

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en **Ars Medica, revista de estudios médicos humanísticos**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Teorías actuales de envejecimiento

Dra. Trinidad Hoyl Moreno
Programa de Geriatría
Pontificia Universidad Católica de Chile

Introducción

El envejecimiento es un proceso que ocurre irremediamente en todos los seres vivos, es progresivo con el paso del tiempo y solo culmina con la muerte del individuo.

En los individuos que envejecen, frecuentemente se entremezclan aquellos cambios propios del envejecimiento fisiológico con los asociados a enfermedades crónicas que son más frecuentes en las personas mayores. Por ello es importante tener presente que cualquier declinación súbita es siempre debida a una enfermedad y no a 'envejecimiento normal'.

El envejecimiento está condicionado en parte por factores genéticos, pero los factores externos juegan un papel muy importante en su modulación. Dentro de los factores no genéticos, el estilo de vida y los hábitos (alimentación, tabaquismo, ejercicio, trabajo, ambiente, etc) son muy importantes, así como el desarrollo de enfermedades crónicas que aceleran el envejecimiento (como la diabetes mellitus, por ejemplo). La modificación de los factores de riesgo puede atenuar el envejecimiento, de modo que en ausencia de enfermedad, la declinación de la reserva homeostática no causa síntomas y determina escasas restricciones en las actividades de la vida diaria, a pesar de la edad.

El envejecimiento se caracteriza por ser un proceso heterogéneo. A medida que las personas envejecen se van haciendo cada vez más diferentes unas de otras. Aunque hay ciertos patrones de envejecimiento propios de cada especie, el proceso ocurre en forma no homogénea entre los distintos individuos de la misma especie, y aun dentro de los distintos aparatos de un mismo individuo.

Basado en la observación de que hay sujetos que se ven 'jóvenes' para su edad y otros que se ven 'viejos' para su edad, es que se ha tratado de definir en concepto de 'edad biológica', que representaría mejor el estado global actual de un sujeto y permitiría extrapolar sus expectativas de sobrevida y capacidad funcional futura. La medición de la edad biológica sería un buen parámetro para evaluar la efectividad de medidas destinadas a prolongar la sobrevida y mantener la funcionalidad de los individuos.

Otro concepto muy relacionado con el de la edad biológica es el de envejecimiento exitoso o satisfactorio. Se dice que un individuo ha tenido un envejecimiento exitoso cuando, a pesar de su edad cronológica, ha logrado mantener su autovalencia para las actividades de la vida diaria, y goza de una equilibrada salud mental y buena calidad de vida. En contraste, se habla de envejecimiento 'no exitoso', cuando el paso de los años ha llevado al individuo a una situación

de dependencia de terceros para realizar las actividades de la vida diaria, hay limitación funcional o problemas de salud mental, y con ello deterioro de su calidad de vida.

Definiciones Biomédicas de Envejecimiento

Existen múltiples definiciones de envejecimiento según los diversos autores, pero la mayoría concuerda en que el envejecimiento es un proceso, que es continuo, progresivo e irreversible y solo concluye con la muerte del individuo. Este proceso se caracteriza por ocurrir en todos los seres vivos y llevar paulatinamente al organismo a un estado de disminución de la reserva funcional, lo que aumenta su labilidad ante situaciones de stress.

Johnson (1999) define como proceso de envejecimiento al estado en el que se conjugan dos criterios:

- 1) La probabilidad de morir aumenta con el paso del tiempo y la edad del organismo, y
- 2) Ocurren cambios fenotípicos en todos los individuos, con el paso del tiempo.

Esta definición fenotípica es general, pero es útil para diferenciar el proceso de envejecimiento en sí mismo de aquellas enfermedades asociadas al envejecimiento, como el cáncer y la enfermedad cardiovascular.

Los fenotipos de envejecimiento afectan a TODOS los individuos de una población, mientras que las enfermedades afectan solo a un subgrupo. Ambos impactan la longevidad, pero de diferente manera. Los grandes avances de la medicina y la salud pública en este siglo han logrado aumentar significativamente la expectativa de vida de los individuos de países desarrollados, a través de la prevención y el control adecuado de las enfermedades crónicas. Sin embargo, ya que estos avances no alteran el proceso de envejecimiento en sí (salvo la restricción calórica, que es muy difícil de aplicar en la práctica clínica en humanos), no ha habido un cambio sustancial en la longevidad o máxima sobrevida del hombre.

Hazzard et al. 1994, afirma que 'el envejecimiento es un proceso que convierte adultos sanos en adultos frágiles, que tienen una disminución de la reserva en la mayoría de los sistemas fisiológicos y una vulnerabilidad exponencial a la mayoría de las enfermedades y a la muerte'. Según Hazzard, tres observaciones fundamentales caracterizan el proceso de envejecimiento:

- 1) El modelo general de envejecimiento es muy similar para todos los mamíferos.
- 2) La velocidad del envejecimiento es determinada por genes que varían entre las diferentes especies. La longevidad es muy variable en los diferentes mamíferos, con un rango que va entre 3-5 años para los roedores hasta aproximadamente 115 años en los humanos. Cada especie tiene una velocidad de envejecimiento y una máxima sobrevida que le es característica.
- 3) La velocidad del envejecimiento puede ser disminuida por la restricción calórica, al menos en roedores y animales inferiores. La restricción calórica ha logrado extender la máxima sobrevida hasta en un 30-40%. Además, se ha observado que en animales sometidos a restricción calórica, la aparición de enfermedades asociadas al envejecimiento también es retardada en forma paralela al incremento en la longevidad. Diferentes regímenes de restricción calórica tienen resultados

similares (ej. dar pequeñas porciones diarias, o alimentar día por medio), siempre y cuando se mantengan ciertos principios generales como reducir la ingesta calórica total al 60% de lo ingerido ad líbitum y lograr mantener un adecuado aporte de proteínas, vitaminas y micronutrientes para prevenir la desnutrición.

