

Por qué envejecen las células? : la búsqueda de los secretos del envejecimiento

Envejecimiento celular

Hay algo que todos los seres vivos tenemos en comun: nuestras células envejecen desde el mismo momento en que son producidas. Cada especie tiene un ritmo y unas características de envejecimiento particulares y aun dentro de una misma especie, diferentes tipos de organismos viven más largo que otros. La sobrevivencia de un organismo no depende de su número de células, porque si así fuera, el elefante o la ballena vivirían mucho más tiempo que una tortuga lo que en la naturaleza no sucede.

Por muchos años los científicos han tratado de explicar los secretos del envejecimiento, cada uno postula una teoría que luego es ampliada por alguien más o que por lo general es criticada por otros. De esa manera se han llegado a postular casi 200 teorías diferentes que van desde complejos mecanismos moleculares hasta metafísicas explicaciones de las “razones del ser”. En esta revisión trataré de no usar el término “teorías” y mas bien voy a integrar varios mecanismos que pueden explicar el envejecimiento celular de una manera práctica partiendo de un concepto general “la célula esta programada para vivir y tambien para morir”.

La conexión genética

No hay duda que los genes ejercen un papel importante en la longevidad. Es solo observar diferentes especies para comprobar que unas viven mas que otras, por ejemplo el hombre vive mas que los perros o las tortugas que los ratones. Pero los mayores avances se han dado luego que el hombre ha encontrado la manera de manipular genéticamente algunos organismos para vivir mas tiempo. Los resultados obtenidos en moscas de la fruta (*Drosophila*) han podido multiplicar por dos el promedio de vida de esta especie, el verdadero problema radica en encontrar el interruptor de la longevidad.en un nucleo que como en el caso humano tiene 23 pares de cromosomas con alrededor de 100000 genes.

En investigación en humanos existe una excelente fuente de información en los síndromes conocidos como progeria. Las progerias (las mas conocidas son el síndrome de Hutchinson-Gilford y el síndrome de Werner) son enfermedades genéticas con características de envejecimiento acelerado. Se conoce poco acerca de la enfermedad y solo 100 casos han sido reportados (entre ellos un caso esta a punto de ser publicado por nuestro grupo en asocio con la Universidad de Sao Paulo) y no hay manera de predecir su aparición ya que no es una enfermedad familiar. Esto sugiere que la mutación ocurre de manera aleatoria en las células ovulares en algun punto después de la fertilización. Las características fenotípicas de la enfermedad son las de un envejecimiento precoz, los cambios en la piel, los huesos, y en general todos los organos y sistemas son marcados por signos de envejecimiento. Finalmente la causa de muerte tambien precoz en estos casos es

enfermedad cerebrovascular o enfermedad coronaria, las mismas causas de muerte en ancianos normales.

Como lo mencione anteriormente, la investigación en estos pacientes y la comparación de resultados con especies inferiores han permitido encontrar algunas modificaciones en el genoma que podrían ser causa o efecto del fenómeno del envejecimiento.

Cuando la célula envejece

Los cromosomas habitan en un núcleo que flota en un mar de citoplasma junto con otros organelos que mantienen el balance y la función celular, todos ellos rodeados por una membrana en la superficie a través de la cual las células envían y reciben mensajes de otras células. Durante la división celular, los cromosomas se condensan, se dividen en dos y el núcleo desaparece para dar paso a la migración de los cromosomas hacia dos nuevas células casi idénticas a la célula madre. Cuando digo “casi” idénticas me refiero a que la nueva célula tiene una pequeña pero significativa diferencia con su madre: sus cromosomas ya no son iguales, son más cortos. La posible explicación para este defecto será explicada más tarde en esta revisión.

El proceso de división celular ocurre en al menos 100 trillones de células para construir un cuerpo humano, pero no ocurre de manera infinita; las células tienen un número limitado de divisiones después de las cuales comienza un proceso de “senescencia celular” que se puede observar en experimentos *in vitro*. Por ejemplo los fibroblastos humanos se pueden dividir 50 veces y después se detienen; en nuestro laboratorio, los osteoblastos humanos se dividen por un máximo de 20 veces para luego cambiar de forma y características hasta detener su crecimiento de manera permanente. Esto se conoce como el “límite de Hayflick”.

Que pasa si tomamos fibroblastos de un niño, un anciano y un paciente con progeria y los sembramos en cultivos celulares?; la respuesta es que en el anciano y en el paciente las células tienen mucho menos divisiones y el límite de Hayflick llega más temprano.

Genes proliferativos

Tratando de explicar de adentro hacia afuera las causas del envejecimiento celular debemos partir de los elementos constitutivos del cromosoma, los genes. Los trabajos de investigación para encontrar los genes involucrados en la regulación de la senescencia usan dos tipos celulares: los que utilizan células llamadas “inmortales” o que no poseen un límite en su número de divisiones, que para el caso la mejor fuente son las células cancerosas y otros usan células normales.

