR, IGFR1, Pit1, Prop1 y UPA) (31) y estrés oxidativo (MSRA, p66shc y Thdx1); solamente un gene, Kloto, no se ajusta a estas vías y su función aún es desconocida (31, 46).

Tabla 1. Genes que parecen modular el envejecimiento en mamíferos

Nombre del Gene	Nombre Común	Fenotipo
Ratón (Mus musculus)		
GHR/BP	Receptor de hormona del crecimiento	Incrementa entre un 40-50% la expectativa de vida en los doble "knock out"
GHRHR	Receptor del liberador de la hormona del crecimiento	Incrementa entre un 20% la expectativa de vida en los doble "knock out"
IGF-R1	Receptor del factor de crecimiento tipo 1 similar a insulina	Ratones heterocigotos viven un 26% mas
klotho	Cloto	Fenotipo de envejecimiento acelerado en ratones doble "knock out"
MSRA	Metionin sulfóxido reductasa A	Envejecimiento acelerado en ratones homocigotos
p53	Protector de tumores 53	Envejecimiento acelerado en ratones heterocigotos
p66shc	p66shc (SHC1)	30% incremento expectativa de vida en ratones -/-
PASG	Gene asociado a proliferación similar a SNF2	Fenotipo de envejecimiento acelerado en ratones doble "knock out"
Pit1	Ratón enano Snell	42% incremento expectativa de vida en ratones dobles homocigotos
Prop1	Ratón enano Ames	Ratones dobles homocigotos 50% incremento expectativa de vida
Terc + ATM	ARN componente de la telomerasa + Ataxia talangiectasia mutado	Envejecimiento acelerado en ratones homocigotos
Thdx1	Tioredoxina	35% incremento expectativa de vida en ratones transgénicos
UPA	Activador plasminógeno similar a Urokinasa	20% incremento expectativa de vida en ratones transgénicos
XPD	Xeroderma pigmentos grupo D	Fenotipo de envejecimiento acelerado por mutaciones homocigotas
Humano (Homo sapiens sapiens)		
CKN1	Síndrome Cockaine tipo 1	Envejecimiento prematuro por mutación recesiva
WRN	Síndrome de Werner	Envejecimiento prematuro por mutación recesiva
Lamin A	Síndrome de Hutchinson-Gilford	Envejecimiento prematuro por mutación dominante

Estudios llevados a cabo en personas centenarias y sus familiares identificaron aspectos genéticos significativos relacionados con la habilidad para sobrevivir hasta edades avanzadas con valores de heredabilidad de entre 25 a 35% (4). En un estudio de la tasa de mortalidad entre hermanos centenarios por cohortes en los Estados Unidos se mostró que la tasa de mortalidad era en promedio la mitad de la observada en 1900. Esta reducción sostenida en la tasa de mortalidad al parecer se relaciona más con efectos genéticos que con factores ambientales o socioeconómicos (8). Los estudios recientes sostienen la idea que la longevidad excepcional posee un componente genético que por estudios de mapeo y ligamiento genético se encuentra en el cromosoma 4 (47).

Por lo tanto será muy interesante poder determinar si realmente estos avances realizados en organismos modelo se verifican en estudios realizados en humanos. La realización de investigaciones en esta área tendrá impactos notables para entender cómo la naturaleza retrasa el envejecimiento mediante el cambio en la expresión de algunos genes, podría revelar mucho al respecto del proceso de envejecimiento en sí mismo, al igual que representaría un punto de partida para el desarrollo de terapias dirigidas a disminuir la velocidad con la que este proceso cursa (48). Igualmente los trabajos orientados en esta área, presentan un argumento alternativo el cual sugiere que a pesar de la gran complejidad del envejecimiento y de sus causas múltiples, los procesos que gobiernan la tasa de envejecimiento o esperanza de vida pueden ser mucho menos complejos y, por lo tanto, estar sujetos a intervenciones en un futuro próximo (48). Como hipótesis final, si existen pocos mecanismos que gobiernen la tasa del envejecimiento, podría ser posible aumentar significativamente los años saludables y la esperanza de vida humana por medios no costosos.

