

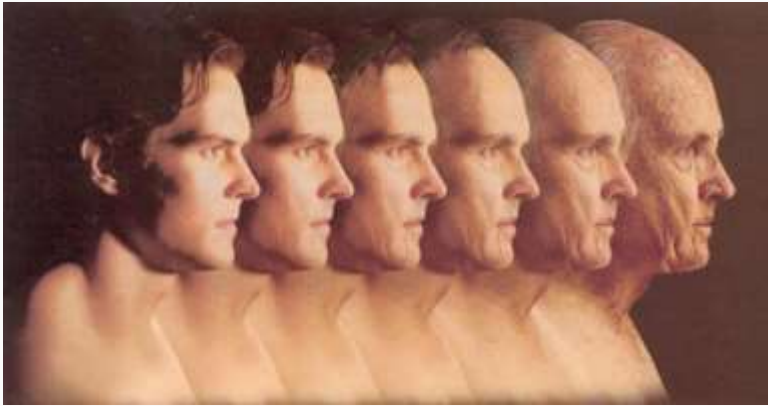
Enfermedades Ligadas al Envejecimiento de la Sociedad Actual.
Importancia de la Investigación Traslacional.

BASES BIOLÓGICAS DEL ENVEJECIMIENTO

M^a Piedad Ruiz Torres

Departamento Biología de Sistemas
Universidad de Alcalá

Envejecimiento. Definición



Acción inexorable del tiempo sobre el organismo

¿Porqué envejecemos?
¿Cuándo comienza el envejecimiento?
¿Cuál es el marcador de envejecimiento?
¿Hasta que edad podemos seguir envejeciendo?

Conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas



Disminución de la capacidad funcional

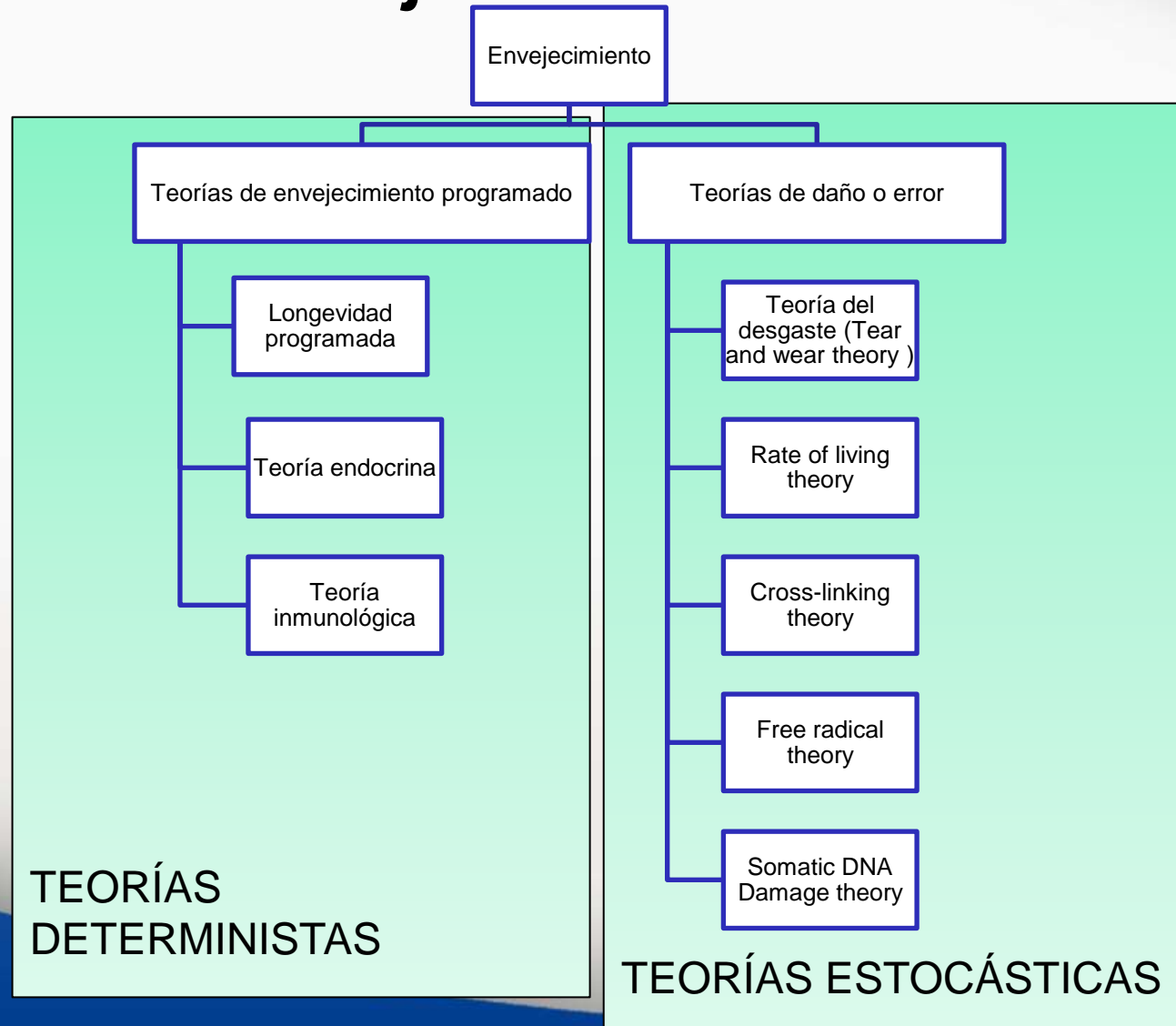


Disminución de la capacidad de adaptación en cada uno de los órganos, aparatos y sistemas

