

## **Bioquímica y Fisiopatología del envejecimiento\***

MARÍA CASCALES ANGOSTO

*Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia*

Señor Presidente, Señoras y Señores Académicos, Señoras y Señores

Me cabe hoy el honor de ser la introductora en la Presentación de la Monografía nº 12 de la Real Academia Nacional de Farmacia, que se ha realizado con la colaboración del Instituto de España. Esta es la cuarta vez que he aceptado la responsabilidad y el esfuerzo de coordinar una Monografía, en este caso en colaboración con José Antonio Cabezas y Pedro García Barreno.

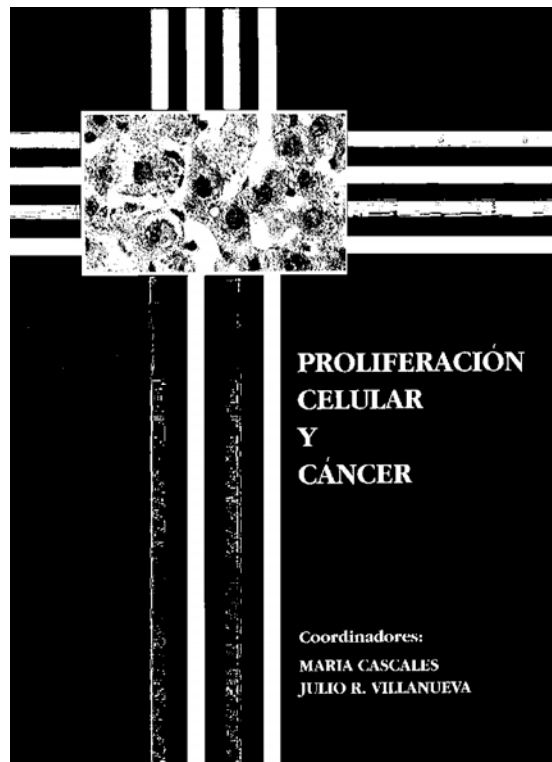
La historia de las Monografías en nuestra Real Academia se remonta al año 1993. Fue entonces cuando se decidió incluir esta tarea entre las actividades académicas, con el objeto de difundir temas de actualidad relacionados con las Ciencias Farmacéuticas. Han pasado ya diez años y hoy se presenta la Monografía número 12: **BIOQUÍMICA Y FISIOPATOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO**

La primera vez que la Academia me encomendó una monografía fue **Proliferación Celular y Cáncer**, que coordiné con Julio Rodríguez Villanueva, quién consiguió financiación de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer, de la que era él entonces Vicepresidente. El prólogo, muy documentado, fue realizado por él mismo y en Noviembre de 1994 se presentó solemnemente en este Salón. Por orden de intervención se citan a continuación los autores:

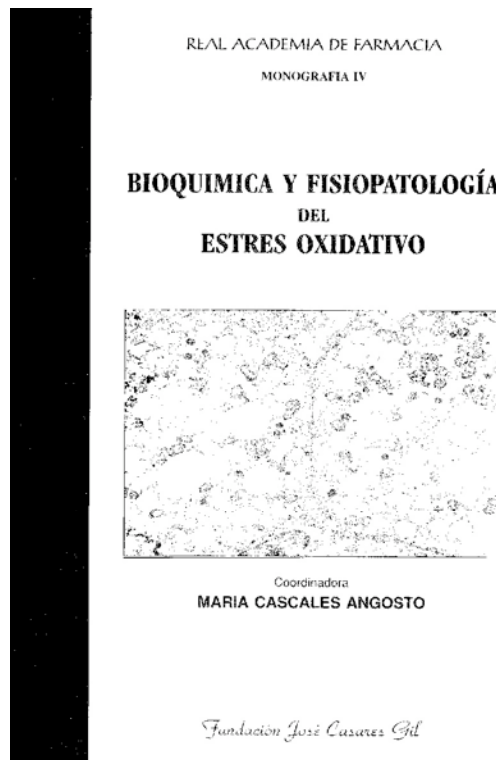
---

\* Conferencia impartida en la Real Academia Nacional de Farmacia el 3 de junio de 2003, con motivo de la presentación de la Monografía número XII, titulada “Bioquímica y Fisiopatología del Envejecimiento”

