



Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSN: 0443-5117
ISSN: 2448-5667
revista.medica@imss.gob.mx
Instituto Mexicano del Seguro Social
México

Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales

Rico-Rosillo, María Guadalupe; Oliva-Rico, Diego; Vega-Robledo, Gloria Bertha
Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 56, núm. 3, 2018
Instituto Mexicano del Seguro Social, México
Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457757174017>

Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales

Aging: Some theories, genetic, epigenetic and environmental considerations

María Guadalupe Rico-Rosillo
Universidad Nacional Autónoma de México, México
gricor12@yahoo.com.mx

Redalyc: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457757174017>

Diego Oliva-Rico
Secretaría de Salud, México

Gloria Bertha Vega-Robledo
Universidad Nacional Autónoma de México, México

Recepción: 02 Noviembre 2016
Aprobación: 06 Abril 2017

RESUMEN:

En esta revisión se describen varias características del proceso de envejecimiento y de manera resumida algunas de las teorías que intentan explicarlo y, si bien ninguna es totalmente satisfactoria, pueden actuar entre sí de una manera compleja; en ellas, la senescencia celular es el factor común. Las alteraciones moleculares se llevan a cabo tanto a nivel genético como epigenético y varios estudios asocian la senescencia con cambios en la condensación de la cromatina, los cuales están regulados por factores epigenéticos y otros; en esos estudios se considera que los radicales libres representan un mecanismo útil para explicar el envejecimiento y los trastornos relacionados con la edad y que en forma conjunta, con las alteraciones en la homeostasis de la mitocondria, promueven el envejecimiento por daño acumulado a través del tiempo.

PALABRAS CLAVE: Envejecimiento, Radicales Libres, Epigenómica, Senescencia Celular, Inmunosenescencia, Estrés Oxidativo.

ABSTRACT:

In this review several characteristics of the aging process are described and some theories that try to explain it are briefly mentioned. Although none of them fully explains this phenomenon, they can interact between each other in a complex way, out of which cellular senescence is the common outcome. Molecular changes take place on both genetic and epigenetic levels, and several studies have associated senescence with changes in the epigenetic-mediated chromatin condensation, while others consider that free radicals represent a useful mechanism to explain aging and age-related disorders that, along with the alteration of mitochondrial homeostasis, promote the aging process through the accumulation of damage along time.

KEYWORDS: Aging, Free Radicals, Epigenomics, Cellular Senescence, Immunosenescence, Oxidative Stress.

El envejecimiento es “el conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que tienen lugar paulatina y gradualmente como consecuencia de la acción del tiempo ² sobre los seres vivos” ¹ y es el resultado de respuestas que se llevan a cabo a todos los niveles (molecular, celular y orgánico). El envejecimiento se caracteriza por ser universal, irreversible, heterogéneo e individual, intrínseco y letal; es modulado por factores tanto genéticos como ambientales y se manifiesta de forma diferente entre individuos de la misma especie con un genoma idéntico.

Los cambios progresivos que se acumulan con el paso del tiempo incrementan la posibilidad de que se generen enfermedades, o bien, la muerte del individuo. Entre las enfermedades encontramos deterioro del sistema musculoesquelético, filtración glomerular disminuida, ventilación pulmonar baja, intolerancia a la glucosa asociada con la edad, pérdida de capacidad auditiva, visual, de memoria y de coordinación

motora, así como enfermedades degenerativas.² También una mayor incidencia de Alzheimer, Parkinson y aterosclerosis. La funcionalidad del sistema inmunológico se deteriora y origina un incremento en enfermedades autoinmunes y una mayor susceptibilidad a infecciones. Por otro lado, la incidencia de cáncer aumenta exponencialmente con la edad. Estos ejemplos ponen en evidencia cómo es que el envejecimiento compromete directamente la esperanza de vida, misma que está influenciada por factores como el estilo de vida, la dieta, el ejercicio, el género y la etnia, entre otros. En este ámbito México supera actualmente los 75 años de edad, España supera los 80 años³ y Japón tiene un promedio de 83 años.

¿Cómo y por qué envejecemos con la edad? Esta pregunta demasiado compleja involucra varias teorías.

POSIBLES MECANISMOS PARA EXPLICAR EL ENVEJECIMIENTO

Para intentar explicar el proceso del envejecimiento de los seres vivos y en especial de los humanos se han propuesto varias teorías, mismas que no deben considerarse como excluyentes entre sí, sino como complementarias. En 2010 Goldstein y Cassidy las dividieron en dos categorías: la primera, la de las teorías estocásticas, las cuales señalan que los cambios en el envejecimiento ocurren de manera aleatoria y se acumulan a lo largo del tiempo. Entre estas se incluyen: a) la teoría del error catastrófico, en la que se propone que la acumulación de errores en la síntesis de proteínas, ocasiona daño en la función celular; b) la teoría del entrecruzamiento, la cual propone un entrecruzamiento entre las proteínas y otras macromoléculas celulares, como responsables del envejecimiento; c) la teoría del desgaste, la cual plantea que la acumulación de daño en las partes vitales lleva a la muerte de células, tejidos, órganos y finalmente del organismo; d) la teoría de los radicales libres, que es probablemente la más estudiada y la de mayor importancia, de la cual hablaremos más adelante. La segunda categoría representa las teorías no estocásticas (aquellas que suponen que el envejecimiento está predeterminado), e incluye la genética, según la cual se considera que la edad está genéticamente determinada y que los individuos tienen un reloj interno que programa su longevidad.

