

EL ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO

THE AGING OF THE NERVOUS SYSTEM

Vanina Laura CAMBIAGGI; Gustavo Oscar ZUCCOLILLI

Instituto de Anatomía. Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de Ciencias Veterinarias. UNLP

60 y 118 La Plata (1900) Buenos Aires. Argentina

54-0221-423-6663 Int 423

e-mail: vcambiaggi@fcv.unlp.edu.ar

Resumen. El envejecimiento es un proceso deletéreo, progresivo, intrínseco y universal que con el tiempo ocurre en todo ser vivo como consecuencia de la interacción entre la genética del individuo y su medio ambiente. En este proceso los organismos sufren modificaciones que conducen a pérdidas funcionales, presentan una mayor predisposición para desarrollar ciertas enfermedades y como corolario final mueren. Es un proceso multifactorial, que afecta al organismo en todos sus niveles estructurales, desde las moléculas hasta los sistemas orgánicos. Somos cada vez más conscientes de que en el envejecimiento del cerebro está la clave para la conservación de la identidad y la autonomía de las personas. Son muchas la teorías propuestas para el envejecimiento; sin embargo, su naturaleza multicausal obliga a no desechar ninguna de ellas. Los cambios ocurridos durante la senilidad, nos hacen pensar que en los individuos seniles ocurren procesos fisiológicos diferentes a los del adulto y que no deben perderse de vista, por lo que debe considerarse al individuo senil como un individuo con características propias que deben estudiarse en profundidad.

Palabras Clave: envejecimiento, teorías del envejecimiento, senilidad, expectativa de vida.

Abstract. Aging is a deleterious, progressive, intrinsic and universal process that occurs in all individuals. It is the result of the interaction between the genetics and the environment. In this process the organisms suffer changes that produce functional losses, and become them vulnerable to develop certain diseases and finally death. It is a multifactor process that involves the whole organism, from the molecular structure up to the organic systems. The study of the aging brain is the key to the conservation of the identity and the autonomy of people. There are a lot of theories about aging, but its multifactor nature does not allow discard none of them. The changes observed during senility; suggest that in the senile individuals occur different physiological processes from the adult. So the senile individual has to be considered as an individual by own characteristics that should be studied in depth.

Key words: aging, theories of the aging, senility, life expectation.

INTRODUCCIÓN

El aumento de la expectativa de vida de la población es una consecuencia directa del desarrollo científico y tecnológico del mundo occidental. Sin embargo, el incremento de la esperanza de vida conlleva, como se está demostrando en las últimas décadas, un aumento considerable de las enfermedades asociadas a la vejez, muchas de ellas debidas a alteraciones neurodegenerativas. Como consecuencia de este proceso, la sociedad se encuentra con una creciente cantidad de personas dependientes de una estructura social que no está preparada para asistirlas. Existe, por lo tanto, una clara necesidad de profundizar, por medio de la investigación básica, sobre los mecanismos biológicos que rigen el proceso de envejecimiento y que pueden representar la raíz de enfermedades degenerativas, especialmente cardiovasculares, del sistema nervioso y del aparato locomotor (1).

La expectativa de vida activa, es decir el número de años que un individuo puede vivir en forma independiente, de un organismo que conserva su anatomía funcional normal, es mucho más relevante que la simple expectativa de vida. Es bien conocido que ésta aumenta significativamente y se acerca a la cifra de duración de la vida. Sin embargo, también existe otro lado de la realidad que representa envejecer con enfermedades o con distintos grados de discapacidad. A los 65 años la expectativa de vida activa es del 70% de la población, pero a los 85 años sólo abarca el 30%. En el 50 % de los ancianos la discapacidad está causada por enfermedades neurológicas. Más aún, el 90 % de las personas que

están totalmente incapacitadas son enfermos neurológicos (2).

La expectativa de vida de los organismos multicelulares es muy variable, llegando a ser de aproximadamente 20 años en los caninos y cercana a los 100 en el ser humano. A pesar de estas diferencias, todos los animales muestran un patrón similar de vida. Lo primero que ocurre es el crecimiento (joven), luego continúa la madurez sexual (adulto), y la última etapa es el envejecimiento (viejo), seguido por la muerte. Las causas básicas del envejecimiento en los organismos multicelulares eucariotas están en los genes, aunque también influye la nutrición y, además, varios tipos de estrés influyen el ritmo y el patrón del envejecimiento. El envejecer como fenómeno de la vida del organismo ha cautivado la atención de los investigadores desde tiempos inmemoriales y una de las principales preguntas que se plantean es ¿Por qué y cómo luego de una edad adulta vigorosa, todas las funciones experimentan decaimiento? La duración de esta etapa de la vida varía entre las diferentes especies. Puede durar tan solo unos pocos días como en el pulpo hembra, la que ovipone solo una vez, incuba sus huevos, reduce su alimentación y muere al poco tiempo de eclosionar los mismos. El ratón marsupial macho australiano vive alrededor de un año. Cuando se aproxima al final de su vida deja de comer y entra en un estado de apareamiento continuo muriendo al poco tiempo, tal vez por un estado de estrés inducido por hormonas. Las hembras de esta especie viven más tiempo para amamantar y luego destetar a sus crías, inclusive muchas de ellas se reproducen nuevamente. Estos son ejemplos de muertes ocurridas luego de la reproducción, en los

