

QUÈ EN SABEM DE L'ENVELLIMENT?

Berta Medina Perarnau, Grau de Biologia

L'envelliment és la causa directa de malalties i mort humana i els mecanismes d'envelliment i la seva progressió encara no s'han entès del tot. Implica molts fenòmens com per exemple la reducció del nombre de cèl·lules en els teixits i apoptosi de teixits, reducció de la taxa metabòlica, deteriorament de proteïnes, tan bé com la reducció de fluids corporals, increment de malalties i pèrdua d'habilitats. Alguns factors ambientals rellevants en l'envelliment són l'estrès, l'exercici, el tabac, i l'exposició a la llum solar. Hi ha dos tipus de teories importants sobre l'envelliment: les teories de reprogramació genètica, que suggereixen que l'esperança de vida ja està programada i genèticament determinada en el moment de néixer, i les teories de l'envelliment relacionades amb el dany, que proposen que l'envelliment és induït per l'acumulació de danys, degut a múltiples factors perjudicials (com la hipòtesi de la feina bruta) [11].

OBJECTIU

Entendre millor com actua el procés d'envelliment, a partir d'indagar en les teories i descobriments fets fins ara sobre el tema.

La hipòtesi de la feina bruta és un exemple de les teories que hi ha actualment sobre l'envelliment, que ens explica el fet que hi hagi una distinció entre cèl·lules somàtiques i les reproductores. Per quin motiu existeixen, d'una banda les cèl·lules somàtiques i per altre les germinals? Perquè existeix aquesta divisió del treball? Es creu que és així perquè a les cèl·lules que porten a terme el metabolisme necessari per a la supervivència de l'individu, el transport d'electrons, i altres tasques que provoquen estrès oxidatiu, se'ls danya el DNA. Aquest estrès fa que pateixin mutacions en el seu genoma. Així mateix, per mantenir el material genètic que passà a la descendència fora de perill i intacte, cal una divisió del treball [4]. L'anteriorment comentat no significa que les cèl·lules germinals no envelleixin.

CAUSES O CONSEQUÈNCIES DE L'ENVELLIMENT?

Llargada del telòmer

En les cèl·lules somàtiques humanes el potencial de proliferació és limitat, i esdevenen senescents al cap de 50-70 divisions cel·lulars. Els extrems dels cromosomes consisteixen en repeticions riques en guanina i citosina, que anomenem telòmer [6]. En els humans i altres vertebrats la seqüència repetitiva és (TTAGGG) [9].

En cada ronda de replicació, el DNA telomèric perd un centenar de bases degut a la impossibilitat que la ADN polimerasa conclouï per complet el procés de còpia, i això ens porta a l'envelliment. L'holoenzim telomerasa, un complex ribo-nucleo-proteic que és capaç d'unir-se al telòmer i allargar-lo, fa que aquestes cèl·lules tinguin capacitat de proliferar pràcticament de forma il·limitada [8], necessari com a mínim en les cèl·lules germinals. Les cèl·lules sense telomerasa presenten un escurçament dels telòmers en relació directa amb el nombre de divisions cel·lulars, cosa que podria explicar la senescència cel·lular, després d'un determinat nombre de divisions.