En el primer grupo existen varios ejemplos de genes reguladores de la proliferación, el gene c-fos codifica una proteína que regula la replicación celular en cuya ausencia la célula continuaría dividiéndose de manera indefinida. Otro ejemplo es el gene RB (por

retinoblastoma, la célula en que fue encontrado) si este gene se inactiva, las células se dividen indefinidamente.

En el caso de células normales, los científicos han aislado tanto de ratones como de humanos el gene que regula una proteína llamada *klotho* (por el dios Griego de la muerte); esta proteína está relacionada con síndromes de progeria y determina el acelerado inicio de enfermedades como aterosclerosis y osteoporosis en estos pacientes. Experimentos en ratones relacionados con esta proteína han podido postular el concepto de “proteína gatillo” que dependiendo de su interacción con uno u otro tejido va a determinar que ese tejido entre en proceso de envejecimiento, es así como cada órgano responderá de manera diferente a las varias proteínas gatillo que se cree existen.

Bajo el concepto de genes reguladores y proteínas gatillo, los científicos han podido manipular genéticamente una especie de gusano conocida como *Caenorhabditis elegans* usando una proteína llamada Sir2. Esta proteína es una “silenciadora genética”, lo que quiere decir que mantiene genes silentes durante el proceso de replicación y vida celular. Sin embargo, cuando el organismo envejece, la capacidad reguladora de la proteína disminuye y algunos genes que estaban previamente “dormidos” se reactivan para iniciar el proceso de envejecimiento. En *C. Elegans* con inhibición de esta proteína ocurre un envejecimiento acelerado, lo mismo ha sido descrito en ratones recientemente por Howard et al. en el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos. Otro gene encontrado en *C. elegans* es el LAG-1 (longevity assurance gene) el cual se ha visto que influye el número de divisiones celulares en esta especie. Algunos de estos genes y proteínas han sido encontrados en humanos, sus efectos y órganos blanco son materia de intensivo estudio.

Los organelos dañados – las partículas dañinas

Como se mencionó antes, la célula es una estructura llena de organelos flotando en su citoplasma. Dentro de estos existen un grupo de incómodos pero necesarios visitantes: las mitocondrias. Los llamo visitantes porque se ha visto que a través de la evolución las mitocondrias parecen haber sido organismos independientes, tienen su propio y rudimentario ADN así como su propia membrana; lo que pudo haber ocurrido es que la célula y la mitocondria actuaron en una especie de simbiosis ya que la célula requería de un organelo para las labores de respiración, combustión de energía y detoxificación y la mitocondria pudo requerir protección de una estructura mayor. Independientemente de las razones evolutivas para ello, la mitocondria se convirtió en la responsable de la respiración celular.

Pero como todas las relaciones, la relación célula-mitocondria con el tiempo deja de ser perfecta. En el proceso de respiración celular se producen partículas conocidas como radicales libres con iones superóxido; en condiciones normales tanto la célula como la mitocondria son capaces de neutralizar estas sustancias utilizando diferentes mecanismos de regulación enzimática (superóxido dismutasa, catalasa, ácido ascórbico etc). Si a pesar

de los controles algún daño ocurre, la célula tiene mecanismos de reparación dependiendo de la estructura afectada, generalmente los radicales libres afectan ácidos nucleicos y sustancias lipoides las cuales son reparadas por proteasas, lipasas y recambio lisosómico, solo en casos extremos las estructuras que no pueden ser reparadas son destruidas.

Cuando la célula envejece, la mitocondria produce una mayor cantidad de radicales libres y los mecanismos de regulación son deficientes, los daños son más marcados y la reparación celular se hace más difícil. De nuevo, los más afectados son los encargados de transmitir la información genética de la célula en caso de células en replicación, o las estructuras reguladoras de la fisiología celular en caso de células no replicativas. En este proceso descrito por Beckman como el círculo vicioso de la oxidación la consecuencia final será que la célula envejece y en algunos casos muere.

Por otro lado, la célula requiere de fuentes energéticas para sobrevivir, la principal de ellas es la glucosa. En un proceso llamado glicosilación no enzimática las moléculas de glucosa se fijan a las proteínas; estas proteínas glicosiladas se fijan unas a otras llevando en algunos casos a daño celular. El daño es causado por unas ‘marañas proteicas’ conocidas como productos finales de la glicosilación o AGEs (por sus siglas en inglés); estas AGEs son reguladas por los macrófagos que las engloban y destruyen en fragmentos para eliminarse vía renal. Cuando estas moléculas aumentan, como en el caso del envejecimiento, los daños producidos explican la aparición de arterias más gruesas, pérdida de función renal o defectos neurológicos. La diabetes es el mejor ejemplo del envejecimiento acelerado debido a glicosilación proteica con un aumento exagerado de proteínas glicosiladas y muchas alteraciones que se asemejan a las ocurridas durante el envejecimiento normal pero de manera más severa y rápida.