que el período de envejecimiento es muy corto como para poder ser perceptible. En muchas especies, sin embargo, el proceso del envejecimiento es un largo período de actividad reproductiva con la sucesión de un variable número de partos. Un ejemplo es el de las ratas y ratones que paren un gran número de crías y cuidan de ellas por un corto período, para luego volver a reproducirse rápidamente. Por otro lado, los grandes mamíferos como el hombre y el elefante tienen pocas crías a lo largo de su vida y con intervalos lo suficientemente largos para cuidar de ellas durante el período crucial de desarrollo. En estas especies, la vida continúa por mucho tiempo luego de terminada su vida reproductiva. Por ejemplo, la vida

reproductiva de la rata hembra termina al año y medio; sin embargo puede vivir dos años más. Las mujeres se reproducen usualmente hasta los 45 años y pueden vivir hasta los 100. Por lo tanto, la duración de la vida, una vez terminada la etapa reproductiva, varía según la especie. Otra característica importante de los animales que presentan vidas largas, muchas pariciones y tienen largos períodos entre ellas, es que presentan una alta actividad reproductiva inicial que gradualmente va disminuyendo con la edad hasta que finalmente se detiene. En la tabla 1 se pueden comparar la longevidad, la duración del período de gestación y la edad de la madurez sexual.

Nombre científico	Nombre común	Máximo período de vida (en meses)	Tiempo de gestación (en meses)	Edad a la pubertad (en meses)
<i>Homo sapiens</i>	Hombre	1.380	9	144
<i>Elephas maximus</i>	Elefante de la India	840	21	156
<i>Equus caballus</i>	Caballo	744	11	12
<i>Pan troglodytes</i>	Chimpancé	534	8	120
<i>Canis familiaris</i>	Perro doméstico	408	2	7
<i>Bos taurus</i>	Bovino	360	9	6
<i>Felis catus</i>	Gato	336	2	15
<i>Sus scrofa</i>	Porcino	324	4	4
<i>Rattus rattus</i>	Rata	56	0,7	2
<i>Mesocricetus auratus</i>	Hámster	48	0,5	2
<i>Mus musculus</i>	Ratón	42	0,7	1,5

Tabla 1. Longevidad, duración del período de gestación y madurez sexual en diferentes mamíferos. Extraída de: Rodas Texidor J y Guardia Massó J. (2).

El envejecimiento es un proceso deletéreo, progresivo, intrínseco y universal que con el tiempo ocurre en todo ser vivo a consecuencia de la interacción de la genética del individuo y su medio ambiente. Podría también definirse como todas las alteraciones que se producen en un organismo con el paso del tiempo y que conducen a pérdidas funcionales y a la muerte.

Es fácil confundir e incluso utilizar los términos envejecimiento y senilidad como sinónimos. Sin embargo, la Real Academia Española define al *envejecimiento* como la acción y el efecto de envejecer, y *envejecer*: dicho de una persona o de una cosa: hacerse vieja o antigua / hacer viejo a alguien o algo / durar, permanecer por mucho tiempo. La *senilidad* es definida como la degeneración progresiva de las facultades físicas y psíquicas debidas a la alteración producida por el paso del tiempo en los tejidos. La senilidad no tiene porqué implicar inactividad, sin embargo en el *senil* se advierte su decadencia física.

Es difícil determinar el momento en que se inicia el envejecimiento. Algunos autores consideran que se manifiesta a partir del momento de la máxima vitalidad, alrededor de los 30 años en el hombre (2). Probablemente, el envejecimiento (al contrario del crecimiento) no es un fenómeno genéticamente programado. En la actualidad, el período de vida del ser humano se cuantifica con un máximo de 120 años, cuando los fenómenos intrínsecos del crecimiento y del envejecimiento se desarrollan en un medio adecuado (3). En los animales, la expectativa de vida es muy variable según las especies (Tabla 1) y dentro de cada especie el espacio biológico (factor ambiental) juega un rol muy importante en la duración

de la misma.

La esperanza de vida al nacer es un índice que muestra el número de años que de manera estadística vivirá probablemente un individuo de una población que nace en un momento determinado, dependiendo ésta de las condiciones de bienestar en la sociedad. En efecto, los avances socio-sanitarios, en especial los de la medicina preventiva, y también la aparición de los antibióticos junto con los grandes progresos en la nutrición, han logrado que la esperanza de vida al nacer, que era de 50 años para el hombre a principios del siglo XX, sea en los países desarrollados de 75 años en la actualidad (2).

El envejecimiento es un fenómeno multifactorial, que afecta todos los niveles de organización biológica, desde las moléculas a los sistemas orgánicos, que llevan a que el individuo tenga una mayor predisposición a desarrollar ciertas enfermedades y como consecuencia final presente un mayor riesgo de muerte.

Tipos de envejecimiento. A continuación se mencionan los tipos de envejecimiento según lo propuesto por Rodes Texidor en 1997 (2).

- Envejecimiento Cronológico: es el tiempo transcurrido desde el nacimiento.
- Envejecimiento Biológico: el envejecimiento biológico es de órganos y de funciones. Se produce a varios niveles: molecular, celular, tisular y sistémico, y es a la vez estructural y funcional.
- Envejecimiento Psíquico: se da en el hombre y son modificaciones que ocurren como resultado de acontecimientos vitales como el duelo y la jubilación.
- Envejecimiento Social: comprende los papeles que se supone han de desempeñarse en la sociedad.

