



Segundo Congreso Virtual de  
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.  
Manzanillo.



## **ENVEJECIMIENTO Y SU REPERCUSION A NIVEL MOLECULAR**

**Autora:** Dra. Aliena Núñez González.

Especialidad: Bioquímica Clínica.

Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo "Celia Sánchez Manduley"

Universidad de Ciencias Médicas de Granma

Provincia Granma

e-mail autor principal: [alienangzalez937@gmail.com](mailto:alienangzalez937@gmail.com)

### **RESUMEN**

El envejecimiento de la población puede considerarse un éxito de las políticas de salud pública y del desarrollo socioeconómico; asimismo, constituye un reto para toda sociedad que debe adaptarse a esta nueva realidad. Por este motivo la investigación a nivel celular y molecular de este proceso ha recibido especial atención. Uno de los hallazgos relevantes es que las células normales están programadas para un número determinado de rondas divisionales, las cuales son atenuadas por la existencia de una enzima llamada *telomerasa* que realiza la replicación telomérica. Con el propósito de describir cuáles son los mecanismos involucrados en el proceso de envejecimiento a nivel celular y molecular se dirigió esta investigación. Desde la sistematización del estudio en el análisis bibliográfico realizado se obtuvo la conclusión de que el envejecimiento es resultado de varios factores y eventos que transcurren a nivel molecular, sobre todo expresados en procesos morbosos que le competen no solo a un individuo, sino a toda la sociedad que inevitablemente navega hacia generaciones más longevas.

Palabras claves: envejecimiento, telomerasa, longevidad, replicación.

### **INTRODUCCIÓN**

El envejecimiento o senescencia es el conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos, que supone una disminución de la capacidad de



adaptación en cada uno de los órganos, aparatos y sistemas, así como de la capacidad de respuesta a los agentes lesivos (noxas), que inciden en el individuo. El envejecimiento de los organismos y particularmente, el nuestro como especie humana, ha sido motivo de preocupación desde hace años.<sup>1</sup>

Nuestra esperanza de vida ha aumentado significativamente en los últimos años. El envejecimiento de la población puede considerarse un éxito de las políticas de salud pública y del desarrollo socioeconómico aunque también es un reto para toda sociedad ya que debe adaptarse a esta nueva realidad. Con el envejecimiento, comienza una serie de procesos de deterioro paulatino de órganos y sus funciones asociadas. Muchas enfermedades, como ciertos tipos de demencia, enfermedades articulares, cardíacas y algunos tipos de cáncer han sido asociados al proceso de envejecimiento.<sup>1</sup>

Por este motivo la investigación a nivel celular de este proceso ha recibido especial atención. Uno de los hallazgos relevantes es que las células normales están programadas para un número determinado de rondas divisionales. Cada cromosoma posee en sus extremos una serie de secuencias altamente repetitivas y no codificantes denominadas *telómeros*. Debido al mecanismo de replicación del ADN de las células, los telómeros se van acortando con las sucesivas divisiones. Esto se ve atenuado por la existencia de una enzima llamada telomerasa que realiza la replicación telomérica. Sin embargo, la actividad telomerasa funciona en células embrionarias, pero se inactiva en células somáticas, lo que conlleva un acortamiento progresivo de los telómeros cromosómicos; cuando el tamaño de los telómeros llega a un cierto nivel mínimo, se desencadenan mecanismos que conducen a la muerte celular. Por esta razón, el acortamiento telomérico se ha asociado con el proceso de envejecimiento celular. De esta forma, el largo de los telómeros representaría una especie de *reloj genético* que determinaría el tiempo de vida de las células.<sup>1,2</sup>

Los telómeros son regiones de ADN no codificante, altamente repetitivas, cuya función principal es la estabilidad estructural de los cromosomas en las células eucariotas, la división celular y el tiempo de vida de las estirpes



celulares. Además están involucradas en enfermedades tan importantes como el cáncer.

Fueron descubiertos por Hermann Joseph Muller durante la década de los años 30 del siglo XX, que junto a Barbara McClintock recibieron el Premio Nobel. Desde entonces, se ha avanzado mucho en el conocimiento de los telómeros, gracias a las técnicas de genética molecular. Proponían que los telómeros, situados en los extremos de los cromosomas, tenían la función de prevenir que éstos se fusionaran al ponerse en contacto por sus extremos, lo que produciría consecuencias desastrosas para las células. <sup>2</sup>

Los científicos Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak son reconocidos con el Premio Nobel de Medicina en 2009 por la descripción molecular de los telómeros, la demostración de su conservación evolutiva y el descubrimiento de la telomerasa, enzima central de la maquinaria celular para la síntesis del telómero, por haber logrado un muy consistente modelo que explica el 'problema de la terminación de la replicación' (end-replication problem) y el mecanismo molecular de protección de los extremos cromosomales.

