

¿Por qué envejecemos? Factores determinantes del envejecimiento

Why do we age? Hallmarks of aging

Natasha Paola Castillo Velásquez¹, Julieta Soledad Fischer², Mauro Coringrato²

RESUMEN

El envejecimiento es un proceso biológico complejo caracterizado por una serie de cambios acumulativos y progresivos en los organismos a lo largo del tiempo. Los factores determinantes del envejecimiento representan las principales características y mecanismos subyacentes que contribuyen a este fenómeno a nivel molecular, celular y sistémico.

Comprenderlos es esencial para abordar los desafíos asociados con el envejecimiento y desarrollar estrategias terapéuticas efectivas.

Palabras clave: envejecimiento, longevidad, inflamación, senescencia.

Dermatol. Argent. 2024; 30(2): 52-57

ABSTRACT

Aging is a complex biological process characterized by cumulative and progressive changes in organisms over time. The hallmarks of aging represent the key features and underlying mechanisms contributing to this phenomenon. Understanding these hallmarks is essential for

addressing the challenges associated with aging and developing effective therapeutic strategies.

Key words: aging, longevity, inflammation, senescence

Dermatol. Argent. 2024; 30(2): 52-57

¹ Médica Concurrente

² Médica/o de Planta

Unidad de Dermatología, Hospital de Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Natasha Paola Castillo Velásquez

Email: natashacast7@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 30/1/2024

Fecha de trabajo aceptado: 15/5/2024

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Envejecer es un proceso complejo y multifacético que afecta a todos los organismos vivos. Se puede definir como un fenómeno irreversible e inevitable que se caracteriza por el progresivo deterioro social, físico y mental de un individuo, que inicia después de la madurez sexual, conlleva morbilidad y finaliza con la muerte. La esperanza de vida ha aumentado gracias a los avances en la salud y la mejoría de los estándares de vida. Sin embargo, lo que no ha aumentado es la esperanza de vida saludable, sin morbilidad acompañante, lo que significa que estamos viviendo más, pero no mejor. De aquí nace el concepto de “envejecimiento

saludable”, cuyo objetivo es vivir una larga vida, pero también sana¹⁻³.

A medida que envejecemos, nuestras células y tejidos experimentan cambios graduales que con el tiempo pueden llevar a la disfunción orgánica y a la aparición de enfermedades crónicas. Por este motivo, en 2013, un grupo de expertos liderado por López-Otín propuso un marco conceptual para entender los mecanismos moleculares y celulares subyacentes al envejecimiento y, desde ese entonces, diversas estrategias, suplementos y medicamentos se han propuesto y estudiado por sus beneficios al enlentecer estos procesos que aparecen y

se acentúan con la edad. Este enfoque holístico permitió a los científicos avanzar en la comprensión de los procesos biológicos que contribuyen al envejecimiento, y desarrollar nuevas herramientas terapéuticas para mejorar la salud y la calidad de vida en la vejez¹.

Historia y definición

Los factores determinantes del envejecimiento (FDE) o “*hallmarks* del envejecimiento” surgen para identificar y categorizar los rasgos celulares y moleculares del envejecimiento. En 2013 Lopez-Otín *et al.* propusieron nueve características distintivas que contribuyen y determinan su fenotipo. Diez años después, se agregaron tres nuevos FDE, por lo cual en la actualidad se reconocen 12 FDE^{1,4}.

Características y clasificación de los factores determinantes del envejecimiento

Para considerarlo como tal, cada FDE debería cumplir los siguientes criterios: 1) debería manifestarse durante el envejecimiento normal; 2) su agravación experimental debería acelerar el envejecimiento; 3) su mejoría experimental debería retrasarlo y, por lo tanto, aumentar la esperanza de vida saludable¹.

Los FDE se pueden clasificar en: primarios, antagonísticos e integrativos. Los primarios corresponden a los daños moleculares que suceden dentro de la célula, los antagonísticos son consecuencia de los primarios, mientras que los integrativos son el resultado final celular y tisular (Tabla)⁴. A continuación se desarrollan los 12 FDE.

Primarios	Inestabilidad genómica Acortamiento de los telómeros Alteraciones epigenéticas Pérdida de las proteostasis Disminución de la macroautofagia
Antagónicos	Detección desregulada de nutrientes Disfunción mitocondrial Senescencia celular
Integrativos	Agotamiento de las células madre Alteración de la comunicación intercelular Disbiosis Inflamación crónica

TABLA: Clasificación de los factores determinantes del envejecimiento. Modificada de referencia 1.

