

## GENÉTICA DEL ENVEJECIMIENTO.

G. POUSADA FERNÁNDEZ; M. P. SELAS CANGA & T. TRONCOSO SOBRINO

[gupousada@alumnos.uvigo.es](mailto:gupousada@alumnos.uvigo.es), [maselas@alumnos.uvigo.es](mailto:maselas@alumnos.uvigo.es), [ttroncoso@alumnos.uvigo.es](mailto:ttroncoso@alumnos.uvigo.es)

Alumnos 2º Bioloxía, Materia: Xenética (2006-2007), Universidade de Vigo

Profesor: David Posada González

**Resumen:** Todas las células del organismo están abocadas a morir y solamente permanecen vivas si reciben señales de supervivencia procedentes de las células que les rodean, que impiden así que se ponga en marcha el programa de muerte celular. Para ello, normalmente no basta con la reducción de los niveles de los factores de supervivencia, sino que se requiere, además, que el paso del tiempo o alguna lesión hagan disminuir la expresión de los genes de la familia Bcl-2, que codifican proteínas inhibidoras de la apoptosis.

**Resumo:** Tódalas células do organismo están abocadas a morrer, e soamente permanecen vivas se reciben sinais de supervivencia procedentes das células que as rodean, que impiden deste xeito que se poña en marcha o programa de morte celular. Para iso normalmente non basta coa redución dos niveis dos factores de supervivencia, senón que se require ademais que o paso do tempo ou algunha lesión fagan disminuir a expresión dos xenes da familia Bcl-2, que codifica proteínas inhibidoras da apoptose.

## INTRODUCCIÓN

Todos los organismos envejecen de forma natural como paso inexorable hacia la muerte. No existe ninguno que consiga escapar de ese destino y hacerse inmortal. Sólo los seres más sencillos de la escala biológica, los unicelulares como las bacterias, no envejecen. El envejecimiento acompaña, en cambio, a la reproducción sexual. Los gametos femeninos y masculinos, al fundirse en la fecundación, darán origen a un nuevo individuo, pero el resto del organismo productor sufrirá las consecuencias del paso del tiempo, sujeto a envejecimiento, destrucción y muerte. Los materiales que lo integran no pasarán a los hijos, como tampoco su propio mensaje genético intacto. Con los gametos se transmite al nuevo ser el mensaje genético de la especie y una mezcla de las peculiaridades individuales paternas y maternas.

Todo ser vivo, una vez que ha madurado y formado las células germinales, vive durante un espacio de tiempo que le permite transmitir la vida, contribuyendo así a mantener su especie, pero una vez cumplida esa función inicia un declive irreversible.



Fig. 1. El envejecimiento.

Suelen distinguirse entre los procesos de senescencia y de envejecimiento, como dos etapas del camino hacia la desaparición de

los seres vivos. Envejecimiento es el conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos y, en biología, senescencia se refiere a que las células, después de haber pasado por un número de divisiones, dejan de proliferar. Puesto que tanto el envejecimiento como la senescencia están bajo control genético, es inevitable que algunas personas puedan padecer enfermedades de envejecimiento prematuro debidas a la alteración de algún gen.

## MECANISMOS QUE PRODUCEN EL ENVEJECIMIENTO

Existen una serie de mecanismos y procesos relacionados, con el proceso de envejecimiento o senescencia. Entre estos podemos hablar del suicidio celular, la reparación de ADN, el acortamiento de los telómeros por la acción de la telomerasa y la importancia del Citocromo C en el envejecimiento.

### Genes del suicidio celular:

Ciertos genes tienen la función de terminar prematuramente la vida de una célula, mientras que la de otros es permitir que sobreviva, teniendo estos últimos el papel predominante: los productos de los genes verdugos no implican la muerte mas que en ausencia de las moléculas preescritas por los genes salvadores.

Durante el suicidio celular o apoptosis, también conocido como muerte celular programada, se activa un programa "suicida" en la célula, que conduce posteriormente a la fragmentación del ADN, el encogimiento del citoplasma, cambios en la membrana y muerte celular sin lisis ni alteración de las

células vecinas.

