

## **Bioquímica y Fisiopatología del envejecimiento: Genes Viejos<sup>\*</sup>**

PEDRO GARCÍA BARRENO

*Académico numerario – Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Secretario General – Instituto de España.*

### **RESUMEN**

“Diversas plumas han explicado lo que significa envejecer. Pero sólo ahora podemos iniciar la conversación sobre la biología del envejecimiento. Porqué y cómo envejecemos. Los investigadores se han planteado estas cuestiones y, por fin, algunas respuestas están al alcance de la mano”. La historia de la evolución ha determinado que los individuos se desarrollan el tiempo suficiente para producir y criar su prole. Por ello, el proceso de envejecimiento comprende un lento declive del vigor fisiológico y un incremento progresivo de la susceptibilidad a enfermedades que prevalecen con la edad. Se han identificado un número de genes humanos en los que ciertas mutaciones pueden conducir a la aparición acelerada de rasgos de senescencia. Los estudios de estos genes y de las funciones de sus productos proteicos pueden ayudar a comprender la naturaleza de la senescencia, y podrían orientar los mecanismos por los que pudiera retrasarse el envejecimiento.

Los síndromes progeroides son condiciones que producen un envejecimiento prematuro y un acortamiento de la esperanza de vida. El rasgo más destacable de estas raras afecciones es el envejecimiento extremadamente acelerado. Los niños afectados desarrollan todos los signos externos de la edad avanzada. A diferencia del envejecimiento normal, los síndromes progeroides incluyen también signos tales como la falta de actividad ovárica o testicular (incluyendo esterilidad y ausencia de periodos menstruales) y una excepcional talla baja. Por tanto, la progeria no es exactamente un modelo de envejecimiento acelerado.

La inestabilidad genómica, ha sido propuesta insistentemente como el principal factor del proceso de envejecimiento. La contribución de la inestabilidad del genoma al envejecimiento se subraya por el hallazgo de que varios síndromes progeroides parciales,

---

\* 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”

que se caracterizan por la rápida instauración de condiciones normalmente asociadas con el envejecimiento, se asocian con inestabilidad genómica. Dos de estos procesos, el síndrome de Werner y el síndrome de Rothmund-Thompson, están producidos por mutaciones en genes que codifican proteínas relacionadas con RecQ. RecQ es una ADN-helicasa; una enzima que utiliza la energía de la hidrólisis de los trifosfatos nucleotídicos para romper el emparejamiento de bases entre las hebras de los ácidos nucleicos, convirtiendo los ácidos nucleicos de doble hebra en monocatenarios. Las helicasas son esenciales en prácticamente todos los aspectos del metabolismo de los ácidos nucleicos – replicación, transcripción, traducción, reparación y recombinación.

Podría suponerse que los beneficiarios más inmediatos de la investigación en curso deberían ser los pacientes geriátricos. Sin embargo, el trabajo debería dirigirse a un nuevo médico que confeccione estrategias para prolongar la vida de forma individualizada a sus pacientes: los pediatras. El mejor medio para asegurar la salud de los ancianos puede estar en mejorar el bienestar de nuestros niños.

**Palabras clave:** Envejecimiento.— Cáncer.— Inestabilidad genómica.— Lipodistrofia.— Síndromes progeroides.

## SUMMARY

### Old genes

“Comics, poets, and sages have all expounded on what it means to age. But only now can we begin to converse about the biology of aging. Why and how we age? Researchers have asked these questions, and some answers are finally emerging”. Evolutionary history has determined that individuals thrive for long enough to produce and nurture their offspring. Thereafter, the ageing process involves a slow decline in physiological vigour and an increasing susceptibility to age-related disease. A number of human genes have been identified in which mutations can lead to the accelerated emergence of features of senescence. Studies of these genes, and of the functions of their protein products, may lead to a clearer understanding of the nature of senescence, and could provide clues for ways in which ageing might be retarded.

The progeroid syndromes are conditions that produce premature aging and a shortened life expectancy. The most striking feature of these rare disorders is extremely accelerated aging. Affected children develop all of the external signs of old age. Unlike normal aging, however, progeroid syndromes also include such features as lack of ovarian or testicular activity (including sterility and absence of menstrual periods) and unusually short stature. Thus, progeria is not an exact model of accelerated aging.

