

La ciencia y el envejecimiento (Segunda parte)

Georgina Hernández Montes
RAI-UNAM

La Dra. Georgina Hernández Montes es Química Farmacobióloga egresada de la Facultad de Química de la UNAM. Actualmente es parte de la Red de Apoyo a la Investigación (RAI) de la UNAM y se ha especializado en el área de bioinformática. Esta publicación fue revisada por el comité editorial de la Academia de Ciencias de Morelos.

Estudiar los procesos de envejecimiento se ha vuelto un tema que ha tomado relevancia en diferentes áreas de la ciencia por sus implicaciones sociales, psicológicas, en la salud, en la economía y en la ecología. En la entrega anterior revisamos las teorías del envejecimiento humano y los efectos sobre algunos sistemas, así como algunas soluciones que se han desarrollado para tratar de mitigar los problemas que se generan por este proceso. En esta entrega revisaremos las teorías moleculares del envejecimiento celular y las nuevas tendencias para mitigar los efectos en la salud.

Mitocondrias y agentes oxidantes

Las mitocondrias son orgánulos citoplasmáticos de las células eucariotas (Figura 1) que tienen como función la respiración celular, que consiste en la producción de energía a partir del consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono y agua como productos de desecho.

Las mitocondrias tienen una membrana interna, una membrana externa y diferentes proteínas que están embebidas en ellas, las cuales llevan a cabo diferentes funciones metabólicas. Así mismo, la mitocondria tiene su propio material genético que se está expresando durante el ciclo celular.

Durante el proceso metabólico de la respiración celular, se generan especies reactivas de oxígeno o radicales libres, que tienen un potencial oxidante muy elevado. En condiciones óptimas, las células pueden contener con estas moléculas oxidantes para que no generen daños dentro de las mitocondrias. Sin embargo, durante el envejecimiento esta capacidad disminuye y se empiezan a generar daños, por lo que se considera que este efecto oxidante tiene un papel muy importante dentro del envejecimiento.

Es importante mencionar que estos radicales libres no tienen un efecto negativo generalizado, ya que son importante es otras rutas metabólicas y de señalización. Otra observación que ha resultado en la consideración de que las mitocondrias tienen un papel importante en el envejecimiento, es que las mutaciones en el ADN mitocondrial pueden afectar la longevidad.

El ejemplo más impresionante es la deficiencia en el gen *COX5* en el hongo filamentoso *Podospora anserina*. Este gen codifica para la quinta subunidad del citocromo c oxidasa, una proteína esencial para llevar a cabo la respiración celular; su deficiencia lleva al

deterioro de la vía respiratoria normal en *P. anserina* y conduce al uso de una vía alternativa para llevar a cabo esta función.

Esto tiene como consecuencia la estabilización del ADN mitocondrial, es decir que este organismo tiene una menor propensión a sufrir mutaciones y esto se manifiesta como un aumento de diez veces en su esperanza de vida.

Acumulación de "basura biológica"

Esta teoría sugiere que durante el metabolismo celular se generan productos secundarios que la célula es capaz de desechar algunos de ellos mediante la excreción o la degradación, pero algunos otros solo pueden diluirse a través de la división celular. La acumulación viene cuando la célula va perdiendo la capacidad de replicar su genoma y por lo tanto de dividirse, esto provoca que los productos de "desecho" afecten el funcionamiento normal de la célula.

La acumulación se da dentro de la célula o bien en el espacio que se encuentra entre célula y célula. Ejemplos muy conocidos de esta acumulación es la aterosclerosis, que son las placas de colesterol que se forman en los vasos sanguíneos, o bien la acumulación de polímeros de la proteína *B amiloide* que se conoce porque causa Alzheimer.

El reloj biológico de la célula

El ADN eucariote está organizado en cromosomas lineales de doble cadena. El número de cromosomas varía dependiendo de

la especie. Algunas pueden tener solo uno mientras otras pueden tener cientos.

Los cromosomas lineales están cubiertos en los extremos por los telómeros. Estos son regiones de ADN no codificante, altamente repetitivas, cuya función principal es dar estabilidad estructural a los cromosomas, participan en la división celular, permiten a las células distinguir los extremos cromosómicos íntegros, de los que han sido fracturados por factores externos como la radiación y están asociadas al tiempo de vida de las células (Figura 2).