1. **Sergio Moreno**, Bases Moleculares del Ciclo Celular
2. **Dionisio Martín Zanca**, Factores de crecimiento, receptores y oncogenes
3. **Lisardo Bosca Gomar**, Transducción de señales y mensajeros intracelulares
4. **Jorge Martín Pérez**, proteína quinasas: productos de oncogenes en el citoplasma
5. **Pilar Santisteban**, Mecanismos reguladores de la transcripción
6. **Manuel Benito**, Genes supresores
7. **Vicente Notario, Juan A Velasco y Matias A Avila**, Iniciación, promoción y progresión tumoral
8. **Ramón Mangues y Angel Pellicer**, Activación de oncogenes ras en carcinogenesis experimental
9. **Pedro A Lazo**, Mutagénesis de inserción por retrovirus
10. **María Cascales**, Regeneración hepática post-necrótica y hepatocarcinogénesis
11. **Pilar Pérez**, Inmunidad y cáncer
12. **Rogelio González Sarmiento e Isodoro Sánchez García**, Activación génica secundaria a traslocaciones cromosómicas.



En 1997 dirigí otra Monografía, sobre **Bioquímica y Fisiopatología del Estrés Oxidativo** cuya publicación fue financiada por la Fundación Casares Gil, y he de agradecer a **Eduardo Rodríguez Rovira** que seleccionara este tema como interesante. En esta Monografía intervinieron dos bioquímicos extranjeros, **Sten Orrenius** y **Salvador Moncada** en el capítulo referente al óxido nítrico y fue prologada por **Don Angel Santos Ruiz**.



Por orden de intervención en el volumen, se citan a continuación los autores y el tema:

1. Angel Santos Ruiz. Introducción
2. JV Castell y MJGómez-Lechón. Fármacos y Hepatotoxicidad: Mecanismos moleculares de la hepatotoxicidad por fármacos
3. C García Ruiz, A Morales, A Colell, M Miranda, M Marí, E Ardite y JC Fernández Checa. Sistemas de transporte del glutatión a través de la membrana plasmática y mitocondrial
4. J Viña, J Sastre, FV Pallardo. Glutatión, antioxidantes y envejecimiento
5. Hepatotoxicidad y senescencia, N Sanz y M Cascales
6. **MR Oliva, P Muñoz, V Vallas, A Iradi, E Drehmer, MD Catalá, C Cañete-Nicolás y GT Sáez.** Radicales libres y modificación oxidativa del DNA. Implicaciones en la carcinogénesis experimental y humana

7. **C Díez-Fernández y M Cascales.** Proteínas del estrés y hepatotoxicidad
8. AFG Slater y Sten Orrenius, Redox regulation of apoptotic cell death
9. **JE O'Connor, A Alvarez Barrientos, V Ccorrochano y RC Callaghan.** Estrés oxidativo y homeostasis del calcio
10. **J Marín y S Moncada.** Óxido nítrico y enfermedades vasculares
11. **M Cascales, MA Santos-Ruiz, EM Robles-Chillida y C Cascales.** Estrés oxidativo inducido por intoxicación etílica en hígado
12. **M Cascales, A Zaragoza, C Díez-Fernández y L Fernández-Simón.** Metabolismo oxidativo de la cocaína en hígado
13. **N Sanz, D Andrés y M Cascales.** Hepatotoxicidad de la ciclosporina en hígado
14. **JM Montero Vazquez.** La enfermedad inflamatoria intestinal.
15. **A Alvarez Barrientos, RC Callaghan y JE O'Connor Blasco.** Análisis del estrés oxidativo por citometría de flujo.
16. **RC Callaghan, JE O'Connor Blasco.** Microscopía confocal y estrés oxidativo en células

En 2000, a instancias de *Francisco Chavaría Crespo*, director de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer, propuse a la Academia hacer una nueva versión de **PROLIFERACIÓN CELULAR Y CÁNCER**, que sería financiada por dicha Fundación. Dicha Monografía se presentó en Noviembre de 2001 y para diferenciarla de la anterior se tituló **PROLIFERACIÓN CELULAR Y CÁNCER 2000**. Fue prologada por el recordado *Angel Martín Municio*, entonces Vicepresidente de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer.