Bellami (1998), define envejecimiento al 'último periodo de la vida, caracterizado por una declinación global en la competencia fisiológica que resulta en una falla en la capacidad de adaptación a las demandas del ambiente y culmina con la muerte'. En la práctica con frecuencia es difícil separar los diferentes periodos de la vida, por ejemplo el límite entre desarrollo y envejecimiento no es del todo claro. El proceso de envejecimiento lleva a una falla en la adaptación al ambiente y resulta finalmente en la muerte.

Para algunos biólogos el término 'envejecimiento' es usado para describir cualquier cambio tiempo-dependiente con respecto a la historia de vida de un organismo. En contraste, otros autores tienden a restringir el término envejecimiento a aquellos cambios que hacen al individuo más susceptible a la muerte a medida que pasa el tiempo. Este concepto es problemático pues hay sistemas que se deterioran tempranamente, pero no determinan un aumento en la mortalidad (Pathy, 1986 y 1998). Ejemplos de estos sistemas son: el encanecimiento y la caída del pelo, la regresión del sistema reproductivo femenino, y el envejecimiento del ojo. En un intento por salvar esta dificultad en la definición Pathy (1986) propone otra categoría, la 'senescencia', que incluiría solo a todos aquellos eventos que predisponen a una menor resistencia a la muerte. Desgraciadamente, en la realidad es prácticamente imposible poder afirmar con certeza que un cambio degenerativo en particular no predispone a la muerte. Por otro lado, la capacidad de resistencia a la muerte depende en gran medida del ambiente (por ejemplo, cambios en la capacidad de resistencia al ejercicio pudieron predisponer a la muerte en sociedades primitivas que dependían de su capacidad de escapar a predadores para poder sobrevivir; estos cambios pueden no tener mayor significado para la sociedad actual).

Según Davies (1992), el envejecimiento biológico se caracteriza por una falla en la capacidad de mantener la homeostasis bajo condiciones de stress fisiológico, y esta falla se asocia a una disminución en la viabilidad y un aumento en la vulnerabilidad del individuo. Por definición, los cambios asociados al envejecimiento son: universales en las especies, degenerativos, progresivos e intrínsecos. Estos criterios son útiles para diferenciar el envejecimiento normal de aquellos cambios relacionados con el desarrollo y la maduración, y de aquellas enfermedades asociadas al envejecimiento.

Todas las definiciones anteriores se refieren al concepto de envejecimiento biológico, que es el término al que uno se refiere cuando habla de envejecimiento desde el punto de vista biomédico; además se puede definir envejecimiento desde otras perspectivas, como por ejemplo: envejecimiento cronológico: paso del tiempo, desde el nacimiento; envejecimiento cosmético: cambios en la apariencia externa, derivado del envejecimiento biológico más factores externos; envejecimiento social: cambios en la interacción con otras personas, relacionado a la edad; envejecimiento psicológico: cambios a nivel de los procesos mentales y comportamiento, asociado a la edad; envejecimiento económico: cambios en el estado financiero asociado a la edad, etc.

En resumen, el envejecimiento biológico es un proceso que se caracteriza por ser:

- Universal. Es universal dentro de los individuos de una especie. Además, afecta a la mayoría de los seres vivos (excepción: células cancerosas, que conservan la capacidad de dividirse, células germinales; y algunos protozoos, algas unicelulares y bacterias).
- Continuo e irreversible. Desde que comienza no se detiene hasta la muerte. Es teóricamente irreversible, aunque trabajos recientes de restricción calórica han logrado disminuir la velocidad de envejecimiento en animales de experimentación.
- Intrínseco. Determinado al menos parcialmente por factores genéticos.
- Heterogéneo. Es heterogéneo no solo entre los diferentes individuos de una misma especie, sino también dentro de los diferentes sistemas y aparatos de un mismo individuo, y dentro de las diversas células que componen los distintos aparatos y sistemas.

Factores condicionantes del proceso de envejecimiento

Por muchos años los científicos han tratado de explicar los secretos del envejecimiento. Se han postulado múltiples teorías (más de 200) que van desde complejos mecanismos moleculares hasta explicaciones metafísicas del envejecimiento.

El proceso de envejecimiento está determinado por múltiples factores, algunos de los cuales son intrínsecos y no modificables, y otros son extrínsecos y al menos potencialmente modificables.

Dentro de los factores intrínsecos, el factor genético es el principal, y muy relacionado a éste están la raza, sexo, historia familiar, inteligencia y personalidad. Dentro de los factores extrínsecos, los principales son: calidad del ambiente físico, enfermedades, nutrición, ejercicio físico, educación, relaciones sociales, vivienda, condiciones sanitarias y calidad de los sistemas de atención de salud, trabajo, estado marital, estrés, accidentes, etc. Con la optimización de los factores extrínsecos, se podría potencialmente lograr una mejor sobrevivencia (evitando una muerte precoz, antes de lo genéticamente programado) y una mejor calidad de vida (DiGiovanna, 2000). Uno de los objetivos más importantes de la investigación gerontológica es poder establecer recomendaciones respecto a dieta, farmacología, regulación ambiental y estructura socioeconómica de los factores que podrían mejorar y mantener la calidad de vida del hombre en la vejez.

A continuación vamos a revisar los principales factores que condicionan el envejecimiento tanto en especies inferiores como en el ser humano. Primero se tocarán los factores intrínsecos como la herencia, y en seguida los principales factores extrínsecos.

a. Factores intrínsecos

Se sabe que el envejecimiento es en parte intrínseco y en parte extrínseco. Tiene su origen en la herencia de los genes, pero este se expresa a través de la interacción del genotipo con el ambiente particular.

Estamos aún lejos de comprender cómo se equilibran en la práctica los factores intrínsecos (genéticos) y

extrínsecos (ambientales) en la modulación del envejecimiento.