Se ha observado que en muchos tipos celulares los telómeros se van acortando con cada ciclo celular, por lo que se les considera como un reloj molecular. Este reloj molecular puede ser regulado por una enzima que se conoce como telomerasa y cuya principal función es alargar los telómeros.

Esto llevó a la idea de que la telomerasa podría ser un blanco para modular el envejecimiento y, como en muchos casos, algunas personas poco éticas han propuesto "tratamientos" para alargar los telómeros.

Sin embargo, este como en muchos otros procesos biológicos no es tan simple y no tiene una aplicación lineal. Dado que los humanos somos organismo multicelulares, cada tipo de célula y tejido necesita una regulación particular dependiendo de la función.

Se ha observado que la ausencia de actividad de telomerasa sirve como mecanismo para suprimir

la malignidad de células tumorales. Es decir, en este caso el hecho de que se vayan acortando los telómeros tiene un efecto benéfico ya que se evita el desarrollo del cáncer.

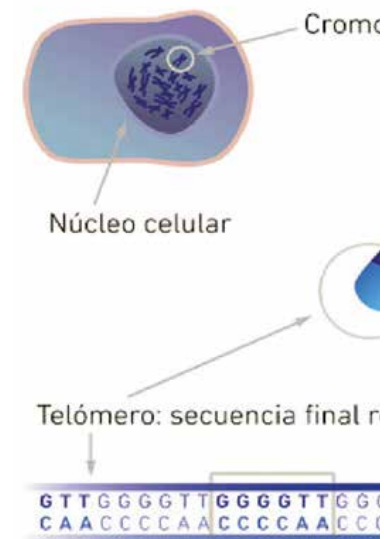


Figura 2. Estructura de un telómero. Figura tomada de Terradas, Jaume. (2015). Noticias sobre evolución.

Metabolismo y sus genes asociados

Se han hecho algunos experimentos en ratones donde se observa que una restricción de calorías en la dieta lleva a una prolongación de la expectativa de vida. Estudios en otros organismos han encontrado que mutaciones en genes que participan en algunos procesos metabólicos tienen el mismo efecto, es decir, aumenta la expectativa de vida. Por ejemplo, mutaciones en el gen *daf-2* que está relacionado con el receptor de insulina causan un aumento del doble en el tiempo de vida útil de *C. elegans*, un nemátodo (gusano) ampliamente utilizado para hacer investigación relacionada al desarrollo.

También se ha observado que mutaciones en los genes que participan en vías relacionadas con la insulina y el factor de crecimiento y que se desencadenan por una mayor ingesta de alimentos, principalmente glucosa, elevan la tasa metabólica y promueven el crecimiento y la división celular aumenta la expectativa de vida. Toda esta evidencia apoya la teoría de que un metabolismo muy elevado aumenta la producción de metabolitos de desecho que afecta el funcionamiento celular.