El nemátodo *Caenorhabditis elegans* proporcionó la primera prueba de que son los genes los que gobiernan el suicidio celular. De las 1090 células que se producen durante el desarrollo embrionario de este nemátodo, mueren 131. Se han podido identificar los 14 genes que gobiernan todas las fases del suicidio celular en este nemátodo, demostrando cuáles intervienen en que la célula tome o no la decisión de suicidarse, cuales participan directamente en la autodestrucción y cuales permiten que las células apoptóticas sean ingeridas por las circundantes.

La mutación de un único gen, el *age-1*, aumenta el periodo de vida de *C. elegans* en un 70%. Los nemátodos mutantes producen niveles elevados de antioxidantes y son más resistentes al Paraquat®, herbicida que induce la generación del radical superóxido. La mutación del gen *age-1* parece inactivar el gen, lo que significa que la proteína que codifica deja de producirse. Si la eliminación de una proteína conduce a un incremento de la producción de antioxidantes, es posible entonces que sean las proteínas normales las que inhiban la producción de estas sustancias.

En la senescencia de la levadura de cerveza, se han identificado varios genes que prolongan su vida; así, *LAG1* ("Longevity assurance gen1") garantiza la longevidad. Este gen es más activo en las células jóvenes que en las viejas. Al inducir una actividad *LAG1* extra, después del declive normal de su expresión, se le alarga la vida hasta un 30%. Las células de levadura maduras que llevan el gen extra activo no se tornan inmortales, como ocurre con las células cancerosas en

los organismos pluricelulares; sencillamente se mantienen jóvenes durante un periodo mas prologado. Se ha descubierto que un gen similar se expresa en ciertas células humanas.

Después de cruzamientos sucesivos de hembras y machos longevos en la mosca de la fruta, se han conseguido poblaciones de *Drosophila melanogaster* que viven el doble de lo normal. La longevidad es uno de los rasgos extraordinarios de estos Matusalenes en miniatura. Se tratan de moscas superiores, más robustas que otras de su misma edad y mejor equipadas para resistir el estrés. Ya viejas, muchas de ellas siguen siendo más fuertes que las jóvenes normales. Muchas de las moscas longevas producen una versión extraordinariamente activa de la enzima antioxidativa superóxidodismutasa, lo que significa que albergan una variante del gen especificador de la enzima; sintetizan, en particular, una versión muy eficiente de la forma de la enzima que se da en el citoplasma de las células. En la mosca de la fruta, como en el hombre y en otros organismos, las superóxidodismutasas defienden contra el daño oxidativo, al neutralizar el superóxido, un radical libre muy dañino. De esa diferencia genética hemos de inferir que las moscas normales envejecen antes porque sus defensas frente a los radicales libres no son tan eficientes como las sometidas a una reproducción selectiva.

Los seres humanos tenemos dos genes muy parecidos a los de *C. elegans*, los llamados ICE, los cuales codifican una cisterna proteasa, y *Bcl-2* (Fig. 2). Las investigaciones sobre los mecanismos de determinadas enfermedades, como el cáncer y el SIDA, han ido descubriendo poco a poco la importante

función que los programas de suicidio celular continúan teniendo en la fase adulta.

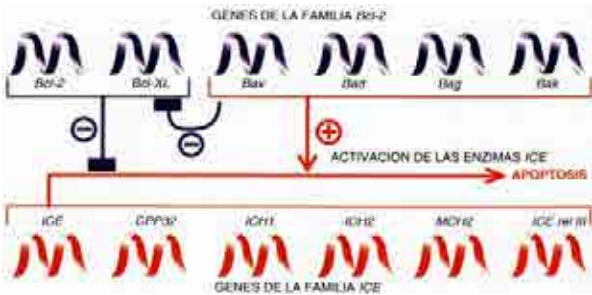


Fig. 2. Las familias de los genes Bcl-2 e ICE se componen de seis miembros cada una. Bcl-2 y Bcl-xL favorecen la pervivencia (signo menos) impidiendo la activación o los efectos de las enzimas ICE. Bax, Bad, Bag y Bak promueven el suicidio (signo más), oponiéndose a los efectos de sus congéneres y apoyando la actividad de las enzimas ICE.