El papel del factor genético en la determinación de la longevidad es complejo y paradójico. Aunque la herencia en la longevidad es relativamente menor, algunas variantes genéticas son capaces de modificar significativamente el envejecimiento de mamíferos e invertebrados, con ambos, impactos positivos y negativos en el desarrollo de enfermedades asociadas al envejecimiento y máxima supervivencia. En algunos casos, las variantes genéticas alteran vías metabólicas, las cuales mediarían interacciones con factores nutricionales y otros factores ambientales que influyen en la longevidad. Dado el efecto relativamente menor y la penetrancia variable de los factores de riesgo genéticos en relación a supervivencia y salud en la edad avanzada, es que el estilo de vida y los factores ambientales podrían modificar profundamente el proceso de envejecimiento (Finch, 1997).

Se sabe que los genes ejercen control sobre la máxima supervivencia y los patrones de envejecimiento de las diferentes especies de seres vivos; pero hasta el momento entendemos poco acerca de por qué el hombre vive 5 veces más que los gatos, y estos 5 veces más que los ratones, y los ratones 25 veces más que la mosca de la fruta; o por qué el inicio de la Enfermedad de Alzheimer frecuentemente difiere en varios años en gemelos monocigotos.

Para comprender mejor el problema del envejecimiento, se debe llegar a entender cómo la supervivencia de un individuo es determinada por la interacción entre genes y ambiente, el que en último término modula la tasa de involución molecular y celular durante el envejecimiento.

Claramente los seres humanos están sujetos a un riesgo genético para el desarrollo de enfermedades asociadas al envejecimiento, como son la enfermedad de Alzheimer, cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares y accidente vascular encefálico.

Basado en la convergencia de datos nuevos y antiguos se ha llegado a determinar que el factor hereditario es responsable de < 35% de la varianza en vertebrados de vida corta y en mamíferos (ratas y humanos) (Finch, 1997).

Dos estudios de seguimiento de pares de gemelos mono y dicigotos en Suecia y Dinamarca, atribuyen más del 65% de la varianza en la supervivencia a factores no compartidos (individuales, únicos), ambientales. Aquellos gemelos que fueron criados separados, en ambientes distintos, tenían aún menor concordancia en la supervivencia.

Se sabe que la longevidad es genéticamente regulada por varios genes (carácter poligénico) (Jazwinski, 1996).

Existen ciertas mutaciones genéticas que modifican dramáticamente la supervivencia de moscas de la fruta y nematodos, a través de mecanismos que parecieran comunes para ambos, y determinarían cambios a nivel de metabolismo y expresión genética. Manipulaciones experimentales en la supervivencia de moscas y roedores también determinan cambios en la actividad genética. Experimentos con cambios de temperatura en moscas de la fruta (*Drosophila*) han logrado alterar la supervivencia de estas. Los cambios de temperatura producen modulación de la expresión genética: disminuyen la expresión de *wg* y en la antena de la mosca adulta, y aumentan la

expresión de hsp70 en el músculo, lo que lleva a un incremento de 3 veces en la supervivencia máxima de estas moscas. Por otro lado, existe envejecimiento precoz o acelerado en moscas portadoras de mutaciones genéticas tales como **drd**, **Hk1** o **Sh5** y en moscas catalasa-nulas. Se ha observado que diferentes mutaciones pueden tener efectos similares en lo que es la expresión genética del envejecimiento acelerado.

En levaduras, una mutación en el gen **SGS1** que codifica una DNA helicasa homóloga al gen humano determinante del síndrome de Werner (progeria), también causa envejecimiento prematuro con redistribución de Sir3 (“silent information regulator”) al nucléolo. Otros genes no teloméricos también presentan una expresión alterada durante el envejecimiento de la levadura, por ejemplo disminuye la expresión del gen **LAG1** y **RAS1** (‘longevity determinant genes’).

Cambios selectivos en la regulación genética tienen un papel importante en los diferentes fenotipos celulares de envejecimiento. Aún falta por determinar cuantos de los cambios en la expresión genética relacionados al envejecimiento son secundarios a otras causas subyacentes, tales como el daño oxidativo de las moléculas de la matriz extracelular que se observa en mamíferos (Finch, 1997).

En mamíferos, los avances en el estudio genético de la longevidad han sido algo menores que en otros organismos. En ratas, se ha estudiado el papel del locus **H-2** como determinante de longevidad. Se encontró correlación entre una mejor respuesta inmune y mayor longevidad, y ambos resultaron ser regulados por un pequeño número de genes. En estudios de longevidad en humanos, se ha encontrado relación entre capacidad de respuesta inmune, genética y HLA (Jazwinski, 1996).

Schächter et al. (1993) proponen la participación de 3 tipos de locus en la regulación de la longevidad humana: 1) genes con homólogos que determinan longevidad en otras especies; 2) genes reguladores de la mantención y reparación celular, y 3) genes asociados a la susceptibilidad para desarrollar enfermedades asociadas al envejecimiento.

Se han focalizado estudios en individuos **centenarios** en la búsqueda de genes humanos asociados con longevidad. En centenarios, el mejor candidato es el **alelo E2** del gen de la apolipoproteína E (apo E). En estos sujetos longevos, la frecuencia de Apo E4 (que se asocia a enfermedad vascular) resultó ser el 50% de lo observado en adultos jóvenes, mientras que la frecuencia de Apo E2 (que se asocia a hiperlipemia en homocigotos) era mayor en este grupo (Finch, 1997).

En centenarios en Francia se ha encontrado una alta frecuencia del genotipo ACE/DD, que curiosamente se asocia también a infarto al miocardio (Jazwinski, 1996). En centenarios Italianos la frecuencia de ApoB-VNTR es 50% de lo observado en adultos jóvenes. Esta observación no se encontró en centenarios de Francia y Finlandia. El sistema mayor de histocompatibilidad multigénico (HLA en humanos) continúa siendo de alto interés como probable fuente de alelos promotores de longevidad. Ratas con el alelo H-2d tienen mayor longevidad, mejor inmunidad y menor frecuencia de linfomas con el envejecimiento. En humanos centenarios, se han encontrado subgrupos con el doble de frecuencia de ciertos alelos de HLA-A, -C, y -DR, y PAI-1 (inhibidor de la activación del plasminógeno), pero no hay hallazgos generalizados en la población humana

(Schachter, 1998).