Genome instability has long been proposed to be a major factor in the aging process. The contribution of genome instability to aging is underscored by the finding that several of the segmental progeroid syndromes, which are characterized by early onset of conditions normally associated with aging, are associated with genome instability. Two such diseases, Werner syndrome and Rothmund-Thomson syndrome, are caused by

mutations in genes that encode proteins related to *E. coli* RecQ. RecQ is a DNA helicase, an enzyme that uses energy from the hydrolysis of nucleotide triphosphates to disrupt the base-pairing between nucleic acid strands to convert double-stranded nucleic acids to single strands. Helicases are essential for virtually all aspects of nucleic acid metabolism - replication, transcription, translation, repair, and recombination.

Presumably, the most immediate beneficiaries of ongoing research would be geriatric patients. Overall, however, the work should lead to a new physician who tailors life-prolonging strategies to individual patients--beginning with pediatrics. The best way to ensure the health of the elderly may be to enhance our children's well-being.

**Key words:** Ageing, cancer.— Genomic instability.— Lipodystrophy.— Progeroid syndromes

El envejecimiento –la senescencia- resulta del desvanecimiento de la fuerza de la selección natural con respecto a la edad de los efectos genéticos. Las teorías evolutivas del envejecimiento predicen que una amplia matriz de mutaciones y polimorfismos pueden, en principio, impactar sobre uno a más fenotipos senescentes. En enfermedades como demencias de tipo Alzheimer, se afecta un único tejido: el cerebro; tales situaciones se denominan “síndromes progeroides unimodales” (Tabla I). Pero existen numerosas pruebas de que un pequeño subconjunto de mutaciones monogénicas que impacta, con mayor o menor fidelidad, sobre múltiples aspectos del complejo fenotipo senescente y a las que se etiqueta como “síndromes progeroides segmentarios” (Tabla II). Ellos incluyen mutaciones que resultan en inestabilidad genómica; en alteraciones en el metabolismo de lípidos y de hidratos de carbono; en un cuadro de repetición de tripletes o distrofia miotónica, y en un trastorno idiopático denominado síndrome de Hutchinson-Gilford. Las enfermedades referidas, unimodales y segmentarias, suelen referirse como “síndromes de envejecimiento prematuro”, y ello implica asumir que dejan al descubierto los mecanismos subyacentes habituales o normales, del envejecimiento. Sin embargo, los rasgos fenotípicos pueden ser, en ocasiones, bastante inusuales; es más, algunos de ellos pueden ser el resultado de anomalías groseras durante el desarrollo.

**TABLA I**

Síndromes progeroides			
<u>afectación orgánica</u>	<u>gen</u>	<u>enfermedad</u>	<u>características</u>
S. unimodales	varios	tipo Alzheimer	demencia precoz
S. segmentarios	<i>RXRA</i>	Síndr. Seip-Berardinelli	alteraciones metabolismo lípidos-hidratos de carbono
	<i>DM1, DM2</i>	Enf. Steinert	distrofia miotónica
	<i>Lamin A/C</i>	Síndr. Hutchinson-Gilford	progeria
	varios	Síndrs. Inestabilidad genética	diversas

**TABLA II**

Síndromes de inestabilidad genética			
<u>enfermedad*</u>	<u>gen</u>	<u>función</u>	<u>características fenotípicas</u>
S. Werner	<i>WRN</i>	helicasa / exonucleasa	atrofia piel, diabetes mellitus, osteoporosis, hipogonadismo, aterosclerosis, predisposición cancerosa.
S. Rothmund-Thomson	<i>RecQ4</i>	helicasa	poiquiloderma, fotosensibilidad, cataratas, anomalías esqueléticas, predisposición cancerosa (osteosarcoma).
Ss. Cockayne tipos A y B	<i>CKN1, ERCC6</i>	helicasa	neurodegeneración, anomalías esqueléticas, hipogonadismo, fotosensibilidad.
Ataxia teleangiectasia	<i>ATM</i>	quinasa	disfunción cerebelosa, sensibilidad radiación ionizante, predisposición cancerosa.
S. Nijmegen	<i>NSB1</i>	desconocida	microcefalia, retardo crecimiento, inmunodeficiencia, predisposición cancerosa, sensibilidad radiación ionizante.

\* todas las enfermedades referidas son autosómicas recesivas.