Es cierto que algunas variables sociales evolucionan con la edad, pero sin seguir necesariamente a la edad cronológica. El ciclo dependencia / independencia que afecta a muchos individuos de edad avanzada es un ejemplo.

– Envejecimiento Funcional: es la resultante de la interacción de los elementos biológicos, psicológicos y sociales y constituye probablemente, el mejor reflejo de la integridad del individuo a lo largo del proceso de envejecimiento.

– Envejecimiento Exitoso: es en el que se observa sólo la disminución funcional atribuible a la edad y en la que ni la enfermedad, ni los factores ambientales o adversos del estilo de vida complican o acrecientan el deterioro. Esto representa una mayor reserva fisiológica y menor riesgo de enfermedad. Implica cambios prevenibles o reversibles en el proceso de envejecimiento.

ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO

Además de la preocupación por el envejecimiento global de la población, se percibe, en los momentos actuales, un interés particular por los problemas derivados del envejecimiento cerebral. Somos cada vez más conscientes de que en el envejecimiento del cerebro está la clave para la conservación de la identidad y la autonomía de las personas (4).

A lo largo de la vida, el cerebro sufre una serie de modificaciones estructurales, tanto micro como macroscópicas y bioquímicas, entre las que se encuentran: descenso del peso del órgano, disminución del volumen cerebral con aumento del tamaño de los surcos y disminución de las circunvoluciones cerebrales, atrofia y muerte

neuronal, acúmulo de lipofucsina, degeneración granulovacuolar y neurofibrilar, formación de placas neuríticas y deterioro de circuitos mediados por determinados neurotransmisores. A pesar de estos inequívocos cambios, un cerebro histológica y bioquímicamente viejo puede ser un cerebro funcionalmente joven (4, 5).

Sin embargo, no podemos considerar al sistema nervioso como un tejido estático que va perdiendo células con el paso de los años. Es obvio que el cerebro sufre cambios histoquímicos con la edad, pero un cerebro añoso, es decir, de menos peso, con más surcos y menos circunvoluciones, con menos neuronas y más lipofucsina, si no hay ninguna enfermedad intercurrente, debe ser un cerebro funcionalmente sano. Este hecho, *a priori* paradójico, es debido a una facultad del sistema nervioso, conocida como **plasticidad neuronal**. La misma consiste en la capacidad de generar nuevas dendritas y sinapsis por las neuronas remanentes, manteniendo así, parcialmente, la eficiencia de circuitos neuronales degenerados. Esta capacidad del cerebro, que en etapas precoces de la vida puede tener consecuencias espectaculares, se mantiene, aunque en menor grado, hasta el final (5).

La principal consecuencia de los fenómenos de atrofia neuronal y, en último término, muerte neuronal, son las alteraciones de los neurotransmisores, de los circuitos neuronales implicados y de las funciones cerebrales controladas por ellos. Sin embargo, el conocimiento sobre este importante capítulo de la neurofisiología y la neuropatología está en sus comienzos, en parte, debido a la complejidad del sistema nervioso y, en

parte, a la dificultad e insuficiencia del estudio con seres humanos (bancos de cerebros y estudios funcionales) y la necesidad de extrapolar e inferir desde modelos animales (5).

Los sistemas de neurotransmisores más afectados durante el envejecimiento son los colinérgicos de proyección cortical, noradrenérgicos de proyección cortical y, principalmente, el dopaminérgico nigroestriatal. La función no se deteriora mientras los procesos de plasticidad cerebral son eficientes. Es a partir de cierto momento, en el que los mecanismos compensadores disminuyen o desaparecen, cuando se establecen déficit bioquímicos y funcionales (5).

En los animales domésticos la problemática es diferente de las consideraciones sobre el envejecimiento en el ser humano. Por un lado, los animales de producción no alcanzan una edad tan avanzada como para mostrar cambios evidentes en la citoarquitectura encefálica. Por otro lado, los animales de compañía muestran claros signos físicos y fisiológicos asociados con la senilidad, similares a los citados para la mayoría de los vertebrados. El envejecimiento del SNC en estos animales no se ha estudiado exhaustivamente. Sin embargo, los cambios histopatológicos que aparecen son claramente diferentes a los encontrados en el hombre. Aunque algunos perros viejos pueden presentar algunos signos de demencia, sus encéfalos presentan una histopatología algo diferente a la del cerebro humano de pacientes con la enfermedad de Alzheimer; esto incluye la forma de las placas seniles, la severidad de la pérdida neuronal y la ausencia de ovillos neurofibrilares. Además, hasta el momento, no se ha divulgado ningún caso de la enfermedad de

Parkinson en animales no humanos (6).

Teorías del envejecimiento

Durante este siglo se ha propuesto un gran número de teorías para explicar la naturaleza del envejecimiento (tabla 2). Estas teorías van desde la teoría simple de desgaste o deterioro hasta la teoría, en gran parte discutida, del error catástrofe. Por la naturaleza multicausal del envejecimiento, resulta improbable que una teoría única pueda explicar todos sus mecanismos (7). Para poder interpretar el proceso de envejecimiento hay que tener en cuenta 2 puntos importantes:

1. El envejecimiento compromete un número de genes diferentes, se han llegado a señalar hasta 100 genes implicados en la evolución de la longevidad.
2. El envejecimiento ocurre a todos los niveles: molecular, celular, tisular y orgánico.