Los experimentos que se basan en la restricción calórica son optimistas en cuanto a la disminución de la glicosilación y han podido prolongar la sobrevivencia en algunos casos de ratones o en primates.

El reloj celular

Como ya se mencionó previamente, cada célula hija es “casi” una copia idéntica de la célula madre con una sutil pero importante diferencia, sus cromosomas son más cortos. Normalmente los cromosomas tienen un estrechamiento de ADN en cada uno de sus extremos conocidos como telómeros. Estas estructuras no llevan información genética pero ejercen su función como una especie de “bomba de tiempo” cuya integridad conserva la capacidad celular para dividirse. Entre más divisiones celulares, los telómeros son más cortos llegando un momento en que la célula pierde su capacidad de división.

En caso de que el telómero se mantenga estable a pesar de las divisiones celulares múltiples la célula será “inmortal”, como ocurre en las células cancerosas. Los científicos que trabajan en este campo postulan que el envejecimiento tiene su lado bueno ya que con el acortamiento de los telómeros se crea una protección contra la “malignización” de las células.

Los telómeros son reparados por una enzima conocida como telomerasa. Las telomerasas son activas durante el periodo germinal para inactivarse en la célula adulta. En casos de células cancerosas o en estudios in vitro de inducción de telomerasas las células son inmortales lo que quiere decir que no tienen un límite en sus divisiones celulares.

La piel es un claro ejemplo del papel del acortamiento de los telómeros en el envejecimiento humano ya que son células con capacidad de división durante toda la vida. Algunos experimentos con queratinocitos han demostrado el acortamiento del telómero y la inducción de telomerasas ha permitido detener el proceso de envejecimiento celular in vitro sin inducir neoplasia.

De afuera para adentro

Hasta el momento solo hemos descrito el proceso de envejecimiento al interior de la célula, debemos considerar que la célula no es una estructura aislada sino bajo la influencia de numerosos mensajes extracelulares y del medio ambiente.

Cada minuto llegan a las células estímulos para inducir o inhibir la producción de proteínas, estimular la división celular o regular una función fisiológica específica. Los mensajes son enviados a través de los mejores mensajeros intercelulares, las hormonas. Existen evidencias de que varias hormonas son determinantes en el proceso de envejecimiento, su deficiencia induce características fenotípicas de la senescencia; ejemplo de ello es la menopausia, el déficit de estrógenos hace que las mujeres entren en un periodo durante el cual hay cambios en su masa ósea, aceleración en la arteriosclerosis, inestabilidad vascular etc. Si estas hormonas son reemplazadas, el proceso puede revertirse y la aparición de algunas enfermedades relacionadas con el envejecimiento puede prevenirse.

Algo similar ocurre con la hormona del crecimiento. Los niveles de esta hormona disminuyen con la edad y al darse como suplenia, algunos de los cambios relacionados con el envejecimiento (masa muscular, masa ósea) pueden recuperarse. Sin embargo, es el envejecimiento consecuencia de los déficits hormonales o son los déficits hormonales consecuencia del envejecimiento?

Aunque es difícil responder a esa pregunta existe evidencia de que en el caso de la menopausia el ser humano es la especie que por un más prolongado período de tiempo sufre de privación hormonal, en este caso estrógenos, si se le compara con especies similares. A pesar de ello, las otras especies envejecen al mismo ritmo y severidad aun sin sufrir de prolongada privación hormonal. Esto no excluye la teoría hormonal pero sustenta la posibilidad de que el déficit hormonal es tan solo la expresión de los cambios del envejecimiento en las glándulas endocrinas.

Suicidio celular y envejecimiento

La muerte celular puede ocurrir de dos maneras, por necrosis o por muerte celular programada o “apoptosis”. El término apoptosis viene del Griego y significa “caída de las hojas”, al activarse diferentes mecanismos intra y extra celulares, las células inician un proceso nuclear de fragmentación para luego englobar los organelos citoplasmáticos, la célula apoptótica es entonces fagocitada por los macrófagos.

La apoptosis es un proceso fisiológico y ocurre en todos los tejidos del cuerpo. Es una manera de mantener la forma y la función de los órganos así como de eliminar células defectuosas o malignas. Lo que ha sido demostrado y actualmente es un interesante campo de investigación, es que la apoptosis ejerce un papel importante en el envejecimiento de varios órganos para mencionar solo algunos existe apoptosis en el cerebro, en el hueso o en el sistema inmune.