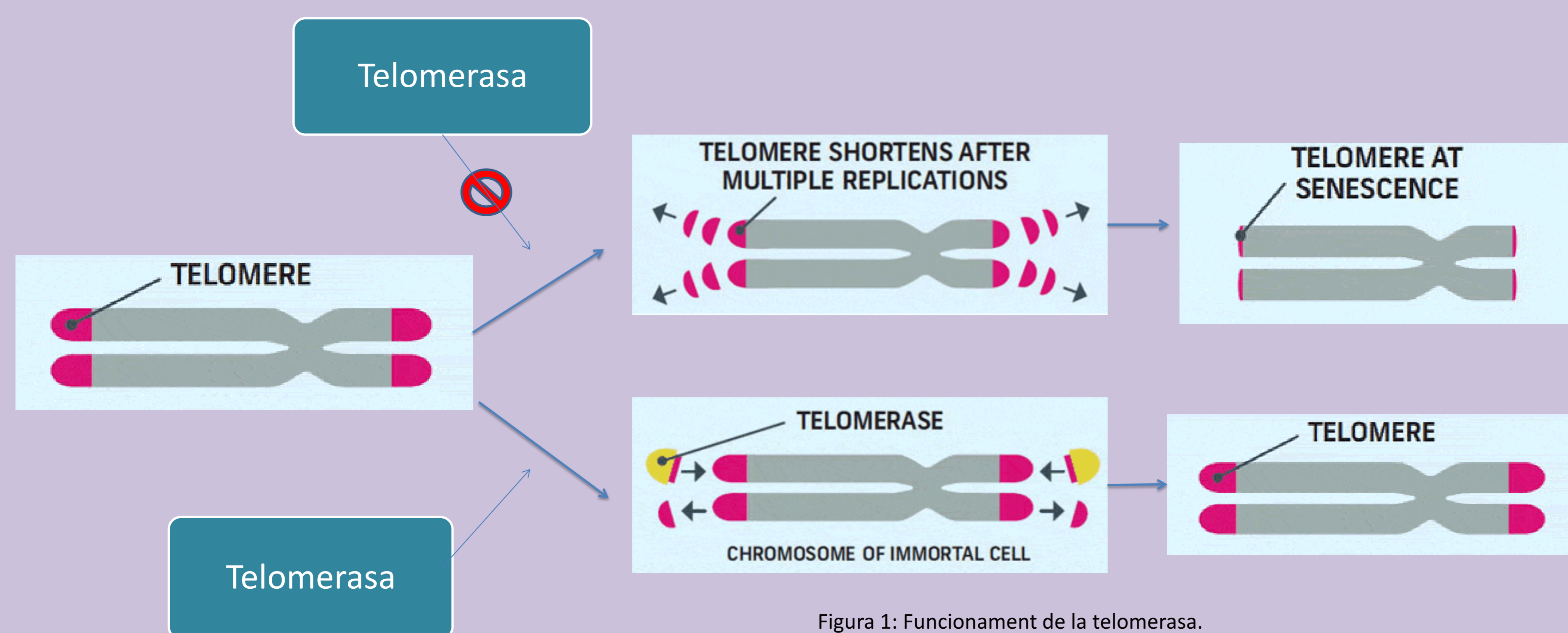


Figura 1: Funcionament de la telomerasa.

Estrès oxidatiu i Estrès metabòlic

Les cèl·lules mare adultes en estat quiescent, tenen vies anti-estrès oxidatiu [10], la disfunció de les quals es produeix quan envelleixen. S'ha vist que la resistència a l'estrès oxidatiu (poder antioxidant) es veu reduïda a mesura que ens fem grans [7]. L'estrès metabòlic també està molt relacionat amb l'envelliment de les cèl·lules mare adultes.