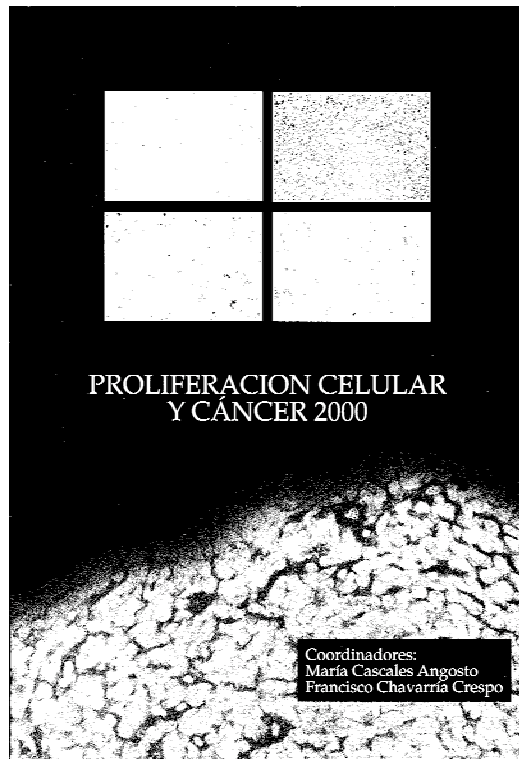
Se citan a continuación los participantes y el tema, siguiendo el orden de aparición en el libro:

**José Antonio Cabezas.** Introducción

**Angel Martín Municio.** Prólogo

1. **Federico Mayor Menéndez.** Sistemas de transducción de Señales y Cáncer
2. **Carlos López Otín,** Invasión tumoral y metástasis
3. **Cristóbal Mezquita Pla.** Antiangiogénesis
4. **Isidro Sánchez García.** Anomalías cromosómicas, modelos animales y cáncer.
5. **Margarita Lorenzo.** Apoptosis. Bases genéticas y orientación terapéutica

6. **Pedro garcía Barreno.** Maquinaria de reparación del DNA
7. **María Antonia Blasco.** Telomerasa, telómeros: Cáncer y envejecimiento
8. **Domingo Espinós Pérez.** Inflamación y cáncer
9. **Pilar Pérez.** Inmunología del Cáncer. Vacunas terapéuticas
10. **María Cascales Angosto.** Mecanismos moleculares de la multiresistencia
11. **Antonio llombart Bosch.** Bases estructurales de las neoplasias: Fundamentos morfológicos de la transformación maligna
12. **Manuel Benito de las Heras.** Factores pronóstico y marcadores tumorales
13. **Hugo Caldera Davidson.** Macrometástasis. Ganglio cantinela
14. **Alfredo Matilla Vicente.** Progresión y heterogeneidad del crecimiento neoplásico
15. **Santiago Ramón y Cajal.** Perspectivas en terapia génica del cáncer
16. **Eduardo Díaz Rubio.** La oncología del siglo XXI



Hoy tengo la satisfacción de se presentar ante ustedes **BIOQUÍMICA Y FISIOPATOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO**. En esta, la duodécima de la colección, hay que destacar que el Instituto de España ha colaborado financiando la totalidad de los gastos de publicación, gracias a la intervención de *Pedro García Barreno*, Académico de Número de la Real Academia de Ciencias y Secretario General del Instituto de España.