Inestabilidad genómica

Se refiere a la pérdida de estabilidad de la información genética debido a los cambios en la secuencia del ADN y a la aparición de mutaciones. A medida que envejecemos, el daño genético se va acumulando en las células. Una variedad de factores internos y externos puede provocar este complejo y multifactorial proceso. Los factores internos incluyen procesos celulares naturales como errores en la replicación del ADN y la recombinación, mientras que los factores externos comprenden la exposición a la radiación ionizante, los productos químicos tóxicos, los virus, incluso la alimentación inadecuada. Dentro de las células existen mecanismos de reparación del ADN, sin embargo, con el envejecimiento este sistema también decae y se produce la disfunción celular⁵.

Acortamiento de los telómeros

Los telómeros son las regiones del ADN no codificante en los extremos de los cromosomas cuya función es proteger la información genética durante la replicación celular; funcionan de forma similar a los

extremos de plástico de los cordones de las zapatillas que impiden que estos se desarmen. Con cada división celular, los telómeros se acortan y eventualmente cuando alcanzan una longitud crítica, la célula deja de dividirse y entra en un estado de senescencia, por ello se la conoce como “célula zombi”. Una enzima, llamada telomerasa, se encarga de alargar los telómeros y por ende de enlentecer el envejecimiento, lo que la transforma en una molécula clave en este proceso porque puede ser estimulada con modificaciones del estilo de vida⁴.

Alteraciones epigenéticas

La epigenética se puede entender como las instrucciones que determinan cómo los genes se activan o desactivan; es un sistema de control que decide cuándo y dónde deben usarse ciertos genes en el cuerpo. Mediante la metilación del ADN, la modificación de las histonas y de los micro-ARN, el epigenoma regula la expresión de los genes, es decir, enciende y apaga la expresión genética en la célula. Estos cambios son altamente influenciados por el estilo de vida, el ambiente

y el estrés, y pueden ser heredables (incluso desde el entorno uterino) o aparecer *de novo*. Cabe destacar que todos son procesos fisiológicos, por lo que no pueden categorizarse como buenos o malos. Lo que ocurre en el envejecimiento es una alteración que contribuye a que a mayor edad se activen genes innecesarios y se inactiven genes útiles. La epigenética es un área de estudio vital que transformó la comprensión de cómo los genes y el ambiente interactúan para influir en la salud y la enfermedad^{4,6}.

Pérdida de la proteostasis

El término proteostasis significa homeostasis de proteínas, o sea, su mantenimiento y buen funcionamiento en un organismo. Dentro de la célula existen mecanismos para mantener su buen funcionamiento, formado básicamente por las chaperonas, encargadas de su correcto plegamiento y de conservar sus formas terciarias y cuaternarias y, por otro lado, la maquinaria de degradación, compuesta por el sistema autofágico-lisosomal y el ubiquitina-proteosoma. Con el envejecimiento, los mecanismos celulares que regulan la proteostasis disminuyen y ello provoca la acumulación de proteínas dañadas y mal plegadas, desencadenándose una respuesta inflamatoria y de estrés celular que puede conducir a la disfunción, y desarrollar patologías como la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson y diabetes *mellitus* tipo 2^{4,7}.

Disminución de la macroautofagia

Este FDE se relaciona muy fuertemente con el anterior. La macroautofagia es un proceso de degradación celular que se encarga de eliminar los componentes celulares dañados o envejecidos a través de la formación de vesículas de doble membrana, llamadas autofagosomas, que se fusionan con los lisosomas para la posterior degradación de los componentes celulares. Con el envejecimiento, se produce una disfunción, que conduce a una acumulación de componentes celulares dañados y envejecidos en el citoplasma de la célula. Además, la actividad de los lisosomas también se ve afectada por el envejecimiento, hecho que limita su capacidad para degradar los componentes celulares. La pérdida de la macroautofagia también se relaciona con la acumulación de proteínas mal plegadas y agregados que se producen por la disfunción de la proteostasis (Figura 1)^{4,7}.

Detección desregulada de nutrientes

La detección desregulada de nutrientes se refiere a la alteración en la capacidad de las células para reconocer y responder adecuadamente a los nutrientes; ello puede provocar desequilibrio y alteraciones en el metabolismo energético. Dos vías bien conocidas son la vía mTOR y la vía del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), las cuales se activan cuando existe un superávit calórico. Su activación desregulada acelera el envejecimiento porque las células, al sentir niveles altos de glucosa y aminoácidos, entran en “modo vago” y dejan de funcionar y repararse de manera óptima.