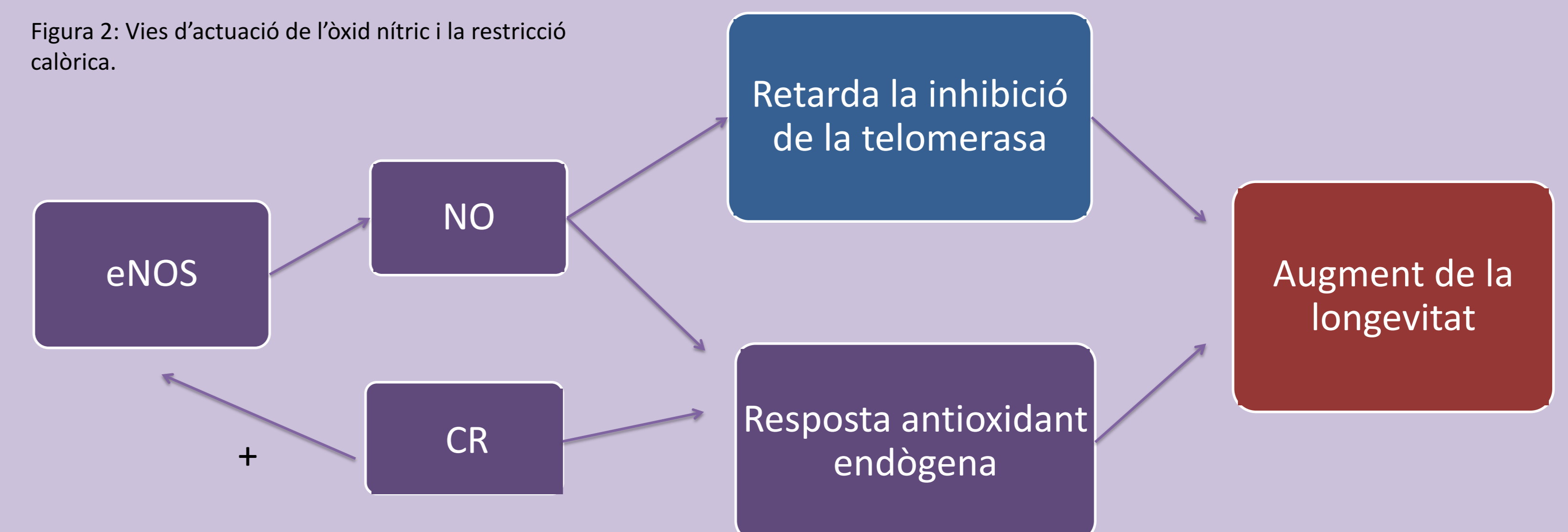
La producció d'espècies reactives d'oxigen (ROS) i espècies reactives de nitrogen (RNS) és part del metabolisme cel·lular aeròbic normal. ROS pot ser generat per una varietat àmplia d'enzims i vies metabòliques, incloent la cadena de transport d'electrons, NADPH oxidasa, entre d'altres. Tots aquests sistemes poden desencadenar estrès oxidatiu sota condicions determinades. Encara que nivells basals de ROS/RNS són imprescindibles per a la supervivència cel·lular i la senyalització, uns nivells gaire més alts poden resultar perjudicials per a les cèl·lules, i s'ha vist que contribueixen a l'envelliment.

L'òxid nítric (NO) generat per la "nitric oxide synthase" (eNOS) és capaç d'activar PGC-1 α (involucrat en la resposta antioxidant endògena), igual que la restricció calòrica (CR) sense caure en la malnutrició, que també induïx una resposta antioxidant endògena i incrementa l'activitat de eNOS [15].

Es va trobar una correlació positiva entre la producció incrementada de NO i l'augment de longevitat. CR incrementa significativament la producció de NO que augmenta l'esperança de vida en moltes espècies. Això relaciona la obesitat o sobrealimentació amb la senescència.

A més, NO derivat de eNOS retarda la inhibició de l'activitat telomerasa que succeeix amb l'edat [17].

Figura 2: Vies d'actuació de l'òxid nítric i la restricció calòrica.



Epigenètica

Quin és el rol de la cromatina en l'envelliment? Algunes observacions han manifestat la falta de manteniment de la heterocromatina en cèl·lules envellides.

Com s'acumulen els canvis epigenètics? Hi ha un reemplaçament gradual de les histones H3.1/H3.2 per la H3.3, i això podria contribuir a l'envelliment de l'organisme, degut a la inducció d'aberracions en la regulació de gens i altres funcions. La deposició de H3.3 és independent de la replicació (RI), al contrari que les altres [2].

Cada cop hi ha més evidència de la implicació de la H3.3 en el càncer. S'han detectat mutacions en la H3.3, en el 31% dels tumors cerebrals [13]. Alguns aspectes de l'envelliment de l'organisme poden ser deguts a l'acumulació de H3.3 en l'heterocromatina de les cèl·lules que no es repliquen, deixant aberracions en l'expressió dels gens i inestabilitat del genoma.

Un exemple de tot això seria el cas dels ocells de les dones, que han d'estar en fase no replicativa durant molts anys i veiem que a edats molt avançades la qualitat d'aquests disminueix (acumulació de H3.3 que podria afectar a la cohesió, ja que en edats avançades incrementen els errors deguts a la segregació i l'aneuploidia durant la fecundació) [12].

Nivells intracel·lulars incrementats de ROS, són capaços de modular indirectament la metilació del DNA i també modificar les histones [16].