Un estudio clínico realizado por Perls (1998) sobre seguimiento de hijos de centenarios, detectó que los sujetos que tenían padres centenarios, tenían 4 veces más probabilidad de vivir hasta los 90 años que aquellos con padres que fallecieron a los 70 años. En comparación con una cohorte de sujetos con padres que fallecieron a los 70 años, los hijos de centenarios, a cualquier edad desde los 65 años tenían un 42,4% menos de probabilidad de morir. Las hijas de centenarios vivieron en promedio hasta los 80 años (versus 74 años para las hijas de aquellos que fallecieron a los 70 años), y los hijos de centenarios vivieron en promedio hasta los 76 años (versus 73,5) (Perls, 1998). Esto apoya aún más el papel de la genética en la determinación de la longevidad de este grupo selecto de la población.

Bajo el concepto de genes reguladores, se ha logrado manipular genéticamente al nematodo *Caenorhabditis elegans*. Estos tendrían un gen que codifica la proteína Sir2, con funciones de 'silenciadora genética'. Esta proteína mantiene silentes o inactivos a ciertos genes durante el proceso de replicación y vida celular. Sin embargo, durante el proceso de envejecimiento, la capacidad reguladora de esta proteína disminuye y algunos genes que estaban inhibidos se reactivan, iniciando el proceso de envejecimiento. En *C. elegans* con inhibición de esta proteína ocurre un envejecimiento acelerado. Otro gen encontrado en *C. elegans* es el **LAG-1** (longevity assurance gene) el cual influye en el número de divisiones en esta especie.

En *Caenorhabditis elegans* se han encontrado también genes con mutaciones únicas que se asocian a mayor longevidad (**age-1**, **daf-2**, **clk**); aún no se sabe si estos genes tienen algún papel en la longevidad humana (Finch, 1997). El gen **daf** confiere a *C. Elegans* resistencia al calor. Este hallazgo pone de manifiesto la importancia de la resistencia al estrés en la extensión de la longevidad (Jazwinski, 1996).

Existen en humanos los síndromes de envejecimiento prematuro, verdaderas caricaturas del envejecimiento normal, que son secundarias a mutaciones genéticas específicas (Jazwinski, 1996). Dentro de estos síndromes se describe el síndrome de Cockayne (mutación en DNA helicasa, que determina defecto en la reparación del daño al DNA provocado por la luz UV), el síndrome ataxia-telangiectasia (mutación en gen ATM), y el síndrome de Werner (Jazwinski, 1996).

El síndrome de **Werner** es un síndrome progeroide autosómico recesivo en el que hay manifestaciones de envejecimiento prematuro como caída del pelo, atrofia de la piel, enfermedad cardíaca prematura y varios tumores. El gen de Werner codifica la DNA (RecQ) helicasa. La pérdida de función por mutación de este gen determina alteración en la replicación y/o reparación del DNA, resultando en la acumulación de varias mutaciones en el DNA somático y rápida disminución en la longitud de los telómeros. En contraste con la mosca de la fruta, en la que ciertas mutaciones aceleran múltiples cambios en la expresión génica, las mutaciones del síndrome de Werner no aceleran el envejecimiento uniformemente (por ejemplo, no hay evidencia de deterioro cognitivo o Enfermedad de Alzheimer). Un polimorfismo en el síndrome de Werner se ha asociado a un incremento de 2,7 veces en el riesgo de infarto al miocardio, pero los mecanismos celulares involucrados aún no se conocen.

Otra categoría de genes son aquellos involucrados en el desarrollo de enfermedades asociadas al envejecimiento, tales como enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, problemas inmunológicos y cáncer. La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un ejemplo clásico de patología asociada al envejecimiento; la frecuencia de EA se duplica cada 5 años después de los 60 años. En aquellos casos esporádicos de comienzo tardío también hay un factor genético importante, según lo han demostrado estudios en gemelos.

Inestabilidad del Genoma

La importancia de algunos tipos específicos de inestabilidad del genoma en el envejecimiento, se ha hecho cada vez más evidente. La acumulación de cambios en el genoma (ej., mutaciones puntuales), pérdida de secuencias repetitivas de DNA como el DNA ribosomal, reordenamientos, y cambios en el número de cromosomas, han sido propuestos desde hace mucho tiempo como causales de envejecimiento. En modelos de ratas transgénicas se ha observado la acumulación de mutaciones con la edad (Dolly, 1997); estos cambios fueron observados en el hígado, el cual tiene capacidad mitótica, pero no se observó en el cerebro (órgano post-mitótico). Sin embargo, la baja frecuencia de estos cambios genómicos, aun en individuos viejos, hace dudar de su real importancia en el proceso de envejecimiento.

Telómeros y envejecimiento

El proceso de división celular ocurre en al menos 100 trillones de células para constituir un cuerpo humano, pero no ocurre de manera indefinida. Las células tienen un número limitado de divisiones celulares después de las cuales comienza un proceso de ‘senescencia celular’ que se puede observar in vitro. Por ejemplo, los fibroblastos humanos se pueden dividir 50 veces y después se detienen. Esto se conoce como el ‘límite de Hayflick’. Si tomamos fibroblastos de un niño, un anciano y un paciente con progeria y los sembramos en cultivos celulares, los fibroblastos tienen mucho menos divisiones en el viejo y el paciente con progeria, dado que el límite de Hayflick aparece más temprano.

Cada célula hija es ‘casi’ una copia idéntica de la célula madre, pero tiene una pequeña gran diferencia, sus cromosomas son más cortos. Los cromosomas tienen un estrechamiento de ADN en sus extremos conocido como telómeros. Estos son estructuras de ADN y proteínas que se ubican en los extremos de los cromosomas; en levaduras y probablemente en la mayoría de los eucariotes, son esenciales.