Una variedad de agentes que causan la muerte celular programada pueden quedar bloqueados por el producto del gen *Bcl-2*. La apoptosis de una célula provocada por los linfocitos T citotóxicos aporta las proteasas, que desencadenan la fragmentación del ADN y la destrucción celular; ésta es la razón de que este tipo de apoptosis no dependa del estado del producto del gen *Bcl-2*, mientras que las otras vías pueden quedar bloqueadas por sus efectos. Es poco lo que se sabe acerca de cómo las proteínas codificadas por los genes de la familia *Bcl-2* bloquean la apoptosis. Estas proteínas se localizan en las membranas de la mitocondrias, del núcleo y del retículo endoplasmático, y parecen tener actividad antioxidante; recogen a manera de "basurero" los radicales libres que, o bien median la activación de las proteasas, o bien intervienen en la cascada de reacciones destructoras que estas proteasas ponen en marcha.

### Reparación del ADN:

La vida de un organismo y su continuidad de

generación en generación dependen de la estabilidad a largo plazo de la información genética cifrada en la doble hélice de ADN. El ADN se muestra muy sensible a los daños producidos por las radiaciones perjudiciales y por los agentes químicos presentes en el medio ambiente. Su estabilidad y la precisión de su replicación están protegidas por enzimas que continuamente reparan las lesiones genéticas. Las lesiones importantes en la molécula de ADN pueden inducir una respuesta de emergencia (SOS), mediante la cual se sintetizan mayores cantidades de enzimas reparadoras, que actúan en perfecta coordinación.

La incorporación en el ADN de una base incorrecta o alterada, así como la presencia de una lesión que distorsione la doble hélice o impida el perfecto apareamiento de las bases, obstaculizarán la replicación, la síntesis de proteínas y la recombinación. A menos que se repare satisfactoriamente la lesión causada, puede sobrevenir la muerte de la célula. Tales lesiones pueden iniciar un proceso que conduce al cáncer.

En una célula en crecimiento, que no ha sufrido daño alguno, los genes reparadores del ADN se encuentran casi inhibidos por *LexA*. Cuando las células se exponen a una dosis significativa de radiación ultravioleta, los dímeros de pirimidina que no pueden reparar las pocas moléculas de proteína *Uvr* originan huecos postreplicativos. Las proteínas *RecA* que haya en la célula se unen al ADN uncatenario que queda frente a los huecos. El ADN estimula la actividad proteasa de *RecA* y se induce una respuesta masiva y muy rápida denominada respuesta SOS. La proteína *RecA* destruye a los represores *LexA*. La respuesta SOS estimula la

reparación eficaz del ADN, pues aumenta la disponibilidad de enzimas para la reparación por escisión y abre la vía de la reparación postreplicativa.

**El telómero humano y la telomerasa:**

La longitud de los telómeros (Fig. 3) desciende progresivamente en las células somáticas que se dividen en el organismo, y lo mismo sucede en el envejecimiento de los fibroblastos en cultivo. La longitud del telómero es un mejor indicador del potencial de división que la edad del individuo del que proceden las células. Dicho acortamiento obedece a la incapacidad de las polimerasas de ADN para comenzar *de novo* cadena de ADN (las polimerasas de ADN sólo pueden añadir nucleótidos a una cadena naciente), que le impide replicar los extremos de los cromosomas. Siempre que se produce una nueva copia de ADN se elimina un pequeño fragmento de cada telómero. Estos hallazgos sugieren que el telómero podría ser el reloj que determina la capacidad proliferativa de las células. Gran interés tiene también la observación de que la longitud del telómero se mantiene, que está ligeramente aumentada, en los espermatozoides y en las células transformadas e inmortalizadas. Esta