Aunque la acción génica durante la morfogénesis y el desarrollo puede tener consecuencias en el envejecimiento post-madurativo, los gerontólogos se ocupan, en principio, de la modulación diferencial de las tasas de envejecimiento post-madurativo que siguen al desarrollo normal. La mayoría de los síndromes progeroides segmentarios eluden la selección natural con lo que no satisfacen la teoría evolutiva de la acción génica en el envejecimiento. La presencia de ciertos alelos o de algún polimorfismo en los loci involucrados pudiera resultar en fenotipos que escaparan a la fuerza de la selección natural; incluso ciertos alelos antigeroides en tales loci pudieran contribuir al mantenimiento, inusualmente robusto, de la estructura y función durante el envejecimiento.

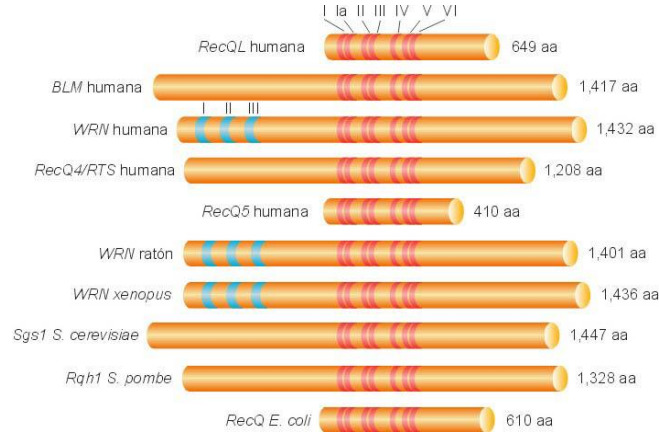
Durante el proceso normal de envejecimiento, los cánceres son el ejemplo fenotípico más obvio de la pérdida de estabilidad genómica durante el envejecimiento, en el que está bien estudiado el incremento de las frecuencias de mutaciones somáticas en linfocitos y células epiteliales tubulares renales humanas. También, la acumulación de aductos no reparados de ADN que interfieren con la transcripción en tipos celulares post-replicativos como las neuronas. Por otro lado, el incremento significativo en la prevalencia de productos trisómicos de la meiosis en mujeres con edad superior a los 35 años es prueba fehaciente de que tanto el ADN del linaje germinal como del linaje somático, es vulnerable durante el envejecimiento; a lo que tampoco se escapa el ADN germinal paterno.

Los síndromes de inestabilidad genómica incluyen un grupo relativamente grande de mutaciones que incluyen las diferentes transacciones del ADN: replicación, reparación, transcripción y recombinación (**Tabla II**). El prototipo es el síndrome de Werner, causado por mutaciones nulas de un miembro de la familia de helicasas RecQ. Las células de los individuos afectados muestran una tasa incrementada de mutaciones somáticas, particularmente deleciones.

Los padres de enfermos con síndrome de Werner no señalan anomalía alguna hasta que alcanzan la pubertad, cuando notan un fracaso del proceso de maduración. El crecimiento se detiene, siendo la estatura baja uno de los signos más llamativos del síndrome. Canas y pelo lacio, atrofia cutánea y regional del tejido subcutáneo, voz atiplada y fertilidad disminuida, son signos prematuros establecidos a finales de la segunda década de sus vidas. Los hombres presentan atrofia testicular y las mujeres pérdida de folículos ováricos primordiales. A comienzos de los cuarenta años todos los pacientes requieren cataratectomía bilateral y presentan esguinces del talón de Aquiles, úlceras cutáneas alrededor de las articulaciones distales de las extremidades, osteoporosis de los huesos largos de las extremidades inferiores, diabetes mellitus tipo 2, diversos tumores benignos y malignos, diferentes tipos de arteriosclerosis como calcinosis de la media, arterioloesclerosis y aterosclerosis. La causa más frecuente de muerte es el infarto del miocardio o el cáncer; ello en la segunda mitad de la década de los cuarenta. Las neoplasias tienen la particularidad de la frecuencia de los sarcomas frente a los carcinomas, así como de los meningiomas y ciertas raras variantes de melanoma. Los pacientes con síndrome de Werner no presentan senescencia cerebral prematura, aunque pueden desarrollar lesiones del sistema nervioso central secundarias a la patología vascular. Aunque no sorprende que una anomalía del metabolismo del ADN pueda explicar la susceptibilidad de los pacientes con síndrome de Werner a las neoplasias, es más difícil vincular dicha patología del ADN con el resto de las lesiones que co-definen el síndrome.