Otra teoría estocástica es la del marcapaso, que propone a los sistemas inmunológico y neuroendócrino como “marcadores” intrínsecos del inicio del envejecimiento. Según esta teoría la involución de ambos sistemas está genéticamente programada para ocurrir en momentos específicos de la vida.⁴

SENESCENCIA CELULAR

Las teorías mencionadas apuntan hacia un mismo desenlace: senescencia celular. El efecto de los radicales libres y las alteraciones en la homeostasis de la mitocondria son variables que promueven el envejecimiento a través de la acumulación de daño a lo largo del tiempo,⁵ y los efectos que producen pueden conducir al envejecimiento de un organismo.

Este proceso se denomina senescencia celular y se fundamenta en el hecho de que todas las células tienen un tiempo de vida limitado.⁶ Existen varias hipótesis en lo correspondiente al desarrollo del fenotipo celular senescente y cada una de ellas responsabiliza a un factor en especial por el desarrollo de los demás marcadores celulares o sistémicos. Sin embargo, todos los eventos que caracterizan a este fenómeno son puntos en común entre dichas teorías, entre las que se incluyen el cambio en el estado de las reacciones de reducción y de oxidación (RedOx) de la célula, la acumulación de epimutaciones, el cambio en el perfil del secretoma celular, la alteración del potencial de membrana mitocondrial y los cambios de expresión en las moléculas de adhesión.

La senescencia se puede desencadenar por daño al ADN, participación de oncogenes o estimulación mitocondrial excesiva. Independientemente de si la señal prosenescente se origina por señales persistentes de estrés o por la activación de oncogenes (*Ras*, *Raf*, *BRAF* o *e2F1*),^{6,7} las células sujetas a estimulación senescente responden al daño por *ATM/ATR* (del inglés *Ataxia-Telangiectasia Mutated/ATM and Rad3-*

Related) y sus blancos *Chk1* y *Chk2* (del inglés *Checkpoint Kinase 1* y *Checkpoint Kinase 2*) para detener el ciclo celular. ⁶

Una de las principales causas radica en el acortamiento progresivo de los telómeros por lo que, una vez pasado un determinado número de duplicaciones poblacionales, las células son incapaces de replicar su material genético de manera eficiente y dejan de dividirse para evitar dar origen a clones celulares con un mayor potencial de transformación. Dependiendo de la naturaleza y la intensidad del estímulo que detuvo su progresión en el ciclo, estas células pueden activar un proceso de muerte celular o bien entrar a un estado de *diferenciación senescente*, caracterizado por cambios metabólicos y estructurales. ⁸

En una célula que ha entrado en senescencia se observa una morfología más aplanada, la proporción núcleo-citoplasma aumenta y presenta un mayor número de vacuolas. ^{6,7} Su actividad mitocondrial produce más especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*) y con ello aumenta también la cantidad de moléculas dañadas por estos radicales. ⁹ El perfil de secreción de estas células se ve exacerbado, pues se han reportado hasta 20 moléculas provenientes de genes previamente desconocidos; es esta característica secretora la que permite a células senescentes liberar simultáneamente señales parácrinas tanto de crecimiento como de inhibición de este. Además de estos cambios de expresión también se altera la organización de la cromatina en células senescentes, lo cual da lugar a focos de heterocromatina. ¹⁰

Como ya se mencionó, la senescencia celular se considera desde hace unos años como un mecanismo de control en contra de la tumorigénesis, ^{6,7,10} y existe evidencia que demuestra que se pueden encontrar marcadores de senescencia en lesiones premalignas, como la expresión de la galactosidasa asociada a senescencia (SA- β -Gal), focos constantes de daño al ADN, resistencia a estímulos apoptóticos e inhibición irreversible del crecimiento. Sin embargo, en tejido proveniente de tumores malignos, dichos marcadores ya no están presentes, lo cual indica que la respuesta senescente no fue activada o fue superada. Esto puede tener lugar cuando alguno de los genes *p16*, *ARF*, *p53* o *RB* que son esenciales para la respuesta senescente, sufren alguna mutación. ⁶

Los cambios antes señalados se presentan más frecuentemente cuando un individuo llega a una edad avanzada. No obstante, es importante hacer énfasis en que estos cambios tienen su origen a nivel celular y que son estas células las que originan las alteraciones estructurales y metabólicas en dichos organismos, con lo que conducen al fenotipo global conocido como senectud. Uno de los cambios sistémicos con mayor repercusión en la calidad de vida de un individuo es el deterioro o aletargamiento del sistema inmunitario.

