



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Mecanismos moleculares asociados
al envejecimiento.**

Autores: Carmen Escalona Garrido y Blanca Montoro García.

D.N.I.: 05451337-S y 05443217-Z.

Tutor: Pilar Iniesta Serrano

Convocatoria: Junio 2015.

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	1
3. OBJETIVO.....	2
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	2
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	2-13
5.1. INESTABILIDAD GENÓMICA.....	2-3
5.1.1 ADN nuclear.....	3
5.1.2. ADN mitocondrial.....	3
5.1.3. Arquitectura nuclear.....	3
5.2. DESGASTE TELOMÉRICO.....	3-4
5.3. PÉRDIDA DE PROTEOSTASIS.....	4-5
5.3.1. Chaperonas.....	5
5.3.2. Sistemas proteolíticos.....	5
5.4. DESREGULACIÓN DE LOS SISTEMAS DE DETECCIÓN DE NUTRIENTES.....	5-6
5.5. ALTERACIONES EPIGENÉTICAS.....	6-7
5.5.1. Modificación de histonas.....	6-7
5.5.2. Metilación del DNA.....	7
5.5.3. Alteraciones transcripcionales.....	7
5.6. DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL.....	7-9
5.6.1. Especies reactivas del oxígeno.....	8
5.6.2. Integridad Mitocondrial y Biogénesis.....	8-9
5.6.3. Mitohormesis.....	9
5.7. SENESCENCIA CELULAR.....	9-11
5.7.1. El locus INK4a / ARF y p53.....	10-11
5.8. AGOTAMIENTO DE CÉLULAS MADRE.....	11
5.9. ALTERACIÓN DE LA COMUNICACIÓN INTERCELULAR.....	12-13
5.9.1. Inflamación.....	12
5.9.2. Otros Tipos de comunicación intercelular.....	12
5.9.3. Restauración de una comunicación intercelular defectuosa.....	12-13
6. CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS.....	13-15
7. BIBLIOGRAFÍA.....	15-17

1. RESUMEN

El envejecimiento es una situación que preocupa a la gran mayoría de la población y cuya etiología es bastante compleja. Hemos realizado una revisión bibliográfica de artículos que estudian los principales mecanismos moleculares implicados en este proceso con independencia de que los resultados fueran aplicables a animales o humanos. Los principales marcadores asociados al envejecimiento identificados hasta el momento son: inestabilidad genómica, desgaste telomérico, pérdida de proteostasis, desregulación de los sistemas de detección de nutrientes, alteraciones epigenéticas, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre y alteración de la comunicación celular.

ABSTRACT:

Aging is a fact that worries most of the population and which etiology is really complex. We have done a literature review of some articles that study the main molecular mechanisms involved in this process not taking into consideration whether the results refer to animals or human being. The main hallmarks of aging nowadays are: genomic instability, telomere attrition, loss of proteostasis, deregulated nutrient sensing, epigenetic alterations, mitochondrial dysfunction, cellular senescence, stem cell exhaustion, and altered intercellular communication.

2. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento se define como el conjunto de cambios fisiológicos y anatómicos de carácter natural provocados por el paso de los años en los seres vivos y ha sido objeto de estudio de numerosos experimentos. Existe un factor que hace que el cáncer y el envejecimiento puedan llegar a considerarse dos manifestaciones de un mismo proceso subyacente: la acumulación de daño celular.

Además, hay una serie de desórdenes llamados síndromes progeroides, un grupo de trastornos genéticos raros que imitan el envejecimiento fisiológico, que provocan que los afectados parezcan mayores de lo que son. Los más conocidos son el síndrome de Werner y el síndrome de Bloom. En general, los afectados por estos síndromes manifiestan el mismo comportamiento en los ensayos realizados en materia de los mecanismos moleculares asociados al envejecimiento que los sujetos ancianos.

Se han identificado una serie de marcadores del envejecimiento (Figura 1) que, para ser considerado como tal, han de cumplir una serie de características: se han de dar durante el envejecimiento normal, su aumento experimental debe acelerar el

envejecimiento y su disminución retrasarlo, aumentando en consecuencia, la esperanza de vida.

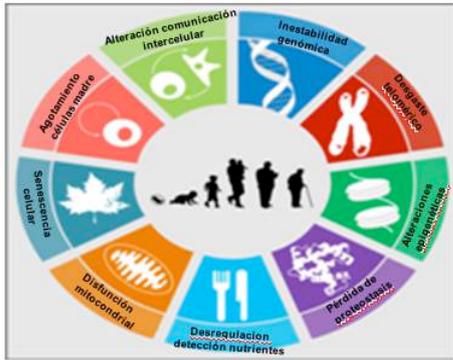


Figura 1. Mecanismos moleculares asociados al envejecimiento.

3. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los mecanismos moleculares asociados al envejecimiento.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de diversos artículos científicos y publicaciones utilizando bases de datos como PubMed, Scielo y Google Académico.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. INESTABILIDAD GENÓMICA

Es un hecho que con la edad se produce una acumulación de daño genómico, aun a pesar de los mecanismos desarrollados por los organismos para la reparación de todo tipo de errores en el ADN (Figura 2). Se está investigando qué componentes moleculares están implicados en este proceso para tratar de manipularlos artificialmente con objeto de encontrar una terapia que frene este proceso.

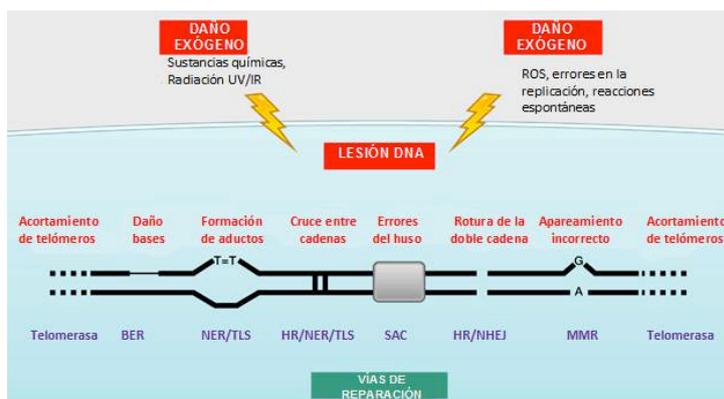


Figura 2. Lesiones genómicas.