Por otro lado, la vía sirtuinas-NAD y la vía de la proteinquinasa, activada por el monofosfato de adenina (AMPK), son estimuladas cuando los niveles de energía dentro de la célula son bajos, así se encargan de “encender” el mantenimiento de la célula y, por lo tanto, de enlentecer el envejecimiento. Esto no significa que las vías mTOR e IGF-1 son perjudiciales en su totalidad; cumplen un rol anabólico celular y tisular en la evolución del ser humano. El problema es el desequilibrio a favor de la vía mTOR e IGF-1 producido por el estilo de vida actual invadido de excesos calóricos de fácil acceso que genera la disfunción celular y acelera el envejecimiento (Figura 2)^{1,4}.

Disfunción mitocondrial

La mitocondria es una organela clave en el envejecimiento. A medida que envejecemos, su función se deteriora, con la consecuente disminución de la producción de energía y aumento en la producción de las especies reactivas de oxígeno (ERO). El ADN mitocondrial está constantemente expuesto a las ERO, por lo que muta 10 veces más que el ADN nuclear, provocando a su vez la alteración de las proteínas dentro de la organela y que se acumulen mitocondrias disfuncionales en el citoplasma. Todos estos procesos generan un daño en la cadena respiratoria y, en consecuencia, una producción inadecuada de ATP⁸.

Senescencia celular

La senescencia celular es un proceso por el cual las células envejecen y dejan de dividirse, pero no mueren, por ello se denominan también “células zombis”⁹.

A pesar de que la senescencia celular ha sido considerada como un proceso patológico, también tiene funciones beneficiosas en el mantenimiento del equi-

brio celular y tisular. Por ejemplo, la senescencia puede ser activada en células tumorales, lo que resulta en la detención del crecimiento y la división celular, y en la eliminación de las células cancerosas. Además, previene el daño celular en situaciones de estrés o ante la exposición a la radiación o a sustancias químicas. Lo que sucede en el envejecimiento es que aumenta la cantidad de estas células, que disminuye la reparación de los tejidos. Cuando las células entran en senescencia, secretan moléculas proinflamatorias conocidas como “SASP” (*senescence-associated secretory phenotype*, fenotipo secretor asociado a la senescencia), que pueden afectar negativamente a las células y a los tejidos circundantes; en este sentido, al igual que los zombis, contagian a las células vecinas y las vuelven senescentes también, de aquí nace el término “envejecimiento contagioso”^{4,9}.

Agotamiento de las células madre

Las células madre son un tipo de células con capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en distintos tipos celulares, lo que las convierte en una fuente valiosa de regeneración tisular y reparación de tejidos dañados. A medida que envejecemos, se reduce la capacidad de autorrenovación de las células madre y ello provoca una disminución en su número y función. Esto se debe en parte al aumento de la exposición a factores estresantes que dañan el ADN y a la acumulación de daño celular con el tiempo. Además, el microambiente tisular también puede influir en la función de las células madre, y afectar su capacidad para autorrenovarse y diferenciarse.

El agotamiento de estas células contribuye a la aparición de enfermedades relacionadas con la edad y a la disminución de la función fisiológica en general. Por estos motivos, los pacientes de mayor edad son más propensos a padecer enfermedades como anemia, sarcopenia y osteoporosis debido a la pérdida de la renovación de células sanguíneas, musculares y osteocitos, respectivamente^{4,10}.

Alteración de la comunicación intercelular

La alteración de la comunicación intercelular se manifiesta en diferentes niveles, modificando la capacidad de respuesta de las células a los estímulos externos. Las uniones comunicantes (UC), también conocidas como conexinas, son estructuras proteicas que forman canales entre las células adyacentes, y permiten la transferencia de moléculas y señales importantes

para el mantenimiento de la homeostasis celular. En el envejecimiento se comprobó que una disminución de la expresión y función de las conexinas afecta la comunicación entre las células y contribuye al desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad. Además, como se mencionó en la senescencia celular, las SASP contagian a otras células volviéndolas senescentes, alterando también la comunicación entre ellas.

Por último, se produce un envejecimiento de la matriz extracelular (MEC) por el aumento de los productos finales de la glicación, la fragmentación de la elastina y la alteración de la red de colágeno; estas alteraciones generan cambios mecánicos y rigidez de la MEC, lo cual dificulta aún más la comunicación entre las células y el óptimo funcionamiento del tejido^{4,11}.