Todos estos fenómenos del envejecimiento no los puede explicar un mecanismo único, por lo tanto, la teoría que valore la naturaleza multicausal será la que conseguirá un acercamiento científico más racional. Strehler (8), en 1982, clasificó a los cambios que una teoría del envejecimiento debe explicar en:

- a. Perjudiciales, que reduzcan las funciones.
- b. Progresivos, que tengan lugar gradualmente.
- c. Intrínsecos, que no sean por causa de agentes medio ambientales modificables.
- d. Universales, esto es, que todos los miembros de una especie deban revelar el déficit.

Muchas teorías y clasificaciones han sido propuestas para explicar el envejecimiento humano, pero como una sola no puede explicar todas las observaciones relacionadas con este, se diferencian 2 tipos de teorías:

1. Teorías estocásticas: engloban aquellos fenómenos que comparten una serie de variables aleatorias y sostienen que este fenómeno es producto del azar y debe ser estudiado recurriendo a cálculos probabilísticos. Estas teorías cuentan con la acumulación fortuita de acontecimientos perjudiciales debido a la exposición de factores exógenos adversos.
2. Teorías deterministas: engloban aquellos fenómenos que se describen mediante un número limitado de variables conocidas, que evolucionan exactamente de la misma manera en cada reproducción del fenómeno estudiado, sin recurrir a ningún cálculo probabilístico.

Teorías estocásticas	• Teorías genéticas y epigenéticas
	• Teoría de la mutación somática
	• Teoría de los radicales libres
	• Teoría error-catástrofe
	• Teoría de la uniones cruzadas de estructuras celulares
	• Teoría de la acumulación de productos de desechos
	• Teoría inmunológica
Teorías deterministas	• Teoría de la capacidad replicativa finita de las células
	• Teoría neuroendocrina

Tabla 2. Clasificación de las Teorías del envejecimiento.

Teorías estocásticas

Son un conjunto de teorías que, por un lado, pueden considerar al genoma como principal protagonista del fenómeno pero, por otro lado, incluyen un conjunto de fenómenos ambientales que consideran al entorno celular como responsable del deterioro de la homeostasis celular.

Teorías genéticas y epigenéticas

En la actualidad se propugnan 3 teorías.

1. Teoría de la regulación génica: se establece que cada especie posee un conjunto de genes que aseguran el desarrollo y la reproducción; la duración de la fase de reproducción depende de la capacidad de defensa del organismo ante determinados factores adversos. De acuerdo con esta teoría, el envejecimiento es el desequilibrio entre los diferentes factores que han permitido el mantenimiento de la fase de reproducción (9).

2. Teoría de la diferenciación terminal: en esta teoría, el envejecimiento celular se debe también a una serie de modificaciones de la expresión genética, pero que comparten una diferenciación terminal de las células. Se hace especial hincapié en los efectos adversos del metabolismo sobre la regulación genética (10).

3. Teoría de la inestabilidad del genoma: se pone de

relieve la inestabilidad del genoma como causa de envejecimiento, y pueden producirse modificaciones tanto en el ADN como afectando la expresión de los genes sobre el ARN y proteínas (11, 12).

Estas 3 teorías confieren al entorno celular el papel de ser el responsable de todos los daños provocados al azar en el ADN.

Teoría de la mutación somática

Esta teoría fue propuesta por Szilard (13) en 1959, quien predijo que el envejecimiento ocurre como resultado de la acumulación de mutaciones en el ADN nuclear de las células somáticas. Comfort, en 1979 (14), también propugnó esta idea que luego fue retomada por otros autores, quienes agregaron que la lesión en el ADN sería fundamentalmente mitocondrial. Entre estos autores hay que destacar a Miquel y Fleming (15), quienes sostuvieron que la causa fundamental del envejecimiento celular es una inestabilidad del genoma mitocondrial, por una falta de equilibrio entre la reparación mitocondrial y el efecto desorganizador de las especies de oxígeno reactivo (ROS). De este modo, las células privadas de la capacidad de regenerar sus poblaciones mitocondriales, sufrirán una disminución irreversible en su capacidad para sintetizar ATP, con la consiguiente degradación senescente del funcionamiento fisiológico y muerte final.

Estas mutaciones en el ADN mitocondrial causan enfermedades humanas y están asociadas con un espectro amplio de manifestaciones clínicas incluida la demencia, los desórdenes del movimiento, el fallo cardíaco, la diabetes, la disfunción renal, la sordera, la ceguera y la debilidad (16, 17).

Teoría de los radicales libres

Esta teoría fue propuesta por Denham Harman (18) en 1956, y postula que el envejecimiento resulta de los efectos perjudiciales fortuitos causados a tejidos por reacciones de radicales libres. Estas reacciones pueden estar implicadas en la producción de los cambios del envejecimiento, asociados con el medio ambiente, con la enfermedad y con su proceso intrínseco (19, 20). Los radicales libres reactivos

formados dentro de las células pueden oxidar biomoléculas y conducir a muerte celular y daño tisular. Las reacciones perjudiciales de los radicales libres se producen sobre todo en los lípidos, los cuales son los más susceptibles.