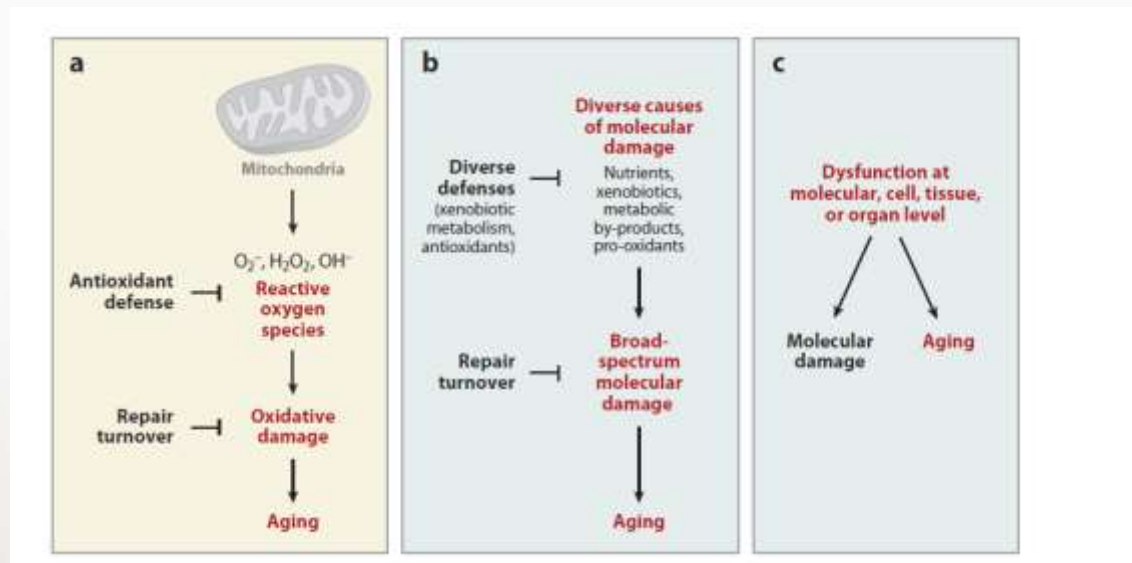


Disminución de la capacidad de respuesta a agentes lesivos

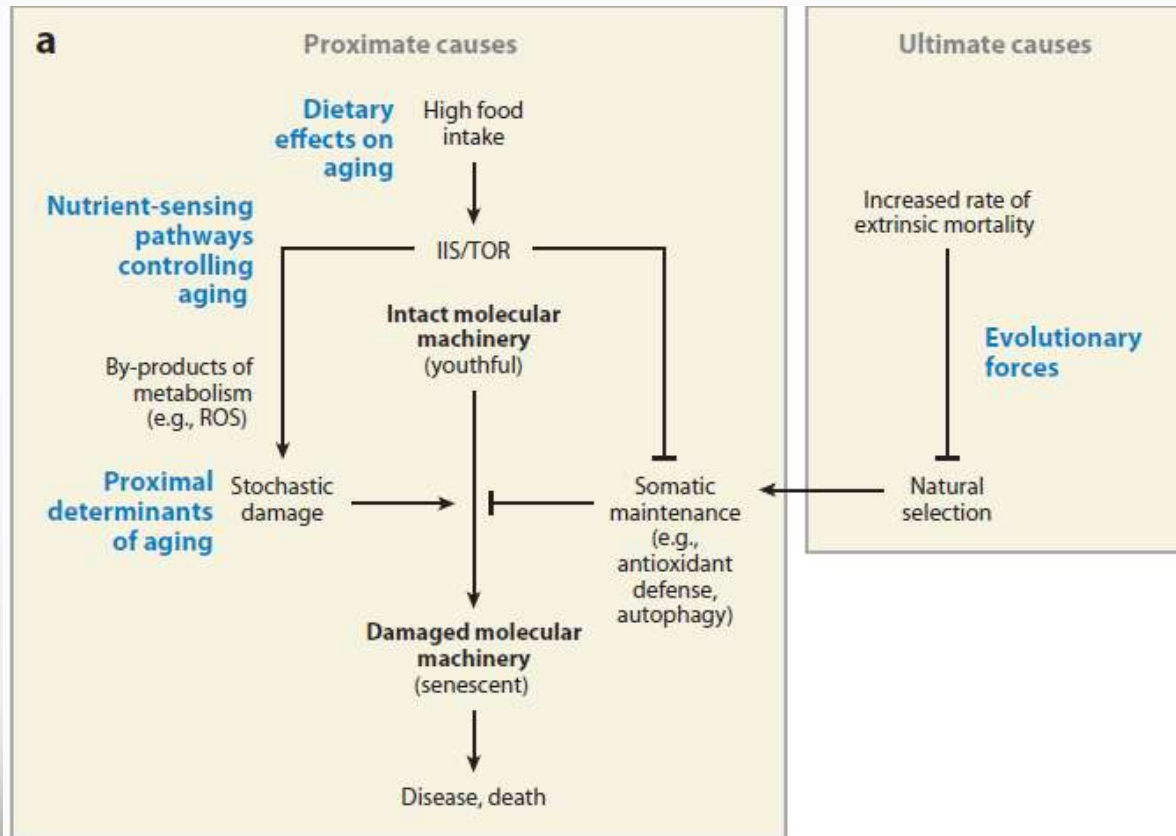
Teorías Biológicas del Envejecimiento



Teorías integradoras del envejecimiento



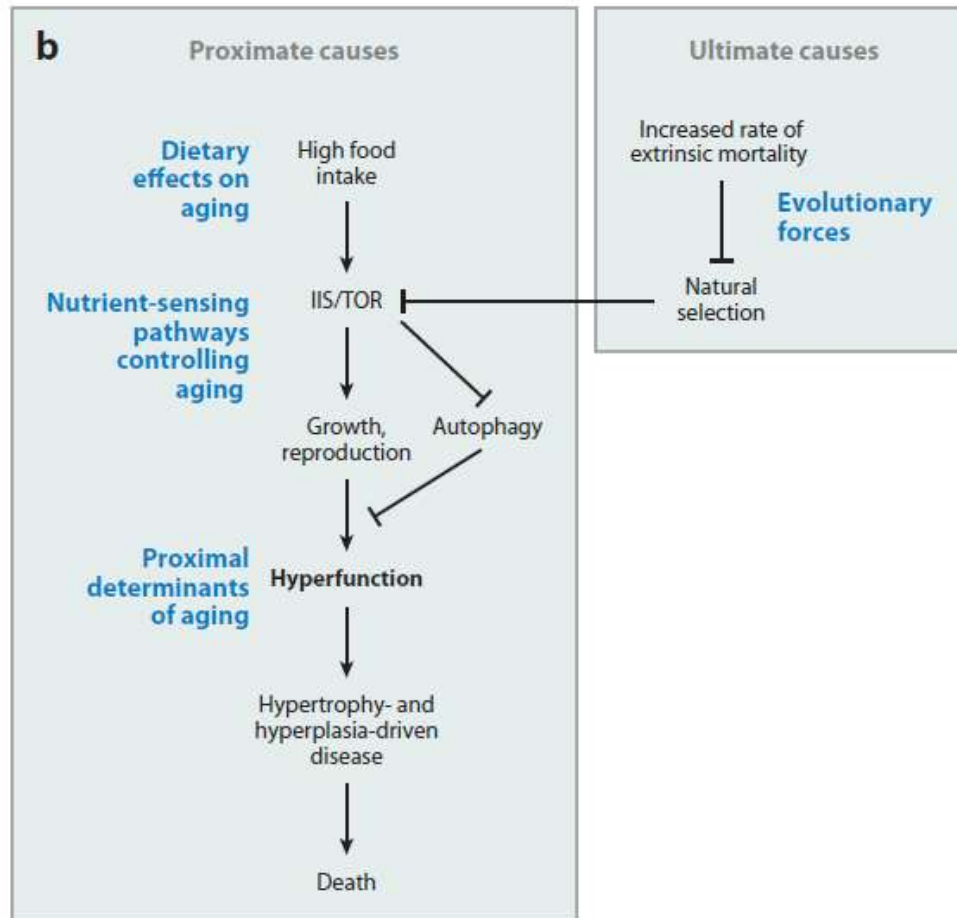
Teoría del desgaste



Teoría de la hiperfunción

Proximate causes:

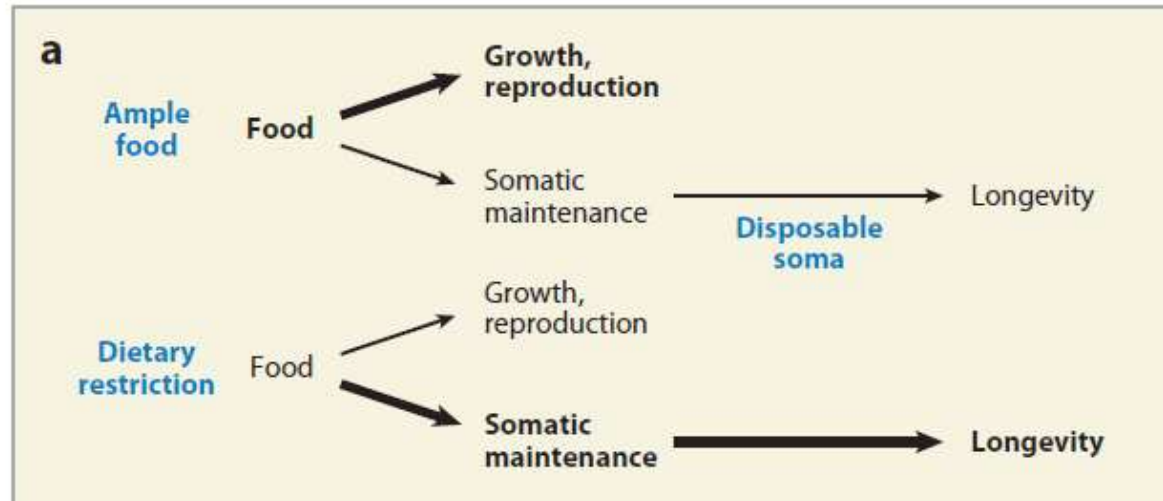