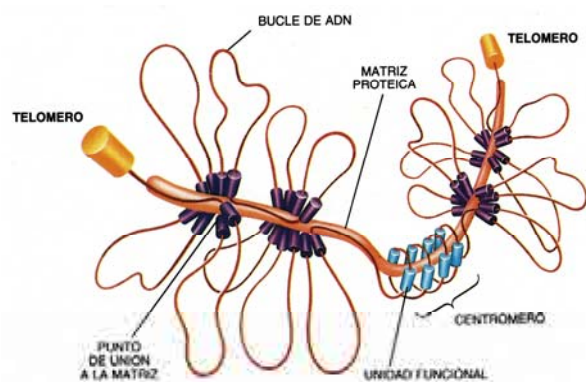


Fig. 3. Los telómeros, extremos de los cromosomas, impiden que los cromosomas se adhieran entre sí e interactúen hasta amenazar su estabilidad.

estabilidad podría explicar porqué las células germinales normales y las malignas no pierden su capacidad replicativa.

Podría suceder que el organismo entrara en decadencia cuando los órganos pierden su capacidad reparadora de las células dañadas.

La telomerasa (Fig. 4) es una enzima formada por un complejo proteína-ácido ribonucleico con actividad reverso transcriptasa (ARN => ADN) que es producida en células germinales embrionarias que impide el acortamiento de los telómeros. La telomerasa es reprimida en las células somáticas maduras después del nacimiento, pero sigue funcionando en las células germinales y transformadas. Al desempeñar un importante papel en la formación, mantenimiento y renovación de los telómeros, la telomerasa es clave en procesos tales como el envejecimiento y el cáncer.

La telomerasa tiene una gran importancia en los organismos unicelulares. Estos

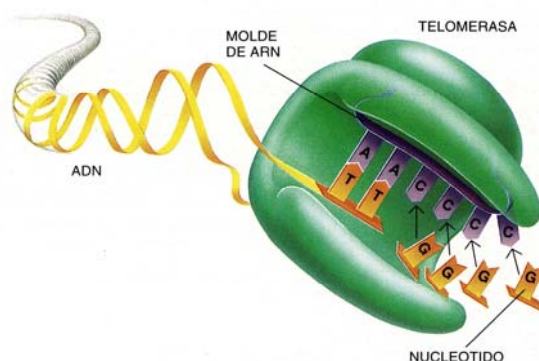


Fig. 4. La telomerasa porta su propio molde para sintetizar ADN telomérico. En este dibujo la telomerasa está añadiendo la secuencia TTGGGG complementaria a un cromosoma de *Tetrahymena*.

organismos son inmortales en el sentido de que, salvo accidentes o intrusiones genéticas, pueden dividirse indefinidamente. *Tetrahymena* necesita telomerasa para mantener esa inmortalidad y cuando la enzima se degrada los telómeros se acortan y

las células mueren. En levaduras, las células que carecen de telomerasa acortan la longitud de sus telómeros y mueren.

Muchas células humanas carecen de telomerasa. Las células somáticas procedentes de recién nacidos suelen dividirse unas 80 o 90 veces, mientras que las de un anciano solo se dividen entre 20 y 30 veces. Cuando las células humanas detienen su reproducción adquieren un aspecto diferente y funcionan con menos eficacia que cuando son jóvenes. Después de cierto tiempo, mueren. Las células pierden segmentos de sus telómeros a medida que se dividen, lo que indica que la telomerasa no es activa.

**Un ciclo letal: El Citocromo C.**

El citocromo C juega un doble papel. Cuando una célula recibe la orden de que cometa el suicidio apoptótico, el citocromo C abandona su lugar habitual en la mitocondria y se instala en el citosol, donde ayuda a activar el proceso de apoptosis. La sobreexposición de los supresores de la muerte celular, Bcl-2 y Bcl-xL, evita la salida del Citocromo C.