Harman (18, 20), en 1956, con esta teoría pretendía explicar varios aspectos:

1. El origen de la vida y su evolución.
2. El aumento de la longevidad en especies animales sometidas a manipulaciones dietéticas y ambientales.
3. El proceso de envejecimiento.
4. El gran número de enfermedades en cuya patogenia están implicados los radicales libres del oxígeno.

Las reacciones de los radicales libres contribuyen considerablemente al desarrollo de desórdenes estocásticos observados durante el envejecimiento (21). Los radicales libres, además, están implicados en enfermedades degenerativas como arteriosclerosis, amiloidosis, demencia senil tipo Alzheimer y enfermedades autoinmunes (22, 23). Pese a ser la teoría de los radicales libres la de mayor aceptación en los últimos años, permanecen preguntas sin una respuesta definitiva, como la de si los radicales libres contribuyen a la iniciación y/o a la propagación del envejecimiento.

Teoría del error catástrofe

Esta teoría fue propuesta por Orgel (24) en 1963 y modificada por él mismo en 1970 (25). Esta teoría postula que, con la edad, surgen errores en los mecanismos de síntesis de proteínas, que causan la producción de proteínas anormales. Si alguna de estas proteínas llega a formar parte de la maquinaria que sintetiza proteínas, causarían incluso más errores

en la próxima generación de proteínas, y así sucesivamente, hasta llegar a una pérdida "catastrófica" de la homeostasis celular que conduce a la muerte celular. Según esta teoría, el envejecimiento estaría acompañado por la síntesis de proteínas defectuosas y se ha demostrado inequívocamente que no es así. Durante la senescencia aparecen formas anómalas de algunas proteínas (26), pero no surgen de errores en la biosíntesis de proteínas sino que se trata de modificaciones post sintéticas.

Teoría de las uniones cruzadas de estructuras celulares

Esta teoría postula que la formación de enlaces moleculares entre proteínas o cadenas de ácidos nucleicos aumenta con la edad. Brownlee (27), en 1991, revisó el papel fundamental que la glicosilación no enzimática ejerce en el desarrollo de las complicaciones diabéticas. La glicosilación comienza con la reacción de la glucosa con residuos de lisina y con ciertas bases de ácidos nucleicos. Se forma una base de Schiff (grupo químico funcional que contiene un enlace doble carbono-nitrógeno) y se generan los AGE (productos finales de glicosilación avanzada), que alteran la función biológica de las proteínas extracelulares por reaccionar con lisinas esenciales. Se produce un aumento significativo de productos AGE con la edad.

Teoría de la acumulación de productos de desecho

Sheldrake (28), en 1974, propuso que: "el envejecimiento celular se puede explicar en términos de la acumulación de productos de desecho, algunos de los cuales pueden ser perjudiciales para la célula; la única manera que las células podrían evitar su mortalidad inevitable sería creciendo y dividiéndose,

diluyendo los productos de desecho acumulados". Sheldrake sugirió que el pigmento asociado al envejecimiento o lipofucsina podía ser un ejemplo de tal producto. Esta teoría esta basada en 3 puntos:

1. Las células producen un producto de desecho que es perjudicial para la reproducción. Ahora bien, con respecto a la lipofucsina se conoce su acumulación dentro de las células, pero no está claro si la lipofucsina es perjudicial para las funciones metabólicas celulares o para las funciones reproductoras.
2. El producto de desecho no puede destruirse o transportarse a través de las membranas más externas de las células. Respecto a la lipofucsina, hay pruebas de que los lisosomas pueden degradarla.
3. Su concentración puede reducirse por la "dilución" en la división celular.

Teoría inmunológica

Hay factores que pueden estar también implicados en el envejecimiento. Un aspecto importante son los cambios en la respuesta inmune con la edad creciente (29). Esta respuesta disminuida se ha demostrado más claramente con las células T, en particular en su capacidad para proliferar en respuesta a estímulos extraños, incluidos antígenos específicos y anticuerpos celulares anti-T. La involución notable de la masa y composición del timo que se observa en ratones viejos y en humanos es responsable de la pérdida de la inmunidad defensiva. Se ha establecido que la proliferación de los linfocitos T depende de la interacción de la interleucina 2 (IL-2) con su receptor específico (30). Mientras las células T en reposo no poseen receptores para IL-2 ni producen IL-2, las células T activadas durante la linfoproliferación

sintetizan estas 2 proteínas. Por causa de la necesidad de la IL-2 para la proliferación de las células T, muchos autores han propuesto que la disminución en la linfoproliferación, que ocurre con la edad, se debe a una producción disminuida de IL-2 y/o expresión disminuida del receptor IL-2 (31). De aquí la idea de corregir el envejecimiento mediante la adición de IL-2 exógena, porque es un inmunomodulador potente. El deterioro del sistema inmune probablemente no explica todas las modificaciones ocurridas en el envejecimiento, aunque está claro que retardar el envejecimiento conduce a retardar la senescencia inmune, incluida la pérdida de células T funcionales (32).

Teorías deterministas

Sugieren que algunos procesos del envejecimiento están programados innatamente dentro del genoma de cada organismo.

