

## ENVEJECER: LOS ESTRAGOS DEL TIEMPO... ¿Y EL OXÍGENO?

por BLANCA SALGADO FUENTES Y CRISTINA VIÚDEZ PAREJA.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

**Resumen:** El envejecimiento es un proceso complejo y de gran impacto, que está estrechamente relacionado con el estrés oxidativo y la generación de especies reactivas de oxígeno (del inglés ROS). El papel de las ROS en el envejecimiento ha sido motivo de controversia; no obstante, su implicación en este fenómeno es clara, de modo que se espera que su estudio proporcione nuevas perspectivas en el abordaje de un proceso que no sólo es un factor de riesgo para múltiples enfermedades, sino que además, nos atañe a todos.

**Abstract:** *Aging is a complex and high-impact process, closely related to oxidative stress and ROS generation. The role of ROS in aging has been controversial; nevertheless, its influence on this phenomenon is clear. Thus, ROS research is expected to bring new perspectives and solutions to a widespread process which is a risk factor for multiple pathologies.*

### El envejecimiento: un problema de todos.

Tanto el paso del tiempo como la eterna juventud son cuestiones que han preocupado al ser humano desde los inicios de las civilizaciones. Tarde o temprano, los cambios en nuestro cuerpo nos fuerzan a tomar conciencia de lo ineludible de nuestro destino, haciéndonos caer en la frustración que nos provoca saber que, efectivamente, estamos envejeciendo.

El envejecimiento se define como un proceso individualizado, complejo y multifactorial que afecta a la persona en todas sus facetas<sup>[1]</sup>; se caracteriza por una pérdida progresiva de integridad fisiológica, que conduce a una disminución funcional y a una mayor vulnerabilidad a la muerte<sup>[2]</sup>. El principal detonante de este mecanismo reside en la genética del individuo, aunque también cobran un papel importante los factores ambientales, biológicos y psicosociales<sup>[1]</sup>.

Al tratarse de un fenómeno de elevada complejidad, son muchas las teorías que han intentado explicar el envejecimiento, aunque ninguna consigue abarcar todos sus aspectos<sup>[3]</sup>. La explicación mayoritariamente aceptada es aquella que alude a la acumulación de daños y al estrés al que se ven sometidas las células con el paso del tiempo.

Lejos de tratarse de una cuestión estética o de anhelo de juventud, comprender las causas del envejecimiento es un reto para intentar mejorar la calidad de vida de los ancianos, lo cual es de especial interés debido al aumento de la esperanza de vida y al envejecimiento de la población.

### Estrés oxidativo. Las consecuencias de un envenenamiento necesario.

Muchos de los rasgos característicos del envejecimiento guardan relación con lo que se conoce como estrés oxidativo, que consiste en un desequilibrio entre la generación y eliminación de especies oxidantes<sup>[4]</sup>. Entre éstas destacan las ROS, siendo las más comunes en el organismo el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) y el radical hidroxilo<sup>[5]</sup>. Estas especies se forman a partir del oxígeno molecular, es decir, el que encontramos en la atmósfera. Si lo pensamos, resulta paradójico que el mismo oxígeno que necesitamos para respirar dé lugar a moléculas que contribuyen al envejecimiento.

La aparición del oxígeno en la atmósfera hace unos dos billones de años<sup>[6]</sup> supuso toda una revolución en términos evolutivos. En presencia de oxígeno se optimiza la eficiencia energética, lo que tiene un enorme impacto en el metabolismo. No obstante, la propia actividad respiratoria genera como subproductos ROS que pueden dañar a biomoléculas fundamentales. Podríamos decir que el coste a pagar por ser capaces de respirar es morir lentamente por envenenamiento.

Pero, ¿son realmente tan perjudiciales estas especies?, ¿es éste su único efecto? Lo cierto es que, como suele ocurrir en los seres vivos, estas sustancias no son en sí “malas” o “buenas”, sino que todo depende de las proporciones. Las ROS participan en multitud de vías de señalización, de modo que su déficit provoca tantos problemas como su exceso<sup>[4]</sup>. Su papel en el envejecimiento va ligado a una descompensación de los mecanismos de producción y eliminación de las mismas, que provoca que los niveles de ROS queden

fuera del rango fisiológico (aquel en el que no son perjudiciales).