SISTEMA INMUNE

La edad se acompaña de un cambio gradual en la estructura y función del sistema inmune, denominado *inmunosenescencia*. Estos cambios involucran una desregulación en el sistema inmune, lo que ocasiona que en los individuos senescentes aumente el riesgo a infecciones, se comprometa el proceso de cicatrización ¹¹ y que haya un incremento en la morbilidad y la mortalidad.

La inmunosenescencia afecta la función de las células que participan tanto en la inmunidad innata como en la inmunidad adquirida. En lo referente a la respuesta innata se ha reportado que el estrés crónico conduce a la activación de macrófagos que, en individuos ancianos, puede llevar a una condición inflamatoria crónica subclínica, en la que hay un aumento de citocinas proinflamatorias, especialmente IL-6. Los macrófagos también sufren alteraciones funcionales relacionadas con la edad en varios tejidos de diferentes especies, ¹² pero es importante mencionar que la fagocitosis, una de las funciones principales de estas células, disminuye en individuos senescentes. El envejecimiento también afecta la capacidad fagocítica de los neutrófilos y reduce la producción de superóxido, por lo que aumenta el riesgo de infecciones, ya que los neutrófilos presentan además una migración deficiente al foco de infección, por un aumento en la adherencia de estas células al

endotelio vascular, consecuencia del incremento en la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 (del inglés *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) e ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*).

Por otro lado, los cambios que se presentan en la respuesta adaptativa se acompañan de modificaciones en la actividad efectora de las células Th1 y Th2. Las citocinas que producen estas células se inhiben mutuamente y mantienen un equilibrio homeostático entre las respuestas celular y humoral, aunque se ha visto que este equilibrio declina con el paso de los años. En edades avanzadas disminuye la IL-2, citocina producida por células Th1, y la respuesta va preferentemente a una respuesta antiinflamatoria tipo Th2, con incremento en la producción de IL-10. Estos cambios incrementan el riesgo para el desarrollo o la exacerbación de alergias atópicas, como rinitis o asma, infecciones crónicas y autoinmunidad en individuos susceptibles.

SISTEMA NEUROENDÓCRINO

El sistema neuroendócrino juega un papel importante en el crecimiento y en el metabolismo de un organismo. La teoría neuroendócrina propone que cambios funcionales en las neuronas y asociados a las hormonas son el proceso central de la edad. Por ejemplo, los cambios relacionados con la pubertad y con la menopausia.

RADICALES LIBRES

Propuesta en 1956 por Denham Harman, la teoría de los radicales libres es quizá en la actualidad la más conocida y de mayor validez para entender el proceso del envejecimiento. En ella se afirma que el envejecimiento es el resultado de la inadecuada protección contra el daño que ocasionan a cada uno de los tejidos los radicales libres y el estrés oxidativo a lo largo de la vida.

Los radicales libres son moléculas inestables que tienen uno o más electrones no apareados,¹³ lo cual las vuelve altamente reactivas y les da la capacidad de producir daño a su alrededor a través de reacciones oxidativas. La energía creada por esta configuración inestable se libera a través de reacciones autocatalíticas con biomoléculas adyacentes, como proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos que a su vez se convertirán en radicales libres y propagarán el daño en cadena (reacción progresiva de los radicales). Entre los radicales libres se encuentran: a) las ROS como el radical hidroxilo (OH⁻), el anión superóxido (O₂⁻) y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂); b) las especies reactivas de nitrógeno (RNS por sus siglas en inglés), que incluyen el radical óxido nítrico (NO) y el peroxinitrito (ONOO⁻). Si bien estos últimos también participan en procesos biológicos, como el funcionamiento de las estructuras de los tejidos vasculares, la mayoría de las veces estos radicales se consideran dañinos por su reactividad.

El desequilibrio en el estado RedOx de las células causa alteraciones en las biomoléculas con las cuales reacciona, como la colágena, la elastina, los fosfolípidos, los polisacáridos, y produce efectos adversos como la pigmentación del envejecimiento, que resulta de la acumulación de organelos oxidados. Sin embargo, el daño acumulado en el ADN puede inducir el arresto indefinido del ciclo celular en fase G1 y por consiguiente favorecer la transición de la célula a G0 para evitar replicar el material genético dañado y generar células hijas con mutaciones.

De manera exógena los radicales libres se forman por fuentes ambientales, entre las que se incluyen la radiación ionizante, la luz ultravioleta y la contaminación, mientras que de manera endógena se generan por los sistemas enzimáticos endógenos, como la cadena mitocondrial de transporte de electrones, la respiración celular, el citocromo P450, la xantina oxidasa y los peroxisomas.¹⁴ La respuesta antioxidante que se encarga de neutralizar los radicales libres está compuesta por elementos enzimáticos y no enzimáticos. Entre los primeros encontramos la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx) y la catalasa (CAT); entre los no enzimáticos está el ácido ascórbico (vitamina C), el α -tocoferol (vitamina E), el glutatión reducido (GSH), los carotenoides y los flavonoides.

