

Teoría del envejecimiento

Hay que tener en cuenta que el envejecimiento se considera un proceso multifactorial que representa un gradual deterioro de las funciones fisiológicas de homeostasis y alostasis. De las múltiples teorías desarrolladas e investigadas, una de las más aceptadas actualmente por cumplir los requisitos que se piden para poder explicar y definir la senectud (*universal*: asociado a los procesos que deben ocurrir en diferentes grados en todos los individuos de una especie, *Intrínseco*: causas endógenas, que no dependan de factores extrínsecos, *progresivo*: ocurren durante el desarrollo de la vida, *deterioro*: considerado sólo como parte de un proceso de envejecimiento (Bernard Strehler)), es la teoría del envejecimiento por radicales libres.

En ella se propone que radicales libres formados en el metabolismo generando toxicidad residual de los derivados del oxígeno (y otros agentes oxidantes como especies de nitrógeno reactivas) son los responsables de los daños asociados a las células y con ello motivo de envejecimiento, ya que genera fragmentos moleculares muy reactivos que pueden dar lugar a reacciones muy desorganizadoras así como procesos degenerativos, como cáncer, arterioesclerosis, amiloidosis e inmunodeficiencia, disminución de niveles antioxidantes, y deterioro en la reparación de daños y perjuicios oxidativos. Es un daño oxidativo en la célula. Realmente es un envenenamiento por oxígeno al que están sentenciados todos los organismos aerobios.

La primera vez que se postula la teoría de los radicales libres fue en 1950 por Harman, cuyo mismo autor vuelve a retocar dicha teoría posteriormente en 1972. Son muchos los experimentos y grupos de científicos que con diferentes pruebas apoyan esta teoría como uno de los factores causantes del envejecimiento. Para poder defender esta teoría hay que demostrar que ya que tenemos buenos sistemas de antioxidación, incluso beneficiosos para determinadas rutas metabólicas por las moléculas intermedias que se generan (es como los dos lados de una misma moneda, por un lado beneficioso y por otro destructivo).

En condiciones in vitro diferentes estudios demuestran cómo se pueden contrarrestar los efectos oxidantes con aplicación de antioxidantes. En condiciones in vivo estos sistemas antioxidantes son incapaces de contrarrestar todos los radicales libres continuamente generados durante la vida de la célula. En momentos puntuales también son aumentados los radicales libres acumulados, momentos puramente fisiológicos, que resuelven en tiempo adecuado. Es la son acumulación a lo largo de la vida celular la que preocupa y es motivo de estudio en las teorías de envejecimiento.

Los radicales libres suponen un daño celular y en consecuencia tisular, afectando al rendimiento de los órganos. Se producirá daño a nivel ADN, con el consecuente empeoramiento a nivel de producción de proteínas y lesiones en los lípidos de membrana, alterando la fluidez y con ello dificultando una buena comunicación intra e inter celular. Tendremos por lo tanto un daño tanto a nivel estructural como funcional de la célula (señales de moléculas para crecimiento, apoptosis, neurotransmisión,..). Implica un empeoramiento del organismo para

responder al estrés y mantener la homeostasis (responder ante el estrés oxidativo, choque térmico, radiaciones, agentes alquilantes, metales pesados, etc).

Se ha visto como en animales viejos hay una mayor acumulación de oxidación que en animales jóvenes, contabilizando las proteínas, lípidos y ADN oxidados (Stadtman y Sohal). El aumento de la duración de la vida, también hace que se incremente la tasa de radicales libres involucrados en las enfermedades degenerativas.

Un motivo para admitir esta teoría es la aplicación en terapia. Existe la posibilidad de poder utilizar moléculas antioxidantes y poder observar los efectos beneficiosos y la inversión de destrucción celular. Se equilibran más la balanza de antioxidación/producción de radicales.