Instituto de España  
Real Academia Nacional de Farmacia

## BIOQUÍMICA Y FISIOPATOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

Coordinadores:  
**María Cascales Angosto**  
**José A. Cabezas Fernández del Campo**  
**Pedro García Barreno**



2003



El libro consta de catorce capítulos, y el prólogo ha sido magistralmente realizado por *Juan Manuel Reol Tejada*, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia y Presidente de la misma, de cuyo prólogo voy a seleccionar las primeras palabras:

EN LOS UMBRALES DEL SIGLO XXI NO SE PUEDE MANTENER QUE LA VEJEZ SEA UNA ENFERMEDAD. EL ENVEJECIMIENTO ES UN PROCESO FISIOLÓGICO, GENÉTICAMENTE CONTROLADO, QUE ACOMPAÑA A LOS SERES VIVOS DESDE EL MOMENTO DEL NACIMIENTO.

EL ENVEJECIMIENTO SE DEFINE COMO LA SERIE DE MODIFICACIONES MORFOLÓGICAS, PSICOLÓGICAS, BIOQUÍMICAS Y FUNCIONALES QUE ORIGINA EL PASO DEL TIEMPO EN LOS SERES VIVOS. ES UNIVERSAL (ALCANZA A TODOS LOS SERES VIVOS) Y PROGRESIVA (COMIENZA EN EL NACIMIENTO Y TERMINA CON LA MUERTE) ...

Los autores y los temas que han desarrollado, por orden de aparición en el texto, son los siguientes:

1. **José Antonio Cabezas Fernández del Campo**, catedrático de Bioquímica de la Universidad de Salamanca y académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia ha desarrollado el primer capítulo: ALGUNAS INTERPRETACIONES HISTÓRICAS ACERCA DE LA VEJEZ Y EL ENVEJECIMIENTO.
2. **Manuel Domínguez Carmona**, catedrático de la Universidad Complutense y académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, quien en colaboración con Lorenzo Domínguez de la Calle, su hijo, han sido los autores del segundo capítulo: DEMOGRAFÍA Y SOCIOLOGÍA DE LA VEJEZ EN ESPAÑA.
3. **Manuel Román Benito de las Heras**, catedrático de Bioquímica de la Universidad Complutense y académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, quien ha desarrollado el tema sobre: SENESCENCIA REPLICATIVA Y TELOMERASA.
4. **Margarita Lorenzo Balado**, profesora Titular de la Universidad Complutense y académica correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, es la autora del capítulo cuarto de esta Monografía, con el tema: APOPTOSIS Y ENVEJECIMIENTO.
5. **Mónica de la Fuente del Rey**, catedrática de la Universidad Complutense, autora del capítulo quinto sobre: INMUNOSENESCENCIA.



6. El capítulo sexto ha sido desarrollado por la que les habla sobre: PATOGENIA Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS, MECANISMOS QUE REGULAN EL RECAMBIO ÓSEO.
7. **Juan Tamargo Menéndez**, catedrático de Farmacología de la Universidad Complutense y académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, quien ha desarrollado el tema: ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN EL PACIENTE ANCIANO
8. **María Teresa Miras Portugal**, catedrática de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Complutense y académica de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, quien ha desarrollado el octavo tema de esta Monografía: ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS EN EL ENVEJECIMIENTO.
9. **Albino García Sacristán** catedrático de Fisiología de la Universidad Complutense de Madrid y académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia quien en colaboración con *Dolores Prieto Ocejo*, Profesora Titular de la Universidad Complutense ha desarrollado el tema noveno de esta Monografía: ÓXIDO NÍTRICO Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL.
10. **Albino García Sacristán** con *Sara Benedito Castellots*, profesora Titular de la UCM, ha realizado el tema décimo: INCONTINENCIA URINARIA E HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA.
11. *Evangelina Palacios Aláiz*, profesora Titular de la Universidad Complutense y académica correspondiente de La Real Academia Nacional de Farmacia, quien en colaboración con *María Jesús Miró*, *María Teresa Mendez* y *Carmen Carrizosa*, profesoras de la UCM, ha realizado el undécimo capítulo: DIETA Y ANTIOXIDANTES
12. **Angel Santos Ruiz**, catedrático de Bioquímica de la Universidad Complutense, académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia y presidente de Honor de nuestra Academia, quien ha realizado, magistralmente el duodécimo capítulo de esta obra: APORTE CALÓRICO, SENECTUD Y LONGEVIDAD.
13. *Alfonso Domínguez-Gil Hurlé*, catedrático de Farmacia Galénica de la Universidad de Salamanca y académico de número de la Real Academia

