



MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO

AUTORES: Carmen Escalona Garrido y Blanca Montoro García
Pza. Ramón y Cajal s/n. (Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid).

INTRODUCCIÓN

- Envejecimiento: conjunto de cambios fisiológicos y anatómicos de carácter natural provocados por el paso de los años en los seres vivos.
- Existe un factor que hace que el cáncer y el envejecimiento puedan llegar a considerarse dos manifestaciones de un mismo proceso subyacente: la acumulación celular.
- Síndromes progeroides: grupo de trastornos genéticos raros que imitan el envejecimiento fisiológico, que provocan que los afectados parezcan mayores de lo que son.
- Se han identificado una serie de marcadores del envejecimiento (Figura 1), características:
 - se han de dar durante el envejecimiento normal,
 - su aumento experimental debe acelerar el envejecimiento y
 - su disminución debe retrasarlo, aumentando en consecuencia, la esperanza de vida.



Figura 1. Mecanismos moleculares asociados al envejecimiento

OBJETIVO

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

MATERIAL Y MÉTODOS

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

RESULTADO Y DISCUSIÓN

1. INESTABILIDAD GENÓMICA

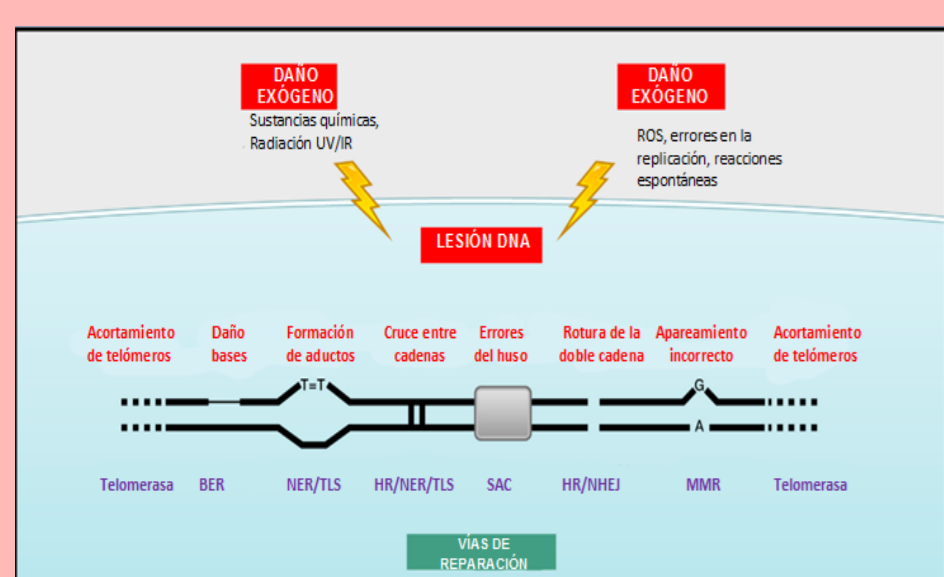


Figura 2. Lesiones genómicas. Representación de los tipos de lesiones que se pueden dar en los cromosomas (causadas por agentes endógenos y exógenos) así como los mecanismos empleados para su reparación. El daño excesivo o el déficit de reparación favorecen el envejecimiento.