¿Cómo ocurre el envejecimiento? en términos de mecanismos celulares



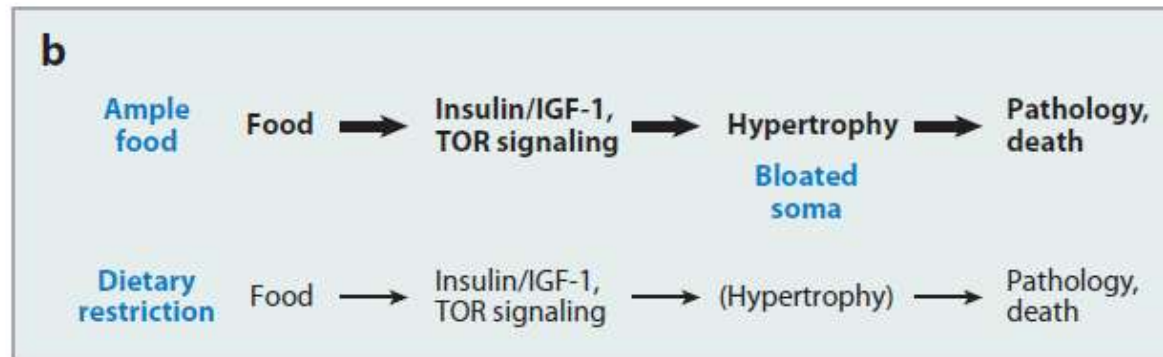
Ultimate causes:

¿porque existe el fenómeno del envejecimiento? Por selección natural los organismos más viejos deben morir para dejar los recursos a los más jóvenes

Teoría de la Hiperfunción



Teoría del soma desechable (teoría del desgaste)