Representación de los tipos de lesiones que se pueden dar en los cromosomas (causadas por agentes endógenos y exógenos) así como los mecanismos empleados para su reparación.

El daño excesivo o el déficit de reparación favorecen el envejecimiento.

5.1.1 ADN nuclear:

Las alteraciones pueden ser de distinto tipo: acumulación de mutaciones somáticas, aneuploidías cromosómicas (cambio en el número cromosómico), mosaicismo clonal (condición donde un individuo tiene dos o más poblaciones de células que difieren en su composición genética), y pueden afectar a genes o vías transcripcionales esenciales haciendo que se generen células disfuncionales que podrían poner en peligro la homeostasis.

Hay estudios que han demostrado que la deficiencia en mecanismos de reparación del ADN producen aceleración del envejecimiento en ratones y síndromes progeroides en humanos ⁽¹⁾.

5.1.2. ADN mitocondrial:

El ADN mitocondrial ha sido considerado una importante diana del envejecimiento asociado a mutaciones debido al microambiente oxidativo, la ausencia de histonas que protejan y la limitada eficiencia de los mecanismos de reparación.

La primera evidencia de su importancia en el envejecimiento se dio tras identificar desórdenes multisistémicos (causados por mutación del DNA mitocondrial) que imitaban al envejecimiento ⁽²⁾. Se estudiaron ratones deficientes en DNA polimerasa γ mitocondrial y se observó que presentaban envejecimiento prematuro y que su esperanza de vida era menor ⁽³⁾. Sin embargo, este daño en la función mitocondrial no iba acompañado de un aumento en la producción de ROS ⁽⁴⁾ como cabría esperar.

5.1.3. Arquitectura nuclear:

El principal componente de la lámina nuclear son las lamininas, que participan en el mantenimiento del genoma proveyendo un “andamio” para la cromatina y los complejos proteicos que regulan la estabilidad genómica.

La mutación de genes que codifican componentes proteicos de la lámina nuclear, o factores que afectan a su maduración y dinámica causan síndromes de envejecimiento acelerado (HGPS y NGPS) ⁽⁵⁾. Estos procesos también se han identificado durante el envejecimiento normal.

5.2. DESGASTE TELOMÉRICO

Los telómeros son regiones cromosómicas particularmente susceptibles al deterioro debido a la edad. Las DNA polimerasas son incapaces de replicar completamente los extremos de las moléculas lineales de ADN. Esta es precisamente la función de la telomerasa, pero está reprimida en las células maduras después del nacimiento, lo que provoca una progresiva pérdida de la secuencia protectora que

suponen los telómeros (Figura 3). Se estudió que la producción de telomerasa ectópica es suficiente para conferir inmortalidad a las células sin provocar una transformación oncogénica ⁽⁶⁾.

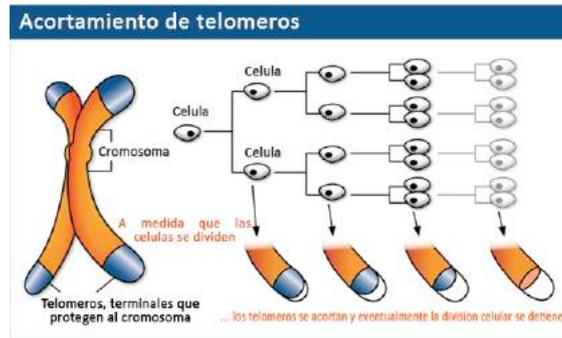


Figura 3.
Acortamiento telomérico.

El desgaste telomérico explica el límite de Hayflick, es decir, el número de divisiones que puede sufrir una célula eucariota antes de entrar en senescencia.

Los telosomas son complejos multiproteicos cuya principal función es evitar el acceso de las proteínas reparadoras del ADN a los telómeros, ya que si no los telómeros serían “reparados” como rupturas del ADN provocando la fusión de los cromosomas. Como consecuencia, el daño en estas regiones induce fácilmente senescencia y apoptosis.

Los últimos estudios demuestran que el envejecimiento puede revertirse con la activación de la telomerasa y que el envejecimiento fisiológico puede retardarse sin aumentar la incidencia de cáncer en ratones adultos mediante la transducción viral sistémica de telomerasa ⁽⁷⁾. El meta-análisis apoya la existencia de una estrecha relación entre los telómeros acortados y aumento del riesgo de mortalidad, sobre todo a edades tempranas.

5.3. PÉRDIDA DE PROTEOSTASIS

La proteostasis incluye la degradación de proteínas y la estabilización aquellas proteínas con un plegamiento adecuado. Resulta esencial el correcto funcionamiento de este proceso, pues la acumulación de proteínas desdobladas, mal dobladas o agregados de las mismas contribuyen al desarrollo de Parkinson, Alzheimer y cataratas (Figura 4).

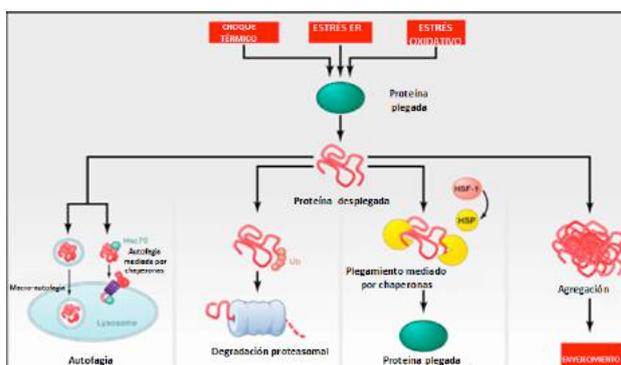


Figura 4. Pérdida de proteostasis.
El estrés (endógeno o exógeno) causa el desdoblamiento de proteínas, las cuales pueden ser redobladas por las proteínas de choque térmico (HSP) o

destruidas en la vía de la ubiquitina-proteosoma o lisosomalmente. La autofagia lisosomal incluye la macroautofagia y la autofagia mediada por chaperonas. Si las proteínas desdobladas se acumulan se agregan y pueden ocasionar proteotoxicidad.

