



M.L. Polo Luque\*  
M.P. Martínez Ortega\*\*  
M.P. Ruiz Torres\*\*\*

\*Profesora Titular de Enfermería Geriátrica. Escuela de Enfermería. Universidad de Alcalá.

\*\*Profesora Asociada de Enfermería Geriátrica. Escuela de Enfermería. Universidad de Alcalá.

\*\*\*Becaria de Reincorporación. Departamento de Fisiología. Universidad de Alcalá.

**Correspondencia:**

María Luz Polo Luque  
Escuela de Enfermería  
Universidad de Alcalá  
Campus Universitario s/n  
28805-Alcalá de Henares. Madrid  
Tfno.: 918854831  
Fax: 918855108  
E-mail: mariluz.polo@uah.es

## Teorías sobre el envejecimiento: una visión actual

### *Theories of ageing: a current vision*

#### RESUMEN

La presente revisión recoge las evidencias más actuales sobre los mecanismos responsables del envejecimiento de los seres vivos. Partiendo del concepto, generalmente aceptado, de que este proceso es debido a la interacción de factores genéticos y ambientales, se analizan los últimos datos en uno y otro campo. La descripción de genes claramente relacionados con el envejecimiento, en el ser humano el más conocido es el WRN, y el estudio progresivo de sus funciones, así como el reconocimiento de la importancia de la telomerasa en el mantenimiento de la integridad estructural y funcional del ADN, están empezando a clarificar la importancia del determinismo genético en el envejecimiento. El papel de los radicales libres derivados del oxígeno, como mediadores lesivos y como reguladores de la síntesis de citoquinas capaces de inducir la síntesis de colágenos,

#### SUMMARY

*Present review summarises new evidences on the mechanisms responsible for ageing. Both, a genetic program and external influences seem to be involved in the process, and an analysis of them is performed. A better knowledge of ageing-related genes, including the best described in human beings, the WRN gene, and the description of telomerase importance in the prevention of telomer shortening, a marker of ageing, are contributing progressively to understand the genetic basis of senescence. On the other hand, the role of reactive oxygen species is generally accepted. These metabolites may induce a direct damage in cell structures, but also may stimulate collagen synthesis through cytokine modulation. Finally, it is also possible that the ageing-determining genetic program could be linked to changes in the expression of some endogenous antioxidant genes.*

16 también está siendo progresivamente evaluado. Finalmente, es probable que parte del programa genético que condiciona el envejecimiento esté ligado a ciertos genes que regulan la síntesis de antioxidantes endógenos.

### **PALABRAS CLAVE**

Envejecimiento, radicales libres del oxígeno, antioxidantes.

### **KEY WORDS**

*Ageing, reactive oxygen species, antioxidants.*

71

---

En diversos libros de enfermería geriátrica se destina un capítulo a analizar las diferentes teorías que explican la génesis del envejecimiento. No obstante, dado que el progreso de la biología en los últimos años ha sido muy rápido, la información que aportan está, en líneas generales, poco actualizada. Por ello, en esta revisión, se ha tratado de aportar a los estudiantes de enfermería y a los interesados en el problema una visión más actual del mismo, en función de la bibliografía publicada. Si el tema es lo suficientemente importante para estar presente en los diversos libros de enfermería geriátrica, hay que abordarlo a la luz de los nuevos conocimientos. Por ello, el objetivo del presente artículo es dar una visión más actual de las teorías que intentan explicar las causas del envejecimiento de una forma sencilla.

Los mecanismos del envejecimiento de los seres vivos han sido explicados, en las distintas etapas de desarrollo del conocimiento, en función de las evidencias científicas existentes en ese momento. Así, coincidiendo con la evolución de la endocrinología, se elaboró una teoría hormonal del envejecimiento. No es de extrañar, pues, que en la época de la publicación del genoma humano, estén muy de moda las teorías deterministas, según las cuales el envejecimiento de un ser vivo está genéticamente programado. No obstante, aún aceptando la importancia de la información genética, es poco probable que ésta sea el único factor condicionante del declinar de los organismos, y la mayor parte de los autores reconocen la influencia de factores externos. La exposición de la concepción actual de estas interacciones es el objetivo de estas líneas.