Algunas teorías del envejecimiento y de la carcinogénesis se basan en que los telómeros son como los relojes o temporizadores de la célula, ya que marcan el número de divisiones celulares, hasta que la célula muere. <sup>3</sup>

## **OBJETIVO**

Describir cuáles son los mecanismos involucrados en el proceso de envejecimiento a nivel celular y molecular.

## **DESARROLLO**

Las observaciones registradas sobre el cambio que experimentan los seres vivos con la edad son tan numerosas que han dado origen a docenas de teorías. Entre ellas se pueden citar:

- ✓ *Teoría del desgaste de órganos y tejidos.* Se le denomina además *la teoría del ritmo de vida*, que dice que las células del cuerpo se van



estropeando conforme pasa el tiempo debido a su uso, como ocurre con los componentes de una máquina. Se propone que las personas que han vivido forzando su cuerpo o que han tenido un estilo de vida poco saludable, viven menos. Los radicales libres serían las sustancias responsables del desgaste de las células relacionadas con los estilos de vida nocivos, sobre todo de las mitocondrias, que no tienen capacidad de reparar su ADN.

- ✓ *Teoría de la intoxicación por sustancias intrínsecas o teoría de la autointoxicación.* Durante la vida se acumulan sustancias de desecho en el interior o exterior de la célula como la lipofuscina y otros pigmentos, creatinina, colesterol en las placas de ateroma (aterosclerosis) que son productos del metabolismo celular.
- ✓ *Teoría del trastorno glandular o endocrino:* considera que los órganos endocrinos como las gónadas son los responsables del envejecimiento debido a las observaciones de eunucos, hipotiroideos y diabéticos, que envejecen precozmente.
- ✓ *Teoría de los genes:* desde el año 2006, científicos genetistas han descubierto que el envejecimiento podría deberse a la existencia de uno o más genes que se inactivan provocando el envejecimiento, este gen denominado WRN al sufrir alteraciones provoca el proceso gerontológico.<sup>2, 3</sup>

Envejecemos porque las macromoléculas que componen nuestro organismo (ácidos nucleicos, proteínas y lípidos) van acumulando daños que van provocando su pérdida de función. Debido a estas alteraciones el funcionamiento normal de las células se modifica, lo cual va a alterar a su vez el funcionamiento de los diferentes órganos. Nuestro organismo es un sistema dinámico, en estado de degradación y reparación permanente. El envejecimiento corresponde a una ruptura de ese equilibrio, cuando la acumulación de daños sobrepasa la capacidad de reparación.

En la ruptura del equilibrio dinámico, intervienen factores muy variados: influencias genéticas, comportamentales y ambientales, que podrían incidir de manera positiva o negativa en cada lado de la balanza. La acumulación de



daños en las moléculas endógenas durante el envejecimiento se debe a varios tipos de fenómenos. <sup>4</sup>

El envejecimiento está asociado con una producción excesiva de radicales libres y de las alteraciones en los mecanismos de adaptación a dichos radicales.<sup>4</sup> Un radical libre se crea a partir de un enlace débil donde un electrón queda sin pareja. Estos radicales libres son muy inestables, por lo que reaccionan con facilidad para encontrar el electrón necesario para lograr su estabilidad. Una vez que roban un electrón a otra molécula ésta se convertirá en un radical libre y así se forma una cadena hasta que irrumpen con una célula viva.

El proceso normal de producción de energía en nuestras células, esencial para mantener las funciones vitales, tiene lugar en el interior de las mitocondrias. De manera colateral durante este proceso se generan especies reactivas del oxígeno (ERO, en inglés ROS, de reactive oxygen species) que son compuestos moleculares inestables, extremadamente reactivos, <sup>5</sup> que alteran todos los componentes celulares (ácidos nucleicos, proteínas y lípidos).

Se ha calculado que cada molécula de ADN contenida en cada una de nuestras células es objeto de unos 10.000 ataques por día por parte de los radicales libres. El ADN contenido en el interior de las mitocondrias está mucho más expuesto que el ADN del núcleo, ya que está más próximo a la fuente de los ERO y está menos protegido, al carecer de histonas.