2. DESGASTE TELOMÉRICO

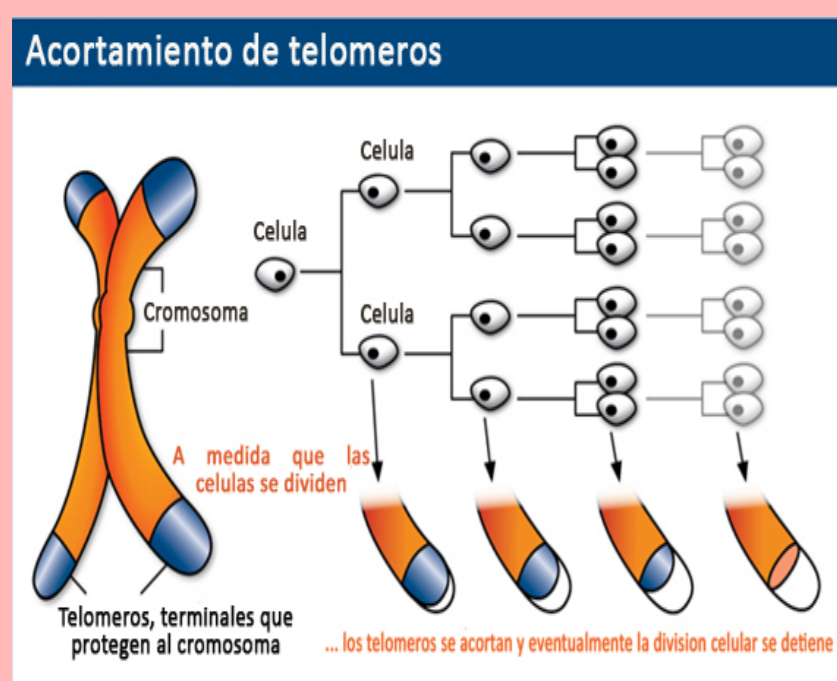


Figura 3. Acortamiento telomérico. Los telómeros son regiones cromosómicas particularmente susceptibles al deterioro debido a la edad. El desgaste telomérico explica el límite de Hayflick (número de divisiones que puede sufrir una célula eucariota antes de entrar en senescencia).

3. PÉRDIDA DE PROTEOSTASIS

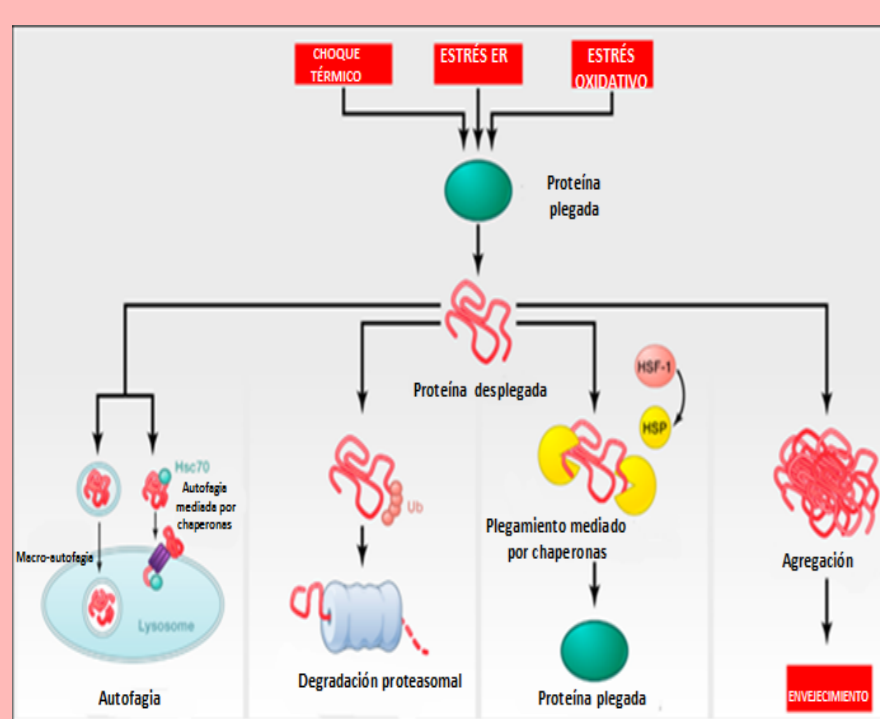


Figura 4. Pérdida de proteostasis. El estrés (endógeno o exógeno) causa el desdoblamiento de proteínas, las cuales pueden ser redobladas por las proteínas de choque térmico (HSP) o destruidas en la vía de la ubiquitina-proteosoma o lisosomalmente. La autofagia lisosomal incluye la macroautofagia y la autofagia mediada por chaperonas. Si las proteínas desdobladas se acumulan se agregan y pueden ocasionar proteotoxicidad.