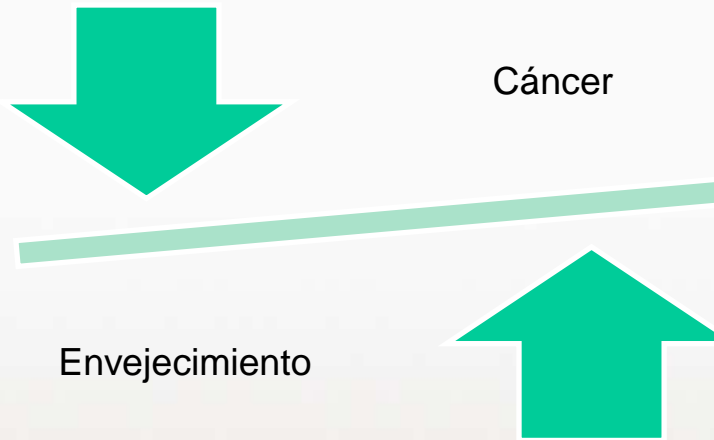


Teoría del soma hinchado (Teoría de la hiperfunción)

Senescencia celular

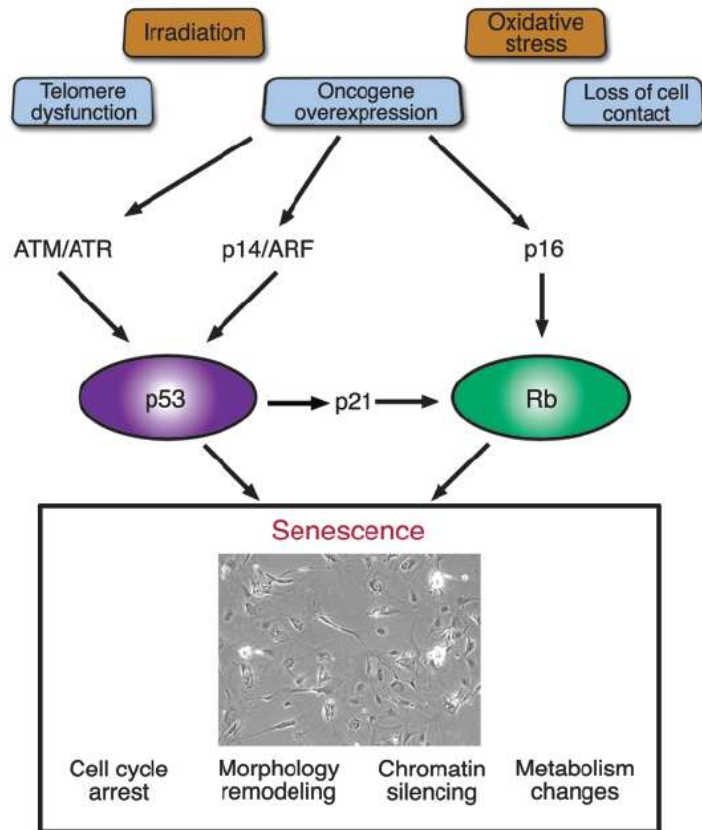
Acumulación tiempo dependiente de daño celular: cambios en el fitness celular (aptitud biológica)

Cambios en actividad metabólica
Parada del ciclo celular
Muerte celular



Aumento de actividad metabólica
Proliferación

¿Es la senescencia un programa biológico?



- **Senescencia replicativa,**
 - Acortamiento telomérico
- **Senescencia inducida por stress ambiental:**
 - Daño al DNA
 - Stress celular
 - Activación oncogénica.

Biología de la célula senescente

Características de las células senescentes

Inestabilidad genómica

- Daño en el DNA
- Mutaciones

Acortamiento telomérico

- Pérdida de la capacidad replicativa

Alteraciones epigenéticas

- Modificación de Histonas
- Metilación de DNA

Sistemas proteolíticos alterados

- Calpainas
- Proteosoma
- Autofagia

Alteración de los sensores de nutrientes

- IIS/IGF1
- mTOR
- AMPK

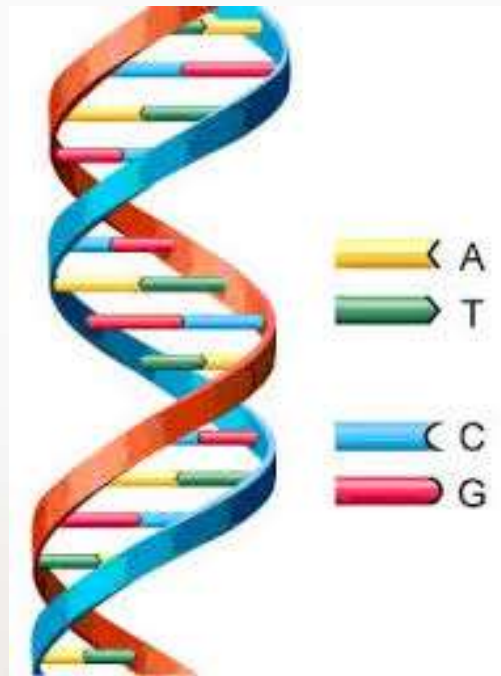
Disfunción mitocondrial

- Estrés oxidativo
- Biogenesis mitocondrial

Inestabilidad genómica

Agresiones

- Errores de replicación
- Radiaciones X
- Luz Ultravioleta
- Agentes alquilantes
- Reacciones espontaneas
- ROS



Respuestas celulares

- Reparación del DNA
- Parada del ciclo celular
- Apoptosis
- Mutaciones
- Cáncer y enfermedades genéticas