Teoría de la capacidad replicativa finita de las células

Durante muchos años, se pensó que las células humanas capaces de proliferar en el organismo se replicarían indefinidamente en los cultivos celulares. Sin embargo, Hayflick y Moorhead (33), en 1961, dieron a conocer que los fibroblastos humanos normales presentaban una limitación del número de veces que podían dividirse: las poblaciones de fibroblastos procedentes de un embrión pueden duplicarse 50 veces. Este "límite de Hayflick" describe el fenómeno de la esperanza de vida proliferativa finita que muestran las células humanas *in vitro*. Hay 2 observaciones que tienen gran interés:

1. Martin y col. (34), en 1970, demostraron que la capacidad de las células para duplicarse descende progresivamente con la edad del donante. Además,

otros investigadores también encontraron una relación inversa entre la edad del donante y la división potencial de las células *in vitro*. Ejemplos de esto se encuentran en células provenientes del cristalino (35), del músculo liso arterial (36) y de poblaciones de timocitos (37, 38).

2. El telómero podría ser el factor que determina la pérdida de la capacidad proliferativa de las células. Harley y col. (39), en 1990, observaron que la longitud de los telómeros descende progresivamente en las células somáticas que se dividen en el organismo, y lo mismo sucede durante el envejecimiento de los fibroblastos en cultivo. La hipótesis del telómero del envejecimiento celular ofrece un mecanismo que explica la capacidad replicativa finita de estas células somáticas normales (40, 41). Esta hipótesis postula que la telomerasa, enzima responsable de mantener la longitud del telómero, es activa durante la gametogénesis y permite la viabilidad a largo plazo de las células germinales. Pero esta enzima se encuentra reprimida durante la diferenciación de las células somáticas, lo que explica de este modo la pérdida de ADN telomérico, asociado con la capacidad replicativa finita de estas células. Esto demuestra que tanto la longitud del telómero como la actividad de la telomerasa son biomarcadores que pueden estar implicados en el envejecimiento celular e inmortalización.

Teoría neuroinmunoendocrina

En la década del 80, las teorías primarias del envejecimiento asociadas al sistema inmunológico por un lado y al sistema neuroendocrino por otro lado, convergieron en una teoría unificada que propone una red homeostática

neuroinmunoendocrina asociada con los cambios presentes en la senilidad (42). La idea de una red homeostática neuroinmunoendocrina proporciona un marco conceptual de referencia apoyado en numerosos datos experimentales (42-47) con respecto a la interacción neuroinmunoendocrina durante el envejecimiento. En muchas especies, la timectomía neonatal produce cambios morfológicos en la hipófisis y en otras glándulas endocrinas periféricas. Esto tiene como consecuencia alteraciones de las funciones reproductivas y disminución de los niveles plasmáticos de las hormonas hipofisarias (47). De la misma manera, el efecto de algunas de las hormonas esteroideas sobre la involución tímica demuestra una clara conexión entre ambos sistemas. Además, las experiencias de inyecciones de extracto de timo, de implantes del órgano tanto en animales jóvenes como viejos, y la inyección de timulina han demostrado ser eficaces para postergar o revertir algunos de los cambios asociados al envejecimiento (48).

Esta visión sugiere que el proceso de envejecimiento está íntimamente asociado a los cambios de la funcionalidad de la red homeostática que forman los sistemas inmunológico y neuroendocrino en las distintas etapas de la vida.

Integración de las teorías estocásticas y deterministas del envejecimiento: hipótesis del daño mitocondrial

Miquel y otros (15), en 1980, postularon que el envejecimiento celular puede derivar del daño causado al genoma mitocondrial (ADNmt) por radicales libres de la membrana mitocondrial interna. Las células que se replican rápidamente no sufren el ataque de los radicales libres, por causa de sus niveles

más bajos de utilización de oxígeno. Esto no ocurre con las células diferenciadas irreversiblemente, por sus niveles altos de utilización de oxígeno. Como el genoma mitocondrial es necesario para la división mitocondrial, el daño al ADNmt bloquea la replicación y recambio de esos orgánulos, con el consiguiente daño progresivo a la membrana debido a la peroxidación lipídica y los entrecruzamientos. Esto causa una disminución relacionada con la edad en la cantidad de mitocondrias competentes funcionalmente, con la consiguiente disminución en la producción de ATP y síntesis de proteínas dependientes de energía.

Esta hipótesis de la mutación mitocondrial en el envejecimiento es coherente con las siguientes observaciones:

1. Sugiere posibles mecanismos de intervención en el proceso del envejecimiento. Un ejemplo lo constituye la potenciación de la capacidad antioxidante de las células, por la administración de antioxidantes.
2. Explica el motivo por el cual muchos tipos celulares no muestran una involución relacionada con el tiempo, mientras otras células (especialmente las neuronas) cambian con la edad.
3. Tiene una gran importancia clínica, porque la disfunción mitocondrial en las células somáticas puede ejercer un papel etiológico en todas o en algunas de las enfermedades degenerativas relacionadas con la edad.
4. Integra los conceptos relacionados con el efecto de los radicales libres con las opiniones clásicas de Minot y Pearl (49, 50) referentes al rol de la diferenciación celular y la tasa metabólica y, por lo

tanto, ofrece una explicación más completa de las características principales de la senescencia, desde el nivel molecular al sistémico.