Durante mucho tiempo se asumió que las ROS eran la principal causa del envejecimiento; sin embargo, en los últimos años se han estado barajando otros modelos, poniéndose en duda la teoría de radicales libres<sup>[7]</sup>. A pesar de todo, las nuevas propuestas no rechazan por completo esta teoría, ofreciendo una perspectiva más amplia de la complejidad ligada al fenómeno del envejecimiento y considerando las ROS como una consecuencia de los procesos asociados al mismo, más que una de sus causas.

## 1. Daños causados por el estrés oxidativo.

Cuando hablamos de oxidación, a todos se nos viene a la cabeza el aspecto rojizo y decadente que adopta el hierro al dejarlo un tiempo a la intemperie. Del mismo modo que algunos materiales se deterioran al estar expuestos al oxígeno, los seres vivos también somos susceptibles a sus efectos, los cuales causan estragos en nuestro organismo.

### 1.1. Sobre las biomoléculas

El estrés oxidativo actúa sobre las principales macromoléculas que se encuentran en las células, lípidos, proteínas y ADN, promoviendo daños que contribuyen al deterioro de sus estructuras.

Los lípidos, componentes principales de las membranas celulares, son susceptibles a la oxidación en presencia de ROS, lo que altera propiedades fundamentales de las membranas, como la fluidez o la permeabilidad. Esto también repercute sobre los fenómenos de señalización celular, pudiendo contribuir a la apoptosis o muerte celular<sup>[4]</sup>.

La oxidación de las proteínas puede producir cambios en su estructura tridimensional, y con ello, alteraciones en su actividad. Como resultado de estas modificaciones, algunas proteínas son degradadas, mientras que otras forman agregados que son perjudiciales para la célula<sup>[4]</sup>. Estos fenómenos, en su conjunto, se identifican como una pérdida de la homeostasis, y guardan relación con el desarrollo de enfermedades como la obesidad, la diabetes, algunos tipos de cáncer, patologías renales y enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas<sup>[3]</sup>.

Los daños producidos por ROS sobre el ADN pueden ser de varios tipos: mutaciones, uniones de ADN y proteínas, formación de aductos de ADN y roturas. Estas últimas son especialmente graves y suponen un factor de riesgo en la inestabilidad genómica, las perturbaciones del ciclo celular y la muerte celular. Si

bien las células disponen de mecanismos que les permiten reparar los daños sobre el ADN y controlar el buen estado de las proteínas, estos pueden no ser suficientes cuando el daño es excesivo, y conducir a esas alteraciones que asociamos con el envejecimiento<sup>[8]</sup>.

### 1.2. Sobre las mitocondrias.

La mitocondria es la principal fuente endógena de ROS, pues es el lugar en el que se sitúa la cadena respiratoria. Esta condición, junto con la escasez de mecanismos de reparación del ADN en este orgánulo, hace que el ADN mitocondrial, que codifica para proteínas implicadas en el proceso respiratorio, sea más vulnerable al estrés oxidativo<sup>[4]</sup>. Cuando el daño acumulado supera un determinado umbral, se entra en un círculo vicioso por el cual las ROS generan cambios en el ADN, dando lugar a proteínas defectuosas que inducen la producción de una mayor cantidad de ROS y comprometen el funcionamiento del orgánulo. Estos daños en la mitocondria y sus efectos sobre los mecanismos de señalización aceleran el envejecimiento, al afectar a las vías de apoptosis o a la inflamación<sup>[4]</sup>. Se puede concluir, por tanto, que el papel de estos orgánulos en el envejecimiento va mucho más allá de la generación de especies reactivas del oxígeno. Los efectos de las ROS sobre las mitocondrias son especialmente importantes en aquellos órganos con elevados requerimientos energéticos, como son el cerebro, el corazón y el músculo esquelético, lo cual guarda relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas<sup>[4]</sup>.