Els últims avenços en el camp de l'epigenètica indiquen l'influència del metabolisme mitocondrial en l'establiment o modulació de metilacions en el DNA i modificacions en les histones a nivell nuclear.

La contaminació ambiental i els factors estressants influencien l'epigenoma cel·lular, actuant a un nivell mitocondrial, especialment en el moment pre-gestacional. Ambdós afecten l'establiment dels patrons de metilació del DNA mitocondrial, alterant el seu fenotip metabòlic. La nutrició també pot induir modificacions epigenètiques en mamífers. Està clar que la malnutrició en etapes primerenques de la vida, pot provocar perturbacions epigenètiques. No es coneix gran cosa sobre la relació entre les modificacions epigenètiques mitocondrials i l'envelliment. Tot i així, es va veure en cultius de fibroblasts que els donants més vells tenien uns nivells significativament més elevats de metilació del mtDNA que les cèl·lules dels donants joves [14].

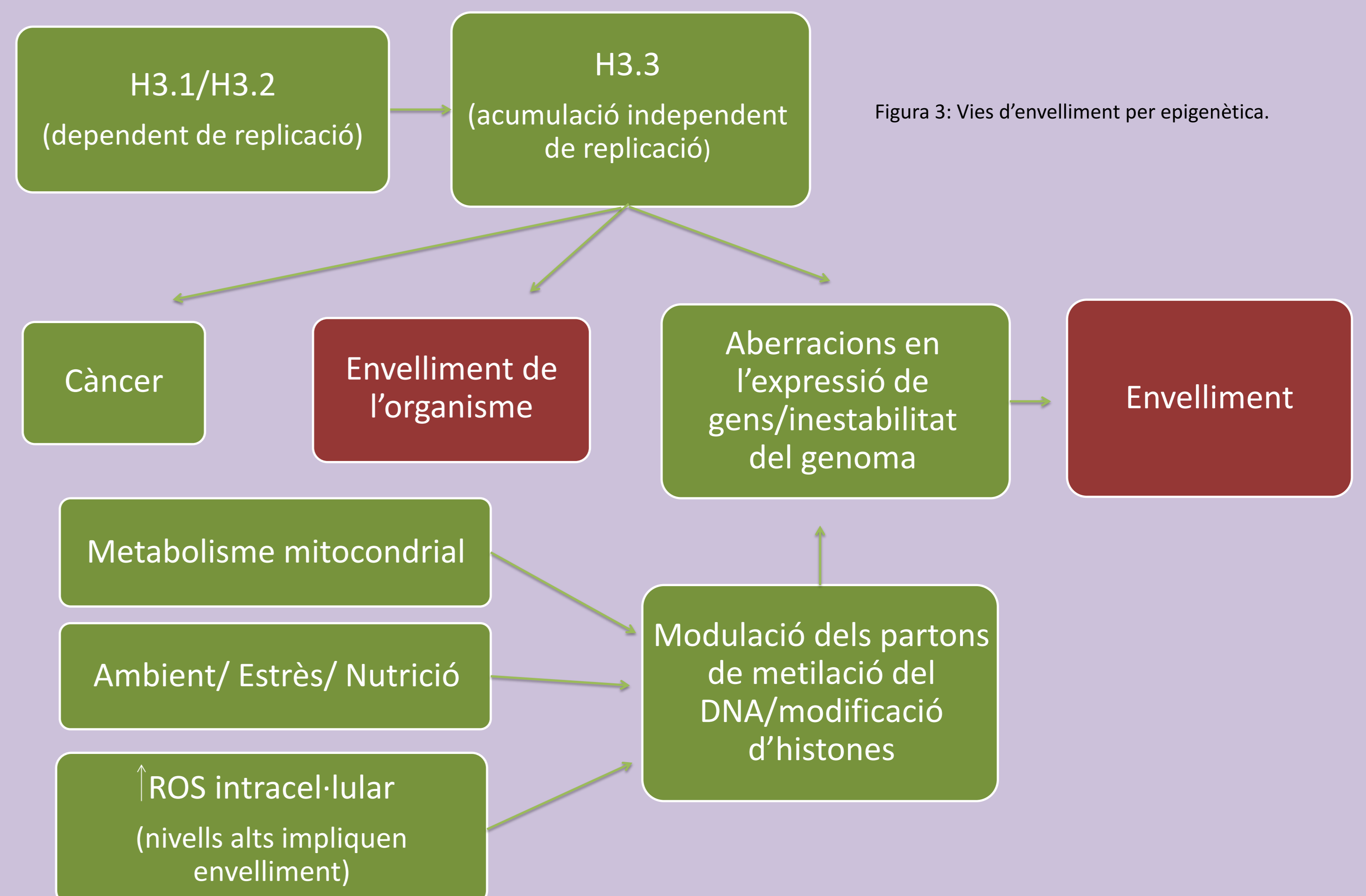


Figura 3: Vies d'envelliment per epigenètica.

COM RETARDAR L'ENVELLIMENT

- Cal entendre les causes de l'envelliment per poder alentir el procés.
- Fa temps que s'investiga sobre tractaments o teràpies per prevenir o corregir els problemes que comporta.
- Actualment s'actua contra l'envelliment mitjançant la prevenció dels problemes associats a la senescència, en segon lloc amb intervenció farmacològica per revertir-ho, i per últim reparant els teixits danyats mitjançant la cirurgia [3].
- Seria un gran avenç per la medicina, poder modificar genèticament o epigenèticament les cèl·lules mare adultes, per tal de rejuvenir-les o conferir-los resistència a l'envelliment.
- La CR i l'exercici, ambdós estan aconsellats per retardar l'envelliment. L'exercici regular comporta adaptacions fisiològiques, amb una regulació positiva de l'expressió de eNOS, així com un increment de la producció de NO al teixit [5].

DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

- L'envelliment és un procés gradual i on hi intervenen molts factors.