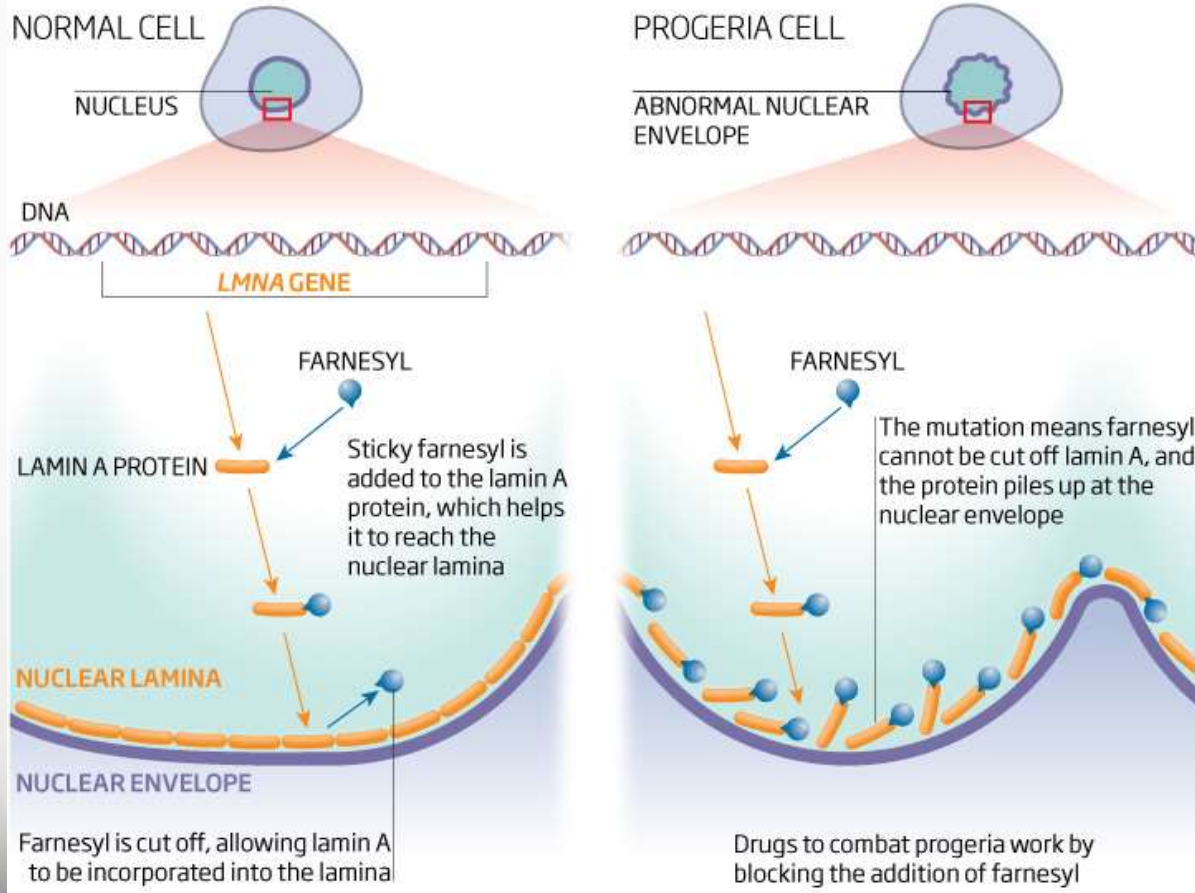
- DNA nuclear
 - Aneuploidias y variación del número de copias
- DNA Mitocondrial
 - Principal diana de daño oxidativo. Muy frágil por la falta de histonas
- Arquitectura nuclear
 - Defectos en la lamina nuclear