El hecho más interesante de la helicasa Werner, en comparación con otros miembros de la familia RecQ (**Figura 1**), es la presencia de un dominio exonucleasa en la porción amino-terminal de la molécula;

dominio que funciona tanto como exonucleasa 3' → 5' como exonucleasa 5' → 3'. Desde que, en 1996, se clonó el gen *helicasa Werner*, se ha comprobado su implicación en la replicación, reparación, transcripción y recombinación, desoxinucleotídicas. Es aún prematuro definir cual de las transacciones del ADN están involucradas en el síndrome de Werner y, posiblemente, en algunos aspectos del envejecimiento normal. *WRN* pudiera estar involucrado en deshacer estructuras de ADN formadas por interacciones ilegítimas entre bandas de ADN durante cualquiera de las transacciones apuntadas, manteniendo con ello la estabilidad del genoma.



**Figura 1.** Helicasas de la familia RecQ. Se muestran homólogos de la helicasa Werner humana, murina, de *Xenopus*, de levaduras (*Saccharomyces cerevisiae* y *Schizosaccharomyces pombe*) y de *Escherichia coli*.

La distrofia miotónica o enfermedad de Steinert se debe a mutaciones dominantes autosómicas en dos loci distintos, *DM1* en el cromosoma 19 y *DM2* en el cromosoma 3. Con fenotipo indistinguible, la debilidad y la pérdida de masa musculares son los hechos distintivos de la enfermedad, en la que también son patentes las cataratas, calvicie frontal, atrofia testicular, cierto grado de déficit cognitivo, trastornos de la conducción cardíaca y coleditiasis. Todos estos signos se encuentran, en algún grado, en la población más vieja. *DM1* resulta de la amplificación de secciones de repeticiones CTG en el extremo 3' de la región muda de

un gen con características de una nueva clase de proteína quinasa involucrada en la modulación del tamaño y forma celulares. Se ha sugerido que las repeticiones CGT son elementos esenciales *cis*-actuantes para un acontecimiento de corte-y-empalme. Se ha determinado un amplio rango de variantes alélicas caracterizadas por longitudes diferentes de las repeticiones CGT. El análisis de grupos heterogéneos de pacientes ha indicado una correlación inversa entre las longitudes de las repeticiones y la edad de comienzo de la enfermedad, lo que es válido para repeticiones cortas pero no para las de mayor longitud. La inestabilidad meiótica del loci con repeticiones expandidas puede conducir a la generación de variantes alélicas adicionales, incluidas aquellas con mayores longitudes de la repetición. Tal expansión meiótica puede ser la base de la denominada “anticipación”: mayor precocidad de aparición de la enfermedad en las sucesivas generaciones. Así, individuos que escapan a la presión de selección pueden tener descendencia con incapacidad reproductora que tiende a controlar la prevalencia de transportadores. Sin embargo, la meiosis puede también conducir a contracciones de la repetición y, con ello, tener el efecto opuesto. Todo ello indica que la dinámica poblacional de la carga mutacional y la variabilidad de la expresión fenotípica del locus *DM* es compleja.

Las aberraciones en el metabolismo lipídico pueden conducir a aterosclerosis coronaria prematura, enfermedad vascular periférica y accidentes cerebrovasculares, y numerosas variantes génicas pueden incrementar la vulnerabilidad a diabetes mellitus tipo 2. Por su parte, la glicación de proteínas es uno de los principales mecanismos del envejecimiento. Todo ello ha sido tratado por diferentes autores y sólo se hará referencia a una forma recesiva, peculiar, de diabetes insulinoresistente: la lipodistrofia generalizada congénita o síndrome de Seip-Berardinelli. Esta enfermedad se caracteriza por una marcada atrofia generalizada y por la agenesia o distrofia de tejido adiposo metabólicamente activo; ello, con la presencia intercalada de pequeños depósitos de grasa en las órbitas, palmas, plantas y regiones periarticulares, donde la función mecánica es de particular importancia. Además, el síndrome de Seip-Berardinelli incluye hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, infiltración grasa en hígado y en bazo, retinopatía, cardiomiopatía, angina cardiaca e infarto del miocardio, osteosclerosis y