4. DESREGULACIÓN DE LOS SISTEMAS DE DETECCIÓN DE NUTRIENTES

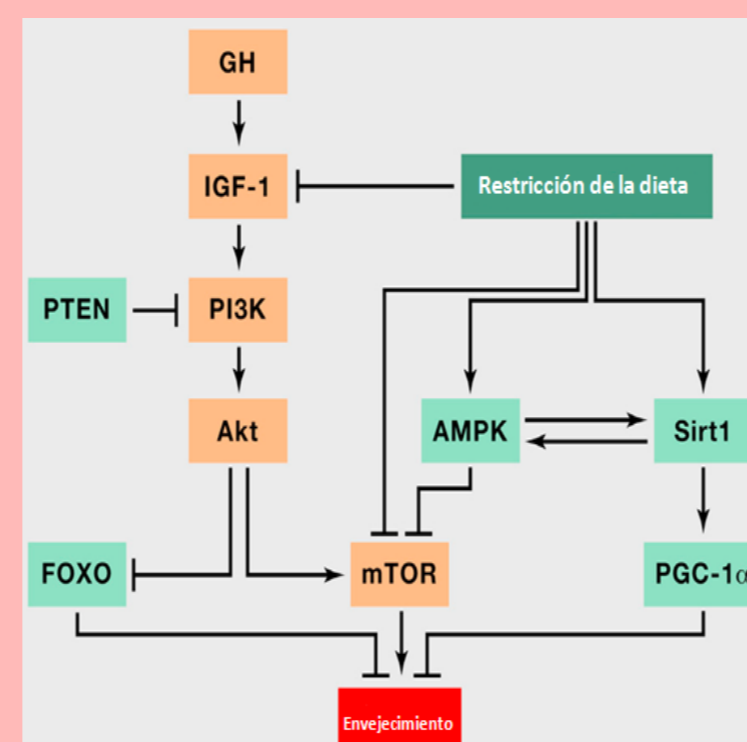


Figura 5. Alteraciones metabólicas. Se representa el eje somatotrópico y otras vías metabólicas. Las moléculas que favorecen el envejecimiento se representan en naranja, y las que son anti-envejecimiento en verde.

5. ALTERACIONES EPIGENÉTICAS

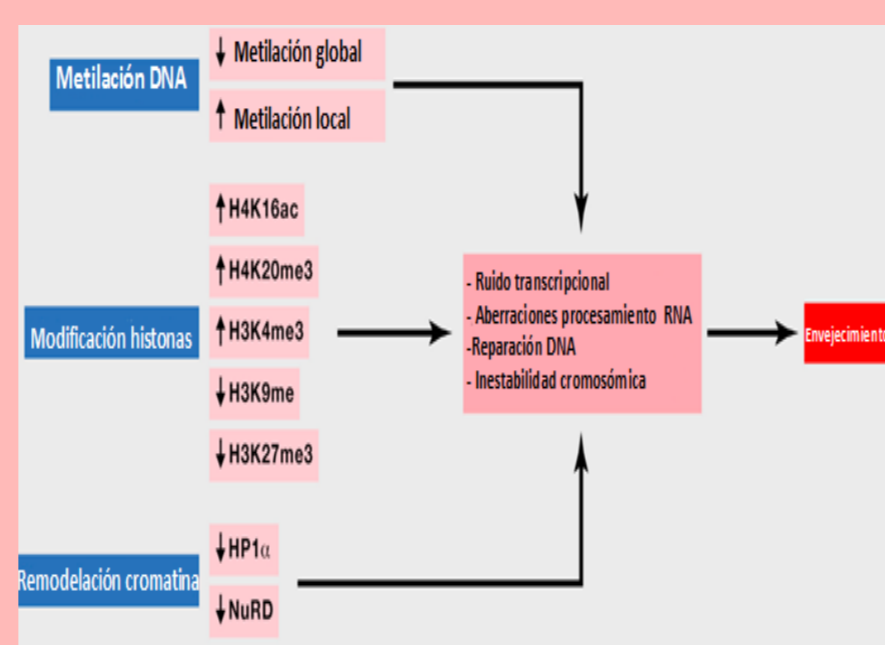


Figura 6. Alteraciones epigenómicas. Se muestra qué modificaciones del DNA, de las histonas y de la cromatina favorecen procesos (aumento del ruido transcripcional, alteraciones procesamiento RNA, reparación DNA, inestabilidad cromosómica) que favorecen el envejecimiento.

6. DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

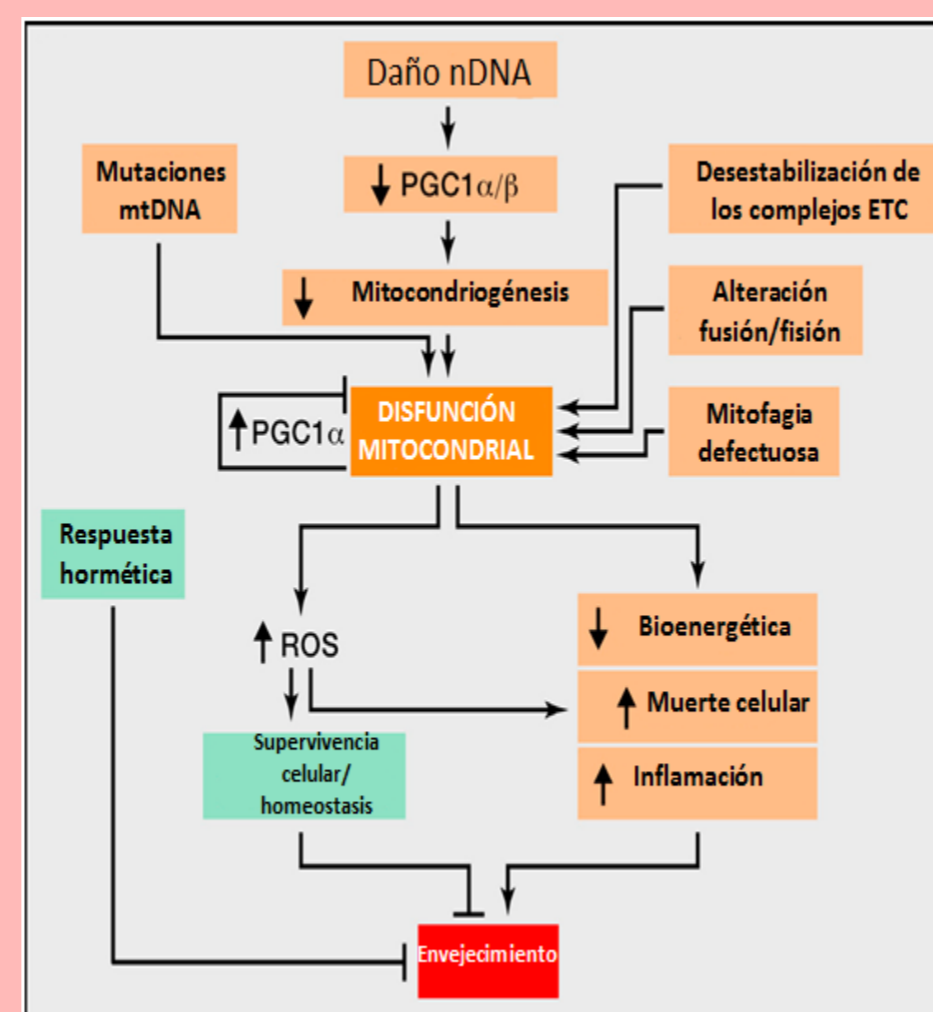


Figura 8. La función mitocondrial se ve alterada por mutaciones del ADNmt asociadas al envejecimiento, disminución de la mitocondriogénesis, desestabilización de la cadena de transporte de electrones complejos (ETC), alteración de la dinámica mitocondrial, o un defectuoso control de calidad por mitofagia. Esto genera ROS que, por debajo de un cierto umbral, inducen señales de supervivencia para restaurar la homeostasis celular. Sin embargo, a niveles altos pueden contribuir al envejecimiento. Del mismo modo, el daño mitocondrial leve puede inducir una respuesta hermética (mitohormesis) que desencadene procesos adaptativos y compensatorios.