Lamina nuclear y envejecimiento

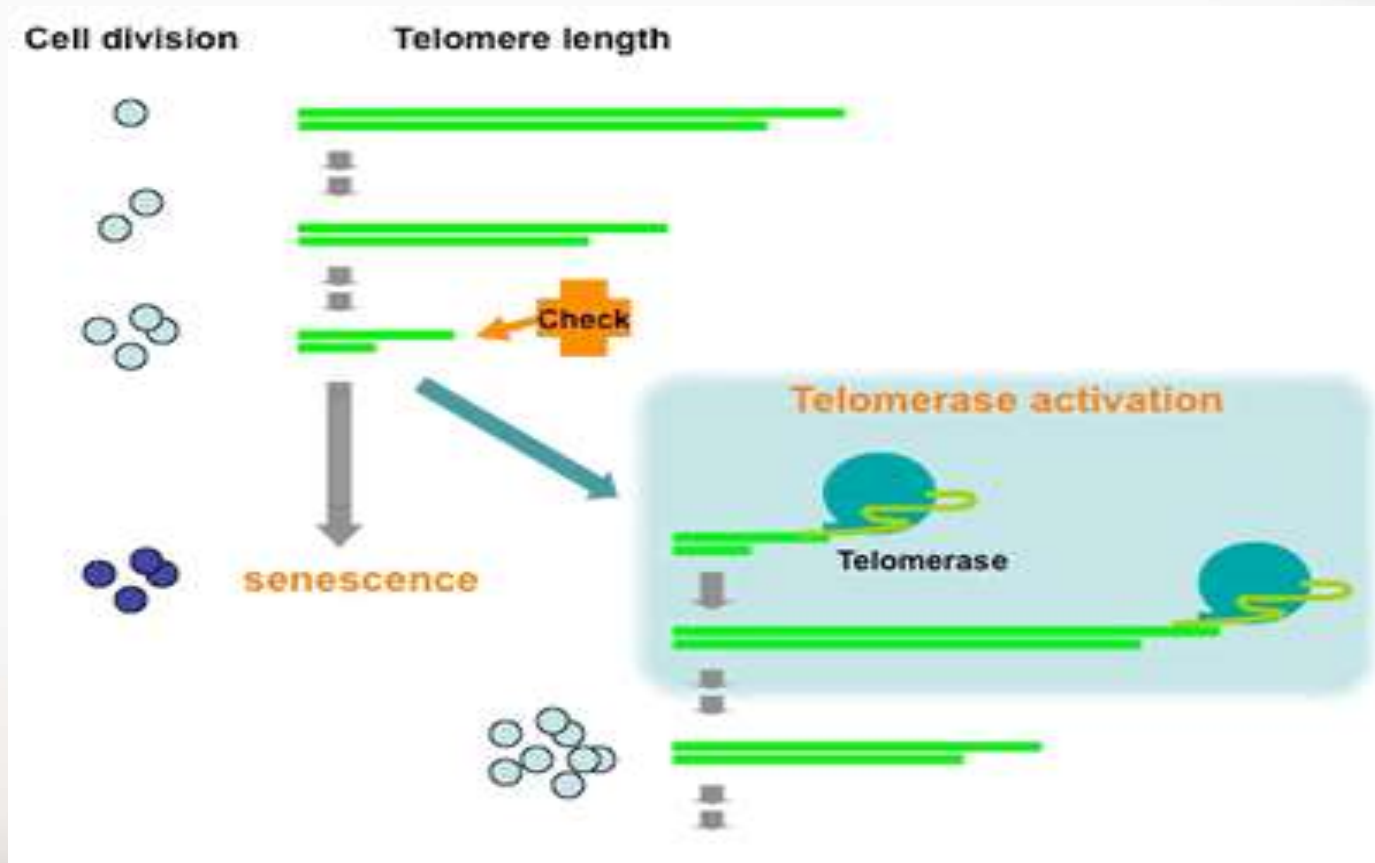
Ageing mutation

©NewScientist

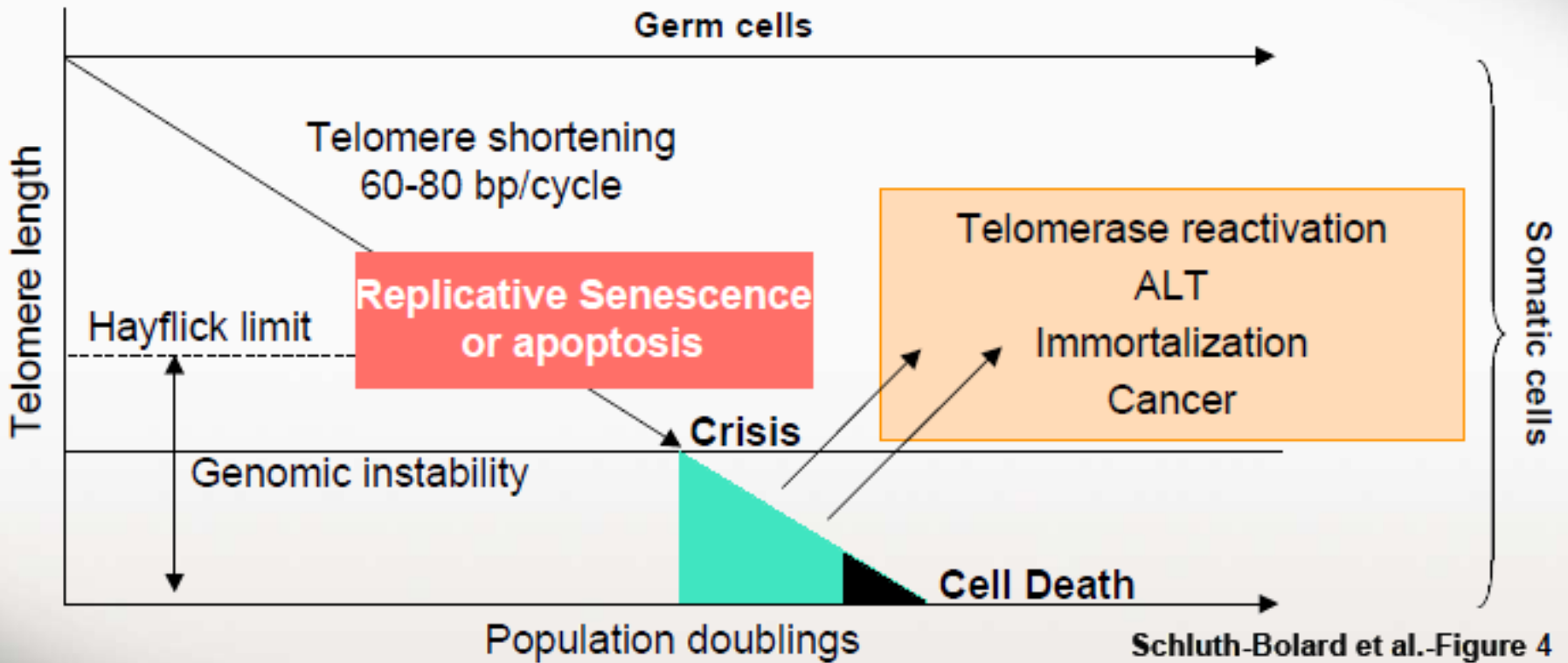
Progeria is a rare genetic condition in which children appear to age prematurely. The mutation is in the *LMNA* gene, which codes for a protein called lamin A. This acts as a scaffolding on the inner side of the cell nucleus