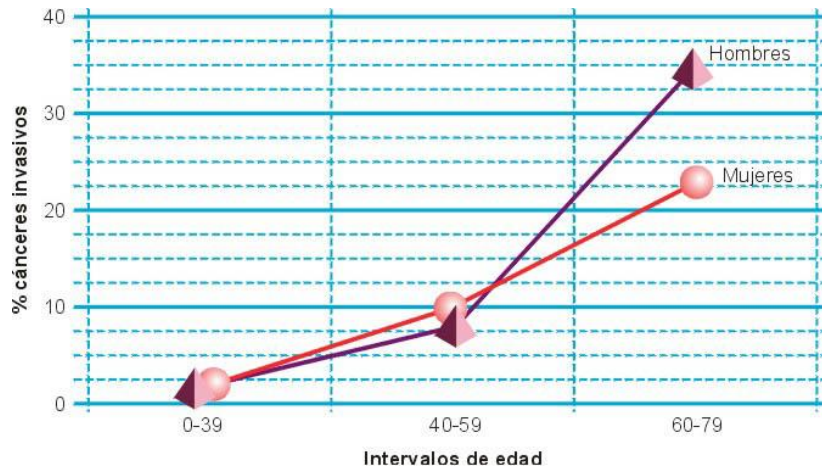
proteinuria y fracaso cardíaco; esto último probablemente debido a una enfermedad vinculada de Kimmelstein-Wilson. Hay también severa amiloidosis de los islotes pancreáticos. Los pacientes presentan diverso grado de afectación cognitiva y dilatación de los ventrículos cerebrales y de la cisterna magna. Una característica llamativa de la enfermedad es el denominado síndrome anabólico: los jóvenes pacientes tienen un apetito voraz y exhiben un rápido crecimiento pre-puberal, una avanzada edad ósea, hipertrofia muscular y un precoz desarrollo genital. Las numerosas patologías subsecuentes que desarrollan son tales que, raramente, sobreviven más allá de la tercera década de la vida. Se ha mapeado un locus para la lipodistrofia generalizada congénita en la banda 34 del brazo largo del cromosoma 9, donde se ubica un gen candidato: *RXRA* que codifica el receptor retinoide X alfa.

Una aberración totalmente diferente del metabolismo de los hidratos de carbono puede impactar primariamente y de manera similar sobre varios dominios del desarrollo. La mutación del gen *kloto* –la parca que mueve la rueda de la vida- conduce a un síndrome que semeja el envejecimiento. El noqueo del gen *kloto* da lugar a un ratón que se desarrolla normalmente hasta la pubertad; entonces desarrolla varios fenotipos que se asocian con el envejecimiento humano: expectativa de vida recortada, infertilidad, arteriosclerosis, atrofia cutánea, osteoporosis y enfisema. Junto a ello, la hiper-expresión del mismo gen conduce también a fenotipos senescentes: postura cifótica, atrofia de los hepatocitos y de las células acinares pancreáticas, hipoespermia, involución tímica y degeneración neuronal hipocampal y cerebelosa. Ello indica que *kloto* está involucrado en el proceso de envejecimiento y/o en las enfermedades relacionadas con la edad. El gen *kloto*, cuyo promotor es rico en repeticiones polinucleotídicas, codifica bien una proteína de membrana o una proteína secretada [hormona anti-envejecimiento], que comparte similitud secuencial con la enzima  $\beta$ -glicosidasa

El síndrome de Hutchinson-Gilford, progeria del adolescente o progeria, es, simplemente, una aceleración del proceso de envejecimiento. El fenotipo incluye la atrofia y/o el fracaso del desarrollo de la grasa subcutánea –detectable en el neonato-, alopecia, estatura corta, arteriosclerosis prematura y anomalías musculoesqueléticas. Numerosos

hechos comunes del envejecimiento en la población general no se ven en la progeria; entre ellos el declive cognitivo, lesiones tipo Alzheimer, cataratas, presbicia y prebicusia. Dada la rareza de los casos [1 : 1000000], la susceptibilidad a las neoplasia se desconoce. El estudio de la expresión génica en fibroblastos progeroides en cultivo evidencia inestabilidad mitótica, que incluye acortamiento telomérico y reducción de la capacidad reparadora del ADN. Por ello se incluye la progeria entre los síndromes de inestabilidad genética. Aunque la genética formal del síndrome debe ser confirmada parece que se trata de un síndrome dominante autonómico en el que confluyen envejecimiento y aberraciones de las transacciones del ADN, arteriosclerosis y cáncer.