Puesto que el ADN mitocondrial codifica sobre todo para componentes de la maquinaria de producción de energía, estos componentes acumulan alteraciones que contribuyen a disminuir su funcionalidad, lo que produce una disminución de la producción de energía (ATP) detectable a partir de los 50 años. Cuando la producción de ATP disminuye por debajo de un umbral, la célula deviene incompetente, por lo que se desencadena el proceso de muerte celular por apoptosis; de manera que disminuye el número de células productoras de energía, lo que contribuye al proceso de envejecimiento.



Para protegerse de los radicales libres de oxígeno (entre los que se encuentran el ion superóxido, el peróxido de hidrógeno o el ion hidroxilo, que es el más tóxico), el plasma, los fluidos tisulares y las células poseen mecanismos antioxidantes, entre los que se encuentran:

- ✓ La enzima superóxido dismutasa, que convierte el anión superóxido en peróxido de hidrógeno.
- ✓ La enzima catalasa, que detoxifica el peróxido de hidrógeno para evitar que se convierta en hidroxilo. <sup>5</sup>
- ✓ La glutatión peroxidasa, otro potente detoxificador del peróxido de hidrógeno.
- ✓ El ácido úrico, un potente antioxidante presente en el plasma en una concentración mucho mayor que el ascorbato (vitamina C). <sup>6</sup>
- ✓ La proteína ceruloplasmina, la principal transportadora de cobre en el suero.
- ✓ La fracción plasmática libre de hierro de la proteína transferrina.
- ✓ Además existen compuestos de origen alimentario con capacidad antioxidante que también intervienen en la neutralización de los ERO.
- ✓ El  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), liposoluble, con capacidad de protección de las membranas celulares.
- ✓ Los carotenoides (como el  $\beta$ -caroteno) y los polifenoles (como el ácido cafeico y la quercetina).
- ✓ El ascorbato (vitamina C), hidrosoluble, capaz de regenerar los demás antioxidantes, como el glutatión o el  $\alpha$ -tocoferol. <sup>7</sup>

Por ello, el efecto negativo de los ERO se observa si se produce un desequilibrio debido a una producción exagerada de estas sustancias o por una disminución de los sistemas de defensa, enzimáticos y no enzimáticos.

Algunos azúcares esenciales para nuestro metabolismo como la glucosa, se consideraban biológicamente inofensivos hasta los años 1970. Sin embargo, estos azúcares pueden reaccionar con los aminoácidos de las proteínas de nuestro organismo (pero también con los ácidos nucleicos y los lípidos), en una reacción química relativamente lenta denominada glicación.



Este proceso conduce a la acumulación de productos de la glicación avanzada (PGA). Estos productos se generan mediante el establecimiento de conexiones anormales entre moléculas diversas que alteran su estructura y perturba gravemente su función. La glicación (también denominada reacción de Maillard) se estudió en primer lugar en los alimentos, para explicar el efecto producido por el cocinado y el almacenamiento prolongado, en el que aparecen los PGA, dando un aspecto "caramelizado".

Por tanto, a medida que aumenta la edad de una persona, los procesos fisiológicos normales del organismo van a provocar una acumulación de las lesiones debidas a la oxidación producida por los radicales libres y van a "caramelizarse" por efecto de la glicación. Este fenómeno sinérgico se conoce con el nombre de glicosilación, que está implicado en numerosas condiciones patológicas asociadas con el envejecimiento y/o la diabetes, como las cataratas, el Alzheimer, la aterosclerosis, las nefropatías o las alteraciones vasculares periféricas, entre otras.<sup>6,7</sup>

A diferencia de las células cancerosas, que se multiplican indefinidamente, las células somáticas normales en cultivo tienen una capacidad proliferativa limitada; por ejemplo, los fibroblastos humanos fetales pueden dividirse unas 60 veces, después entran en una fase del ciclo celular denominada  $G_0$  (intervalo 0 o quiescencia), de la que no saldrán más. Si se toma el mismo tipo celular de un individuo de 40 años, se dividirán unas 40 veces; mientras que, si se toman de un individuo de 80 años, sólo se dividirán unas 30 veces. Existe por tanto, una relación entre la edad de un individuo y la capacidad de dividirse de sus células. Este fenómeno de senescencia replicativa celular se identificó en los años 1960 y se denomina "límite de Hayflick" en relación a su descubridor.<sup>8</sup>