Disbiosis

La disbiosis se refiere al desequilibrio en la composición y función de la microbiota intestinal; se produce por la interrupción de la comunicación huésped-bacteria. Con el envejecimiento y la polifarmacia habitual de las personas mayores, se reduce la diversidad ecológica, aumenta la microbiota dañina y disminuye la microbiota buena. En los últimos años se ha reconocido cada vez más el papel crítico de la disbiosis en el envejecimiento y en el desarrollo de enfermedades; incluso se ha relacionado con cambios en la función inmunológica, la inflamación crónica y la alteración del metabolismo de los nutrientes, lo que puede contribuir a la aparición y progresión de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como la diabetes *mellitus*, patologías cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, y varios tipos de cáncer^{4,12,13}.

Inflamación crónica

La inflamación crónica es la vía final común de todos los FDE y la madre de todas las ECNT. Por tal motivo, en la actualidad se emplea el término “*inflammaging*”, que proviene de la unión de las palabras “*inflammation*” y “*aging*” (inflamación y envejecimiento). Existe un aumento de las citoquinas proinflamatorias, con la consecuente alteración del sistema inmune, el cual se torna más autorreactivo con el envejecimiento; ello también explica que en la tercera edad aparezcan más enfermedades autoinmunes e inflamatorias, como la osteoartritis, la aterosclerosis o la neuroinflamación, entre otras (Figura 3)⁴.



FIGURA 1: Pérdida de la proteostasis y disminución de la macroautofagia.

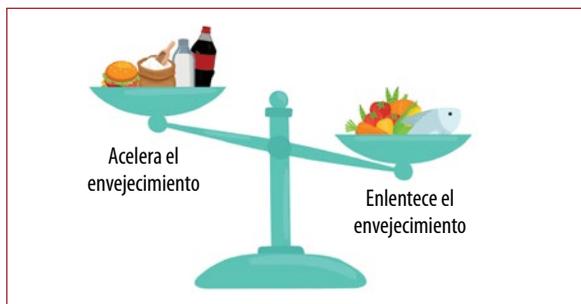


FIGURA 2: Detección desregulada de nutrientes.

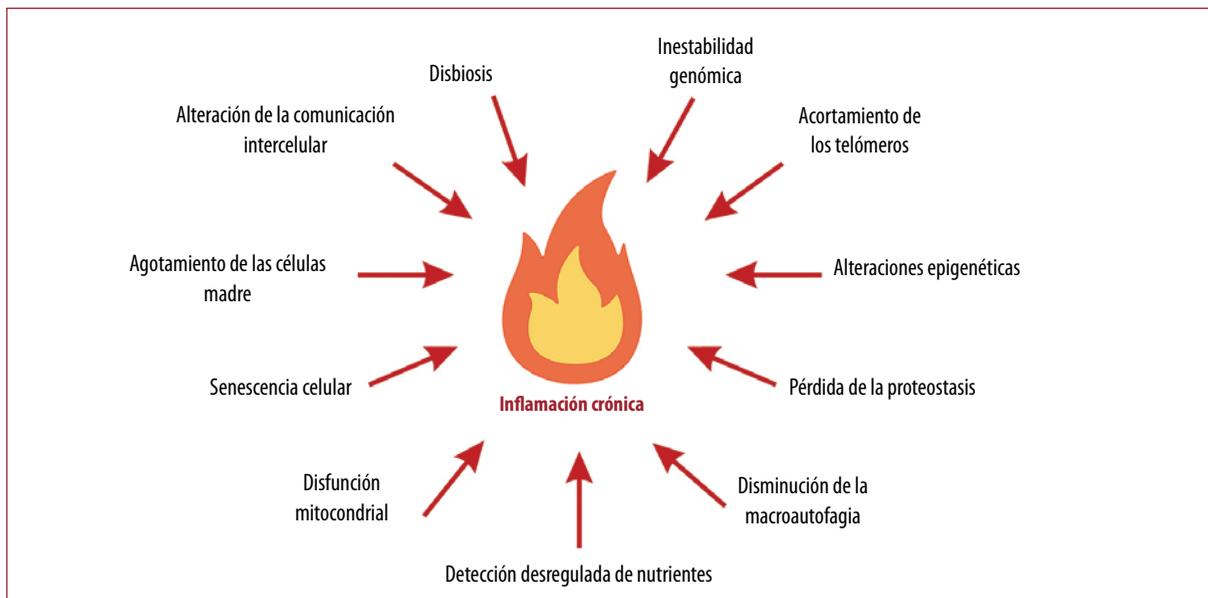


FIGURA 3: Inflamación crónica.