Las caspasas se activan mediante procesos proteolíticos, hidrolizan un número limitado de sustratos apoptóticos y de ellas depende de mayoría de los cambios característicos de la

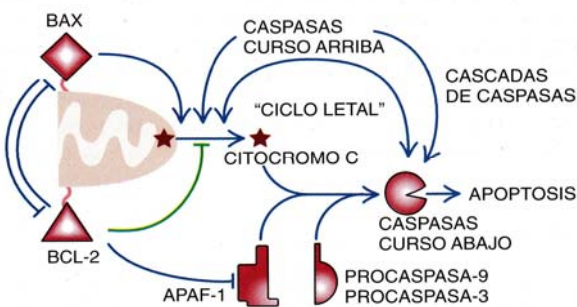


Fig. 5. Modelo explicativo de la función del supresor Bcl-2 en la apoptosis. El Bcl-2 bloquea la activación de caspasas, evitando la amplificación de las señales pro-apoptóticas.

apoptosis (Fig. 5).

El homólogo de la caspasa CED-3 se activa en el nematodo *Caenorhabditis elegans* por la interacción física entre la proCED-3 y la CED-4, ya que la muerte celular programada no se produce en los animales mutantes en el gen CED-4. En las células que han de sobrevivir, la CED-9, que pertenece a la familia Bcl-2, se une a la CED-4 y la mantiene en una conformación inactiva, impidiendo por tanto la activación de la proCED-3 mediada por la CED-4. La capacidad de CED-9, CED-4 y CED-3 de formar un complejo multiproteico ha conducido al modelo del aptosoma en la regulación de la muerte celular.



Fig. 6. Foto de dos niños afectados con el Síndrome de Hutchinson-Gilford donde se pueden observar las lesiones típicas de la enfermedad como ojos saltones, carecen de cejas y pestañas,... Este aspecto de describe a veces como "Pájaro desplumado".

**SÍNDROME DE ENVEJECIMIENTO PREMATURO**

La Progeria o Síndrome de Hutchinson-Gilford es una enfermedad rara que destaca por sus síntomas, que se asemejan bastante al envejecimiento humano normal, pero entre 5 y 10 veces más rápido de lo habitual, y se presenta en niños pequeños (Fig. 6). En todo el mundo son conocidos alrededor de 50 casos.

Aparece independientemente del grupo social o racial. La enfermedad afecta tanto a niños como a niñas. La esperanza de vida promedio es de aproximadamente 13 años.

Esta enfermedad es el producto de un "error de ortografía genético" de una sola letra entre las tres mil millones del genoma humano. Tras muchas investigaciones, los científicos encontraron en 18 de los 20 niños estudiados la misma mutación en el llamado gen lamin. En este gen, dónde debería aparecer el nucleótido C, encontraron una T.

Un error mínimo con un increíble efecto. Este gen permite la elaboración de una proteína ya conocida llamada lámina A. Estas láminas intervienen en el mantenimiento de la estructura de la membrana que cubre el núcleo de la célula, en el cual se halla el ADN. Si no existen láminas A, la membrana resulta alterada y las células no se dividen, o lo hacen mal. La reparación y renovación de los tejidos sufre una perturbación importante, lo que provoca un envejecimiento anormal. Gracias a este importante descubrimiento, fue finalmente posible diagnosticar la enfermedad tempranamente y así mejorar la calidad de vida de estos niños.

### ENVEJECIMIENTO Y CÁNCER: EL GEN P53

La transformación cancerosa está relacionada con la inactivación de otra familia de genes, los antioncogenes o los genes supresores de tumores, que normalmente frenan la multiplicación celular. Uno de ellos es el gen *p53*, cuya inactivación por mutación es muy frecuente en los cánceres humanos, y participa en el inicio del suicidio celular. Al igual que sucede con la activación de *Bcl-2*, la inactivación de *p53* favorece la superviven-

cia anormal de las células. Este gen vela por la integridad del genoma celular y obliga a la célula a interrumpir su multiplicación y reparar la lesión genética cuando ésta se produce. Si la lesión es demasiado importante, *p53* desencadena el suicidio de la célula. Las mutaciones que dejan inactivo a *p53* tienen como consecuencia que las células alteradas puedan seguir multiplicándose y sufrir nuevas transformaciones genéticas favorables a la tumoración (Fig. 7)