Que el envejecimiento está genéticamente determinado no es un concepto nuevo. La simple observación de la longevidad de determinadas familias o de los ciclos vitales de ciertas especies animales sugiere esta posibilidad. No obstante, la confirmación experimental de esta suposición vino de la mano de ciertos estudios realizados en fibroblastos en cultivo. En ellos, se demostró que su capacidad de replicación era inversamente proporcional a la edad de los animales de los que procedían (1) o, dicho con otras palabras, las células poseían una capacidad máxima de división, dependiente de la edad del animal, incluso en condiciones experimentales que, como el cultivo, uniformizan las influencias ambientales.

No obstante, si bien estos experimentos apoyan fuertemente la programación genética del envejecimiento, estamos todavía muy lejos de comprender en profundidad el problema. La Tabla 1 recoge los posibles mecanismos mediante los que el genoma puede condicionar la duración del ciclo vital de los organismos. Se trata de una exposición meramente teórica, ya que no existen suficientes aproximaciones experimentales que hayan evaluado las diferentes posibilidades. Existen, sin embargo, evidencias recientes que han empezado a clarificar la naturaleza del fenómeno.

En los seres humanos existe una enfermedad conocida como progeria o síndrome de Werner. Se trata de individuos que envejecen precozmente, presentando además muchos de los problemas característicos de la edad avanzada, incluyendo la aparición de tumores (2). Hoy en día se sabe que es debida a la mutación en un gen, conocido como WRN, cuyos homólogos han sido detectados en diferentes especies animales superiores e inferiores.



72 **Tabla 1. Mecanismos genéticos propuestos para explicar el envejecimiento de los organismos**

- Las replications celulares sucesivas condicionan la pérdida de genes fundamentales para mantener el funcionamiento normal de las células.
- Las replications celulares sucesivas condicionan la pérdida de genes fundamentales para mantener la integridad celular ante las agresiones.
- Las replications celulares sucesivas condicionan la pérdida de genes represores, lo que permite la puesta en marcha de otros genes que pondrían en marcha el programa del envejecimiento.
- En un momento determinado de la vida celular, se pondrían en marcha los genes del envejecimiento.

res (3). Parece tratarse de un gen que regula la síntesis de una proteína reparadora, es decir una proteína que, sola o en combinación, repararía el ADN tras una determinada agresión, favoreciendo así el funcionamiento normal de los organismos (4, 5). Un fallo en su función determinaría la aparición de células con el genoma dañado, es decir, células más proclives a envejecer o a multiplicarse anormalmente formando tumores. En animales de experimentación se ha logrado alterar este gen, desarrollando los ratones un envejecimiento precoz (6, 7).

También se ha postulado que el envejecimiento celular podría ser la consecuencia de un déficit de telomerasa (8). La replicación celular mantenida conlleva un acortamiento de los extremos de los cromosomas, los telómeros, donde residen genes que pueden ser críticos para el mantenimiento de la función celular. Este acortamiento de los telómeros no tiene consecuencias a corto plazo, ya que existe una enzima, la telomerasa, que repara los daños que han tenido lugar. Sin embargo, la dotación celular de telomerasa no es ilimitada y, finalmente, un déficit de la misma permitiría el daño en los telómeros y la subsiguiente disfunción celular. En este sentido, se han creado unos ratones manipulados genéticamente que son deficientes en telomerasa, y se ha comprobado que presentan algunas alteraciones similares a las del envejecimiento (9).