- Actualment s'està investigant molt aquest camp, perquè l'envelliment és el principal factor de risc de moltes de les malalties de la població.
- Tot i els esforços per entendre perquè, i de quina forma envellim, de moment és impossible explicar-ho amb una sola hipòtesi i de manera senzilla, ja que hi ha **multiplicitat de factors implicats** i de causes que actuen a la vegada.
- Factors com el funcionament de la telomerasa, l'estrès, l'alimentació, el metabolisme i l'estrès oxidatiu, la epigenètica, entre altres, modulen aquest envelliment i són decisius.
- Aquests factors són causa de l'envelliment o bé conseqüència? No s'ha pogut aclarir del tot. Podrien ser **tant causa com conseqüència**, ja que l'envelliment és un procés, a més, multifactorial, i les causes s'influencien entre si.

REFERÈNCIES

1. Figura 1 adaptada de: Science-Based Medicine. Product B: Here We Go Again [en línia]. <https://www.sciencebasedmedicine.org/product-b-here-we-go-again/> [Consulta: 21-05-2015].
2. Ahmad K et al., 2002, Molecular Cell, 9, 1191-1200.
3. Boyette LB et al., 2014, NIH-PA Author Manuscript, 3/1, 88-134.
4. Goldsby HJ et al., 2014, PLOS Biology, 12/5, e1001858.
5. Hellsten Y et al., 2007, Elsevier, Free Radical Biology & Medicine, 43, 353-361.
6. Kalmback K et al., 2014, BioMed research International, 2014/925121, 1-7.
7. Kaspar G et al., 2009, Stem Cells, 27, 1288-1297.
8. Mengual DL et al., 2013, Medicina (Buenos Aires), 74/1, 69-76.

9. Meyne J et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 7049-7053.
10. Pallafacchina G et al., 2010, Stem Cell Research, 4, 77-91.
11. Park DC et al., 2013, Korean Journal of Audiology, 17, 39-44.
12. Saade E et al., 2015, Aging cell, DOI:10.1111/acel.12332, 1-12.
13. Schwartzentuber J et al., 2012, Nature, 482, 226-232.
14. Shmookler Reis RJ et al., 1983, The Journal of Biological Chemistry, 258/15, 9078-9085.
15. Valerio A et al., 2015, Frontiers in cell and developmental biology, 3/6, 1-11.
16. Valmuck V et al., 2004, Nucleic Acids Research, 32/14, 4100-4108.
17. Vasa M et al., 2000, Circulation Research, 87, 540-542.