Los telómeros no llevan información genética, pero ejercen su función de ‘bomba de tiempo’ cuya integridad conserva la capacidad celular de dividirse. Con cada división celular los telómeros se van acortando, llegando hasta un punto en que la célula pierde su capacidad de dividirse. 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.

Se piensa que el acortamiento progresivo de los telómeros serviría como un reloj mitótico, que actúa limitando el potencial de replicación de las células humanas in vivo e in vitro. Existe fuerte evidencia reciente que apoya esta afirmación. En cultivos de células humanas en los cuales se ha reactivado la telomerasa, se ha logrado extender su capacidad replicativa (y sobrevivida) más allá de los límites normales (Bodnar, 1998; Vaziri y Berchamol, 1998; Kiyono, 1998). Además, estas células aparentemente inmortales tienen propiedades indistinguibles de las células normales.

En células cancerosas hay inducción de la telomerasa, lo que las hace inmortales. A nivel experimental se está tratando de combatir el cáncer con medidas que idealmente logren inhibir a la telomerasa, dado que es ampliamente activa en tumores humanos pero prácticamente no tiene actividad en las células somáticas normales (Zakian, 1995; Harley, 1990).

Existen otras observaciones e interpretaciones que cuestionan el rol del acortamiento de los telómeros como causa del envejecimiento. En un estudio reciente, en el cual se realizaron cultivos de fibroblastos de sujetos reclutados en el Estudio Longitudinal de Baltimore sobre Envejecimiento, se pudo observar que NO hubo correlación significativa entre la edad del donante y la capacidad de replicación celular, después de ajustar por estado de salud y condiciones de la biopsia (Cristófalo, 1998). Aún faltan más estudios para determinar si el acortamiento de los telómeros es un factor causal del envejecimiento, o es solo el reflejo de la acción de otros fenómenos primarios.

DNA Mitocondrial y Envejecimiento

La inestabilidad génica fuera del genoma nuclear también podría contribuir al envejecimiento (Lee, 1997; Wallace, 1998). La tasa de mutaciones en el DNA mitocondrial es 10 – 20 veces mayor que la del DNA nuclear; se piensa que las mutaciones en el DNA mitocondrial comprometerían la función mitocondrial de diferentes maneras. Primero, defectos en el transporte de electrones y fosforilación oxidativa podrían llevar a una disminución de los niveles de ATP y de la tasa NAD/NADH. Segundo, un defecto en el transporte de electrones podría aumentar la producción de radicales libres por la mitocondria. Tercero, los defectos mitocondriales asociados al envejecimiento podrían inducir muerte celular (Johnson, 1999). Por otro lado, algunos estudios iniciales demuestran que aunque las alteraciones del DNA mitocondrial aumentan con la edad, son bastante raras, generalmente menos del 1% del DNA mitocondrial total. Estudios de enfermedades hereditarias causadas por mutaciones mitocondriales han demostrado que los genomas mutados deben acumularse a niveles mayores al 50-80% para hacerse clínicamente evidentes. Aunque las mutaciones en el DNA mitocondrial se acumulan y contribuyen al envejecimiento, no es claro que sean su causa primaria (Johnson, 1999). Este es un campo de activa investigación actual, por lo que puede haber información novedosa en los próximos años.

Control Sistémico del Envejecimiento

Muchos de los mecanismos de envejecimiento antes mencionados son autónomos (independientes de señales externas). Sin embargo, es posible que exista cierto control sistémico del envejecimiento. Factores humorales (endocrinos) podrían coordinar el paso del envejecimiento en diferentes órganos y tejidos. Los procesos sistémicos y los autónomos celulares no son exclusivos mutuamente, el envejecimiento celular autónomo y el sistémico pueden coexistir o gatillar uno al otro (Johnson, 1999).

En fisiología humana normal, hay claros ejemplos de declinación de niveles hormonales con el envejecimiento. Los estrógenos disminuyen abruptamente en la menopausia, y con la suplementación estrogénica se ha logrado enlentecer varios procesos degenerativos como la atrofia de la piel, osteoporosis, aterosclerosis y el deterioro cognitivo. Otros factores endocrinos

como la hormona del crecimiento, testosterona y DHEA-S (dehidroepiandrosterona sulfato), declinan gradualmente con la edad. La suplementación a corto plazo de hormona del crecimiento ha logrado aumentar la masa muscular, el grosor de la piel y la densidad ósea (Rudman, 1990). Aunque los efectos de estas hormonas en órganos específicos es evidente, su relación con el proceso de envejecimiento, no es para nada clara. Hasta el momento no hay estudios en animales con suplementación hormonal, que hayan logrado aumentar la sobrevida máxima.

Conclusión

Durante el último siglo, los avances tecnológicos que han permitido una mejor calidad de vida y de salud general, han también revelado el oculto potencial del genoma humano de aumentar la expectativa de vida a todas las edades. Generaciones anteriores no tuvieron que experimentar el aumento explosivo del cáncer, de la enfermedad vascular, y de la Enfermedad de Alzheimer. Estudios genéticos sobre enfermedades humanas relacionadas al envejecimiento y mutantes longevos de modelos animales han logrado identificar varios factores de riesgo que afectan el metabolismo y la resistencia al estrés. Estudios futuros en animales y modelos celulares deberían lograr identificar las vías por las cuales los factores ambientales son capaces de modificar los factores genéticos del envejecimiento.

La relativamente menor influencia de la herencia en la longevidad humana a edades avanzadas, y la penetrancia variable de los factores de riesgo genéticos implica que la elección de estilos de vida saludables pueden modificar profundamente el proceso de envejecimiento de los individuos (Finch, 1997).

b. Factores extrínsecos

Los factores ambientales juegan un papel muy importante en el proceso de envejecimiento, y pueden determinar historias de vida muy diferentes en los individuos de una misma población. Un ejemplo ilustrativo es la diferencia de 10 veces en la longevidad entre la abeja reina y las abejas trabajadoras. Las abejas trabajadoras tienen un rápido envejecimiento y viven solo meses, mientras que la reina que tiene el mismo genotipo envejece mucho más lentamente y logra vivir varios años produciendo huevos. Esta gran diferencia se debe a la exposición de las larvas a nutrientes y hormonas juveniles (Finch, 1997).

