

TEMAS DE ACTUALIZACIÓN

Centro de Investigaciones Biomédicas

UN ACERCAMIENTO A LA TEORÍA DE LOS RADICALES LIBRES Y EL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL ENVEJECIMIENTO

Dra. Ela Céspedes Miranda, Dra. Karina Rodríguez Capote, Dra. Niurka Llópez Janer y Lic. Niurys Cruz Martí

RESUMEN

El aumento en la expectativa de vida ha originado un envejecimiento en la población y por consiguiente un incremento relativo de las enfermedades asociadas con este. En los últimos años se han incrementado los estudios relacionados con este tema y se han formulado numerosas hipótesis. En este trabajo se presentan algunas teorías del envejecimiento, entre ellas, aquellas teorías programadas desde el punto de vista genético, que suponen que el envejecimiento ocurre de forma predeterminada, y las teorías de envejecimiento no programado genéticamente, en particular la teoría de los radicales libres y el estrés oxidativo, cuyo dogma central radica en cómo durante el metabolismo aerobio se producen incidental y de forma incontrolable especies radicálicas derivadas del oxígeno, las macromoléculas se dañan irreversiblemente, daño que se acumula en el tiempo, y esto resulta en una pérdida gradual de los mecanismos homeostáticos, interferencia de patrones de expresión génica y pérdida de la capacidad funcional de la célula.

Descriptores DeCS: ESPERANZA DE VIDA; ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACION; ENVEJECIMIENTO/ genética; RADICALES LIBRES; ESTRES OXIDATIVO.

La disminución de las tasas de natalidad y de mortalidad infantil, la mejoría en la atención sanitaria, el control de enfermedades infectotransmisibles y el aumento en la expectativa de vida han originado un envejecimiento de la población. Según cálculos de las Naciones Unidas en el año 1950 habían alrededor de 200 000 000 de personas de 60 años y más que aumentaron en el año 1975 a 350 000 000. Las proyecciones

demográficas indican que para el año 2000 aumentarán a 590 000 000 y para el 2025 puede ser de 1100 000 000, lo que significa un aumento equivalente a 224 % con respecto a 1975.¹

No existen dudas de las modificaciones morfológicas, bioquímicas, fisiológicas y psicológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos. El envejecimiento según el cien-

tífico doctor Bernard Sthreler:¹ "Es un proceso biológico, universal, endógeno, intrínseco, deletéreo, progresivo e irreversible que se caracteriza por un deterioro de las capacidades del organismo para adaptarse tanto en su medio interno como en el ambiente externo, a la detención de nuestros sistemas autorreguladores y que lleva inevitablemente a la muerte".

TEORÍA DE LOS RADICALES LIBRES Y EL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL ENVEJECIMIENTO

En el año 1956 Harman propuso la teoría de los radicales libres en el envejecimiento, sugiriendo que los radicales libres producidos durante la respiración aerobia causan daño oxidativo que se acumula, y resulta en una pérdida gradual de los mecanismos homeostáticos, en una interferencia de patrones de expresión génica y pérdida de la capacidad funcional de la célula, lo que conduce al envejecimiento y a la muerte.^{2,3} En ese momento se conocía relativamente poco sobre los sitios celulares de generación de los radicales libres y sus subsecuentes reacciones moleculares. Teniendo en cuenta los avances que se han producido en este campo, la hipótesis original de los radicales libres en el envejecimiento se ha ido modificando en respuesta a este progreso. De acuerdo con dicha teoría, existe interrelación entre la generación de oxidantes, la protección antioxidante y la reparación del daño oxidativo (los 2 últimos pueden ser inducidos en respuesta al daño). La expectativa de vida puede ser aumentada al disminuir el grado de los fenómenos oxidantes. Esto se lograría con la mejoría de los hábitos higiénico-dietéticos y con el aumento de las defensas antioxidantes.

Se considera que la mitocondria es la fuente generadora de especies reactivas del

oxígeno (ERO) más importante.⁴ El incremento en la formación de O_2^- y H_2O_2 se justifica con el hallazgo de que en el envejecimiento se modifican las condiciones del flujo de electrones en la cadena de transporte de estos.⁵ Los investigadores postulan que las ERO generadas pueden producir daño tanto a la membrana interna de la mitocondria como a los componentes de la cadena de transporte de electrones o al ADN mitocondrial, lo que incrementa más la producción de ERO y consecuentemente más daño a la mitocondria e incremento del estrés oxidativo por aumentar la producción de oxidantes.