5.3.1. Chaperonas:

Las chaperonas son un conjunto de proteínas presentes en todas las células cuya función es contribuir al correcto plegamiento de las proteínas recién sintetizadas. Se ha descubierto que las chaperonas disminuyen con la edad, y que la sobreexpresión de las mismas aumenta la longevidad de los animales ⁽⁸⁾. Además, la activación de HSF-1 aumenta la longevidad y la termotolerancia en nematodos ⁽⁹⁾. HSF-1 es un factor de transcripción de proteínas de choque térmico. El aumento de temperatura provoca que migre al núcleo e induzca la transcripción de Hsp-72 (entre otras).

5.3.2. Sistemas proteolíticos:

Existen dos sistemas: autofagia y el proteosoma, pero la actividad de ambos disminuye con la edad.

La autofagia mediada por chaperonas (AMC) es un sistema proteolítico que requiere la acción de chaperonas citosólicas para seleccionar, desplegar y dirigir proteínas mal plegadas al interior del lisosoma. Se ha estudiado que los ratones transgénicos con una copia extra del receptor lisosomal LAMP2a no experimentan esa disminución en la actividad y mejoran su función hepática ⁽¹⁰⁾.

La espermidina, un inductor de macroautofagia sin los efectos inmunosupresores de la rapamicina, aumenta la esperanza de vida en levaduras, moscas y gusanos ⁽¹¹⁾.

5. 4. DESREGULACIÓN DE LOS SISTEMAS DE DETECCIÓN DE NUTRIENTES

El eje somatotropo se basa en la GH que se produce en la adenohipófisis y su segundo mensajero (IGF-1), que desencadena en los hepatocitos una vía de señalización celular igual que la insulina (vía metabólica IIS) (Figura 5). Cualquier modificación que produzca una disminución de esta vía o de cualquiera de sus componentes está ligada a un aumento de la longevidad. La vía IIF es la responsable de parte de los efectos beneficiosos de la restricción dietética (DR) en la longevidad.

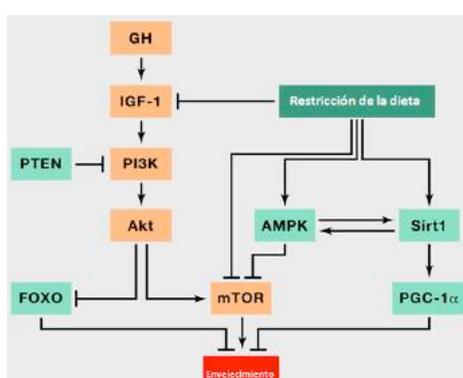


Figura 5. Alteraciones metabólicas.

Se representa el eje somatotrópico y otras vías metabólicas. Las moléculas que favorecen el envejecimiento se representan en naranja, y las que son anti-envejecimiento en verde.

Existe una paradoja: los niveles de GH e IGH-1 disminuyen con la edad, mientras que una disminución constitutiva aumenta la esperanza de vida. Se trata de una respuesta defensiva que pretende disminuir el crecimiento celular y el metabolismo y, por lo tanto, el daño celular. Esta respuesta defensiva se puede volver en nuestra contra, ya que niveles demasiado bajos de la vía IIS son incompatibles con la vida.

Existen otros sistemas de regulación nutricional: mTOR, AMPK y sirtuinas. El sistema mTOR detecta altas concentraciones de aminoácidos (regula el metabolismo anabólico) y hay estudios que evidencian que su inhibición imita el efecto de la DR, aumentando la longevidad ⁽¹²⁾. AMPK y las sirtuinas detectan estados de baja energía (detectando altos niveles de AMP y NAD⁺ respectivamente), por lo que regulan el catabolismo. Así, un aumento de sus actividades produce un envejecimiento más sano.

Por último, la manipulación farmacológica que imita el estado de limitación de la disponibilidad de nutrientes (administración de rapamicina) aumenta la esperanza de vida ⁽¹³⁾.

5.5. ALTERACIONES EPIGENÉTICAS

Se trata de cambios heredables que no dependen de la secuencia del DNA y, al contrario que las mutaciones, son reversibles.

5.5.1. Modificación de histonas:

Al modificarse, las histonas varían su afinidad por el DNA facilitando o impidiendo la accesibilidad de los factores de transcripción a las secuencias reguladoras.

La metilación de las mismas inactiva la transcripción, mientras que la acetilación la activa ya que disminuye las cargas positivas, disminuyendo la afinidad de las histonas por el DNA (Figura 6).

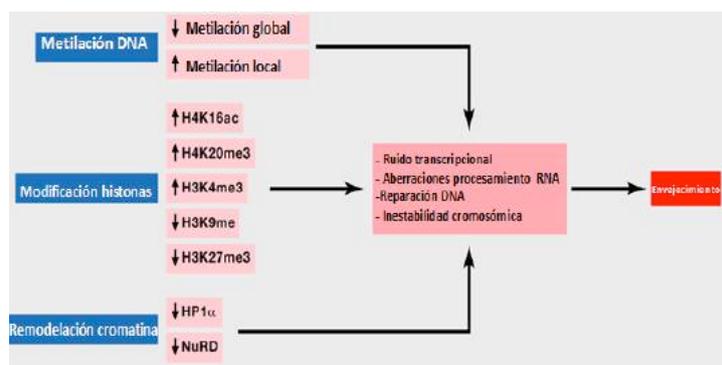


Figura 6. Alteraciones epigenómicas.

Se muestra que modificaciones del DNA, de las histonas y de la cromatina favorecen procesos (aumento del ruido transcripcional, inestabilidad cromosómica..) que favorecen el envejecimiento.