Con el paso del tiempo, los efectos de los radicales libres de oxígeno escapan a los sistemas de regulación y se acumulan, de tal manera que se genera un desbalance conocido como *estrés oxidativo*, un factor importante en la acumulación de moléculas oxidadas durante el proceso de envejecimiento y que afecta a todas las células, en especial a los sistemas como el nervioso, el endócrino y el inmunológico, así como la comunicación entre ellos. Existen pruebas experimentales que apoyan la teoría de los radicales libres como desencadenantes del proceso de envejecimiento, ya que se ha descrito cómo los animales viejos tienen un mayor índice de oxidación que los animales jóvenes (acumulan ADN, proteínas y lípidos oxidados), lo cual se debe posiblemente a un incremento en la producción de radicales libres. Lo anterior concuerda con el hecho de que las enzimas implicadas en la regulación de los radicales libres disminuyen con la edad. Al respecto, hay evidencias de la correlación que existe entre las concentraciones de superóxido dismutasa y la longevidad en diferentes especies de primates.

Desde el punto de vista genético, la longevidad y la propensión a desarrollar patologías relacionadas con la edad se asocian con alteraciones irreversibles en la secuencia del genoma, como las mutaciones o la sobreexpresión de genes. Además de alterar la expresión génica, los radicales libres pueden afectar a la homeostasis RedOx en la célula por otros mecanismos. Pueden reaccionar directamente con los elementos enzimáticos de la respuesta antioxidante, o bien con cualquier proteína, y generar residuos carbonilados, en algunos casos permanentes, los cuales alteran la función de las proteínas, pues modifican su estructura o bloquean el sitio activo. Se ha descrito que entre el 30 y 50% de las proteínas están alteradas en células de animales senescentes por efecto de radicales libres.

Un denominador común del envejecimiento es la acumulación de daño genético a lo largo de la vida ¹⁵ y como ya se mencionó el ADN también es blanco de los efectos deletéreos ocasionados por los radicales libres, que originan oxidación de las bases nitrogenadas y del anillo de ribosa, lo que genera alteraciones como isoguanina (*2-hydroxyadenine*), 8-oxoadenina, 8-oxoguanina, 5-hidroxicitosina, citosina glicol y timina glicol, entre otras. Con el antecedente de que el daño oxidativo puede ocasionar mutaciones, la acumulación de bases dañadas en el ADN se ha relacionado con enfermedades asociadas a la edad. El ARN también es un blanco susceptible al efecto de los radicales libres y tiene características particulares que hacen que el daño oxidativo en esta molécula sea más frecuente que el daño oxidativo al ADN en humanos; ¹⁶ sin embargo, esta oxidación está influenciada más por factores ambientales que por mecanismos genéticos, como lo demuestran estudios realizados en gemelos. ¹⁷ Los productos de oxidación del ARN están presentes en enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como la demencia con cuerpos de Lewy y la aterosclerosis, entre otras.

Recientemente Meng *et al.* observaron que existe incapacidad de una vía o sistema de protección específico para responder al estrés en personas de edad avanzada, lo que representa un defecto en la capacidad para mantener la actividad celular. Estos autores proponen un nuevo modelo llamado *capacidad de respuesta de resistencia RedOx* (del inglés *Redox-stress Response Capacity*, RRC) para describir esta capacidad, con lo que proporcionan una nueva visión de la teoría RedOx del envejecimiento.

La RRC comprende tres actividades: 1) la capacidad de generar ROS o RNS; 2) la capacidad de mantener la homeostasis RedOx; 3) la capacidad de degradar las proteínas dañadas por oxidación. En comparación con las células senescentes, los individuos jóvenes ejecutan en forma óptima estas tres actividades, con lo cual producen niveles moderados de ROS o RNS, que estimulan las vías de señalización para proteger la actividad celular y sobrerregulan el sistema antioxidante para mantener la homeostasis RedOx; así, cuando la generación de ROS aumenta y se acumulan las proteínas oxidadas, los individuos jóvenes comienzan a usar sistemas relevantes para eliminarlas y conservar la homeostasis de las proteínas. ¹⁸

MITOCONDRIA

La mitocondria es una de las principales fuentes de generación de radicales libres en la célula, pero es también blanco de los mismos y las mutaciones en el ADN mitocondrial pueden ocasionar enfermedades como demencia, diabetes, desórdenes del movimiento, y falla cardíaca, entre otras. La teoría de la mitocondria, propuesta por Miquel *et al.*, sugiere que la senescencia es el resultado del daño que las especies reactivas de oxígeno causan al genoma mitocondrial en células postmitóticas.¹⁹ Más adelante se demostró que la cantidad de oxidantes generados por la mitocondria es un factor crítico en la edad; ahora no solo hay estudios que asocian el mal funcionamiento de la dinámica mitocondrial con el envejecimiento *per se*,²⁰ también lo hacen con el surgimiento de enfermedades neurodegenerativas y metabólicas como la diabetes.²¹ Las mitocondrias dañadas se vuelven progresivamente menos eficientes, pierden su integridad funcional y liberan más moléculas de oxígeno, lo cual aumenta el daño oxidativo. Lo anterior culmina con mitocondrias disfuncionales en individuos senescentes. En estudios realizados en animales viejos se vio que producen más radicales libres que los animales jóvenes y el daño oxidativo a las proteínas y lípidos mitocondriales se lleva a cabo durante el envejecimiento.