El exceso de apoptosis lleva también a patología, es el caso de la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer y aun en la arteriosclerosis nueva evidencia ha demostrado que la apoptosis juega un importante papel en su fisiopatología.

En el envejecimiento normal, la activación de apoptosis es producto de diferentes estímulos ya sea que lleguen a través de interleukinas u hormonas o por daño celular por oxidación o tóxicos. Como un ejemplo, en el hueso los osteoblastos empiezan a ir a apoptosis con mayor frecuencia a medida que se envejece lo que podría explicar la llamada osteoporosis tipo II u osteopenia involutiva. Aunque no es claro el gatillo que desencadene la muerte celular existen evidencias de que la activación del Fas o del bcl2 lleven a la muerte de estas células. Las vías de la apoptosis están claramente descritas pero queda aun mucho por investigar en el área de posibles desencadenantes de la apoptosis durante el proceso del envejecimiento.

El proceso celular del envejecimiento

Aunque es difícil y posiblemente inapropiado integrar todos los posibles mecanismos del envejecimiento, considero importante describir los conceptos claves en los cuales las diferentes teorías convergen (tabla 1):

La célula está programada para envejecer. Esto se explica a través de los genes reguladores y el acortamiento de los telómeros en donde probablemente reside nuestro “reloj biológico”

El daño celular aumenta a medida que envejecemos y los mecanismos para protegernos disminuyen. El stress oxidativo y la glicosilación son ejemplos de ello.

La célula está programada para morir tarde o temprano. La inducción espontánea de apoptosis en el envejecimiento es el ejemplo más claro de ello.

Si miramos detenidamente estos tres postulados encontramos que el envejecimiento es multifactorial, si le añadimos el tipo de vida del organismo, su dieta, sus hábitos y su carga genética podremos encontrar la explicación aun fenómeno tan apasionante como la

senescencia.

Tratamiento anti-envejecimiento. Sirve?

Muchas de las investigaciones en el envejecimiento han servido para encontrar tratamiento a enfermedades asociadas a la vejez pero la menor parte se han aproximado al tratamiento de la vejez per-se. Lo primero que debemos considerar es si realmente necesitamos mantenernos jóvenes por siempre lo que implica consideraciones estéticas y morales o por el contrario queremos una vejez con buena salud física y mental. En mi caso, soy partidario de dirigir la investigación hacia la prevención del envejecimiento específico de los órganos mas afectados con la vejez. Por ejemplo, las fracturas de cadera en ancianos son determinantes en la calidad de vida y la sobrevivencia de los pacientes asi como una carga onerosa para los sistemas de salud. Siendo la osteoporosis una enfermedad de la vejez debemos dirigir esfuerzos a investigar en envejecimiento oseo y tratar de detener o al menos regularlo, los resultados que obtendremos tendrán un efecto masivo en la población y ofreceran una mejor calidad de vida a nuestros ancianos. Lo mismo ocurriría si podemos detener la arteriosclerosis, la incidencia de eventos vasculares disminuiría y asi con muchos ejemplos de patología consecuencia del envejecimiento.

Prometedores resultados se han obtenido recientemente con el uso de inductores de telomerasas sin embargo existe el riesgo latente de la ‘inmortalización’ celular y por consiguiente su malignización. Como ya se mencionó anteriormente, los experimentos con restricción calórica han mostrado resultados interesantes con reducción en la incidencia de neoplasias y en mas larga sobrevivencia en ratones y primates. La apoptosis puede ser inhibida con diferentes compuestos como la vitamina D en el hueso o el óxido nítrico en el endotelio.

A traves de inducción o represión de genes reguladores en organismos inferiores se ha podido prolongar su sobrevivencia asi como tambien se han podido obtener resultados con el uso de antioxidantes o con la inducción genética de protectores del daño oxidativo. Pocas experiencias se han obtenido con sujetos humanos y como se puede entender tomará aun un largo periodo de tiempo antes de poder detener o regular el fenómeno de envejecimiento en el ser humano.

Conclusion

En esta revisión se pretende unicamente dar una idea general de los múltiples y complicados mecanismos del envejecimiento humano. El envejecimiento es producto de la interacción de diversos factores intra y extracelulares con una muy importante carga genética. Posiblemente podemos seguir las recomendaciones de la señora Calment: buen vino, buena dieta y un buen sentido del humor mientras esperamos que algun dia el ser humano logre revelar los secretos de la eterna juventud.

Intranuclear

Acortamiento del telómero

- Genes reguladores
- Citoplasmático
 - Stress oxidativo
 - Glicosilación
- Interacción célula-célula
 - Hormonas
 - Factores de crecimiento
 - Interleukinas
- Muerte celular programada (apoptosis)
- Factores externos: medio ambiente, hábitos, dieta

Tabla 1. El envejecimiento celular: factores involucrados