Dejando el problema de la programación genética, vamos a analizar ahora los aspectos más importantes relacionados con los factores exógenos implicados en el envejecimiento. Las concepciones más modernas

atribuyen un papel central en este proceso a los llamados radicales libres (10). Los radicales libres son moléculas provenientes del ambiente o generadas en el propio organismo que tiene electrones no apareados en sus orbitales moleculares, siendo por lo tanto muy reactivas. Pueden dañar las membranas celulares, las proteínas citoplasmáticas o incluso el propio genoma y, si los mecanismos celulares son insuficientes para inactivarlas o reparar sus efectos, condicionar cambios estructurales y funcionales relevantes (11).

Además de los compuestos exógenos, cuya naturaleza química puede ser muy variada, los radicales libres mejor estudiados son los provenientes del metabolismo del oxígeno. Este grupo de compuestos ha recibido especial atención, ya que son producidos constantemente durante el metabolismo celular, por lo que la célula está expuesta continuamente a sus efectos. Su fuente principal es la propia respiración celular, que da lugar a la producción en cadena de anión superóxido, peróxido de hidrógeno, anión hidroxilo, oxígeno atómico y otros peróxidos, pero se producen también por la acción de diferentes enzimas. Afortunadamente para la célula, existen mecanismos detoxificantes endógenos, como la superóxido dismutasa, la catalasa, la glutatión peroxidasa o el propio glutatión, o antioxidantes exógenos, como las vitaminas E y C, que mantienen el equilibrio celular (11).

Las evidencias experimentales que apoyan el papel de los radicales libres en el envejecimiento son muy variadas, pero no del todo concluyentes. La mayor parte de los autores coinciden en afirmar que, en los organismos viejos, hay un incremento del daño oxidativo, generándose moléculas características de la acción de los radicales libres sobre los componentes celulares. Este daño oxidativo es la consecuencia de un desequilibrio entre la producción celular de radicales libres y la capacidad antioxidante de los mismos, existiendo discrepancias acerca de si el fenómeno patológico primario es un incremento en la producción de radicales libres o una disminución de las enzimas antioxidantes (10).

Independientemente de la secuencia de acontecimientos, lo que sí que está claro es que, para poder afirmar el papel de los radicales libres en el envejecimiento, es preciso demostrar que, disminuyendo su producción, aumenta la esperanza de vida, y es ahí

18 donde los resultados son contradictorios. La única maniobra que, de una forma sistemática, alarga la supervivencia de los animales es la reducción en las calorías de la dieta, y se ha propuesto que, al disminuir la respiración celular y, en consecuencia, la producción de radicales libres, se previene el envejecimiento (12). No obstante, cuando, tanto en animales de experimentación como en la especie humana, se han administrado vitaminas antioxidantes u oligoelementos que favorecen la función de las enzimas detoxificantes endógenas, no se han conseguido resultados concluyentes. Ello podría ser debido a la enorme complejidad de los seres vivos, donde múltiples factores interaccionan para determinar una respuesta biológica. Recientemente, y coincidiendo con el desarrollo experimental de fármacos que mimetizan la acción de la catalasa y de la superóxido dismutasa, dos de los antioxidantes endógenos más importantes, se han realizado experimentos de administración de estos fármacos a animales muy sencillos, como ciertos gusanos, siendo posible demostrar que los animales tratados viven más que los controles (13). Habrá que esperar los resultados de estudios similares en animales superiores para verificar la importancia de estos hallazgos.

Aún aceptando la importancia de los radicales libres en el envejecimiento, está por demostrar la secuencia de fenómenos celulares modificada por estos metabolitos para hacer que las células o los tejidos adquieran las características propias de la vejez. Por supuesto que los cambios moleculares que inducen en las distintas estructuras celulares, incluyendo la membrana plasmática, el citosol y el núcleo, son determi-

73 nantes en la génesis de estas alteraciones. Pero además, existen datos experimentales que demuestran la capacidad de los radicales libres derivados del oxígeno para estimular la síntesis de citoquinas profibróticas, en concreto el factor de crecimiento transformante beta (14), capaz de aumentar la síntesis de proteínas de matriz, como los colágenos, induciendo así una de las alteraciones más característica de los tejidos viejos.