## 2. Estrés oxidativo y senescencia.

Todo el estrés oxidativo al que se ven sometidas las células con el paso del tiempo pone en marcha un proceso de senescencia mediante el cual las células dejan de dividirse, aunque no mueren. La senescencia, o envejecimiento celular, está relacionada con la aparición de ciertas enfermedades, como el cáncer, así como con la pérdida de la capacidad regenerativa de los distintos órganos<sup>[8]</sup>. Las células senescentes se van acumulando con la edad e inducen mecanismos de senescencia en las células vecinas. Una de las formas en que lo hacen es mediante la secreción de ROS, lo que amplifica el daño tisular y contribuye al envejecimiento.

### ¿Por qué estudiar el estrés oxidativo?

Tanto el estrés oxidativo como otros factores que actúan en el envejecimiento tienen una repercusión

sobre la fisiología general del organismo, conduciendo a un deterioro físico y funcional que conlleva una mayor fragilidad y susceptibilidad a determinadas enfermedades. No obstante, el impacto del envejecimiento sobre las personas va más allá, siendo una condición que afecta a los individuos psicológica y emocionalmente.

El estrés oxidativo y el envejecimiento constituyen amplios y complejos campos de investigación que están recibiendo una especial atención en los últimos años, debido a la gran repercusión social que conllevan. Además, el estudio de estos procesos tiene aplicaciones en distintas áreas, desde la medicina hasta la cosmética. Una de las manifestaciones más evidentes del envejecimiento es la alteración del aspecto de la piel, siendo el estrés oxidativo uno de los responsables. En la piel, las ROS participan en rutas de señalización que influyen sobre la síntesis y degradación del colágeno, haciendo que adopte un aspecto característico con el paso de los años<sup>[5]</sup>. De ahí que el conocimiento de los mecanismos a través de los que actúa el estrés oxidativo en la piel pueda dilucidar posibles dianas para los tratamientos contra su envejecimiento.

Indagar acerca de los mecanismos que subyacen a la generación del estrés oxidativo puede ser, y de hecho es, un punto de partida en la investigación de un problema complejo pero de gran impacto, puesto que, tarde o temprano, nos afecta a todos. Se trata, sin duda, de un aspecto que merece la pena abordar, no sólo por sus implicaciones a nivel social, sino también por la envergadura del mismo, al ser, tanto el envejecimiento como el estrés oxidativo, dos factores

que intervienen en multitud de procesos patológicos. Esto supone que los nuevos descubrimientos que se realicen en este ámbito traerán consigo una gran cantidad de beneficios y aplicaciones. Quizás algún día el estudio en este campo haga realidad una aspiración tan antigua como el propio ser humano, la de detener o incluso revertir el envejecimiento.

## Referencias

- [1] M. Dziechciaż and R. Filip, "Biological psychological and social determinants of old age: Bio-psychosocial aspects of human aging," *Ann. Agric. Environ. Med.*, vol. 21, no. 4, pp. 835–838, 2014.
- [2] A. Gutiérrez, "Envejecimiento cerebral: ¿un proceso irreversible?," *Encuentros con la Biol.*, vol. IX, no. 160, pp. 165–174, 2016.
- [3] A. Höhn et al., "Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence," *Redox Biol.*, vol. 11, pp. 482–501, 2017.
- [4] J. Luo, K. Mills, S. le Cessie, R. Noordam, and D. van Heemst, "Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next?," *Ageing Res. Rev.*, vol. 57, pp. 1–15, 2020.
- [5] Y. Gu, J. Han, C. Jiang, and Y. Zhang, "Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging," *Ageing Res. Rev.*, vol. 59, pp. 1–12, 2020.
- [6] A. L. Sessions, D. M. Doughty, P. V. Welander, R. E. Summons, and D. K. Newman, "The Continuing Puzzle of the Great Oxidation Event," *Current Biology*, vol. 19, no. 14, Cell Press, pp. R567–R574, 2009.
- [7] S. Hekimi, J. Lapointe, and Y. Wen, "Taking a 'good' look at free radicals in the aging process," *Trends in Cell Biology*, vol. 21, no. 10, pp. 569–576, 2011.
- [8] C. López-Otín, M. A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano, and G. Kroemer, "The hallmarks of aging," *Cell*, vol. 153, no. 6, Cell Press, pp. 1194–1217, 2013.