Referencias bibliográficas

- 1- Austad SN. Why We Age: What Science is discovering about the Body's Journey through life. John Wiley & Sons, New York. 1997.
- 2- Strehler BL. Time, Cells and Aging. Demetriades Brothers, Larnaca. 1999.
- 3- Wilmoth JR, Deegan LJ, Lundstrom H, Horiuchi S. Increase of maximum life-span in Sweden, 1861-1999. *Science*. 2000; 298: 2366-2368.
- 4- Finch CE, Tanzi RE. Genetics of Aging. *Science*. 1997; 278: 407-411.
- 5- Kohn RR. In relation between normal aging and disease. Ed Johnson HA (Raven, New York). 1985; pp 1-44.
- 6- Harman D. The aging process: major risk factor for disease and death. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. 1991; 88: 5360-5363.
- 7- Takahashi Y, Kuro-o M, Ishikawa F. Aging mechanism. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. 2000; 97: 12407-12408.
- 8- Weinert BT, Timiras PS. Physiology of aging invited review: Theories of aging. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1706-1716.
- 9- Toussaint O. La biología del envejecimiento celular. Convergencia de las teorías sobre el envejecimiento celular hacia el concepto de umbral crítico de acumulación de errores. *Rev Gerontol*. 1993; 3:143-52.
- 10- Kanungo M. Biochemistry of aging. New York: Academic press. 1980
- 11- Cutler RG. Recent progress in testing the longevity determinant and dysdifferentiation hypotheses of aging. *Arch Gerontol Geriatr*; 1991; 12:75-98.
- 12- Slagboom PE, Vug J. Genetic instability y aging: theories, facts and future perspectives. *Genome* 1989; 31:373-85.
- 13- Mozhukhina TG, Chabanny EL, Levitsky EL, Litoshenko AY. Age-related changes of supernucleosomal structures y DNA-synthesizing properties of rat liver chromatin. *Gerontology*. 1991; 37:181-6.
- 14- Szilard L. On the nature of the aging process. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1959; 45:30-45.
- 15- Comfort A. The biology of senescence. New York: Elsevier. 1979; 81-6.
- 16- Wallace DC. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging y degenerative diseases? *Science* 1992; 256:628-32.
- 17- Miquel J, Fleming JE. A two-step hypothesis on the mechanism of in vitro cell aging cell differentiation followed by intrinsic mitochondrial mutagenesis. *Exp Gerontol*. 1984; 19:31-6.
- 18- Harman D, Eddy DE. Free radical theory of aging: beneficial effect of adding antioxidants to the maternal mouse diet on life span of offspring: possible explanation of the sex difference in longevity. En: Johnson JE, Walford R, Harman D, Miquel J, eds. Free radical age y degenerative diseases. 1986; 109-22.
- 19- Halliwell B, Grootveld M. The measurement of free radical reactions in humans. Some thoughts for future experimentation. *FEBS Lett*; 1987; 213:9-14.
- 20- Nohl H. Involvement of free radicals in ageing: a consequence or cause of senescence. *Free Rad Med*. 1993; 49(3):653-67
- 21- Orgel LE. The maintenance of the accuracy of protein synthesis y its relevance to ageing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1963; 49:517-21.
- 22- Mckerrow J. Nonenzymatic postranslational amino acid modifications in aging: a brief review. *Mech Ageing Dev*. 1979; 10:371-7.
- 23- Kristal BS, Yu BP. An emerging hypothesis synergistic induction of aging by free radicals y maillard reactions. *J Gerontol*. 1992; 47(4):B107-14.
- 24- Sheldrake AR. The ageing, growth and death of cells. *Nature* 1974; 250:381-5.
- 25- Flodin NW. The senescence of postmitotic mammalian cells: a cell-clock hypothesis. *Mech Ageing Dev*. 1984; 27(1):15-27.
- 26- Makinodan T, Kay MMB. Age influence on the immune system. *Adv Immunol* 1980; 29:287.
- 27- Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 25:585-621.
- 28- Harley CB, Futcher AB, Greider CM. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990; 345:458-60.
- 29- Kirkwood TBL, Rose MR. Evolution of senescence: late survival sacrificed for reproduction. *Phil Trans R Soc London B*. 1991; 332(1262):15-24.
- 30- Cutler RG. Evolution of human longevity y the genetic complexity governing aging rate. *Proc Natl Acad Sci* 1975; 72:4664-8.
- 31- Magalhaes J P. Open-minded scepticism: inferring the causal mechanisms of human ageing from genetic perturbations. *Ageing Res Rev*. 2005; 4:1-22.
- 32- Jazwinski SM. Aging and longevity genes. *Acta Biochimica Polonica*. 2000; 42 (2): 269-279.
- 33- Gangloff S, McDonald J, Bendixen C, Arthur L, Rothstein R. The yeast type I topoisomerase Top3 interacts with Sgs1, a DNA helicase homolog: a potential eukaryotic reverse gyrase. *Mol Cell Biol*. 1995; 14, 8391-8398.

- 34- Guarente L, Ruvkun G, Amasino R. Aging, life span and senescence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 11034-11036.
- 35- Jazwinski SM. Longevity, genes and aging. *Science*. 1996; 273: 54-59.
- 36- Kennedy BK, Austriaco NR, Zhang J, Guarente L. Mutation in the silencing gene S/R4 can delay aging in *S. cerevisiae*. *Cell*. 1995; 80: 485-496.
- 37- Kennedy BK, Gota M, Sinclair D, Mills K, McNabb D, Murthy M, et al.. Redistribution of silencing proteins from telomeres to the nucleolus is associated with extension of life span in *S. cerevisiae*. *Cell*. 1997; 89, 381-391.
- 38- Sinclair D, Guarente L. Extrachromosomal rDNA circles— A cause of aging in yeast. *Cell*. 1997; 91: 1033-1042.
- 39- Yu C-E, Oshima J, Fu Y, Wijsman E, Hisama F, Alisch R, et al. Positional cloning of the Werner's Syndrome gene. *Science* 1996; 272, 258-262.
- 40- Gottlieb S, Ruvkun G. Daf-2, daf-16 and daf-23: genetically interacting genes controlling dauer formation in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*. 1994; 137, 107-120.
- 41- Kimura KD, Tissenbaum HA, Liu Y, Ruvkun G. Daf-2 an Insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 1997; 277, 942-946.
- 42- Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang RA. *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*. 1993; 366, 461-464.
- 43- Lin K, Dorman JB, Rodan A, Kenyon C. Daf-16: An HNF-3/forkhead family member that can function to double the life-span of *Caenorhabditis elegans*. *Science* 1997; 278, 1319-1322.
- 44- Longo VD, Finch CE. Evolutionary medicine: from dwarf model system to healthy centenarians?. *Science* 2003; 299, 1342-1346.
- 45- Flurkey K, Papaconstantinou J, Miller RA, Harrison DE. Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6736.
- 46- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390, 45-51.
- 47- Puca AA, Daly MJ, Brewster SJ, Matise TC, Barrett J, Shea-Drinkwater M, et al. A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 10505-10508.
- 48- Cutler RG. Longevity is determined by specific genes: testing the hypothesis. In: Adelman RC, Roth GS (eds). *Testing the Theories of Aging*, CRC Press, Boca Raton, FL. 1982. pp 25-114.