La edad avanzada, no cabe duda, es el más potente de todos los carcinógenos. En los humanos, la incidencia de cáncer incrementa exponencialmente en las décadas finales de la vida, culminando en un riesgo acumulado de 1 de cada 2 hombres y una de cada de 3 mujeres (Figura 2). Esta imponente escalada en el riesgo de cáncer se acompaña de un incremento igualmente significativo de carcinomas epiteliales, entre los 40 y los 80 años, frente a los de origen mesenquimatoso y hematopoyético.



**Figura 2.** Incidencia de cáncer como una función de la edad. La incidencia de cáncer invasivo, extrapolado respecto a los intervalos de edad, incrementa exponencialmente entre los 40-80 años; más en el hombre que en la mujer. A partir de los 80 años se establece una meseta.

Qué subyace a este emparejamiento entre envejecimiento y cáncer. A primera vista, pudiera presumirse que la acumulación secuencial de mutaciones somáticas a lo largo de la vida situaría, finalmente, a un subconjunto de células por encima de cierto umbral que conduciría a la emergencia de cánceres en la edad tardía. Pudiera proponerse que el fenotipo promotor canceroso de los viejos podría reflejar los efectos combinados de un carga de mutaciones acumuladas, de un silencio génico inducido epigenéticamente y de un medio estromar alterado; ello sin olvidar la disfunción telomérica.

El cáncer es una enfermedad de los genes. La progresión tumoral se dirige mediante selección clonal y evolución de poblaciones celulares tumorales; un modelo bien establecido mediante análisis mutacionales seriados de cánceres colorrectales humanos estadiados, y de otros tipos de cánceres. Está bien documentado el incremento de mutaciones somáticas en células y tejidos envejecidos, humanos y murinos, lo que representa, presumiblemente, los efectos acumulados a lo largo de la vida de la exposición a agentes dañinos del ADN, endógenos y exógenos. Lo que no es tan evidente es que este proceso esté exacerbado por el declinar progresivo de las capacidades de vigilancia, detección y reparación del ADN. La pregunta fundamental es si las tasas de mutación espontánea *in vivo* son de la suficiente magnitud para iniciar y dirigir el proceso de transformación y, por último, generar las alteraciones genómicas en masa que se encuentran en los cánceres humanos. Finalmente, debe descifrarse si las tasas de mutación difieren lo suficiente entre los diferentes tejidos como para proporcionar una base explicativa del espectro tumoral observado en las postrimerías de la vida. Se ha estimado, en células humanas en cultivo, que la tasa de mutación espontánea es, aproximadamente,  $2 \times 10^{-7}$  por gen y por división celular; si esta tasa representa un índice fiable de los acontecimientos mutacionales *in vivo* y se mantuviera fija a lo largo de la vida, cada célula acumularía muy pocas mutaciones en la vida de un individuo; muy lejos de las exigidas por el “fenotipo mutador” involucrado en diversos cánceres. En este escenario, el incremento oncogénico dependiente del envejecimiento debe depender de mutaciones de genes que gobiernan la estabilidad genómica y cuya

inactivación acarrearía un tempo acelerado del conjunto de las mutaciones. Sin embargo existen pruebas de la existencia de robustos mecanismos puntuales que previenen la expansión de células cancerosas incipientes que albergan lesiones oncogénicas. Así, aunque los mecanismos mutadores y de expansión clonal deben contribuir al incremento de la frecuencia de cáncer en función de la edad, tales mecanismos no han sido documentados en el contexto de tejidos envejecidos y no proporcionan un principio unificador que explique la distribución tisular y los perfiles proliferativos de la mayoría de los cánceres en el adulto.