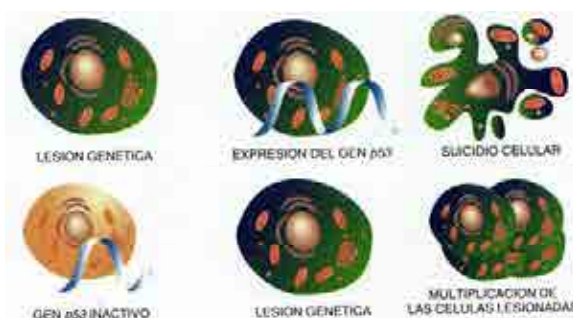


Fig. 7. El gen *p53* es un guardián de la integridad celular. Si una célula sufre una lesión genética, *p53* se manifiesta y produce la destrucción de la célula (arriba). Pero si está inactivo, las células alteradas se multiplican en exceso y sufren modificaciones cromosómicas que no se eliminan.

Algunas proteínas de ciertos virus humanos inactivan o destruyen la proteína *p53*, lo que impide que esa célula muera por efecto de la infección. Otros virus portan genes que codifican proteínas virales que actúan como el *Bcl-2*, inmortalizando a la célula infectada.

### EPÍLOGO

A pesar del extraordinario avance conseguido en la investigación de las células en cultivo, los radicales libres, los genes determinantes de la longevidad y otras vías prometedoras, el proceso de envejecimiento humano continúa siendo un gran misterio. A lo que hay que añadir la confusión provocada por el hecho de que los cambios relacionados con la edad no ocurren de manera

uniforme, ya sea entre individuos o entre células. Hay estudios que confirman que una alimentación con gran aporte energético produce un mayor número de radicales libres y por lo tanto un envejecimiento más rápido. También el ejercicio produce este efecto. El envejecimiento se produce por una combinación de agentes externos y por los genes de cada individuo.

Saber con exactitud hasta cuándo podrá extenderse la vida intentando echar remiendos en el proceso de envejecimiento, es algo que queda reservado para la imaginación de cada uno. La prolongación de la vida tendría profundas consecuencias sociales, económicas y ambientales, y obligaría a plantearse la cuestión de si debería o no intentarse esa ampliación.

#### BIBLIOGRAFÍA

- DUKE, R. C., OJCIUS, D. M. & YOUNG, J. D. 1997. *Suicidio celular, en la salud y en la enfermedad*. Investigación y Ciencia. 245: 43-51.
- FALKENSTEIN, M. & SOMMER, S. 2006 *Envejecimiento y actividad laboral*. Mente y Cerebro. 19: 28-35.
- GARCÍA-CAO, M. & BLASCO, M. A. 2003. *Conexión entre el ciclo celular y los telómeros. Importancia para el cáncer*. Investigación y Ciencia. 321: 14-20.
- HAYFLICK, L. 1980. *Biología celular del envejecimiento humano*. Investigación y Ciencia. 42: 62-69.
- HOWARD-FLANDERS, P. 1982. *Reparación inducible del ADN*. Investigación y Ciencia. 64: 68-95
- LOPEZ MORATALLÁ, N. 1995. *La destrucción de los seres vivos*. Investigación y Ciencia. 11: 4-8.
- LOPEZ MORATALLÁ, N. 1995. *Sistema inmunitario y envejecimiento*. Investigación y Ciencia. 11: 73-74.
- MOYZIS, R. K. 1991. *El telómero humano*. Investigación y Ciencia. 181: 36-44.
- SONNENMOSER, M. 2005 *Facultades mentales y envejecimiento*. Mente y Cerebro. 13: 43-51.
- Enciclopedia Wikipedia. 2007. *Envejecimiento humano*. <http://es.wikipedia.org/wiki/>
- ALVAREZ, G. 2002. Sin Dioses. *La fuente de la juventud está en los genes*. <http://www.sindioses.org/>
- Salud y Discapacidad. 2007. *Progeria o envejecimiento prematuro*. <http://salud.discapnet.es/Castellano/>