Se han estudiado distintos tipos de sirtuinas (desacetilasas de histonas) como factores antiedad: la evidencia más clara se obtiene de SIRT6, que mediante la desacetilación de histonas H3K9 regula la estabilidad genómica, la señalización del factor NF- κ B y la homeostasis de la glucosa. Los ratones mutantes con deficiencia en SIRT6 muestran un envejecimiento acelerado, mientras que la sobreexpresión produce aumento de la esperanza de vida (asociado a la reducción de IGF-1 sérico) ⁽¹⁴⁾.

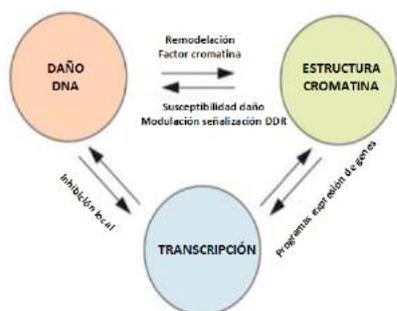
5.5.2. Metilación del DNA:

Se produce sobre restos de citosina de las islas CpG y produce el silenciamiento del DNA, inhibiendo así la transcripción. No existen evidencias claras de que la alteración de los patrones de metilación aumente la esperanza de vida.

5.5.3. Alteraciones transcripcionales:

El envejecimiento se asocia a un aumento del ruido transcripcional (falta de silenciamiento) y la producción aberrante de mRNAs.

Todos estos procesos se encuentran estrechamente relacionados y se ven afectados por la modificación de cualquiera de los otros (Figura 7). El daño en el DNA provoca una reorganización de la cromatina que produce distintos efectos: una disminución de los mecanismos reparadores del DNA (por alteración de la fosforilación de histonas) y una alteración de la susceptibilidad a la rotura y de la transcripción. El daño en el material genético también altera la expresión genética. Con la edad se producen cambios en la transcripción. Algunos de ellos afectan a factores de reparación del DNA o a proteínas ligadas a la cromatina.



*Figura 7.
Interrelación de los procesos epigenéticos.*

5.6. DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

Cuando las células y organismos envejecen, la eficacia de la cadena respiratoria tiende a disminuir, aumentando así la fuga de electrones y reduciendo la generación de ATP (Figura 8).

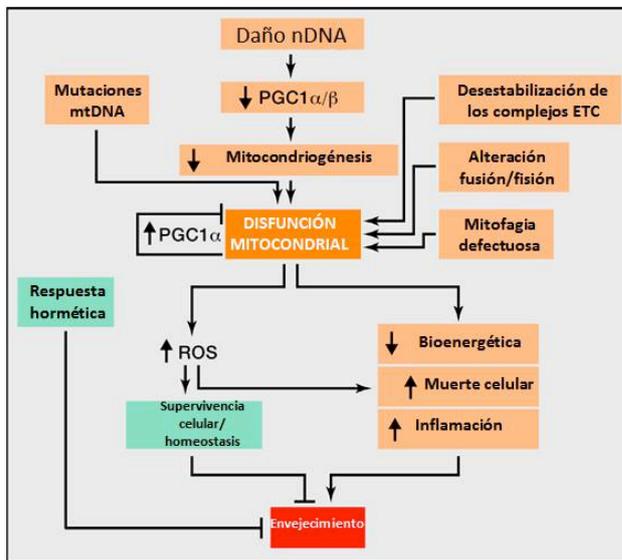


Figura 8. La función mitocondrial se ve alterada por mutaciones del ADNmt asociadas al envejecimiento, disminución de la mitocondriogénesis, desestabilización de la cadena de transporte de electrones complejos (ETC), alteración de la dinámica mitocondrial, o un defectuoso control de calidad por mitofagia. Tanto las señales de estrés como una función mitocondrial defectuosa generan

ROS que, por debajo de un cierto umbral, inducen señales de supervivencia para restaurar la homeostasis celular. Sin embargo, a niveles altos o mantenidos en el tiempo, pueden contribuir al envejecimiento. Del mismo modo, el daño mitocondrial leve puede inducir una respuesta hormética (mitohormesis) que desencadene procesos adaptativos y compensatorios.

5.6.1. Especies reactivas del oxígeno:

La teoría del envejecimiento por radicales libres mitocondriales sostiene que la progresiva disfunción mitocondrial que se produce con el envejecimiento, aumenta la producción de ROS, lo que a su vez provoca un mayor deterioro mitocondrial y daño celular global.

Con el envejecimiento, aumentan el estrés y el daño celular y paralelamente se incrementan los niveles de ROS. Superado un determinado umbral, los niveles de ROS amenazan la homeostasis y agravan, en vez de aliviar, el daño asociado a la edad ⁽¹⁵⁾.

5.6.2. Integridad Mitocondrial y Biogénesis:

Las mitocondrias disfuncionales pueden contribuir al envejecimiento de forma independiente a los ROS. Esto puede ocurrir a través de diferentes mecanismos. Por ejemplo, las mitocondrias disfuncionales pueden afectar a las señales de apoptosis aumentando la permeabilidad de las mitocondrias en respuesta al estrés y desencadenando reacciones inflamatorias al favorecer la activación de inflamasomas mediada por ROS y / o su permeabilización-facilitada ⁽¹⁶⁾. Además, la disfunción mitocondrial puede afectar directamente a la señalización celular e interorganular al afectar la superficie existente entre la membrana mitocondrial externa y el retículo endoplasmático.

La reducción de la eficiencia de la bioenergética mitocondrial con el envejecimiento puede ser el resultado de múltiples mecanismos convergentes, incluyendo la reducción de la biogénesis de mitocondrias. SIRT1 modula la biogénesis mitocondrial a través un proceso en el que participa el coactivador transcripcional PGC-

1 α y la eliminación de las mitocondrias dañadas por autofagia. SIRT3, que es la principal desacetilasa mitocondrial, actúa sobre muchas enzimas del metabolismo energético, incluyendo componentes de la cadena respiratoria, ciclo de los ácidos tricarbóxicos, cetogénesis, y β -oxidación de ácidos grasos. SIRT3 también puede controlar directamente el ritmo de producción de ROS desacetilando la superóxido dismutasa, una importante enzima mitocondrial antioxidante. Estos resultados apoyan la idea de que los telómeros y las sirtuinas pueden controlar la función mitocondrial, jugando, por lo tanto, un papel protector contra las enfermedades asociadas al envejecimiento.