A partir de los años 1980, este fenómeno se ha asociado a la disminución de la longitud de los telómeros, las secuencias cortas que se encuentran en los extremos de los cromosomas para permitir su replicación completa y evitar que se fusionen entre sí. En efecto, los telómeros se recortan en cada división celular, porque el complejo ADN polimerasa no puede replicar completamente





los extremos de los cromosomas.<sup>9</sup> Por ello, la longitud de los telómeros puede considerarse como un marcador de la historia proliferativa de la célula: los telómeros de las células obtenidas en personas de edad avanzada son más cortos que los medidos en personas más jóvenes.

Cuando los telómeros alcanzan una talla crítica, se activa una respuesta de daño del ADN, dependiente del gen supresor tumoral denominado p53, que desencadena la muerte celular por apoptosis.<sup>10</sup> En general, este mecanismo dependiente de p53 se activa cuando se produce cualquier tipo de lesión oxidativa del ADN, o por modificaciones de la cromatina que alteran su estructura (por ejemplo por efecto de un fármaco) o también cuando se producen modificaciones oncogénicas.

Para evitar la acumulación de daños en el ADN, la célula posee una batería de enzimas responsables del mantenimiento y la reparación del ADN, así como una telomerasa encargada de restituir la longitud de los telómeros. Sin embargo, la telomerasa se reprime en tejidos somáticos, mientras que los mecanismos de reparación como el resto de los componentes celulares, acumulan también daños que los inactivan de forma progresiva.

Desde este punto de vista, la senescencia y la muerte celular constituye un mecanismo de defensa, evitando que células que acumulan daños en su ADN puedan proliferar, dado que las células dañadas pueden convertirse en oncogénicas y aumentar el riesgo de cáncer.<sup>11</sup>

La telomerasa (TERT) es una transcriptasa inversa que sintetiza ADN a partir de un molde de ARN. Se trata de una ribonucleoproteína que contiene en su molécula la secuencia AAUCCC capaz de crear e insertar los fragmentos TTAGGG que se pierden en cada división. En 1998, Bodnar y Col introdujeron en dos tipos de células humanas normales, telomerasa-negativas, el gen que codifica la telomerasa. En contraste con las células normales que mostraban senescencia y un acortamiento de los telómeros, los clones expresando la TERT mostraron telómeros elongados, se dividían vigorosamente y mostraron una reducción de la beta-galactosidasa, un biomarcador de la senescencia.





Las células transformadas para expresar la TERT mostraron un cariotipo normal y su longevidad ha superado la normal en más de 20 divisiones.

Muchas células cancerosas se derivan de células somáticas, y se ha comprobado la presencia de telomerasa en el 75-80% de las líneas tumorales. Esto no quiere decir que la telomerasa induzca el cáncer. Es más, Kathleen Collins de la Universidad de California en Berkeley encontró que pacientes con una enfermedad congénita muy poco frecuente, la disqueratosis congénita, tenían niveles de telomerasa anormalmente bajos, muriendo no obstante en muchos casos de cáncer gastrointestinal.

A pesar de esta incongruencia, se sabe que la agresividad de las células tumorales está relacionada con sus niveles de telomerasa y que niveles altos de esta enzima son indicativos de la malignidad del tumor. Recientemente la FDA ha autorizado dos estudios clínicos con telomerasa; uno de ellos, encaminado a obtener un mejor diagnóstico del cáncer cervical; el otro para evaluar un fármaco contra la leucemia mieloide.<sup>12</sup>

En Japón, está siendo utilizado en niños con neuroblastoma 4S. Al parecer estos niños tienen un cáncer metastásico, pero los tumores son telomerasa negativos y aproximadamente el 80% llegan a una remisión espontánea una vez que el tumor ha sido eliminado quirúrgicamente. El estudio identifica los que son telomerasa-positivos, de manera que puedan ser tratados de una manera más agresiva.<sup>13</sup>

Se piensa que el envejecimiento comienza a los 30 años. Especialistas del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas en España (CNIO), han desarrollado un tratamiento que actúa sobre los genes que, aplicado en animales adultos, una única vez, consigue de manera segura alargar la vida media de los individuos. Este tipo de investigaciones obligaba a modificar permanentemente los genes de los animales desde la fase embrionaria. Sin embargo, la terapia génica desarrollada por el CNIO para combatir el envejecimiento ha sido probada en ratones adultos de uno y dos años, y tuvo un efecto "rejuvenecedor" sobre ellos.