El genoma mitocondrial es muy susceptible al ataque por radicales libres producido en la propia mitocondria. Esto produce cambios con el tiempo, se compromete la formación de ATP y la síntesis de proteínas. En los últimos años se ha continuado trabajando en el daño que se produce en la mitocondria por los radicales libres, así como el funcionamiento de los procesos que se desarrollan en este organelo. Existen múltiples evidencias que corroboran la importancia de la disfunción mitocondrial en la patogénesis de la destrucción celular que causa envejecimiento, y es el estrés oxidativo el principal inductor de esas alteraciones.⁵

Numerosos estudios se han realizado para determinar si las defensas antioxidantes declinan con la edad.^{5,6} Entre ellos, el análisis de los principales componentes de estas: actividad o expresión de las enzimas superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión-S-transferasa y la concentración de compuestos de bajo peso molecular con propiedades antioxidantes. *Sohal* y otros sobreexpresaron superóxido dismutasa y catalasa en *Drosophila melanogaster* y aumentó la expectativa de vida en 30 % y disminuyó el daño por oxidación de proteínas.⁷

La célula tiende a generar oxidantes y antioxidantes en una forma interdependiente. Mientras que los oxidantes estimulan la producción endógena de antioxidantes; la administración de antioxidantes suprime varios componentes de las defensas endógenas. Estos hallazgos sugieren que el estado oxidativo de la célula es mantenido por mecanismos de retroalimentación.

Sohal encontró que existe relación entre el potencial de vida máximo y los niveles de defensa antioxidante en 6 especies diferentes de mamíferos y en insectos.^{7,8}

La hipótesis del estrés oxidativo en el envejecimiento reconcilia y conceptualiza la información existente sobre este tema e intenta responder las interrogantes que se generan a partir de la teoría de los radicales libres.

La hipótesis del estrés oxidativo en el envejecimiento refiere que el completamiento del programa genético que gobierna la secuencia y duración de varias fases ontogenéticas, está ligado al gasto de una suma definida de energía. El nivel de estrés oxidativo depende de la velocidad de generación de oxidantes y de los niveles de defensa antioxidante, los cuales están genéticamente controlados, pero están influenciados también por factores epigenéticos. El estrés oxidativo ejerce una influencia reguladora en la expresión génica y es diferente en los distintos estadios del desarrollo.

Los trabajos demuestran que si bien el tiempo de vida máximo podía ser alterado variando el índice metabólico, el total de energía gastado durante la vida (potencial metabólico) permanece constante y es característico de la especie. Un mecanismo mediante el cual el índice metabólico influye en el desarrollo y el envejecimiento puede ser a través de modulaciones en el

nivel de estrés oxidativo.⁹ Los resultados de estos estudios indican que la generación de oxidantes, niveles de defensa antioxidante e índice metabólico son interactivos.

EL ENVEJECIMIENTO ESTÁ ASOCIADO CON ALTERACIONES EN EL NIVEL DE ESTRÉS OXIDATIVO Y CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN GÉNICA

El envejecimiento se caracteriza por alteraciones indicativas de un desgaste gradual del genoma como son la disminución del número de receptores celulares, la aparición de proteínas anormales, la desrepresión de oncogenes, la disminución de la transcripción, la traducción y el procesamiento del ARN.

Aunque el nivel del estrés oxidativo está influenciado por mecanismos genéticos, el incremento en la formación de ERO es un fenómeno epigenético. Durante el desarrollo, cambios en el nivel de estrés oxidativo, programados genéticamente, inducen la expresión de nuevas proteínas o la supresión de determinados genes, por lo que es posible que en la fase adulta de la vida, modificaciones en el estrés oxidativo por factores epigenéticos, supriman también la expresión de determinados genes. A partir de estas observaciones *Sohaly Allen*⁹ postularon que el envejecimiento no está gobernado por un programa genético *per se*, pero que ocurre por la influencia del estrés oxidativo en el programa genético.

Se ha sugerido que el efecto del estrés oxidativo en la expresión génica sea a través de 2 mecanismos:

1. Efecto directo sobre la producción y el procesamiento del ARN.
2. Cambios en la distribución iónica de la célula.

Efectos al nivel del control transcripcional

Una proteína conocida como Oxy R, en *E.coli*, *Salmonella* y *Typhimurium*, cuando es oxidada por H₂O₂ actúa como un activador transcripcional que induce la expresión de catalasa, superóxido dismutasa, glutatión reductasa, alquilhidro-peróxido reductasa, entre otras.¹⁰

En células eucariotas todavía no está claro cómo se controla la expresión de los genes que codifican para las su-peróxido dismutasa, pero se proponen 2 mecanismos:

1. Mediante el factor transcripcional AP-1, que en su componente c-fos tiene un residuo de cisteína crítico muy sensible a la oxidación.¹⁰
2. Mediante la oxidación de la subunidad inhibitoria del factor de transcripción nuclear kB.