Existen también otros mecanismos como la acumulación de mutaciones y deleciones en el ADNmt, la oxidación de proteínas mitocondriales, la desestabilización de la organización macromolecular de los (súper)complejos de la cadena respiratoria, cambios en la composición lipídica de las membranas mitocondriales, alteraciones en la dinámica mitocondrial resultantes del desequilibrio de los procesos de fisión y fusión, y un defectuoso control de calidad por mitofagia ⁽¹⁷⁾. La combinación del aumento del daño y la disminución en el recambio de mitocondrias, debido a una menor biogénesis y a una reducción del aclaramiento, puede contribuir al proceso de envejecimiento (Figura 8).

5.6.3. Mitohormesis:

Las disfunciones mitocondriales durante el envejecimiento también están relacionadas con la hormesis. De acuerdo a este concepto, los tratamientos tóxicos leves desencadenan respuestas compensatorias beneficiosas que superan la reparación del daño y producen una mejora en la salud celular. Las reacciones horméticas pueden desencadenar una respuesta de defensa de la mitocondria en el mismo tejido en el que éstas son defectuosas e incluso en otros tejidos más distantes. Hay evidencias sobre la metformina y el resveratrol como tóxicos mitocondriales leves que inducen un estado de baja energía caracterizado por el aumento de los niveles de AMP y que activan la AMPK.

5.7. SENESCENCIA CELULAR

La senescencia celular se puede definir como una detención estable del ciclo celular acoplado a cambios fenotípicos estereotipados (Figura 9).

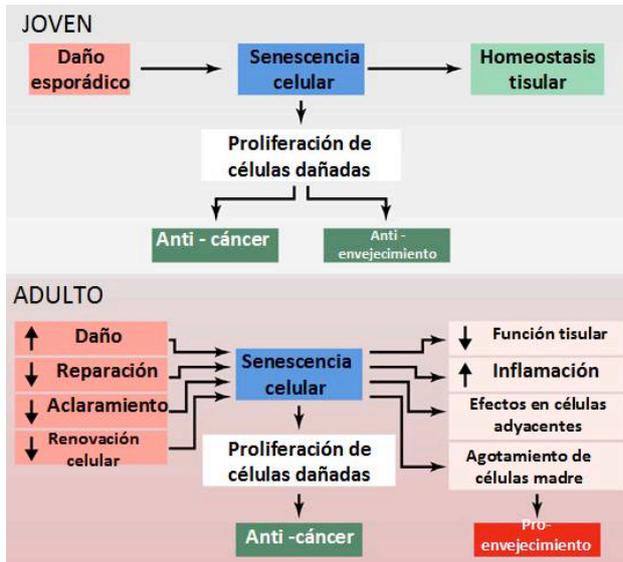


Figura 9.

En los organismos jóvenes, la senescencia celular impide la proliferación de las células dañadas, protegiendo así del cáncer y contribuyendo a la homeostasis del tejido. En los organismos adultos, el daño generalizado y el deficiente aclaramiento de las células senescentes producen su acumulación, causando una serie de efectos deletéreos sobre la homeostasis del tejido que contribuyen al envejecimiento.

Hoy en día, sabemos que la senescencia es causada por el acortamiento de los telómeros ⁽¹⁸⁾, pero hay otros estímulos asociados al envejecimiento que desencadenan la senescencia independientemente de este proceso telomérico. El daño del ADN no telomérico y la activación del locus *INK4 / ARF*, ambos producidos progresivamente con el envejecimiento, también son capaces de inducir la senescencia ⁽¹⁹⁾.

Se ha asumido que la senescencia contribuye al envejecimiento debido a que el número de células senescentes aumenta con el envejecimiento. Sin embargo, esta afirmación desestima la idea de que previene la propagación de las células dañadas y activa su eliminación por el sistema inmune. Por lo tanto, es posible que la senescencia sea una respuesta compensatoria beneficiosa que contribuye a eliminar tejidos de células dañadas y potencialmente oncogénicas. Este punto de control celular, sin embargo, requiere un sistema de reemplazo de células eficiente que incluye la eliminación de las células senescentes para restablecer el número de células. En los organismos envejecidos, este sistema de recambio puede llegar a ser ineficaz o puede agotar la capacidad de regeneración de las células progenitoras, produciendo la acumulación de células senescentes que pueden agravar los daños y contribuir al envejecimiento (Figura 9).

5.7.1. El locus *INK4a / ARF* y *p53*:

El número de mecanismos que inician la senescencia ha crecido, pero el *p16INK4a / Rb* y *p19ARF / p53* son las vías más importantes. Estas vías de envejecimiento son aún más relevantes cuando se considera que los niveles de *p16INK4a* (y, en menor medida, también *p19ARF*) se correlaciona con la edad cronológica de prácticamente todos los tejidos ⁽²⁰⁾.

Tanto p16INK4a como p19ARF están codificadas por el mismo locus genético, el locus *INK4a / ARF*. Este locus genómico está vinculado genéticamente a un mayor número de patologías asociada a la edad, incluyendo varios tipos de enfermedades cardiovasculares, diabetes, glaucoma, y Alzheimer ⁽²¹⁾. Así, se puede considerar el locus *INK4a / ARF* como el gen que controla tanto el envejecimiento humano como patologías asociadas al envejecimiento.

La activación de p53 y *INK4a / ARF* puede ser considerado como una respuesta compensatoria beneficiosa para evitar la propagación de las células dañadas y sus consecuencias sobre el envejecimiento y el cáncer. Sin embargo, cuando el daño es generalizado, la capacidad de regeneración de los tejidos puede agotarse o saturarse, y en estas condiciones extremas, las respuestas p53 y *INK4a / ARF* pueden convertirse en perjudiciales y acelerar el envejecimiento.