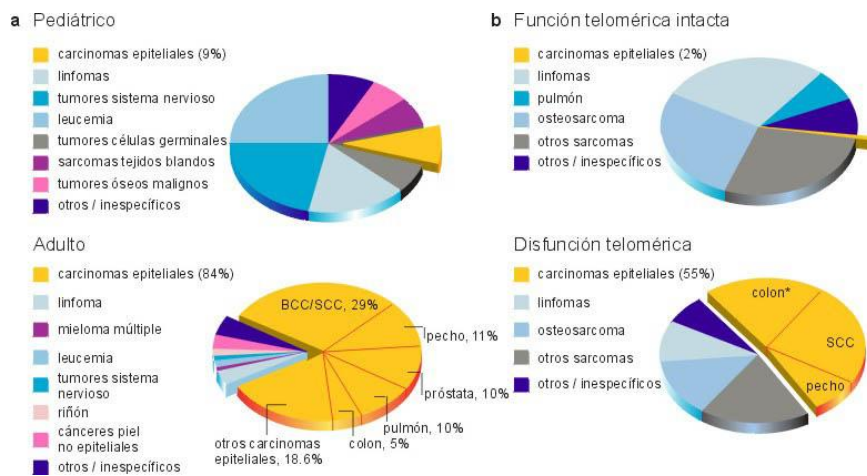
Cáncer hereditario y síndromes progeroides han señalado vías clave en la supresión tumoral, y han conducido al descubrimiento de genes estabilizadores del genoma que participan en las transacciones del ADN, en el control puntual del ciclo celular y en el mantenimiento estructural y en la segregación cromosómicas. Muchos de esos genes codifican ADN-polimerasas y ADN-helicadas, y componentes básicos de la maquinaria reparadora de ADN. La incidencia incrementada de cáncer que se asocia con el noqueo del gen Helicasa Werner y los de otras helicadas relacionadas tiene particular importancia para comprender la relación entre envejecimiento, mantenimiento del genoma y cáncer. Sin embargo no todos los carcinomas epiteliales, en especial el ejemplo paradigmático del cáncer de colon, no exhiben la rúbrica MIN: inestabilidad de microsatélites como resultado de la deficiencia en el mecanismo de reparación de mutaciones, lo que exige implicar otros mecanismos en la carcinogénesis epitelial del envejecimiento.

La ausencia de una concordancia completa entre las tasas de mutación y los perfiles tumorales en el envejecimiento indican que la función y/o la regulación génicas pueden ser afectadas por mecanismos no estructurales. Uno de tal clase de mecanismos, denominados epigenéticos, se ha demostrado que opera sobre los niveles de metilación del ADN y de la estructura de la cromatina. Existen, cada vez más pruebas, de que tales mecanismos epigenéticos modulan muchos genes diferentes, dependiendo de la edad y de la clase de tejido. Se ha demostrado que la hipermetilación *de novo* de islas ricas en CpG o regiones ricas en el doblete citosina-guanina que anidan en promotores

génicos, es un mecanismo habitual para silenciar genes supresores de tumores en diversos cánceres. La observación de que la metilación progresiva de islas CpG con la edad tiene lugar en subconjuntos celulares que residen en tejidos normales y que operan sobre genes específicos incrementa la posibilidad de que existan dianas oncogénicas relevantes. En resumen, la metilación progresiva con el envejecimiento contribuiría a silenciar genes de control oncogénico y, con ello, incrementar la incidencia tumoral con la edad. La disección detallada de la maquinaria responsable de la metilación génica específica y averiguar cómo se regula tal maquinaria en los tejidos añosos, son algunos de los retos del futuro.

Los acontecimientos genéticos y epigenéticos dependientes del envejecimiento con contribuyentes netos a la incidencia incrementada de cáncer en las décadas finales de la vida. Menos evidente es cómo tales procesos espolean el desarrollo preferente de cánceres epiteliales en los humanos más viejos, mientras que sarcomas y linfomas predominan en la población más joven, y en el ratón a cualquier edad. Ni la tasa ni el tipo de mutaciones es suficiente para explicar tal patrón tumoral; tampoco la prominencia relativa de los principales supresores tumorales ni de las vías de reparación. Sin embargo, estudios con ratones noqueados en el gen telomerasa indican que diferencias en la longitud y regulación teloméricas inciden significativamente en el espectro y en la citogenética tumoral durante el envejecimiento (**Figura 3**). Específicamente, el ratón viejo deficitario en telomerasa y mutante heterocigoto para el gen *p53*, exhibe un desplazamiento en su espectro tumoral desde sarcomas a carcinomas de mama, colon y piel; es más, tales cánceres emergen con patrones citogenéticos típicos de los carcinomas humanos. La conexión carcino-telomérica surge como concepto interesante, y, en células humanas niveles insuficientes de telomerasa conducen a un desgaste telomérico gradual con el pase en cultivo y, posiblemente, con el envejecimiento y tumorigénesis *in vivo*. Los telómeros en los cánceres humanos son significativamente más cortos que sus espejos normales, indicando que el acortamiento telomérico ocurre durante los estadios carcinogénicos iniciales, cuando la división celular tiene lugar en precariedad o ausencia de telomerasa. La reactivación de la telomerasa restauraría la función telomérica. La observación de que un espectro tumoral y una citogenética más humanizadas en el ratón ingenierizado

son fruto de un acortamiento telomérico dependiente del envejecimiento han conducido a la especulación de que la disfunción telomérica pudiera representar un mecanismo de peso en la reconducción hacia el patrón carcinogénico epitelial durante el envejecimiento.