FACTORES MEDIOAMBIENTALES DEL ENVEJECIMIENTO

Como se mencionó al inicio, el envejecimiento no solo es modulado por factores genéticos sino que algunos estímulos externos también pueden influenciar este proceso. Al respecto, varios estudios han señalado que la nutrición, el estrés, la actividad física y la contaminación atmosférica, así como el consumo de alcohol y tabaco, pueden modificar la expresión génica.

Los factores ambientales y el estilo de vida también pueden desempeñar un papel fundamental en la senescencia a través del acortamiento de los telómeros. Los telómeros son secuencias repetidas de ADN no codificante, situadas en los segmentos terminales de los cromosomas y son las estructuras que protegen a estos y les confieren estabilidad. La estabilidad de los cromosomas es crítica para la supervivencia y la salud del individuo. Numerosas enfermedades asociadas con la edad, con la senescencia prematura o con aquella acelerada por factores externos se asocian con el acortamiento de los telómeros.²² Durante cada ciclo de replicación del ADN, estos experimentan un acortamiento y determinan así el número de divisiones que una célula tiene antes de entrar en senescencia.

Existen estudios limitados y aun contradictorios para algunos de los factores que serán abordados.

Dieta

Las publicaciones relacionadas con la importancia relativa de la ingesta dietética son limitadas. En un estudio transversal de mujeres de edad media y avanzada, Cassidy *et al.* demostraron que la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados se asoció inversamente con la longitud de los telómeros en leucocitos (LTL), mientras que una dieta alta en fibra, especialmente de cereal, se asoció positivamente con la LTL. Aunque las asociaciones encontradas fueron moderadas, los resultados apoyan la hipótesis de que ciertos elementos de la dieta pueden ser factores protectores de riesgo para el envejecimiento y las enfermedades crónicas.²³

Ejercicio físico

La actividad física se asocia con longevidad y con mejor calidad de vida en la vejez; ha sido considerada asimismo una ayuda eficaz para prevenir enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, osteoporosis y

especialmente enfermedades cardiovasculares. Si la actividad física se lleva a cabo de manera regular, atenúa las respuestas neurales al estrés, en los circuitos cerebrales responsables de regular la actividad simpática periférica. El ejercicio de moderada intensidad disminuye el estrés psicológico, las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo y tiene un efecto antiinflamatorio al disminuir las citocinas IL-6 y TNF.²⁴

El largo de los telómeros de los leucocitos decrece con la edad, dado que en promedio hay pérdida de 21 nucleótidos por año. Cherkas *et al.* hicieron un estudio en 2152 mujeres y 249 hombres en el que observaron que el tamaño de los telómeros de leucocitos en los sujetos más activos (realizaron ejercicio 199 minutos por semana) fue 200 nucleótidos más largo que el de los no activos (que hacían ejercicio físico menos de 16 minutos a la semana), lo cual coincide con el resultado de otros estudios similares.^{25,26}

Alcohol

La ingesta puede influir en el envejecimiento; sin embargo, hay pocos datos que relacionan el consumo de alcohol con indicadores de la edad biológica. Los resultados de Strandberg *et al.* sugieren que incluso el consumo moderado de alcohol (menos de tres bebidas por día [copa de vino o cerveza]), el cual a menudo se recomienda para la prevención del daño cardiovascular, se asocia a largo plazo con telómeros más cortos. Acorde con lo anterior, un estudio en el que participaron hombres de edad avanzada mostró una diferencia de 500 pares de bases (pb) entre abstemios y bebedores, lo que corresponde a una diferencia de 10 años en la "edad biológica"; esto supone un acortamiento promedio anual de 50 pb en los telómeros.²⁷

El significado clínico exacto y el mecanismo del acortamiento de telómeros por consumo de alcohol se desconocen. Sin embargo, se puede relacionar con alteraciones de la división celular, aumento del estrés oxidativo, alteración de la función antioxidante o interferencia con la actividad de la telomerasa.²⁸

Tabaco

El tabaco es un factor de riesgo para muchas enfermedades relacionadas con la edad y está asociado con aumento de inflamación y de estrés oxidativo. El desgaste de los telómeros expresado en leucocitos puede servir como un marcador del estrés oxidativo acumulado y la inflamación. Al respecto, un estudio realizado en 1122 mujeres sanas mostró que fumar un paquete diario durante un año se asoció con una pérdida de 5 pb, lo que corresponde al 18% de la pérdida promedio del largo del telómero por año.