Senescencia programada

La senescencia celular es un pro-

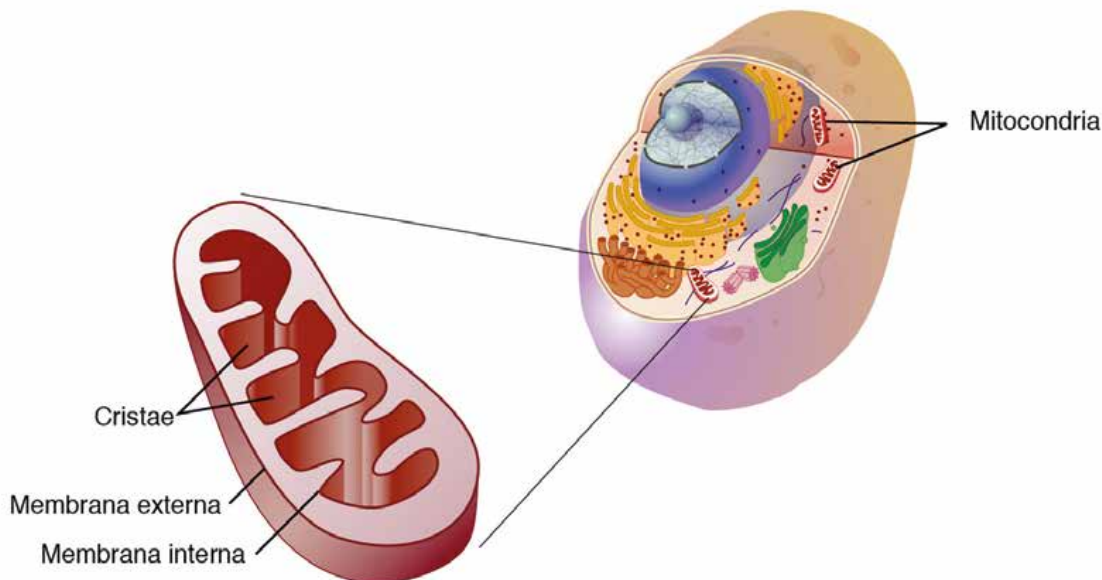


Figura 1. Célula eucariota. En la imagen se observa una célula eucariota y se muestra una mitocondria. Figura tomada de https://www.genome.gov/sites/default/files/tg/es/illustration/___Mitocondria.jpg

ceso de detención esencialmente irreversible de la proliferación celular, que ocurre cuando las células experimentan una gran variedad de condiciones que generan daño.

minada está genéticamente programada de una forma u otra. Sin embargo, aún no se ha encontrado un vínculo muy claro entre la senescencia y el envejecimiento.

¿Se puede evitar el envejecimiento?

Debido a que invariablemente todos los individuos estamos envejeciendo de manera continua, retrasar el envejecimiento y los padecimientos asociados es uno de los objetivos de los sistemas de salud y de los sistemas económicos.

En este sentido algunos investigadores se han dado la tarea de evaluar algunos fármacos para ver si realmente pueden detener el envejecimiento en modelos animales. Entre los candidatos más prometedores está la metformina (Figura 3a), un fármaco que se ha utilizado ampliamente para tratar la diabetes mellitus tipo 2 y tiene un efecto antigluccémico, es decir que disminuye la glucosa en sangre. Aparentemente la metformina disminuye la mortalidad por aspectos cardiovasculares y por cáncer. Otro fármaco que también demostró ser efectivo fueron los precursores de NAD⁺.

El NAD⁺ o nicotinamida adenina dinucleótido (Figura 3b) es un cofactor importante en todas las células vivas que participa en procesos biológicos fundamentales, como el metabolismo, la señalización celular, la expresión génica, la reparación del ADN, entre otros, y se observó que su efectividad se debe a que aparentemente promueven una mejor función orgánica, una mayor resistencia física, resistencia a enfermedades y una esperanza de vida prolongada.

En la actualidad hay muchos estudios que demuestran que la ingesta reducida de alimentos, evitando la desnutrición, puede retrasar el envejecimiento y la aparición de enfermedades asociadas al mismo en los organismos modelo de invertebrados, roedores, primates y humanos.

Algunos hallazgos recientes indican que además del tipo de dieta, el momento de la comida es crucial, ya que tanto el ayuno intermitente como el ritmo diario ajustado de alimentación mejoran la salud y el funcionamiento, en ausencia de cambios en la ingesta general.

La disminución en la ingesta de nutrientes particulares en lugar de las calorías totales también es clave, en este caso algunas proteínas y aminoácidos específicos juegan un papel importante.

Otro aspecto que también se considera importante es la modulación nutricional del microbioma.

Tanto este como la dieta tiene efectos a largo plazo, incluidos los intergeneracionales, es decir, los que se heredan a los descendientes.

Estos estudios están abriendo el camino a intervenciones dietéticas y farmacológicas específicas que permitan prolongar la esperanza y la calidad de vida.

Sin embargo, también deberá considerarse el reto que implica que para las personas es difícil mantener voluntariamente las restricciones dietéticas o el uso prolongado de fármacos.

En estas dos entregas hemos revisado diferentes teorías y sus implicaciones, de los cuales podemos concluir que el envejecimiento es el resultado de

muchos procesos a lo largo del tiempo.