Se sabe que el envejecimiento está condicionado por factores intrínsecos y extrínsecos. Estos últimos son responsables de más del 65% de la variabilidad entre individuos. Hay muchos factores que pueden condicionar el envejecimiento, ya sea tanto acelerándolo como retardándolo y promoviendo un envejecimiento más saludable o exitoso.

Los factores más comúnmente conocidos son: estilo de vida, dieta, ejercicio, tabaquismo, estrés, excesiva exposición a químicos o radiación solar, contaminación ambiental, enfermedades crónicas (diabetes, aterosclerosis, hipertensión, hipercolesterolemia, etc), muchos de los cuales median su efecto a través del estrés oxidativo y el mayor o menor daño por radicales libres (DiGiovanna, 2000). También se ha planteado la duda de un posible papel modulador del envejecimiento por parte de factores ambientales como la altura, el trabajo pesado, el estrés mantenido ya sea físico o mental, el trabajo en turnos que altera el ritmo circadiano normal, la falta de sueño, y otros.

Dieta y restricción calórica

En el proceso de respiración celular se producen partículas altamente reactivas, denominadas radicales libres. Estos RL generan daño en las macromoléculas (lípidos de membrana, proteínas, DNA, etc.) que están a su alrededor. En condiciones normales, tanto la célula como la mitocondria son capaces de neutralizar los RL utilizando diferentes mecanismos enzimáticos.

Si a pesar de estos mecanismos de defensa, los RL logran generar daño, la célula tiene mecanismos de reparación, específicos para la zona dañada (proteasas, lipasas, etc). Cuando la célula envejece, la mitocondria produce una mayor cantidad de radicales libres y los mecanismos de reparación se hacen insuficientes. Entonces, en las células se produce un estado de estrés oxidativo crónico, debido al desbalance entre los factores prooxidantes y antioxidantes. La cantidad de estrés oxidativo aumenta con la edad del individuo y se postula que es la principal causa del envejecimiento. Apoyan esta hipótesis las siguientes observaciones: i) la sobreexpresión de enzimas antioxidantes retarda el daño producido por RL y extiende la máxima sobrevida en la *Drosophila melanogaster* transgénica; ii) existe una correlación inversa entre la longevidad de las diversas especies y la tasa de producción mitocondrial del RL superóxido y de peróxido de hidrógeno; iii) la restricción calórica logra disminuir el estrés y el daño oxidativo, retarda los cambios asociados al envejecimiento y extiende la sobrevida máxima en mamíferos.

Por otro lado, la célula requiere de fuentes energéticas para sobrevivir, la principal de ellas es la glucosa. En la glicosilación no enzimática, se produce unión de moléculas de glucosa a las proteínas; estas proteínas glicosiladas tienden a entrelazarse entre sí generando en algunas ocasiones daño celular. Las proteínas glicosiladas son englobadas por macrófagos, quienes las fragmentan para luego ser excretadas por vía renal. En el proceso de envejecimiento, esta glicosilación no enzimática de proteínas aumenta, lo que se asocia con la producción de daño a nivel vascular, renal y del sistema nervioso.

Los experimentos de restricción calórica logran disminuir la glicosilación, y han logrado aumentar la sobrevida en ratas y primates.

En mamíferos la restricción calórica es el único método ampliamente validado que logra extender la máxima sobrevida y posponer la senescencia (Jazwinski, 1996). Los profundos y precoces cambios hormonales asociados con la restricción calórica sugieren que el sistema neuroendocrino sería un mediador importante (Jazwinski, 1996).

Una de las teorías del envejecimiento propone que el envejecimiento sería el resultado de la acumulación de daño causado por radicales libres, el cual se acumularía durante la vida (Harman, 1981). En términos generales, el 2-3% del oxígeno utilizado por la célula es químicamente reducido por la adición de electrones no apareados, los cuales son secuencialmente convertidos en radicales libres de oxígeno (RL). Los principales RL son el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno, y el radical hidróxilo. Los RL producen daño indiscriminado a proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Además, producen un daño específico en el DNA mitocondrial, que se relaciona al fenómeno llamado 'Inestabilidad del Genoma'.

Evidencias que apoyan esta teoría:

1) Modelos de animales transgénicos para genes que codifican antioxidantes: *Drosophilas*

transgénicas que sobreexpresan Cu/Zn superóxido dismutasa (SOD) y catalasa, viven 34% más que los controles (Orr y Sohal, 1994). Otro estudio reciente demostró que la expresión de la enzima humana SOD1 en neuronas motoras de *Drosophila*, se asocia a un 40% de prolongación de la supervivencia. (Parkes, 1998). En contraste, ratones que carecen del gen GPX1 (que codifica para glutatión peroxidasa), SOD1, SOD2 o SOD3, NO desarrollan un fenotipo de envejecimiento acelerado (Reaume, 1996; Ho 1997; Melov 1998).

2) Otra posible asociación génica entre radicales libres y envejecimiento es aportado por el mutante longevo *age-1* de *C. elegans* (Klass,1983; Friedman y Johnson,1988; Larsen, 1995). Los mutantes *age-1* viven el doble que los nativos, tienen niveles aumentados de SOD y catalasa, y son más resistentes al estrés oxidativo (Larsen, 1993; Vanfleteren y De Vreese, 1996), al shock por calor (Lithgow, 1994) y a la radiación UV (Murakami, 1996). En forma similar, la *Drosophila metuselah* mutante longeva, es resistente al estrés oxidativo, a las altas temperaturas y al ayuno (Lin, 1998). Una mutación en otro gen de *C. elegans*, *clk-1*, ralentiza el desarrollo y su comportamiento rítmico y extiende su supervivencia (Wong, 1995). Estos mutantes contienen niveles reducidos de Coenzima Q (componente de la cadena transportadora de O₂ mitocondrial), lo que sugiere que todos los fenotipos del mutante *clk-1*, incluyendo el longevo, son atribuibles a un ralentecimiento del metabolismo.