Fumar un paquete de cigarrillos por día durante 40 años de acuerdo con el acortamiento de los telómeros, correspondió a 7.4 años de envejecimiento.²⁹ Se ha observado también que el tabaco acelera el envejecimiento de las vías aéreas pequeñas por aumento en la erosión telomérica y desregulación de la expresión de genes relacionados con la edad.³⁰

A través de la epigenética se puede explicar cómo estos factores afectan no solo los patrones de expresión, sino también la herencia génica, puesto que los cambios epigenéticos pueden ocurrir en respuesta al medio ambiente.³¹

HERENCIA EPIGENÉTICA

La herencia epigenética se refiere a los cambios en la expresión génica que se heredan a lo largo de generaciones, pero que no son causados por cambios en la secuencia del ADN, aunque sí pueden afectar la expresión génica.^{32,33} Las alteraciones epigenéticas se llevan a cabo a lo largo de toda la vida y afectan células y tejidos;³⁴ de hecho, se estima que los cambios epigenéticos que ocurren a lo largo de la vida son de una a dos órdenes

mayores que la tasa de mutaciones somáticas.³⁵ Estas modificaciones se reproducen durante la replicación del ADN y se heredan en forma estable a las células hijas.

Los factores ambientales pueden ocasionar cambios epigenéticos, dinámicos y reversibles. La dieta, por ejemplo, puede influenciar las vías bioquímicas de los procesos de metilación por modulación de la disponibilidad de donadores de metilo, entre los que se incluyen folatos, colina y metionina, y también mediante sus efectos sobre la actividad de la metiltransferasa.³⁶

Debido a la disponibilidad que se tiene actualmente del genoma y al uso de la tecnología de los microarreglos, el número de genes sujetos a regulación por mecanismos epigenéticos ha crecido exponencialmente. De este modo es que se cuenta con evidencia experimental que sugiere que algunos cambios epigenéticos pueden ser determinantes críticos en la senescencia celular y en el envejecimiento.³⁷

El cambio en la expresión génica durante el envejecimiento se debe a la regulación epigenética mediada por alteraciones en el estado de metilación de secuencias reguladoras de ADN, expresión de ARN no-codificantes con actividad reguladora, expresión de microARN con blancos en las vías de reparación del ADN y modificaciones post-traduccionales de histonas que se consideran marcas epigenéticas asociadas con la edad (H4K16, H4K20, H3K4, H3K9, H3K27).³⁸

METILACIÓN DEL ADN

La metilación del ADN tiene una participación central en procesos biológicos, como la impronta génica, la diferenciación celular, la inactivación del cromosoma X, la carcinogénesis y el envejecimiento.³⁹ De manera particular, se ha observado que el perfil de metilación del genoma se modifica durante el envejecimiento.

La metilación global de ADN disminuye con la edad y conduce a cambios significativos en la estructura de la cromatina.⁴⁰ Esto concuerda con lo reportado por Richardson, quien describió cómo la 5-metilcitosina genómica total disminuye durante el envejecimiento en varios organismos.⁴¹ Este fenómeno también fue observado en líneas celulares senescentes que provenían de diferentes tejidos de roedores viejos. Además se ha descrito como los niveles genómicos de la 5-metilcitosina son inversamente proporcionales a la máxima longevidad. Sin embargo, aunque los niveles de metilación del genoma disminuyen con la edad en mamíferos, otros niveles de metilación pueden permanecer sin cambios dependiendo del tejido o gen examinado.⁴²

Un factor que contribuye a la disminución de la metilación global del ADN en el envejecimiento es la reducción de la actividad de la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1), un evento que se ha asociado con el riesgo de desarrollar aterosclerosis, cáncer y enfermedades autoinmunes, entre otras. Por esta razón las metiltransferasas y las enzimas de reparación del ADN se consideran blancos potenciales de terapia, cuya finalidad es la de revertir los efectos del envejecimiento.

MODIFICACIONES DE HISTONAS

El patrón de modificaciones post-traduccionales en las histonas también se altera durante el envejecimiento, por lo que se han relacionado estos procesos con la afectación de la estructura de la cromatina y la expresión génica. Al respecto se sabe que la metilación, una de las modificaciones de histonas más frecuente, se presenta en patrones diferentes a lo largo del proceso de envejecimiento de los ovocitos.⁴³ Por otro lado, está la acetilación de histonas, la modificación epigenética más estudiada, llevada a cabo por acetiltransferasas de histonas y revertida por desacetilasas de histonas (en inglés *histone acetyltransferases* [HATs] e *histone deacetylases* [HDACs]). Se ha descrito cómo los niveles de acetilación se alteran con la edad debido a un desbalance entre la actividad de las HAT y HDAC.

EPIGENÉTICA COMO MODELO TERAPEÚTICO

En vista de la facilidad con la que se pueden presentar modificaciones epigenéticas por influencia externa y por la naturaleza reversible de las mismas, se ha buscado utilizar mecanismos epigenéticos para modular el impacto que tiene el paso del tiempo en el deterioro del organismo humano. Lo anterior debido a que se trata de modelos dinámicos que, a diferencia de la terapia génica, abren la posibilidad de experimentar con drogas de efecto temporal o reversible que no comprometan permanentemente el genoma del organismo. En relación con esto, existen varios fármacos inhibidores de la metilación del ADN y la desacetilación de histonas en ensayos clínicos, aunque su potencial terapéutico está limitado por su especificidad y su efectividad terapéutica depende de su combinación con otros fármacos.⁴⁴