Acortamiento telomérico



Tomado de <http://www.ucl.ac.uk/cancer/rescancerbiol/chrommaintenance>

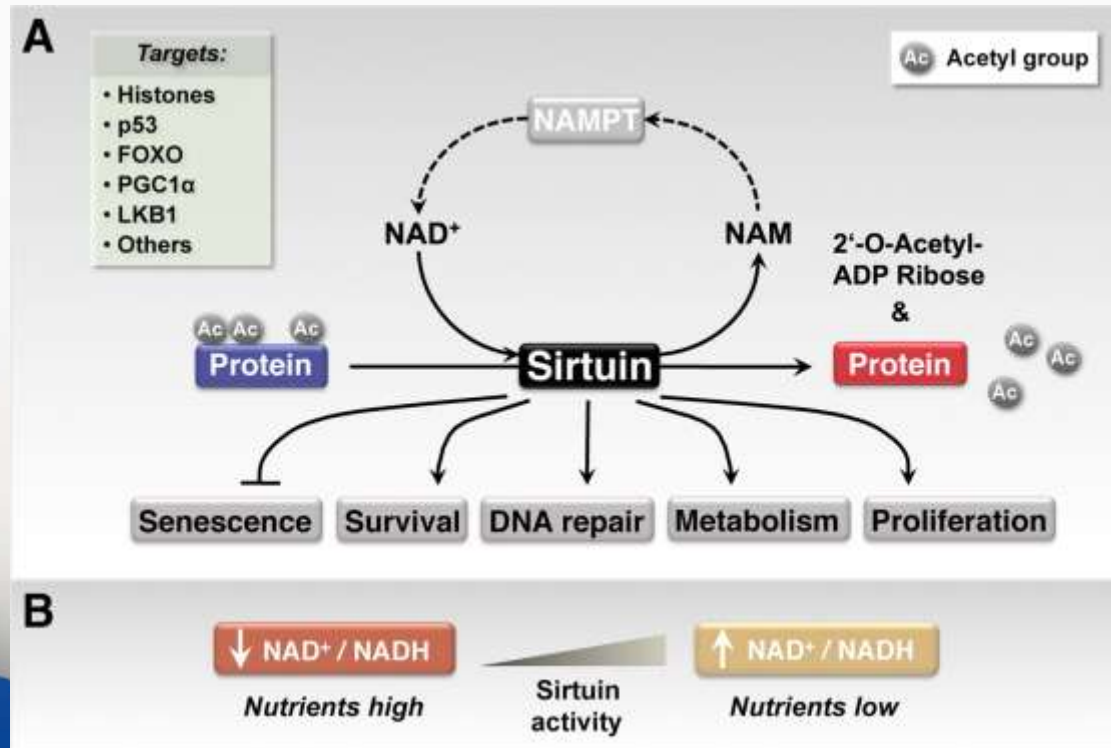


Tomado de <http://www.anti-agingfirewalls.com/2014/02/03/nuclear-aging-the-view-from-the-telomere-end-of-the-chromosome-part-1-context-history-and-about-telomere-lengths-2/>

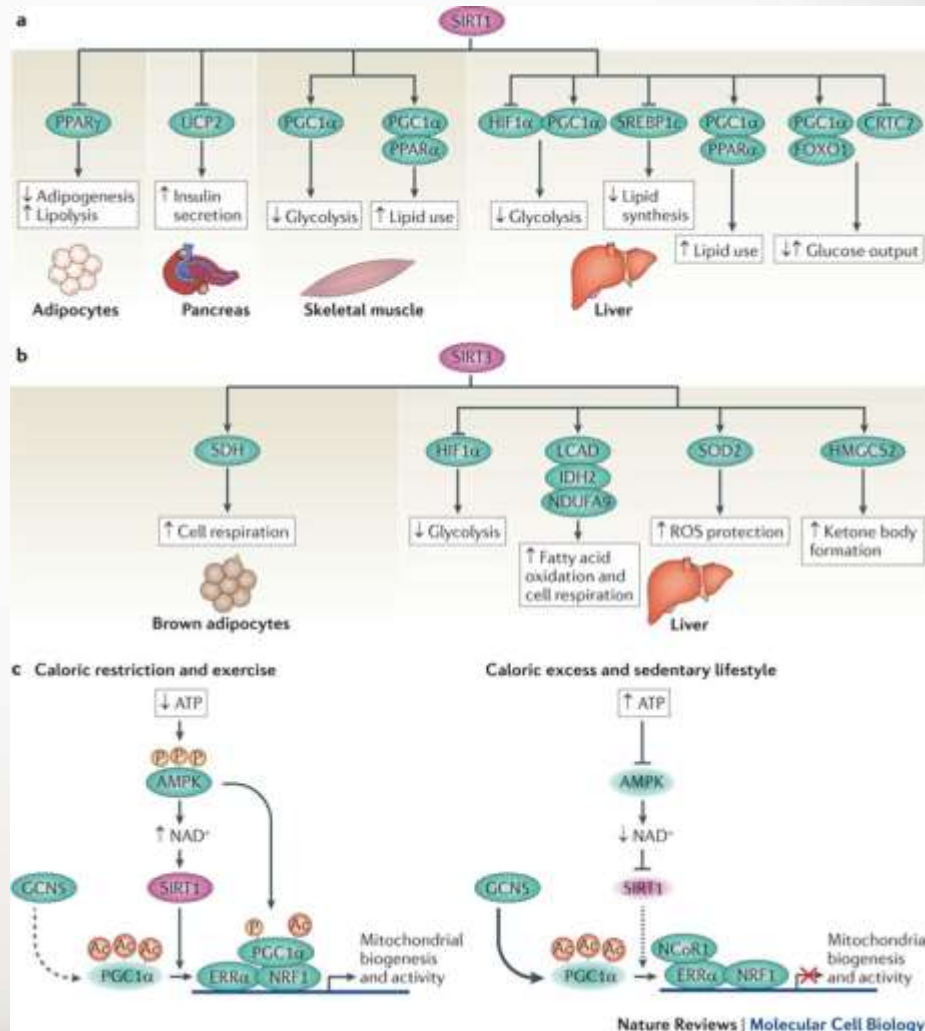
Alteraciones epigenéticas.

Efectos de las Sirtuinas

- Modificación de las histonas
Metilación
Acetilación
- Remodelado de la cromatina



Efectos metabólicos de las sirtuinas



Alteración de los sistemas proteolíticos



Estabilización de proteínas

- Proteínas de choque térmico (chaperonas)