Es importante notar que esta relación génica entre envejecimiento y daño oxidativo se ha encontrado en animales en los cuales la mayoría de las células adultas son postmitóticas. Las células postmitóticas serían más susceptibles al daño acumulativo de los RL dado la incapacidad de reemplazarse a sí mismas. En mamíferos, los órganos más sensibles a este mecanismo son: **cerebro, corazón y músculo esquelético**. La asociación entre RL y envejecimiento en aquellos órganos que tienen células en división es menos clara.

En diferentes especies, los mediadores pueden ser diferentes, pero sus efectos son similares. Múltiples estudios apuntan a la importancia de la capacidad metabólica y la respuesta al estrés en la regulación del proceso de envejecimiento. El estrés oxidativo parece tener particular importancia, especialmente ya que el daño oxidativo aumenta sustancialmente con la edad.

Estudios en modelos transgénicos de la mosca de la fruta que portan copias ectópicas de genes que codifican para enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa y catalasa, logran aumentar la supervivencia en un 30%, cuando la expresión de ambas enzimas son combinadas en proporción adecuada. A pesar de tener una mayor actividad física y mayor consumo de oxígeno, estas moscas sufren menor daño oxidativo a proteínas, DNA y enzimas (Jazwinski, 1996).

En mamíferos es notable como un simple régimen dietético puede extender la supervivencia. Los roedores sometidos a restricción calórica logran vivir el doble que los controles alimentados ad libitum (Weindruch,1996). Los animales con restricción calórica son un tercio más pequeños, tienen una menor temperatura corporal que los controles, y están relativamente libres de enfermedades (Weindruch y Sohal, 1997).

La longevidad de los individuos estaría determinada por el resultado de la interacción entre los

cambios deletéreos y los mecanismos de reparación y mantenimiento celular, que responden al daño (Johnson,1999).

Trabajo por turnos

La actividad de la sociedad actual hace que haya sujetos trabajando durante las 24 horas del día. Esto se ha asociado a una mayor flexibilidad de los horarios de trabajo y a mayor trabajo nocturno. Las personas mayores en sistemas de turno han ido también aumentando en nuestra sociedad, debido al envejecimiento general de la población en el mundo laboral. Se sabe que existe relación entre el trabajo en turnos y una mayor frecuencia de desarrollo de fatiga, accidentes, y enfermedades crónicas como enfermedad coronaria (Harma, 1999). Esto hace suponer que los problemas de salud ocupacional relacionados al tema podrían cobrar mayor relevancia en el futuro próximo. En un estudio de seguimiento de trabajadores de una refinería de petróleo en Canadá, que trabajaban en un sistema de turnos de 12 horas por 20 años, se encontró que tenían alta frecuencia de problemas de sueño, fatiga crónica, problemas de salud, y disrupción social y familiar (Bourdouxhe, 1999). Según un estudio realizado por Tepas (1993), habría un límite de tolerancia en la vida de las personas sobre el cual el trabajo por turnos ya dejaría de ser seguro desde el punto de vista de riesgo laboral y salud ocupacional. Este autor propone que la aparición de alteraciones del sueño sería un marcador sensible del efecto de los turnos de noche. Las personas que hacen turnos de noche tienden a dormir significativamente menos que las personas de la misma edad que no trabajan en este sistema (Tepas, 1993).

No hay en la literatura estudios que evalúen si existe un efecto modulador (¿acelerador?) del envejecimiento como consecuencia del trabajo por turnos.

Estilo de vida

Diversos estudios previos han comentado el papel del estilo de vida en el desarrollo de discapacidad futura y en la mayor o menor mortalidad.

Un estudio reciente (Vita, 1998) estudió factores de riesgo en salud predictores de deterioro funcional. Se encontró que el tabaquismo, índice de masa corporal (BMI) y hábito de ejercicio fueron predictores de discapacidad futura. Aquellos sujetos con malos hábitos en la edad media de la vida, tenían mayor discapacidad en la edad avanzada. La aparición de discapacidad se retardaba en más de 5 años en aquellos con bajo riesgo de salud (es decir, con buenos hábitos de vida) (Vita, 1998). Se concluye que debe recomendarse reducir los factores de riesgo modificables, con el fin de prevenir discapacidad futura y por lo tanto, favorecer un envejecimiento más saludable (Vita, 1998).

Estrés

Aunque es ampliamente aceptado en el ámbito no científico que los eventos vitales estresantes determinan mala salud, diversos trabajos de investigación han mostrado resultados equívocos. Un trabajo reciente de Creasey (1999) evaluó si existía alguna relación entre stress, representado por haber sido prisionero de guerra, y la aparición más precoz de enfermedades asociadas al envejecimiento o discapacidad. El estrés físico y mental sufrido por estos prisioneros de guerra fue objetivo, profundo y relativamente uniforme en los individuos y se mantuvo en promedio por 42 meses. En este trabajo no se encontró una relación clara entre discapacidad futura y estrés. Al

comparar a los prisioneros de guerra con aquellos sujetos que participaron en la guerra pero no fueron prisioneros, encontraron que los primeros se quejaban de más síntomas somáticos, tenían un mayor número de diagnósticos médicos y tomaban mayor número de medicamentos. Sin embargo, hubo una tendencia sin significación estadística en relación con mayor discapacidad física o número de enfermedades crónicas (Creasey, 1999).