La naturaleza multicausal del envejecimiento obliga a no desechar ninguna de sus teorías. Ya Miquel (51), en 1991, compatibilizó los conceptos programados y estocásticos del envejecimiento:

"Las células se programan primero para diferenciarse y luego padecen una cadena de acontecimientos estocásticos como efecto secundario de la producción de energía mitocondrial". Al integrar el origen evolutivo del envejecimiento con la hipótesis de la mutación mitocondrial se explica la pérdida de la inmortalidad celular. Las células posmitóticas fijas, en comparación con las células inmortales que se replican, utilizan cuotas de oxígeno más altas para mantener su trabajo especializado. Aunque las células posmitóticas fijas están equipadas con sistemas específicos de antioxidantes, han perdido los mecanismos de rejuvenecimiento más efectivos, tal como la regeneración molecular antes de la división celular, y son vulnerables, por lo tanto, al ataque de moléculas de ROS.

CONSIDERACIONES FINALES

Los avances socio-sanitarios, en especial los de la medicina preventiva, y también la aparición de los antibióticos junto con los grandes progresos en la nutrición, han logrado que la esperanza de vida al nacer, que era de 50 años para el hombre a principios de siglo XX, sea en la actualidad de 75 años en los países desarrollados (2). Las consecuencias de éstos cambios ya se han hecho sentir en los sistemas de salud en muchos países, debido a que la atención médica del paciente anciano implica cambios

estructurales en los mismos para revertir las tendencias hacia la discriminación habitual en este grupo de pacientes.

Los cambios ocurridos durante la senilidad, nos hacen pensar que en los individuos seniles ocurren procesos fisiológicos diferentes a los del adulto, por lo que debe considerarse al individuo senil como un individuo con características propias que deben estudiarse en profundidad. La solución a estos problemas debe comenzar con el estudio de los procesos fisiológicos que ocurren en los individuos seniles y con la inclusión de los mismos en los estudios científicos y clínicos que evalúen la efectividad de nuevos procedimientos o medicamentos. En este contexto, el rápido avance de la biotecnología ofrece claras esperanzas de que en un futuro no muy lejano se disponga de herramientas médicas que permitan un abordaje efectivo para estos devastadores procesos patológicos que afectan el sistema nervioso de los individuos seniles. La sociedad en general debe reconocer que el envejecimiento de una gran proporción de sus miembros la afecta como un todo y que no es un fenómeno que concierne sólo a los mayores (52).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Lage JM, Hachinski V (2001) Envejecimiento cerebral y enfermedad. Editorial Triacastela. Madrid. España
2. Rodes Texidor J, Guardia Massó J (1997) Biología del envejecimiento. Editorial Masson. Barcelona. España.
3. Salgado A, Guillén F (1990) Manual de Geriatria. Editorial Salvat. Barcelona. España.
4. Gil Gregorio P (2000) Bases fisiológicas del envejecimiento cerebral. *Rev Mult Gerontol.* 10:66-91.
5. Ezpeleta D (2009) Envejecimiento cerebral. Apuntes de Neurología Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" Madrid.
6. Nakayama H, Uchida K, Doi K (2004) A comparative study of age-related brain pathology--are neurodegenerative diseases present in nonhuman animals? *Med Hypotheses.* 63:198-202.
7. Pardo Andreu G (2003) Consideraciones generales sobre algunas de las teorías del envejecimiento. *Rev Cubana Invest Biomed Universidad de Camagüey.* 2003;1:22.
8. Strehler B (1989) Publication of the 50th volume of Mechanisms of Ageing and Development. *Mech Ageing Dev.* Oct;50(1):1-5.
9. Kanungo MS (1994) Genes and aging. Cambridge University Press. New York. USA.
10. Cutler RG (1991) Recent progress in testing the longevity determinant and dysdifferentiation hypotheses of aging. *Arch Gerontol Geriatr.* Mar-Jun;12(2-3):75-98.
11. Slagboom PE, Heijmans BT, Beekman M, Westendorp RG, Meulenberg I (2000) Genetics of human aging. The search for genes contributing to human longevity and diseases of the old. *Ann N Y Acad Sci.* Jun;908:50-63.
12. Mozzhukhina TG, Chabanny VN, Levitsky EL, Litoshenko A (1991) Age-related changes of supranucleosomal structures and DNA-synthesizing properties of rat liver chromatin. *Gerontology.* 37(4):181-6.
13. Szilard L (1959) On the Nature of the Aging Process. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jan;45(1):30-45.
14. Comfort A (1979) The biology of senescence. 3d ed. Elsevier. New York.
15. Miquel J, Fleming JE (1984) A two-step hypothesis on the mechanisms of in vitro cell aging: cell differentiation followed by intrinsic mitochondrial mutagenesis. *Exp Gerontol.* 19(1):31-6.
16. Wallace DC (1992) Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science.* May 1;256(5057):628-32.
17. Wallace DC (2005) A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet.* 39:359-407.
18. Harman D (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* Jul;11(3):298-300.
19. Harman D (2003) The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal.* Oct;5(5):557-61.
20. Harman D (2009) Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954-2009. *Biogerontology.* May 24.
21. Nohl H (1993) Involvement of free radicals in ageing: a consequence or cause of senescence. *Br Med Bull.* Jul;49(3):653-67.
22. Halliwell B, Grootveld M (1987) The measurement of free radical reactions in humans. Some thoughts for future experimentation. *FEBS Lett.* Mar 9;213(1):9-14.
23. Halliwell B (2009) The wanderings of a free radical. *Free Radic Biol Med.* Mar 1;46(5):531-42.
24. Orgel LE (1963) The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Apr;49:517-21.
25. Orgel LE (1970) The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing: a correction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Nov;67(3):1476.
26. McKerrow JH (1979) Non-enzymatic, post-translational, amino acid modifications in ageing. A brief review. *Mech Ageing Dev.* 1979 Jul;10(6):371-7.
27. Brownlee M (1991) Glycosylation products as toxic mediators of diabetic complications. *Annu Rev Med.* 42:159-66.
28. Shelldrake A (1974) The ageing, growth, and death of cells. *Nature.* 250:381-5.
29. Makinodan T, Kay MM (1980) Age influence on the immune system. *Adv Immunol.* 29:287-330.
30. Cantrell DA, Smith KA (1983) Transient expression of interleukin 2 receptors. Consequences for T cell growth. *J Exp Med.* Dec 1;158(6):1895-911.
31. Murasko DM, Goonewardene IM (1990) T-cell function in aging: mechanisms of decline. *Annu Rev Gerontol Geriatr.* 10:71-96.
32. Miller RA, Harrison DE (1985) Delayed reduction in T cell precursor frequencies accompanies diet-induced lifespan extension. *J Immunol.* Mar;134(3):1426-9.
33. Hayflick L, Moorhead PS (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* Dec;25:585-621.
34. Martin GM, Sprengue CA, Epstein CJ (1970) Replicative lifespan of cultivated human cells. Effects of donor's age, tissue and genotype. *Lab Invest.* 23:86-92.
35. Tassin J, Malaise E, Courtois Y (1979) Human lens cells have an in vitro proliferative capacity inversely proportional to the donor age. *Exp Cell Res.* Oct 15;123(2):388-92.
36. Volicer L, West CD, Chase AR, Greene L (1983) beta-adrenergic receptor sensitivity in cultured vascular smooth muscle cells: effect of age and of dietary restriction. *Mech Ageing Dev.* Mar-Apr;21(3-4):283-93.
37. Walford R, Jawaid S, Naeim F (1981) Evidence for in vitro senescence of T-lymphocytes cultured from normal human peripheral blood. *Age* 4:67-70.
38. Perillo NL, Walford RL, Newman MA, Effros RB (1989) Human T lymphocytes possess a limited in vitro life span. *Exp Gerontol.* 24(3):177-87.
39. Harley CB, Futcher AB, Greider CW (1990) Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature.* May 31;345(6274):458-60.
40. Harley CB, Vaziri H, Counter CM, Allsopp RC (1992) The telomere hypothesis of cellular aging. *Exp Gerontol.* Jul-Aug;27(4):375-82.