5.8. AGOTAMIENTO DE CÉLULAS MADRE

Una de las características más evidentes del envejecimiento es la disminución de la regeneración de tejidos (Figura 10).

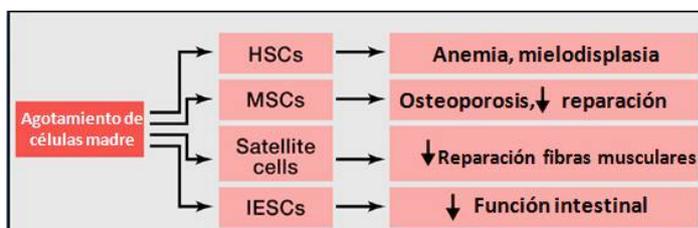


Figura 10.

Se muestran ejemplos de las consecuencias del agotamiento de células madre hematopoyéticas (HSCs), células satélite y células madre epiteliales.

La hematopoyesis disminuye con la edad, disminuyendo la inmunosenescencia y aumentando la incidencia de anemia y neoplasias mieloides. El acortamiento de los telómeros también es una causa importante de la disminución de células madre por el envejecimiento en múltiples tejidos ⁽²²⁾.

Una proliferación excesiva de células madre y progenitoras también puede ser perjudicial al acelerar el agotamiento de los nichos de células madre. Un debate importante respecto a la disminución de la funcionalidad de las células madre es el papel que tienen las vías células intrínsecas en comparación con las extrínsecas.

Se están estudiando las intervenciones farmacológicas para mejorar la función de las células madre, como la inhibición de mTORC1 con rapamicina, que puede posponer el envejecimiento mejorando la proteostasis y afectando la detección de energía ⁽²³⁾. Esto pone de manifiesto la interconexión entre los diferentes mecanismos asociados al envejecimiento.

5.9. ALTERACIÓN DE LA COMUNICACIÓN INTERCELULAR

El envejecimiento también implica cambios a nivel de la comunicación intercelular, ya sea endocrino, neuroendocrino, o neuronal (Figura 11).

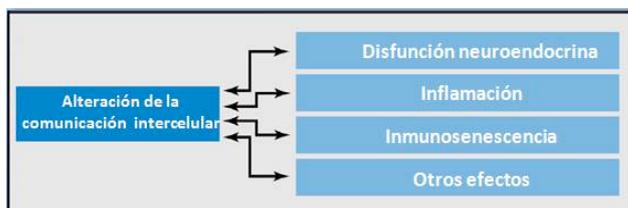


Figura 11.

Ejemplos de comunicación intercelular alterada asociada con el envejecimiento.

La señalización neurohormonal (por ejemplo, renina-angiotensina, adrenérgica, señalización IGF1-insulina) tiende a desregularse en el envejecimiento al incrementarse las reacciones inflamatorias, disminuir la inmunovigilancia contra los patógenos y las células premalignas, y cambiar la composición del medio ambiente peri- y extracelular.

5.9.1. Inflamación:

Una importante alteración asociada al envejecimiento en la comunicación intercelular es el desarrollo de un fenotipo proinflamatorio que acompaña el envejecimiento en los mamíferos. La inflamación puede deberse a múltiples causas, tales como la acumulación de daño en tejidos proinflamatorios, la tendencia de las células senescentes de secretar citoquinas proinflamatorias, la mayor activación del factor de transcripción NFκB, o la aparición de una respuesta autofágica defectuosa ⁽²⁴⁾. Estas alteraciones producen una mayor activación del inflammasoma NLRP3 y otras vías proinflamatorias, aumentando en consecuencia la producción de IL-1b, factor de necrosis tumoral, y los interferones ⁽²⁵⁾. La inflamación también está implicada en la patogénesis de la diabetes tipo 2 y de la obesidad, dos enfermedades que contribuyen y se correlacionan con el envejecimiento en el ser humano ⁽²⁶⁾. Paralelamente a la inflamación, la actividad del sistema inmunológico se ve disminuida.

5.9.2. Otros Tipos de comunicación intercelular:

Hay evidencia de que los cambios relacionados con el envejecimiento en un tejido pueden conducir al deterioro específico del envejecimiento en otros tejidos. Además de citoquinas inflamatorias, hay otros ejemplos de este "envejecimiento contagioso" en el que las células senescentes inducen la senescencia en las células vecinas a través de uniones célula-célula en un proceso en el que participan los ROS ⁽²⁷⁾. Por el contrario, las manipulaciones para aumentar la esperanza de vida en un único tejido puede retardar el proceso de envejecimiento en otros tejidos ⁽²⁸⁾.

5.9.3. Restauración de una comunicación intercelular defectuosa:

Hay varias posibilidades a la hora de restaurar la comunicación intercelular defectuosa como consecuencia del envejecimiento, incluyendo intervenciones genéticas, nutricionales o farmacológicas que pueden mejorar las propiedades de comunicación célula-célula que se pierden debido al envejecimiento ⁽²⁹⁾.

6. CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS

Podemos diferenciar tres categorías dentro de estos nueve mecanismos moleculares asociados al envejecimiento (Figura 12).