Nacional de Farmacia, ha realizado el capítulo decimotercero: MEDICAMENTOS EN LA SENECTUD

14. *Bernabé Sanz Pérez*, catedrático de Nutrición de la Universidad Complutense y académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, que ha contribuido a esta Monografía con el tema: ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN EN LA ANCIANIDAD

### **El envejecimiento y su interés**

El envejecimiento es hoy uno de los temas de mayor actualidad, que requiere cada vez más atención de científicos, sanitarios, sociólogos, etc., debido a que la población senescente va incrementándose de manera notable en nuestra sociedad.

En estos momentos, el desafío con el que se enfrenta la sociedad es mantener a las personas de edad con una elevada calidad de vida, lo cual ha de redundar, no solo en un beneficio para los propios individuos sino también para los núcleos de población a los que pertenecen. Es interesante recordar que es España el segundo País del Mundo en el que se registra una mayor expectativa de vida, sólo precedida por Japón.

La capacidad de supervivencia de un organismo es un potencial determinado genéticamente que le permite sobrevivir más allá de la madurez reproductora. Existen dos factores que mantienen la supervivencia: la capacidad metabólica y la respuesta al estrés. La expansión de la capacidad metabólica, que ocurre durante el desarrollo, da como resultado mayor generación de prooxidantes, la cual demanda la elaboración de una mayor respuesta al estrés oxidativo. El DNA mitocondrial es especialmente vulnerable a la lesión oxidativa y sufre oxidaciones y deleciones a medida que transcurre la edad. Los factores que afectan el envejecimiento son de naturaleza genética y epigenética y los factores limitantes de la supervivencia son, por un lado la capacidad metabólica y la eficiencia de la respuesta a situaciones de estrés, a las que me refería anteriormente, y por otro, el desajuste o el descontrol genético. Las situaciones de sobrecarga metabólica acentúan los procesos de desajuste genético, de manera que existe una relación recíproca entre los factores exógenos y ambientales y dicho desajus-

te. Una elevación en la respuesta al estrés en función de la edad, en ausencia de agresión que justifique dicho incremento, puede reflejar también un desajuste genético. Por ejemplo, una elevación, dependiente de la edad, en la producción de IL-6, puede ser la causa de una elevación crónica de la respuesta inflamatoria. Los fenómenos epigenéticos, unidos a la inestabilidad genética son la causa de la degeneración celular característica del envejecimiento.

En condiciones fisiológicas normales, el uso del oxígeno por las células de los organismos aerobios genera especies reactivas de oxígeno potencialmente agresivas. El estado crónico de estrés oxidativo existe en situaciones de desequilibrio entre prooxidantes y antioxidantes. La evidencia que las lesiones oxidativas se acumulan a lo largo de la vida e influyen sobre el envejecimiento se basa en lo siguiente:

- La sobreexpresión de los sistemas enzimáticos antioxidantes retrasa la aparición de lesiones oxidativas y amplía la expectativa de vida;
- el ritmo de generación mitocondrial del anión superóxido y del peróxido de hidrógeno se relaciona inversamente con la longevidad entre las diferentes especies;
- la restricción en el contenido calórico de la ingesta aminora el estrés oxidativo, retrasa las alteraciones debidas a la edad y amplía el período de vida.

El estudio de la *bioquímica y fisiopatología del envejecimiento* es todavía un campo emergente y como tal está lleno de controversias y contradicciones. La propia definición de envejecimiento es en sí misma controvertida: “un deterioro progresivo de las funciones biológicas que se observa después que el organismo ha superado su máxima competencia reproductora”. El declinar de las funciones biológicas, dependiente de la edad, implica interacciones complejas entre los muchos factores involucrados. Los programas genéticos, que se activan de manera secuencial como resultado de la acumulación de lesiones bioquímicas, parece que juegan el papel predominante. La expresión, programada en el tiempo, de ciertos genes con funciones reguladoras clave, puede determinar las dife-

rencias entre las especies, tanto en el ritmo del envejecimiento, como en la expectativa de vida de cada organismo.