Se han probado terapias en las que se utilizan inhibidores enzimáticos y un ejemplo lo constituyen los inhibidores de las desacetilasas de histonas I y II, a través de los cuales se ha podido incrementar la vida de algunos organismos. La restauración de la acetilación de H4 a través de la administración de inhibidores de desacetilasas de histonas evita la manifestación del deterioro de memoria asociado a la edad en ratones,⁴⁵ lo cual indica que la reversión de cambios epigenéticos puede tener efectos neuroprotectores. Por otro lado, se ha visto que los inhibidores de acetiltransferasas de histonas también mejoran los fenotipos de envejecimiento prematuro de los ratones con progeria y extienden su vida útil.⁴⁶

Los ensayos antes descritos ponen de manifiesto la manera como la cromatina tiene propiedades dinámicas que pueden ser inducidas para contrarrestar el proceso de envejecimiento y alargar la vida útil de un organismo. Sin embargo el remodelamiento de la cromatina no siempre sucede de una manera determinante, puesto que dentro de su naturaleza dinámica hay un componente estocástico que no puede ser predicho. Por esta razón no siempre es eficiente el uso de terapias epigenéticas para el control de una enfermedad o la atenuación de síntomas.

CONCLUSIÓN

A pesar de los avances recientes en biología molecular y genética, los misterios que controlan la vida humana permanecen inciertos. Falta mucho por entender acerca del proceso de envejecimiento o senescencia. Cuanto más vivimos, estamos más expuestos a factores ambientales que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la edad. Actualmente se ve el envejecimiento como uno de los procesos biológicos más complejos que además es multifactorial y conduce a la vulnerabilidad y a la fragilidad creciente, y hasta la fecha, al menos en humanos, no se detiene ni se revierte.

REFERENCIAS

1. Alvarado-García AM, Salazar-Maya AM. Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos*. 2014;25(2):57-62.
2. Wheeler HE, Kim SK. Genetics and genomics of human aging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1561):43-50.
3. Fernández Mayoralas G, Rojo F, Abellán A, Rodríguez V. Envejecimiento y salud. Diez años de investigación en el CSIC. *Rev Mult Gerontol*. 2003;13(1):43-46.
4. Goldstein JR, Cassidy T. How slowing senescence changes life expectancy. MPIDR Working paper WP 2010-006. Max Planck Institute for Demographic Research. Rostock, Germany, 2010.
5. Gems D, Partridge L. Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:621-44.
6. Caino MC, Meshki EJ, Kazanietz MG. Hallmarks for senescence in carcinogenesis: novel signaling players. *Apoptosis* 2009;14:392-408.

7. Saretzki MG. Cellular senescence in the development and treatment of cancer. *Curr Pharm Des.* 2010;16(1):79-100.
8. Lechel A, Satyanarayana A, Ju Z, Plentz RR, Schaezlein S, Rudolph C, et al. The cellular level of telomere dysfunction determines induction of senescence or apoptosis in vivo. *EMBO Rep.* 2005;6(3):275-81.
9. Hwang ES, Yoon G, Kang HT. A comparative analysis of the cell biology of senescence and aging. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66:2503-24.
10. Zhang R, Chen W, Adams PD. Molecular dissection of formation of senescence-associated heterochromatin foci. *Mol Cell Biol.* 2007;27(6):2343-58.
11. Heffner KL. Neuroendocrine effects of stress on immunity in the elderly: implications for inflammatory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(1):95-108.
12. Oliveira BF, Nogueira-Machado JA, Chaves MM. The role of oxidative stress in the aging process. *Scientific World Journal.* 2010;10:1121-8.
13. Jacob KD, Noren Hooten N, Trzeciak AR, Evans MK. Markers of oxidant stress that are clinically relevant in aging and age related disease. *Mech Aging Dev.* 2013;134(3-4):139-57.
14. Mateos R, Bravo L. Chromatographic and electrophoretic methods for the analysis of biomarkers of oxidative damage to macromolecules (DNA, lipids, and proteins). *J Sep Sci.* 2007;30(2):175-91.
15. Moskalev AA, Smit-McBride Z, Shaposhnikov MV, Plyusnina EN, Zhavoronkov A, Budovsky A, et al. Gadd45 proteins: relevance to aging, longevity and age-related pathologies. *Ageing Res Rev.* 2012;11(1):51-66.
16. Henriksen T, Hillestrom PR, Poulsen HE, Weimann A. Automated method for the direct analysis of 8-oxo-guanosine and 8-oxo-2'-deoxyguanosine in human urine using ultra-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *Free Radic Biol Med.* 2009;47(5):629-35.
17. Broedbaek K, Ribel-Madsen R, Henriksen T, Weimann A, Petersen M, Andersen JT, et al. Genetic and environmental influences on oxidative damage assessed in elderly Danish twins. *Free Radic Biol Med.* 2011;50(11):1488-91.
18. Meng J, Lv Z, Qiao X, Li X, Li Y, Zhang Y, et al. The decay of redox-stress response capacity is a substantive characteristic of aging: Revising the redox theory of aging. *Redox Biology.* 2017;11:365-74.
19. Miquel J, Economos AC, Fleming J, Johnson JE Jr. Mitochondrial role in cell aging. *Experimental Gerontology.* 1980;15:579-91.
20. Seo AY, Joseph AM, Dutta D, Hwang JC, Aris JP, Leeuwenburgh C, et al. New insights into the role of mitochondria in aging: mitochondrial dynamics and more. *J Cell Sci.* 2010;123:2533-42.
21. Yoon Y, Galloway CA, Jhun BS, Yu T. Mitochondrial dynamics in diabetes. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(3):439-57.
22. Opesko P, Shay J. Telomere-associated aging disorders. *Aging Research Reviews.* 2017;33:52-66.
23. Cassidy A, De Vivo I, Liu Y, Han J, Prescott J, Hunter DJ, et al. Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1273-80.
24. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, Bigley AB, LaVoy EC, Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev.* 2012;11(3):404-20.
25. Chercas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL, et al. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Intern Med.* 2008;168(2):154-8.
26. Savela S, Saijonmaa O, Strandberg TE, Koistinen P, Strandberg AY, Tilvis RS, et al. Physical activity in midlife and telomere length measured in old age. *Experimental Gerontology.* 2013;48:81-4.
27. Strandberg TE, Strandberg AY, Saijonmaa O, Tilvis RS, Pitka la KH, Fyhrquist F. Association between alcohol consumption in healthy midlife and telomere length in older men. The Helsinki Businessmen study. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(10):815-22.
28. Mather J, Jorm AF, Parslow RA, Christensen H. Is telomere length a biomarker of aging? A review. *J Gerontol Biol Sci Med.* 2011;61:871-3.