Por un lado, se propone que la esperanza de vida de una especie parece estar determinado genéticamente. Durante este tiempo de vida las diferentes células y órganos se van deteriorando tanto por acumulación en su material genético que puede repercutir en la síntesis de enzimas deficientes que sean incapaces de llevar a cabo su función de manera óptima o bien en la afectación de los sistemas de regulación que impiden que las células crezcan de manera descontrolada.

Por otro lado, están las teorías que se enfocan más en la producción de compuestos químicos dañinos como los radicales libres o bien en la incapacidad de la célula para desechar metabolitos tóxicos.

Como podemos observar, hay varias teorías que intentan explicar el proceso de envejecimiento. Sin embargo, a la fecha solo tenemos descritos algunos aspectos de este proceso.

A la par del desarrollo de estas teorías también se está haciendo investigación en posibles estrategias para retrasar este proceso. Por lo tanto, es pertinente recordarle, estimado lector/lectora, que la mayoría de los productos cosméticos, los suplementos o las terapias que se venden en la "tiendita de la esquina" para rejuvenecer o detener el envejecimiento son lo que se conoce como *productos milagro*, es decir, productos que prometen dar una solución pero que no tienen un respaldo científico.

A la fecha no hay una teoría definitiva que englobe todos

los aspectos involucrados para explicar el envejecimiento, pero lo que sí se sabe es que la longevidad está muy relacionada con determinados hábitos saludables, tanto alimenticios como físicos (hacer deporte, evita la exposición prolongada en el sol, evitar fumar etc.), por lo que sería recomendable que mientras encontramos la fuente de la juventud, empecemos por cuidar lo que está a nuestro alcance.

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.

Bibliografía

Sergiev PV, Dontsova OA, Berezkin GV. Theories of aging: an ever-evolving field. *Acta Naturae*. 2015;7(1):9–18.
Klimova B, Novotny M, Kuca K. Anti-Aging Drugs - Prospect of Longer Life? *Curr Med Chem*. 2018;25(17):1946–1953. doi: 10.2174/0929867325666171129215251..

Para actividades recientes de la Academia y artículos anteriores puede consultar: www.acmor.org.mx



La teoría de la senescencia programada señala que es un rasgo genético que surgió por la selección natural y que brinda un beneficio a las especies, aunque perjudique a los individuos.

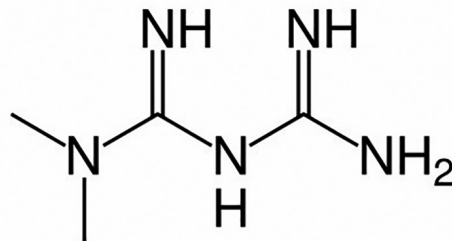
¿Cuáles son los argumentos para apoyar la teoría del envejecimiento programado? Primero, algunas especies senescen abruptamente, lo que sin duda parece estar programado. La senescencia rápida casi siempre se inicia después de la reproducción. El bambú se reproduce vegetativamente y puede crecer de 15 a 20 años sin aparente senescencia.

Después de la floración y la formación de semillas, se marchita rápidamente, permitiendo que las semillas germinen.

El ejemplo más destacado de envejecimiento acelerado es el salmón. El salmón migra del Pacífico a los ríos, donde desovan, posteriormente se genera una marcada elevación en los niveles plasmáticos de glucosa, ácidos grasos, colesterol y secreción suprarrenal y finalmente mueren.

Hay algunos otros ejemplos de muerte aparentemente programada que con frecuencia están relacionados con la función reproductiva, como la muerte después de la cópula en los marsupiales machos *Antechinus stuartii* o la decapitación post-copulatoria por mantis hembras. Otra evidencia que apuntan a que existe una senescencia programada es que la esperanza de vida promedio dentro de una especie deter-

a)



b)

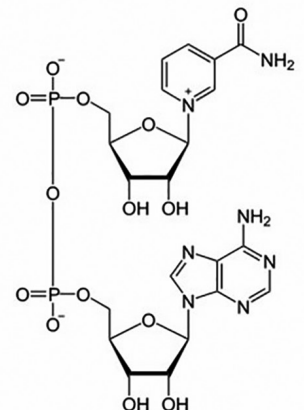


Figura 3. Estructura química de a) metformina y b) NAD