Para finalizar, querríamos hacer referencia a algunos datos que relacionan estrechamente los factores genéticos comentados inicialmente y los propios radicales libres. En el gusano anteriormente comentado, el *C. elegans*, se ha demostrado que la catalasa endógena es muy importante para evitar el acortamiento del ciclo vital que se observa ante determinadas mutaciones (15). Esto sugiere que, quizá, en el proceso de programación genética del envejecimiento, algunos de los genes implicados podrían ser los responsables de defender a las células de las agresiones oxidativas, y que la disminución progresiva de las proteínas sintetizadas por estos genes, en el contexto de una producción mantenida de radicales libres, favorecería el envejecimiento.

La conclusión final de esta exposición ya se avanzaba en el comienzo del artículo. A la vista de los conocimientos actuales, el proceso del envejecimiento se puede considerar como la consecuencia de la interacción entre los condicionantes genéticos y las agresiones externas, incluyendo entre ellas el propio metabolismo. El conocimiento del genoma y la disponibilidad cada vez mayor de sistemas capaces de aumentar el poder antioxidante celular clarificarán, en los años venideros, la importancia relativa de estos mecanismos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cristofalo VJ, Pignolo RJ. Replicative senescence of human fibroblast-like cells in culture. *Physiol Rev* 1993; 73: 617-38.
2. Nehlin JO, Skovgaard GL, Bohr VA. The Werner syndrome. A model for the study of human aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 167-79.
3. Passarino G, Shen P, Van Kirk JB, Lin AA, De Benedictis G, Cavalli Sforza LL, Oefner PJ, Underhill PA. The Werner syndrome gene and global sequence variation. *Genomics* 2001; 71: 118-22.
4. Gray MD, Shen JC, Kamath-Loeb AS, Blank A, Sopher BL, Martin GM, Oshima J, Loeb LA. The Werner syndrome protein is a DNA helicase. *Nat Genet* 1997; 17: 100-3.
5. Huang S, Li B, Gray MD, Oshima J, Mian IS, Campisi J. The premature ageing syndrome protein, WRN, is a 3'→5' exonuclease. *Nat Genet* 1998; 20: 114-6.
6. Lebel M, Leder P. A deletion within the murine Werner syndrome helicase induces sensitivity to inhibitors of topoisomerase and loss of cellular proliferative capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13097-102.
7. Wang L, Ogburn CE, Ware CB, Ladiges WC, Youssoufian H, Martin GM, Oshima J. Cellular Werner phenotypes in mice expressing a putative dominant-negative human WRN gene. *Genetics* 2000; 154: 357-62.
8. Urquidí V, Tarín D, Goodison S. Role of telomerase in cell senescence and oncogenesis. *Annu Rev Med* 2000; 51: 65-79.



- 74 9. Rudolph KL, Chang S, Lee HW, Blasco M, Gottlieb GJ, Greider C, DePinho RA. Longevity, stress response, and cancer in aging telomerase-deficient mice. *Cell* 1999; 96: 701-12.
10. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-47.
11. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-26.
12. Ramsey JJ, Harper ME, Weindruch R. Restriction of energy intake, energy expenditure, and aging. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 946-68.
13. Melov S, Ravenscroft J, Malik S, Gill MS, Walker DW, Clayton PE, Wallace DC, Malfroy B, Doctrow SR, Lithgow GJ. Extension of lifespan with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science* 2000; 289: 1567-9.
14. Bellocq A, Azoulay E, Marullo S, Flahault A, Fouqueray B, Philippe C, Cadranet J, Baud L. Reactive oxygen and nitrogen intermediates increase transforming growth factor-beta1 release from human epithelial alveolar cells through two different mechanisms. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21: 128-36.
15. Taub J, Lau JF, Ma C, Hahn JH, Hoque R, Rothblatt J, Chalfie M. A cytosolic catalase is needed to extend adult lifespan in *C. elegans* *daf-1* and *clk-1* mutants. *Nature* 1999; 399: 162-6.