7. SENESCENCIA CELULAR



Figura 9. En los organismos jóvenes, la senescencia celular impide la proliferación de las células dañadas, protegiendo así del cáncer y contribuyendo a la homeostasis del tejido. En los organismos adultos, el daño generalizado y el deficiente aclaramiento de las células senescentes producen su acumulación, causando una serie de efectos deletéreos sobre la homeostasis del tejido que contribuyen al envejecimiento.

8. AGOTAMIENTO DE CÉLULAS MADRE

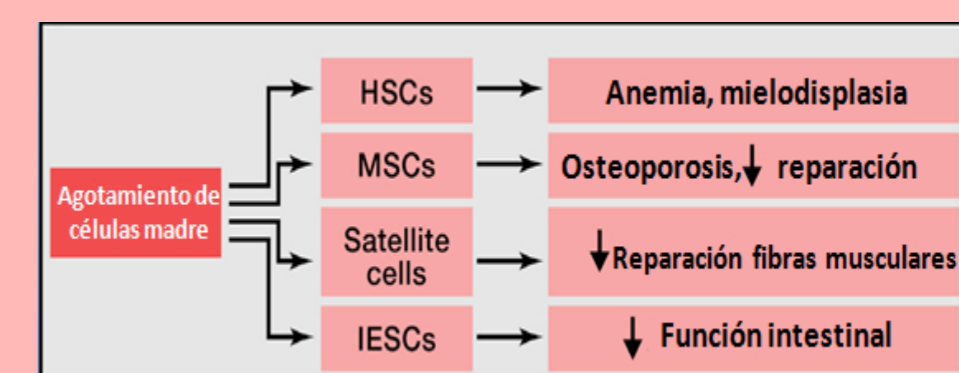


Figura 10. Ejemplos de las consecuencias del agotamiento de células madre hematopoyéticas (HSCs), células satélite y células madre epiteliales.

9. ALTERACIÓN DE LA COMUNICACIÓN INTERCELULAR

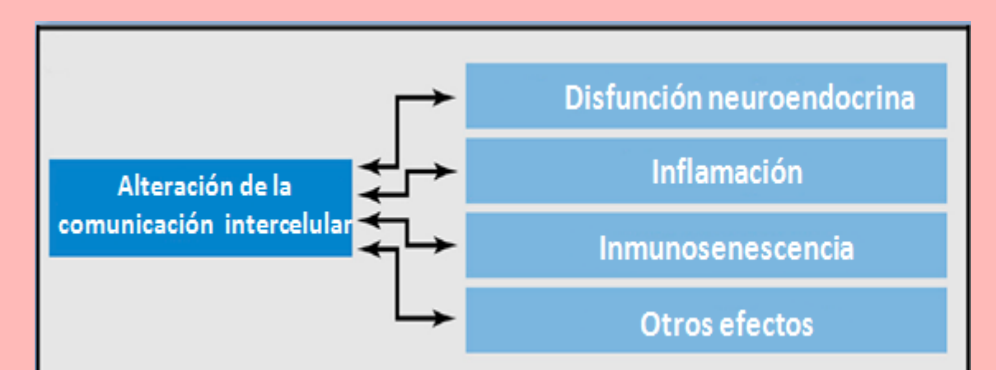


Figura 11. Ejemplos de comunicación intercelular alterada asociada con el envejecimiento.

CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS

- 3 categorías dentro de estos nueve mecanismos (Figura 12):
 - Los primarios son negativos: daño al DNA, mutaciones del DNA mitocondrial, acortamiento de los telómeros y una proteostasis defectuosa.
 - Los antagonistas tienen efectos contrarios dependiendo de su intensidad (a bajos niveles tienen efectos beneficiosos, pero a niveles altos se convierten en perjudiciales): es el caso de la senescencia, la señalización celular y supervivencia mediada por ROS, la detección óptima de nutrientes y el anabolismo.
 - Los mecanismos integrativos aparecen cuando el daño acumulado causado por los dos tipos anteriores no puede ser compensado por los mecanismos tisulares homeostáticos: son el agotamiento de células madre y alteración de la comunicación intercelular.
- El rápido desarrollo de las tecnologías de nueva generación → facilita la evaluación de los cambios genéticos y epigenéticos que se acumulan en las células.
- Estudios in vivo con ganancia/pérdida de la función realizados en modelos animales → necesarios para realizar análisis correlativos y proporcionar una evidencia causal.
- Estudios sobre los sistemas biológicos → necesarios para entender las uniones mecánicas entre todos los procesos que acompañan y dirigen hacia el envejecimiento.
- Los análisis moleculares de la interacción genoma-ambiente que modula el envejecimiento → ayudarán a identificar fármacos para aumentar la longevidad.

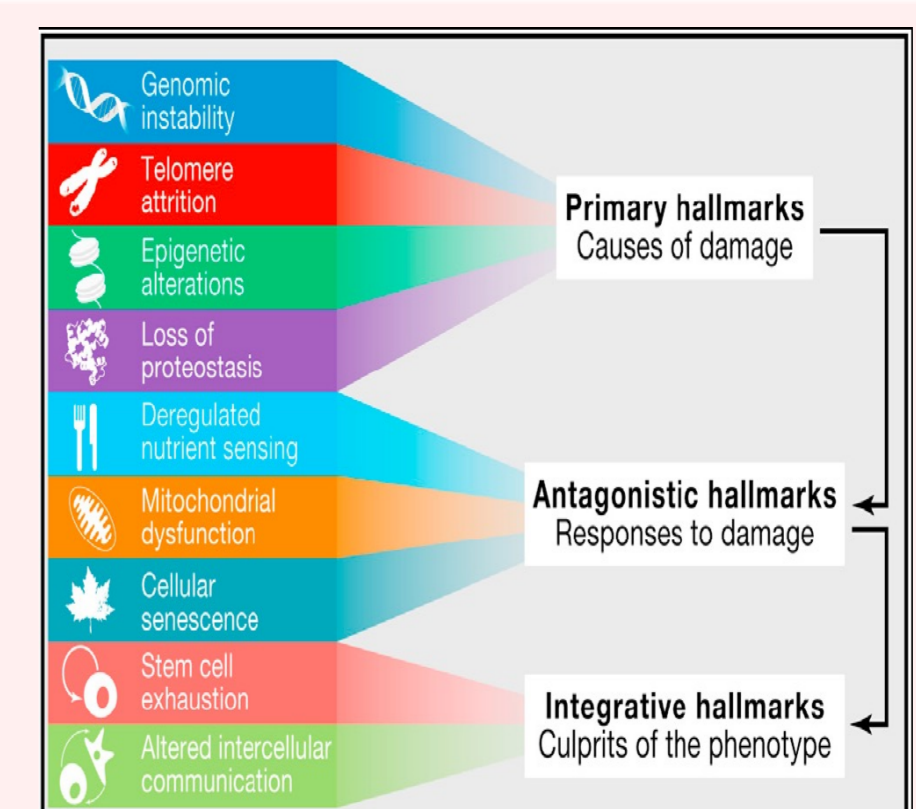


Figura 12. Marcadores moleculares asociados al envejecimiento se agrupan en tres categorías.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Otin C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. (2013). The hallmarks of aging. Cell 153, 1194-1217.
- Gems, D., and Partridge, L. (2013). Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts. Annu. Rev. Physiol. 75, 621-644.
- Green, D.R., Galluzzi, L., and Kroemer, G. (2011). Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. Science 333, 1109-1112.
- Vermulst, M., Wanagat, J., Kujoth, G.C., Bielas, J.H., Rabinovitch, P.S., Prolla, T.A., and Loeb, L.A. (2008). DNA deletions and clonal mutations drive premature aging in mitochondrial mutator mice. Nat. Genet. 40, 392-394.