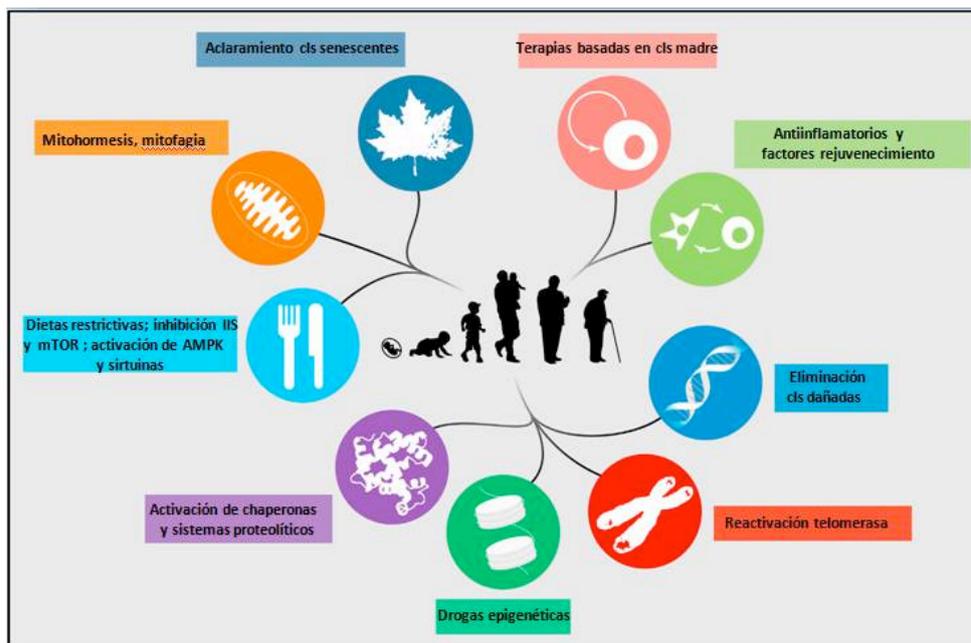


Figura 12. Marcadores moleculares asociados al envejecimiento se agrupan en tres categorías:

(Arriba) Las características se consideran como las principales causas de daño celular.
 (Centro) Los que se consideran parte de las respuestas compensatorias o antagónicas a los daños. Estas respuestas inicialmente mitigan el daño, pero eventualmente, si crónica o exacerbado, se convierten en perjudiciales sí mismos.
 (Abajo) Mecanismos que son el resultado final de los dos grupos anteriores de características y que son los responsables de la disminución funcional asociada con el envejecimiento.

Los mecanismos primarios son inequívocamente negativos. Es el caso de daño al DNA, incluyendo cromosomas aneuploides, mutaciones del DNA mitocondrial, acortamiento de los telómeros y una proteostasis defectuosa. Existe un segundo grupo de mecanismos que, a diferencia de los primarios tienen efectos contrarios dependiendo

de su intensidad. A bajos niveles tienen efectos beneficiosos, pero a niveles altos se convierten en perjudiciales. Este es el caso de la senescencia, que protege al organismo del cáncer pero que, en exceso, puede promover el envejecimiento. De manera similar, la señalización celular y supervivencia mediada por RO, a altos niveles de manera continuada puede producir daño celular; igualmente la detección óptima de nutrientes y el anabolismo son importantes para la supervivencia pero, en exceso y durante largos periodos, pueden volverse patológicos. Estos marcadores pueden considerarse una protección del organismo del daño o de la escasez de nutrientes. Pero cuando son exacerbados o crónicos en vez de protegernos pueden generar más daño. Por último, los mecanismos antagónicos comprenden los mecanismos anteriores (agotamiento de células madre y alteración de la comunicación intercelular) que afectan directamente la homeostasis y función de los tejidos.

Los mecanismos primarios podrían ser la causa original que causa daño y cuyas consecuencias se acumulan progresivamente con el tiempo. Los mecanismos antagónicos, que en un principio son beneficiosos, se convierten en perjudiciales en un proceso que es parcialmente promovido o acelerado por los mecanismos primarios. Finalmente, los mecanismos integrative aparecen cuando el daño acumulado causado por los dos mecanismos anteriores no puede ser compensado por los mecanismos tisulares homeostáticos. Debido a que los mecanismos coexisten durante el envejecimiento y están interconectados, entender exactamente sus causas es un reto para el futuro.

Definir los mecanismos moleculares asociados al envejecimiento puede contribuir a constituir una base para futuros estudios y a diseñar intervenciones para aumentar la esperanza de vida humana. Sin embargo, todavía es un reto comprender este complejo proceso biológico.

El rápido desarrollo de las tecnologías de nueva generación puede tener un impacto especial en la investigación del envejecimiento facilitando la evaluación de los cambios genéticos y epigenéticos que se acumulan en las células individuales en organismos envejecidos. Estas técnicas ya se han usado para determinar la secuencia completa del genoma de individuos con una longevidad excepcional, para comparar estudios genómicos entre especies y razas que viven muchos y otras que viven pocos años, y para analizar a máxima resolución los cambios epigenéticos asociados a la edad⁽³⁰⁾. Paralelamente, estudios in vivo con ganancia o pérdida de la función realizados en modelos animales serán necesarios para realizar análisis correlativos y proporcionar una

evidencia causal a favor de la implicación de estos mecanismos en el proceso de envejecimiento. Además de la caracterización de los mecanismos individuales, estudios sobre los sistemas biológicos serán necesarios para entender las uniones mecánicas entre todos los procesos que acompañan y dirigen hacia el envejecimiento ⁽³¹⁾. Además, los análisis moleculares de la interacción genoma-ambiente que modula el envejecimiento ayudarán a identificar fármacos para aumentar la longevidad. Estudios y técnicas más sofisticadas podrán resolver muchos de los asuntos pendientes. Esta combinación de estrategias permitirá comprender con detalles los mecanismos subyacentes al envejecimiento y facilitará futuras intervenciones para mejorar la esperanza de vida y longevidad humanas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gregg, S.Q., Gutiérrez, V., Robinson, A.R., Woodell, T., Nakao, A., Ross, M.A., Michalopoulos, G.K., Rigatti, L., Rothermel, C.E., Kamileri, I., et al. (2012). A mouse model of accelerated liver aging caused by a defect in DNA repair. *Hepatology* 55, 609–621.
2. Wallace, D.C. (2005). A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu. Rev. Genet.* 39, 359–407.
3. Vermulst, M., Wanagat, J., Kujoth, G.C., Bielas, J.H., Rabinovitch, P.S., Prolla, T.A., and Loeb, L.A. (2008). DNA deletions and clonal mutations drive premature aging in mitochondrial mutator mice. *Nat. Genet.* 40, 392–394.
4. Hiona, A., Sanz, A., Kujoth, G.C., Pamplona, R., Seo, A.Y., Hofer, T., Someya, S., Miyakawa, T., Nakayama, C., Samhan-Arias, A.K., et al. (2010). Mitochondrial DNA mutations induce mitochondrial dysfunction, apoptosis and sarcopenia in skeletal muscle of mitochondrial DNA mutator mice. *PLoS ONE* 5, e11468.
5. Cabanillas, R., Cadiñanos, J., Villameytide, J.A., Pérez, M., Longo, J., Richard, J.M., Alvarez, R., Durán, N.S., Illán, R., González, D.J., and López-Otín, C. (2011). Néstor-Guillermo progeria syndrome: a novel premature aging condition with early onset and chronic development caused by BANF1 mutations. *Am. J. Med. Genet. A.* 155A, 2617–2625.
6. Bodnar, A.G., Ouellette, M., Frolkis, M., Holt, S.E., Chiu, C.P., Morin, G.B., Harley, C.B., Shay, J.W., Lichtsteiner, S., and Wright, W.E. (1998). Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279, 349–352.