En la teoría del envejecimiento por radicales libres, hay que incluir como específico la teoría mitocondrial de envejecimiento, ya que es este orgánulo dentro de la célula el principal productor de ROS (especies reactivas de oxígeno) y de (NO) óxido nítrico, responsable también de oxidación. Existen otros orgánulos celulares (peroxisomas, microsomas) también generadores de ROS a los que hay que añadir el que en presencia de ciertos complejos de metales de transición pueden reaccionar entre sí dando lugar a más radicales.

La mitocondria es la principal fuente endógena de oxidantes implicados en el envejecimiento. Especies reactivas de oxígeno son continuamente generadas en la cadena de transporte de electrones en la mitocondria. La producción es acumulativa, lo que va causando un estrés oxidativo crónico. Cuanta más tasa de respiración más posibilidades de ir acumulando especies reactivas de oxígeno (ROS). Se ha visto como aquellas células en continua diferenciación mitótica que aún no se han diferenciado del todo en funcionalidad (células protegidas ante el envejecimiento por su moderado consumo de oxígeno y la regeneración de mitocondrias que acompaña a la mitosis), se producen menos especies reactivas que en aquellas donde la célula ya está madura y diferenciada. Aquí la cadena de transporte de electrones, la respiración celular por parte de la mitocondria, tiene que funcionar a pleno rendimiento, para sintetizar el abundante ATP necesario para la función específica de la célula. Nos encontramos alta especificidad en musculatura (incluyendo corazón) hígado y células del sistema nervioso. La producción de oxidación por parte de la mitocondria es la llave que determina la máxima longevidad potencial.

La teoría mitocondrial ha sido testada por varios laboratorios. Sohal y Miquel y colaboradores han demostrado que las mitocondrias de animales viejos producen más ROS que las mitocondrias de animales jóvenes. Hay una relación inversamente proporcional entre la producción de peróxidos (anión superóxido y peróxido de hidrógeno) mitocondriales y la longevidad de mamíferos. Además se ve el incremento del daño en proteínas y lípidos mitocondriales. Corbisier y Remacle aportan un experimento que refuerza esto: microinyectaron mitocondrias de fibroblastos de ratas viejas en células de ratas jóvenes, y las ratas que habían recibido las mitocondrias "viejas" rápidamente entraban en senectud.

Destacar que las mitocondrias no sólo están involucradas en el proceso de envejecimiento a nivel de estructura sino también a nivel de funcionalidad. Se ha observado como la actividad mitocondrial decrece con la edad afectando como se ha dicho sobre todo hígado, músculo y cerebro. El ratio de transcripción de algunos genes mitocondriales decrece con la edad en ratas y en *Drosophila*. Hay moléculas de ARN altamente susceptibles al estrés oxidativo (16SrRNA), lo que puede ser considerado como marcador celular.

Muchos laboratorios ven más interesante estudiar los biomarcadores del estrés oxidativo que estudiar la cantidad de producción de oxidantes. Algunos biomarcadores estudiados: etano y pentano para la peroxidación lipídica, oxidación de proteínas y la oxidación del ADN. El ADN mitocondrial es más afectado por los ROS que el nuclear, ya que es el que está en continua exposición a ellos y no posee histonas y mecanismos de protección como posee el nuclear. Esto hace aumente la tasa de mtADN mutaciones, dando lugar a la agravación de la función de respiración aeróbica, ya que mtADN codifica proteínas de la cadena respiratoria). Menos producción de electrones de transferencia conduce a una mayor producción de ROS, estableciéndose así un círculo vicioso entre estrés oxidativo y disminución energética.

Todo esto puede bloquear la división mitocondrial y renovación del orgánulo, y llevará a un proceso de autodestrucción (digestión autofágica de las mitocondrias, disminución por tanto de la producción de ATP y de proteínas necesarias para el trabajo celular especializado, y acumulación de pigmento de envejecimiento: lipofuscina), también agravado por la acumulación disfuncional de lisosomas, lo que conduce a una irremediable muerte celular.