La SOD-Mn es específicamente inducida por el factor de necrosis tumoral (TNF α), del cual hay evidencias de que es inducido por ERO, y este a su vez activa al NF-kB;¹¹ por lo que se sugiere que existe una relación entre la activación oxidativa del NF-kB y la inducción de la

SOD-Mn.

Efectos al nivel de las modificaciones postranscripcionales

Se ha observado recientemente que el procesamiento del ARN es alterado por exposición de la célula a sistemas generadores de radicales del oxígeno. En organismos en desarrollo, en tejidos de individuos senescentes y en tejidos bombardeados con O₂ se ha encontrado ARN inmaduro en el citoplasma, lo que sugiere que los cambios asociados con el envejecimiento y el desarrollo pueden ser mediados por la generación y eliminación de ERO.⁹

Existen numerosas evidencias que sustentan las teorías del envejecimiento, aunque la mayoría no son mutuamente excluyentes; es más, todas o algunas pueden operar de forma simultánea. La opinión dominante entre los gerontólogos es que el envejecimiento es un fenómeno multicausal; lo que no excluye la existencia de una "causa fundamental" que tenga una expresión pleiotrópica, es decir, que pueda producir numerosos cambios secundarios y terciarios.

SUMMARY

The increase of life expectancy has caused an aging of the population and consequently a relative rise of the diseases associated with it. During the last years more studies have been conducted on this topic and numerous hypotheses have been made. In this paper some theories on aging are presented, among them, those ones programmed from the genetic point of view that state that aging occur in a predetermined way, and the theories on non-genetically programmed aging, in particular, the theory of free radicals and oxidative stress, whose central dogma is based on how during the aerobic metabolism radical species derived from oxygen are produced incidentally and in an uncontrollable way, the molecules are irreversibly damaged, damage that is accumulated in the course of time, and this results in a gradual lost of the homeostatic mechanisms, interference of the patterns of genic expression and lost of the functional capacity of the cell.

Subject headings: LIFE EXPECTANCY; DEMOGRAPHIC AGING; AGING/genetics; FREE RADICALS; OXIDATIVE STRESS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rocabruno JC, Prieto O. Gerontología y Geriatria Clínica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1992:45-59.
2. Medvedev Z. An attempt at a rational clasification of theories of aging. Biol Rev 1990;65:375-98.
3. Hayflick L. Theories of biological aging. Exp Gerontol 1985;20:145-59.
4. Sohal RS. The free radical hypothesis of aging: an appraisal of the current status. Aging Clin Exp Res 1993;5:3-17.
5. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. Physiol Rev 1998;78(2):547-81.
6. Yu BP, Kang CM, Jan JS, Kim DS. Can antioxidant supplementation slow the aging process? Biofactors 1998;7(1-2):93-101.
7. Sohal RS, Sohal BH, Orr WC. Mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide generation, protein oxidative damage and longevity in different species of flies. Free Radic Biol Med 1995;19:499-504.
8. Sohal RS, Sohal BH, Brunk UT. Relationship between antioxidant defenses and longevity in different mammalian species. Mech Ag Dev 1990;53:217-27.
9. Sohal RS, Allen RG. Oxidative stress as a causal factor in differentiation ang aging: a unifying hipotesis. Exp Ger 1990;25:499-522.
10. Storz G, Tartaglia LA, Ames BN. Transcriptional regulator of oxidative stress inducible genes: direct activation by oxidation. Science 1990;248:189-94.
11. Pang XP, Ross NS, Park M. Tumor necrosis factor a activates nuclear factor kB and induces manganous superoxide dismutase and phosphodiesterase mRNA in human papillary thyroid carcinoma cells. J Biol Chem 1992;267:12826-30.

Recibido: 3 de abril del 2000. Aprobado: 27 de junio del 2000.

Dra. *Ela M. Céspedes Miranda*. Centro de Investigaciones Biomédicas. Instituto Superior de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". Avenida 146 No. 3102 esquina a 31, reparto Cubanacán, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 11600.