7. Bernardes de Jesus, B., Vera, E., Schneeberger, K., Tejera, A.M., Ayuso, E., Bosch, F., and Blasco, M.A. (2012). Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med* 4, 691–704.
8. Morrow, G., Samson, M., Michaud, S., and Tanguay, R.M. (2004). Overexpression of the small mitochondrial Hsp22 extends *Drosophila* life span and increases resistance to oxidative stress. *FASEB J.* 18, 598–599.
9. Chiang, W.C., Ching, T.T., Lee, H.C., Mousigian, C., and Hsu, A.L. (2012). HSF- 1 regulators DDL-1/2 link insulin-like signaling to heat-shock responses and modulation of longevity. *Cell* 148, 322–334.
10. Zhang, C., and Cuervo, A.M. (2008). Restoration of chaperone-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function. *Nat. Med.* 14, 959–965.
11. Eisenberg, T., Knauer, H., Schauer, A., Büttner, S., Ruckenstuhl, C., Carmona-Gutierrez, D., Ring, J., Schroeder, S., Magnes, C., Antonacci, L., et al. (2009). Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat. Cell Biol.* 11, 1305–1314.
12. Johnson, S.C., Rabinovitch, P.S., and Kaeberlein, M. (2013). mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature* 493, 338–345.
13. Harrison, D.E., Strong, R., Sharp, Z.D., Nelson, J.F., Astle, C.M., Flurkey, K., Nadon, N.L., Wilkinson, J.E., Frenkel, K., Carter, C.S., et al. (2009). Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 460, 392–395.
14. Kanfi, Y., Naiman, S., Amir, G., Peshti, V., Zinman, G., Nahum, L., Bar-Joseph, Z., and Cohen, H.Y. (2012). The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature* 483, 218–221.
15. Hekimi, S., Lapointe, J., and Wen, Y. (2011). Taking a “good” look at free radicals in the aging process. *Trends Cell Biol.* 21, 569–576.
16. Green, D.R., Galluzzi, L., and Kroemer, G. (2011). Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science* 333, 1109–1112.
17. Wang, K., and Klionsky, D.J. (2011). Mitochondria removal by autophagy. *Autophagy* 7, 297–300.
18. Bodnar, A.G., Ouellette, M., Frolkis, M., Holt, S.E., Chiu, C.P., Morin, G.B., Harley, C.B., Shay, J.W., Lichtsteiner, S., and Wright, W.E. (1998). Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279, 349–352.
19. Collado, M., Blasco, M.A., and Serrano, M. (2007). Cellular senescence in cancer and aging. *Cell* 130, 223–233.
20. Krishnamurthy, J., Torrice, C., Ramsey, M.R., Kovalev, G.I., Al-Regaiey, K., Su, L., and Sharpless, N.E. (2004). Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J. Clin. Invest.* 114, 1299–1307.

21. Jeck, W.R., Siebold, A.P., and Sharpless, N.E. (2012). Review: a meta-analysis of GWAS and age-associated diseases. *Aging Cell* 11, 727–731.
22. Flores, I., Cayuela, M.L., and Blasco, M.A. (2005). Effects of telomerase and telomere length on epidermal stem cell behavior. *Science* 309, 1253–1256.
23. Castilho, R.M., Squarize, C.H., Chodosh, L.A., Williams, B.O., and Gutkind, J.S. (2009). mTOR mediates Wnt-induced epidermal stem cell exhaustion and aging. *Cell Stem Cell* 5, 279–289.
24. Salminen, A., Kaarniranta, K., and Kauppinen, A. (2012). Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY)* 4, 166–175.
25. Green, D.R., Galluzzi, L., and Kroemer, G. (2011). Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science* 333, 1109–1112.
26. Barzilai, N., Huffman, D.M., Muzumdar, R.H., and Bartke, A. (2012). The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes* 61, 1315–1322.
27. Nelson, G., Wordsworth, J., Wang, C., Jurk, D., Lawless, C., Martin-Ruiz, C., and von Zglinicki, T. (2012). A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence. *Aging Cell* 11, 345–349.
28. Durieux, J., Wolff, S., and Dillin, A. (2011). The cell-non-autonomous nature of electron transport chain-mediated longevity. *Cell* 144, 79–91.
29. Freije, J.M., and López-Otín, C. (2012). Reprogramming aging and progeria. *Curr. Opin. Cell Biol.* 24, 757–764.
30. Heyn, H., Li, N., Ferreira, H.J., Moran, S., Pisano, D.G., Gomez, A., Diez, J., Sanchez-Mut, J.V., Setien, F., Carmona, F.J., et al. (2012). Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 10522–10527.
31. Gems, D., and Partridge, L. (2013). Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts. *Annu. Rev. Physiol.* 75, 621–644.

Las imágenes han sido adaptadas de: López-Otín et al.(2013). The Hallmarks of Aging. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039