CONCLUSIONES

La comprensión de los FDE revolucionó la actual visión del envejecimiento, que pasó de una perspectiva meramente cronológica a una más molecular y funcional. Un aspecto fascinante es la creciente conciencia de las interconexiones y las relaciones entre los FDE, dado

que estos procesos biológicos no operan de manera aislada, sino que se influyen mutuamente de maneras complejas. Esta nueva visión subraya la necesidad de un enfoque integral y multidisciplinario para abordar el envejecimiento y sus implicancias en la salud.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, et al. Hallmarks of aging. An expanding universe. *Cell*. 2023;186:243-278.
- Dattani S, Rodés-Guirao L, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, et al. Life expectancy 2023. Disponible en: <https://ourworldindata.org/life-expectancy> [Consultado mayo 2024].
- Rueda-Hernández LV. Esperanza de vida e inicio de la etapa de adulto mayor. *Salud Uninorte* 2022;38:5-20.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2023;153:1194-1217.
- Fakouri NB, Hou Y, Demarest TG, Christiansen LS, et al. Toward understanding genomic instability, mitochondrial dysfunction and aging. *The FEBS Journal*. 2019;286:1058-1073.
- Sen P, Shah PP, Nativio R, Berger SL. Epigenetic mechanisms of longevity and aging. *Cell*. 2016;166:822-839.
- Kaushik S, Tasset I, Arias E, Pampliega O, et al. Autophagy and the hallmarks of aging. *Ageing Res Rev*. 2021;72:101468.
- Miwa S, Kashyap S, Chini E, von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J Clin Invest*. 2022;132:e158447.
- Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes Dev*. 2020;34:1565-1576.
- Liu S, Zhou J, Zhang X, Liu Y, et al. Strategies to optimize adult stem cell therapy for tissue regeneration. *Int J Mol Sci*. 2016;17:982.
- Zeitz MJ, Smyth JW. Gap junctions and ageing. *Subcell Biochem*. 2023;102:113-137.
- Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, et al. Gut microbiota and extreme longevity. *Curr Biol*. 2016;26:1480-1485.
- O'Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015;350:1214-1215.

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) *¿Cuántos factores determinantes del envejecimiento existen?*
A- Cinco.
B- Ocho.
C- Diez.
D- Doce.
- 2) *¿Cuál de los siguientes es un factor determinante del envejecimiento primario?*
A- Detección desregulada de nutrientes.
B- Disfunción mitocondrial.
C- Alteraciones epigenéticas.
D- Agotamiento de las células madre.
- 3) *¿Cuál de los siguientes es un factor determinante del envejecimiento antagónico?*
A- Inestabilidad genómica.
B- Senescencia celular.
C- Pérdida de la proteostasis.
D- Disbiosis.
- 4) *¿Qué células secretan SASP?*
A- Células madre.
B- Células senescentes.
C- Adipocitos.
D- Linfocitos.
- 5) *¿Qué características tienen los factores determinantes del envejecimiento?*
A- Se desarrollan durante el envejecimiento normal.
B- Su agravación experimental acelera el envejecimiento.
C- Su mejoría experimental retrasa el envejecimiento.
D- Todas son correctas.
- 6) *¿Cuál de los siguientes NO es un factor determinante del envejecimiento?*
A- Alargamiento de los telómeros.
B- Inflamación crónica.
C- Disfunción mitocondrial.
D- Desactivación de la macroautofagia.
- 7) *¿Cuál de los siguientes es un factor determinante del envejecimiento integrativo?*
A- Inestabilidad genómica.
B- Agotamiento de las células senescentes.
C- Alteración de la comunicación intercelular.
D- Desactivación de la macroautofagia.
- 8) *¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta con respecto a las alteraciones epigenéticas?*
A- Pueden ser heredables.
B- Son influenciadas por el estilo de vida.
C- Pueden aparecer *de novo*.
D- Todas son correctas.
- 9) *Seleccione la opción correcta con respecto a la detección desregulada de nutrientes:*
A- Las vías mTOR e IGF-1 aceleran el envejecimiento.
B- Las vías mTOR y sirtuinas-NAD aceleran el envejecimiento.
C- Las vías mTOR y sirtuinas-NAD retrasan el envejecimiento.
D- Las vías IGF-1 y AMPK retrasan el envejecimiento.
- 10) *¿Cuál es la vía final de los factores determinantes del envejecimiento?*
A- Agotamiento de las células madre.
B- Inflamación crónica.
C- Disbiosis.
D- Acortamiento de los telómeros.

Respuestas correctas Vol. XXX, N° 2, 2024: página 100