41. Harley CB (1997) Human ageing and telomeres. *Ciba Found Symp.* 211:129-39; discussion 39-44.
42. Goya RG (1991) The immune-neuroendocrine homeostatic network and aging. *Gerontology.* 37(4):208-13.
43. Goya RG, Brown OA, Pleau JM, Dardenne M (2004) Thymulin and the neuroendocrine system. *Peptides.* Jan;25(1):139-42.
44. Goya RG, Naylor PH, Goldstein AL, Meites J (1990) Changes in circulating levels of neuroendocrine and thymic hormones during aging in rats: a correlation study. *Exp Gerontol.* 25(2):149-57.
45. Goya RG, Quigley KL, Takahashi S, Reichhart R, Meites J (1989) Differential effect of homeostatic thymus hormone on plasma thyrotropin and growth hormone in young and old rats. *Mech Ageing Dev.* Aug;49(2):119-28.
46. Goya RG, Sosa YE, Quigley KL, Reichhart R, Meites J (1990) Homeostatic thymus hormone stimulates corticosterone secretion in a dose- and age-dependent manner in rats. *Neuroendocrinology.* Jan;51(1):59-63.
47. Goya RG, Takahashi S, Quigley KL, Sosa YE, Goldstein AL, Meites J (1987) Immune-neuroendocrine interactions during aging: age-dependent thyrotropin-inhibiting activity of thymosin peptides. *Mech Ageing Dev.* Dec;41(3):219-27.
48. Reggiani PC, Morel GR, Console GM, Barbeito CG, Rodriguez SS, Brown OA, y col (2009) The thymus-neuroendocrine axis: physiology, molecular biology, and therapeutic potential of the thymic peptide thymulin. *Ann N Y Acad Sci.* Feb;1153:98-106.
49. Minot CS (1907) The problem of age, growth and death. *Pop Sci Mon.* 71:496.
50. Pearl R (1928) *The rate of living: being an account of some experimental studies on the biology of life duration.* Knopf. New York.
51. Miquel J (1991) An integrated theory of aging as the result of mitochondrial-DNA mutation in differentiated cells. *Arch Gerontol Geriatr.* Mar-Jun;12(2-3):99-117.
52. Gutierrez Robledo L (1998) El proceso de envejecimiento humano: implicaciones clínicas y asistenciales. *Envejecimiento Rev Fac Med UNAM.* 41(5):198-206.