29. Valdes A M, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005; 366(9486):662-4.
30. Walters MS, De BP, Salit J, Buro-Auriemma LJ, Wilson T, Rogalski AM, et al. Smoking accelerates aging of the small airway epithelium. *Respir Res*. 2014;15:94.
31. Foley DL, Craig JM, Morley R, Oldsson CA, Dwyer T, Smith K, et al. Prospects for epigenetic epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2009;169(4):389-400.
32. Ghavifekr Fakhr M, Farshdousti Hagh M, Shanehbandi D, Baradaran B. DNA methylation pattern as important epigenetic criterion in cancer. *Genet Res Int*. 2013;2013:317569.
33. Halley-Stott RP, Gurdon JB. Epigenetic memory in the context of nuclear reprogramming and cancer. *Brief Funct Genomics*. 2013;12(3):164-73.
34. Talens RP, Christensen K, Putter H, Willemsen G, Christiansen L, Kremer D, et al. Epigenetic variation during the adult lifespan: cross-sectional and longitudinal data on monozygotic twin pairs. *Aging Cell*. 2012;11:694-703.
35. Grolleau-Julius A, Ray D, Yung RL. The role of epigenetics in aging and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;39(1):42-50.
36. Cobiac L. Epigenomics and nutrition. *Forum Nutr*. 2007;60:31-41.
37. Moskalev AA, Aliper AM, Smit-McBride Z, Buzdin A, Zhavoronkoy A. Genetics and epigenetics of aging and longevity. *Cell Cycle*. 2014;13(7):1063-77.
38. Han S, Brunet A. Histone methylation makes its mark on longevity. *Trends Cell Biol*. 2012; 22:42-49.
39. Choi JD, Lee JS. Interplay between epigenetics and genetics in cancer. *Genomics Inform*. 2013;11(4):164-73.
40. Bjornsson HT, Sigurdsson MI, Fallin MD, Irizarri RA, Aspelund T, Cui H, et al. Intra-individual change over time in DNA methylation with familial clustering. *JAMA*. 2008;299(24):2877-83.
41. Richardson B. Impact of aging on DNA methylation. *Ageing Res Rev*. 2003;2(3):245-61.
42. Yung RL, Julius A. Epigenetics, aging, and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2008;41(4):329-35.
43. Manosalva I, Gonzalez A. Aging changes the chromatin configuration and histone methylation of mouse oocytes at germinal vesicle stage. *Theriogenology*. 2010;74(9):1539-47.
44. Zaidi SK, Van Wijnen AJ, Lian JB, Stein JL, Stein GS. Targeting deregulated epigenetic control in cancer. *J Cell Physiol*. 2013;228(11):2103-8.
45. Peleg S, Sananbenesi F, Zovoilis A, Burkhardt S, Bahari-Javan S, Agis-Balboa RC, et al. Altered histone acetylation is associated with age dependent memory impairment in mice. *Science*. 2010;328(5979):753-6.
46. Krishnan V, Chow MZ, Wang Z, Zhang L, Liu B, Liu X, et al. Histone H4 Lysine 16 hypoacetylation is associated with defective DNA repair and premature senescence in Zmpste24-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(30):12325-30.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Cómo citar este artículo: Rico-Rosillo MG, Oliva-Rico D, Vega-Robledo GB. Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(3):287-94.

PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30394717>

ENLACE ALTERNATIVO

http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/825/3002 (pdf)

http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/825/3003 (html)