Enfermedades crónicas y stress oxidativo

Existe abundante evidencia en la literatura de la relación entre radicales libres y lipoperoxidación y el proceso de envejecimiento y enfermedades asociadas al envejecimiento. La susceptibilidad del organismo al estrés oxidativo está condicionado por el balance global entre la producción de radicales libres y el potencial antioxidante a nivel tisular. Por otro lado, al envejecimiento per se y las enfermedades degenerativas asociadas el envejecimiento pueden inducir cambios que favorecen el desbalance antioxidante/prooxidante. Algunos trabajos previos sugieren una relación entre envejecimiento con discapacidad o envejecimiento no exitoso y un mayor nivel de stress oxidativo en comparación con sujetos con envejecimiento saludable. En un trabajo reciente se encontró asociación entre envejecimiento per se y mayor estrés oxidativo sistémico. Los adultos mayores tenían menores niveles plasmáticos de vitaminas E y C y de tioles proteicos (P-SH), y niveles plasmáticos mayores de productos de peroxidación lipídica que los adultos sanos. Este trabajo también demostró que el envejecimiento no saludable estaba asociado a una mayor carga de stress oxidativo (Mezzetti, 1996).

Centenarios: un modelo de envejecimiento exitoso

Los individuos centenarios son un modelo de envejecimiento exitoso, y se puede aprender mucho de ellos. El número de centenarios (sujetos de 100 años o más) ha ido en creciente aumento en las últimas décadas. Desde 1960, el número de sujetos de 100 años o más ha crecido en 10 veces o más en varios países. Investigadores como Perls y otros (Larkin, 1999) están tratando de comprender el papel de la genética, personalidad, estilo de vida y hábitos de estos adultos mayores viejos ('oldest-old'). Se sabe que alrededor del 30% de los centenarios en el mundo llega a los 100 años cognitivamente intacto, por lo que el dicho común de 'si vives lo suficiente, tarde o temprano aparecerá demencia' parece no ser cierto. Investigadores suecos (Bo Hagberg) están llevando a cabo un estudio en centenarios, para evaluar la interacción de factores psicofisiológicos en envejecimiento exitoso y longevidad (Larkin, 1999). Ellos postulan que las personas tienen durante toda la vida una exposición al estrés que los va debilitando en mayor o menor grado, y esto explicaría la variabilidad en cada cohorte. Los centenarios parecen manejar mejor el estrés que el resto de los individuos. Son personas más calmadas, tranquilas, capaces, fáciles de llevar, menos propensos a la ansiedad. Además, son personas que comen y hacen ejercicio con moderación. En ellos los factores genéticos son también importantes, los centenarios representan un grupo en el cual las enfermedades asociadas al envejecimiento están retardadas o no aparecen. La mayoría de los centenarios se mantienen saludables hasta los 90 años; y en ellos tiende a cumplirse el ideal de lograr 'comprimir la morbilidad' y vivir la mayor cantidad de tiempo bien y saludable, con solo un corto periodo de mala salud al final de la vida.

Según Perls (Larkin, 1999), la mejor forma de lograr un envejecimiento saludable es hacer las cosas que ya se sabe que ayudan a vivir mejor: comer adecuadamente, hacer ejercicio, no ser obeso, no fumar, detectar enfermedades precozmente (mediante tamizaje), etc. Esto haría una gran diferencia tanto en

sobrevida máxima como en la cantidad de tiempo por vivir en buena salud. No hay un secreto único para lograr vivir más y mejor. La respuesta está en lograr, a través de una vida equilibrada, potenciar la máxima expresión de la herencia (dejar que los factores genéticos se expresen al máximo, y no morir precozmente de enfermedades). Hagberg recomienda: conocer los propios factores de riesgo, hacerse cargo de ellos, y cuidarse; esto aumentaría la posibilidad de vivir más y mejor (Larkin, 1999).

Bibliografía

- Creasey, H.; Sulway, MR, Dent O, broe A, Jorm A, Tennant C. Is experience as a prisoner of war a risk factor for accelerated age-related illness and disability? *J. Am Geriatr Soc* 1999; 47: 60-64.
- Cristófalo, VJ; Allen RG.; Pignolo RJ; Martin BG; Beck, JC. Relationship between donor age and the replicative life span of human cells in culture: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95: 10614-10619.
- DiGiovanna, AG.; *Human, Aging. Biological Perspectives.* Mc Graw-Hill Companies. New York, 2000.
- Finch, CE; Tanzi, RE. Genetics of aging. *Science* 1997, 278: 407- 411.
- Friedman, DB; Johnson, TE. A mutation in the age-1 gene, in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. *Genetics*, 1988, 118: 75- 86.
- Harley, CB; Futcher, AB; Greider, CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990; 345: 458-460.
- Harma, MI; Ilmarinen JE. Towards a 24-hour society- new approaches for aging shift workers? *Scand J. Work Environ Health* 1999; 25(6): 610-5.
- Harman, D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981, 78: 7124-7128.
- Jazwinski, SM. Longevity, genes and aging. *Science* 1996, 273(56): 54-59.
- Johnson, FB, Sinclair DA, Guarente L. Molecular biology of aging. *Cell* 1999; 96: 291- 302.
- Larkin, M. Centenarians point the way to healthy ageing. *Lancet* 1999, 353: 1074.
- Mezzetti, A; Lapenna, D; Romano, F; Constantini, F; Pierdomenico, S; De Cesare, D; Cuccurullo, F; Riario-Sforza, G; Zuliani, G; Fellin R. Systemic oxidative stress and its relationship with age and illness. *J. Am Geriatr Soc* 1996, 44: 823- 827.
- Schachter, F.; Cohen D.; Kikwood T. *Hum Genet* 1993; 91: 519.
- Schachter, F. Causes, effects and constraints in the genetics of human longevity. *Am J. Hum Genet* 1998, 62: 1008-1014.
- Tepas, DI.; Duchon, JC.; Gersten, AH. Shiftwork and the older worker. *Exp Aging Res* 1993, 19(4): 295-320.
- Vita, A; Terry, R; Hubert, H; Fries, J. Aging, Health risks and cumulative disability. *N Engl J Med* 1998; 338: 1035-41.

- Weindruch, R. and Sohal, RS. Caloric intake and aging. *N Engl J Med* 1997, 337: 810-813.
- Zakian, V. Telomeres: beginning to understand the end. *Science* 1995; 270: 1601- 1607.