Es importante considerar también que el envejecimiento no es una consecuencia inevitable de los procesos vitales por sí mismos, es más bien un fenómeno adquirido a lo largo de la evolución. Hasta los organismos más primitivos han desarrollado eficaces mecanismos encargados de reparar las lesiones que ocurren en cada momento de la vida. Los organismos multicelulares poseen además, la capacidad de eliminar una célula que se encuentra irreversiblemente lesionada, mediante la muerte celular programada (apoptosis). El elevado grado de eficacia de estos procesos reparadores o eliminadores de la lesión viene demostrado por el hecho de que en los organismos superiores el declinar de las funciones fisiológicas con la edad se encuentra retenido mientras no se sobrepasa el punto máximo de capacidad reproductora. Ha podido observarse la no existencia de lesiones durante periodos de tiempo prolongados. Ejemplos los tenemos en las abejas y hormigas, que después de un solo apareamiento, las células espermáticas viables y fértiles se mantienen intactas en la espermateca de la reina por el resto de su vida, que puede ser de 10 a 15 años (cien veces más que los otros individuos de la colmena o del hormiguero).

Sin embargo, debido a la gran demanda energética de los procesos correctores, el mantenimiento de las funciones biológicas intactas en organismos viejos requiere recursos biológicos considerables, los cuales pueden representar una gran carga para la supervivencia del grupo o de la especie. Esto ha debido forzar a la adquisición evolutiva del envejecimiento promoviendo el deterioro de las funciones biológicas programado, mediante la activación de ciertos genes de ese momento tiene que protegerse uno mismo.

Desde un punto de vista teórico, el programa genético de la edad puede operar de una manera gradual, por modificación de la estructura genética, o mediante cambios en el nivel y actividad de proteínas específicas reguladoras de genes o factores de transcripción. Durante el desarrollo se verifican de manera ordenada una serie de cambios secuenciales y progresivos en las proteínas transactivadoras, lo cual conduce a la diferenciación celular y a la organogénesis. Estos procesos continúan después del desarrollo para completar el montaje de las estructuras reproductoras durante la

madurez. Tales cambios cronológicos en la expresión génica se extienden más allá de la madurez para influir sobre las funciones fisiológicas durante toda la vida del organismo.

Queridos académicos, amigas y amigos,

2003 es un año emblemático en el que celebramos el cincuentenario del descubrimiento de la estructura de la doble hélice del DNA, esa entidad replicable que hace copias de sí mismo. La unidad fundamental de la selección natural no es el individuo, ni el grupo, sino el gen. Los individuos son simplemente vehículos de la información contenida en el DNA que tiene que replicarse. Una vez que el DNA se transmite y sobrevive, duplicado en los descendientes, la supervivencia o la muerte del individuo tiene poca importancia. Esto nos lleva a la teoría del soma desechable.

El envejecimiento y la muerte se encuentran programados en los genes, implicando así una clase de necesidad evolutiva de mortalidad individual. Cada adaptación evolutiva tiene un coste elevado, ya que el uso de genes para una actividad específica o función implica que los recursos (material, energía, tiempo, neguentropía) se han consumido y no pueden ser invertidos en otra función. En la práctica existe un intercambio y es imposible llevar al máximo simultáneamente dos funciones tales como supervivencia y reproducción.

Ante el interés que despierta el tema de la senectud, nuestra Real Academia ha tenido a bien introducir entre sus actividades la publicación de este libro. Es grande la satisfacción que se siente ante una obra como esta en la que ha colaborado con entusiasmo un grupo de expertos que hoy nos reunimos para presentar nuestro mutuo esfuerzo a la Real Academia y a la Sociedad a las que pertenecemos. Mi profundo agradecimiento a todos.

Si con este libro logramos que nuestra vejez, así como la de aquellos que nos rodean, sea más saludable y llevadera, habremos conseguido los objetivos que nos planteamos al realizar esta publicación. He dicho.