El procedimiento consiste en tratar de modificar la carga genética de un virus cuyo ADN ha sido modificado; sus genes se sustituyen por uno de los genes más importantes para el envejecimiento de las especies tratadas: el que codifica la enzima telomerasa. <sup>14, 15</sup>

Los telómeros son estructuras que protegen los extremos de los cromosomas. Con cada división de la célula se acortan y reducen hasta que ya no pueden desempeñar su función, con lo que la célula deja de dividirse y envejece o muere. La telomerasa frena este efecto, reconstruye los telómeros y corrige el reloj biológico de la célula. El virus con el ADN tratado e inoculado en el animal actúa como un vehículo que deposita el gen de la telomerasa en las células.<sup>16</sup>

En diciembre de 2013 Cell publicó una investigación según la cual se ha podido revertir uno de los mecanismos del envejecimiento, el relacionado con el desgaste y ruptura de la comunicación química molecular entre el núcleo celular y la mitocondria. El trabajo demuestra, –eso sí, solo en ratones– que suministrando un compuesto natural fabricado por el propio organismo humano, se logra revertir el envejecimiento al menos para tres indicadores básicos de una buena salud: resistencia a la insulina (una condición que eleva el riesgo de diabetes), inflamación (relacionada con cáncer y enfermedades cardiovasculares) y, quizás lo más importante, el desgaste muscular.

## **CONCLUSIONES**

El envejecimiento es resultado de varios factores y eventos que transcurren a nivel molecular, mayormente expresados en procesos morbosos que le competen no solo a un individuo, sino a toda la sociedad que inevitablemente se embarca en el camino hacia generaciones más longevas.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carol W. Greider, Elizabeth H. Blackburn (1985) Identification of a specific telomere terminal transferase activity in tetrahymena extracts. Cell 43: 405-413. doi:10.1016/0092-8674(85)90170-9
2. Bruno Bernardes de Jesus, Elsa Vera, Kerstin Schneeberger, Agueda M. Tejera, Eduard Ayuso, Fatima Bosch, Maria A. Blasco (2012) Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. EMBO Molecular Medicine 4: 691-704. doi:10.1002/emmm.201200245
3. José Luque y Ángel Herráez (2001). Texto ilustrado de biología molecular e ingeniería genética. Ediciones Harcourt, S.A. (Elsevier)
4. Cooper's (2006). La célula (Tercera edición). Marbán libros, S.L.
5. William H. Elliot, Daphne C. Elliot (2002). Bioquímica y biología molecular (Primera edición). Editorial Ariel Ciencia, S.A.
6. Christopher K. Mathews (2005). Bioquímica (Tercera edición). Editorial Addison Wesley.
7. William S. Klug (2008). Conceptos de genética (Octava edición). Editorial Pearson Prentice Hall.
8. Benjamin A. Pierce (2009). Genética. Un enfoque conceptual (Segunda edición). Editorial Médica Panamericana.
9. Madigan M., Martinko J., Dunlap P., Clark D. (2009). Brock. Biología de los microorganismos. Duodécima edición. Pearson Educación.
10. [<http://www.who.int/topics/ageing/es/> Envejecimiento - Organización Mundial de la Salud
11. «Gen del evjecimiento». Consultado el 30 de marzo de 2017.
12. «Descubren genes del envejecimiento». Consultado el 30 de marzo de 2017.



13. Espino J, Bejarano I, Paredes SD, González D, Barriga C, Reiter RJ, Pariente JA, Rodríguez AB (January 2010). "Melatonin Counteracts Alterations in Oxidative Metabolism and Cell Viability Induced by Intracellular Calcium Overload in Human Leucocytes: Changes with Age". *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 107: 590-597. doi:[10.1111/j.1742-7843.2010.00546.x].
14. Ames, B.N.; Cathcart, R.; Schwiers, E.; Hochstein, P. (1981), «Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis», *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 6858-6862, consultado el 26 de enero de 2010
15. Birren et al. (1996). «Birren Encyclopedia of Gerontology V1». Academic Press. ISBN 0-12-226861-X.
16. Blackburn, E.H. (1991), «Structure and function of telomeres», *Nature* 350: 569--573, doi:10.1038/350569a0