**Figura 3.** Espectro tumoral en el humano y en el ratón. **a**, La figura superior incluye la población pediátrica; la figura inferior, la adulta (hombres + mujeres). Destaca el significativo incremento en la proporción de cánceres epiteliales en la edad adulta. **b**, Espectro tumoral -clínicamente aparente- en el ratón, con y sin telómeros funcionales.

El modelo de inestabilidad telomérica de carcinogénesis epitelial encajan con lo que se conoce sobre el tiempo de la actividad telomérica y de la evolución de los cambios genómicos durante los diferentes estadios del desarrollo de los carcinomas humanos, en particular los de mama y de colon. Porqué la disfunción telomérica ejerce su acción protumorigenicidad con mayor eficiencia en los compartimientos epiteliales auto-renovables y no contribuyen a un incremento equivalente en otros linajes muy proliferativos como las células linfoides o los linajes mesenquimales. Un posible factor puede ser la extrema sensibilidad de las células linfoides a niveles modestos de disfunción telomérica, que

bloquean su capacidad mitogénica e inducen apoptosis; al contrario que el tejido epitelial, muy resistentes a tal disfunción. Por su parte, el modelo de inestabilidad relacionada con los telómeros proporciona una explicación plausible para la alta incidencia de cáncer asociado con enfermedades caracterizadas por destrucción celular crónica y regeneración subsiguiente. Uno de los ejemplos más notables de esta conexión es la incidencia significativa de carcinoma hepatocelular en estadios avanzados de cirrosis hepática en que décadas de destrucción hepatocítica continua y regeneración se asocian con una reducción telomérica hasta acortamientos críticos. Tal observación ha sugerido la oportunidad terapéutica sobre la base de que la reconstitución somática precoz de telomerasa podría atenuar la atrición telomérica y, paradójicamente, reducir la ocurrencia de cánceres en estados patológicos de alto recambio celular.

Por último, complejas interacciones homo y heterotípicas tienen lugar entre el tumor y su entorno. Las células cancerosas han de ser competentes para instruir a las células que lo acogen para establecer un ambiente permisivo y de soporte que asegure el crecimiento y la manutención del tumor; ello incluye instrucciones para el crecimiento de nuevos vasos o para ignorar los antígenos tumorales. De todo ello se encargan señales paracrinas protumorígenas. Y dentro de tales interacciones estroma-epiteliales, que son cruciales para el crecimiento y supervivencia tumorales, los fibroblastos son actores principales que exhiben una serie de cambios con el envejecimiento. Mientras que los fibroblastos jóvenes deben ser reprogramados mediante factores protumorogénicos –principalmente la producción de enzimas degradantes de la matriz extracelular, que favorecen la propagación tumoral-, los fibroblastos senescentes hiperexpresan tales metaloproteasas.

Envejecimiento y cáncer van de la mano. Aunque mutaciones puntuales pueden dar cuenta de cáncer (*src*, *p53*) y de vejez (*age*, *kloto*), o de ambos (*Werner*), una variedad de diferentes mecanismos modulan varios procesos de envejecimiento y otros tantos carcinogénicos, en cuanto ambos procesos son multigénicos. Se necesita mucha y buena investigación para aclarar tan aparentes paradojas. El esclarecimiento de mecanismos comunes conducirá a retardar la tasa de envejecimiento en



múltiples sistemas fisiológicos y con ello la reducción de la aparición de tumores; así se podrá proporcionar las bases fisiopatológicas para intervenir en la mayoría de los individuos. Por otro lado, se descubrirán una dispersa variedad de vías, dentro de un mismo sistema fisiológico, involucradas en el envejecimiento y carcinogénesis; una estrategia que permitirá múltiples intervenciones diseñadas para cada una de las necesidades individuales.

Todo ello forma parte del rompecabezas que, hoy, es el envejecimiento.

### **Bibliografía seleccionada**

- (1). Nature insight. (2000) Ageing. *Nature* 408: 231-269, 9
- (2). Science special section. (2003) Reviews. Research on aging: the end of the beginning. *Science* 299: 1339-1359, 28.
- (3). The Aging Research Centre (ARC). En: [www.arclab.org](http://www.arclab.org)