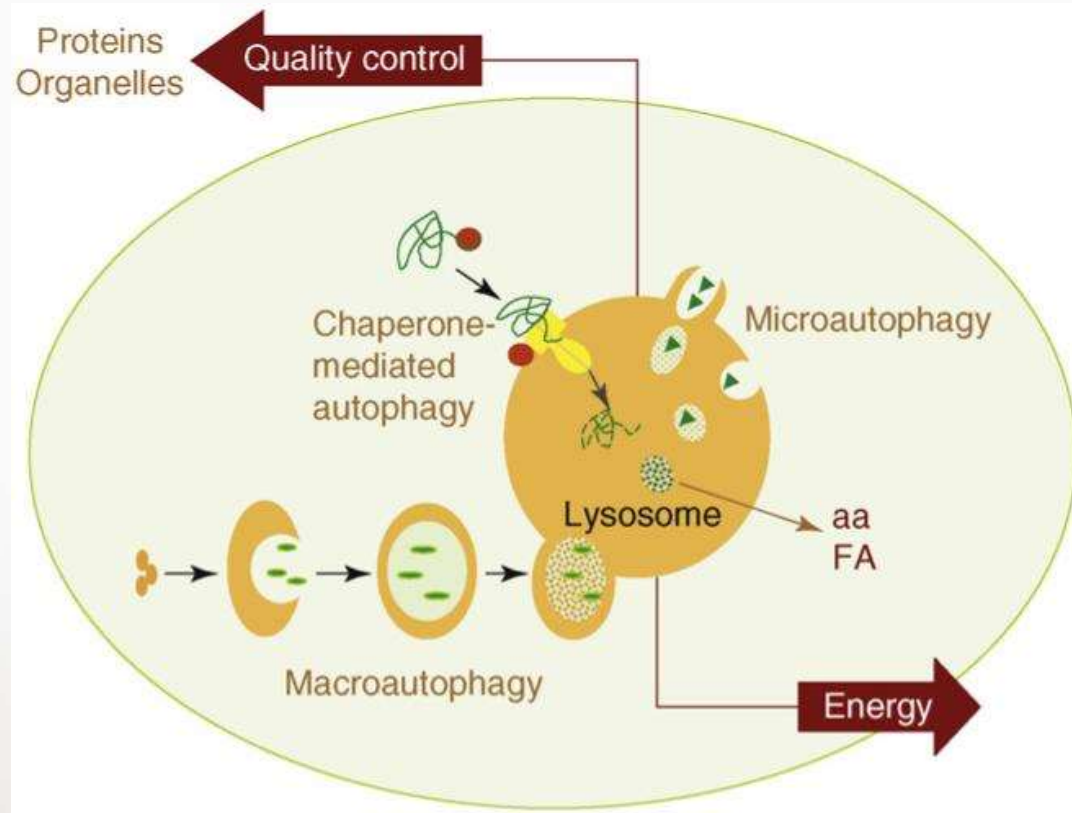


Degradación de proteínas

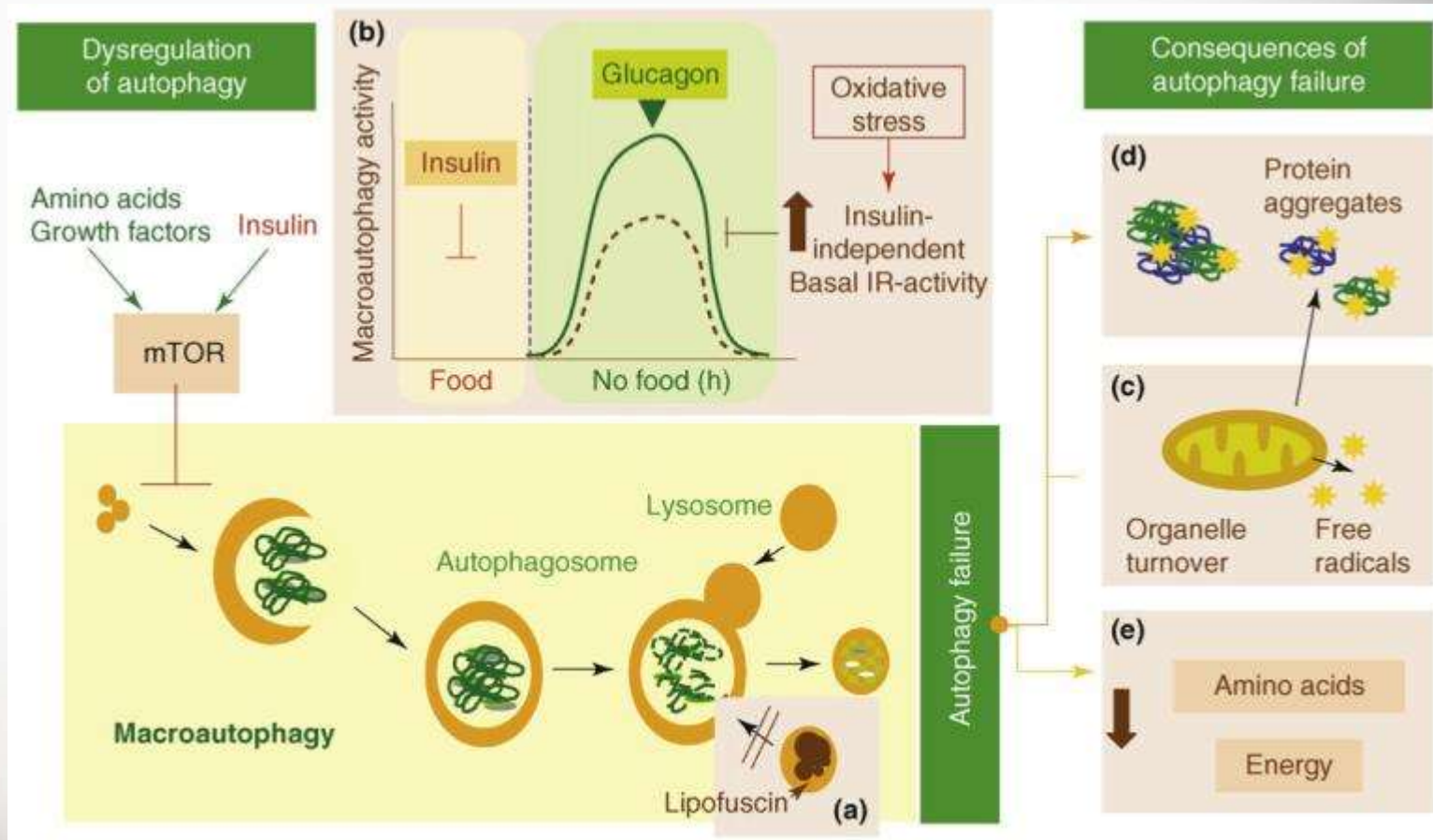
- calpainas
- Lisosomas
- Proteosoma



Autofagia y envejecimiento

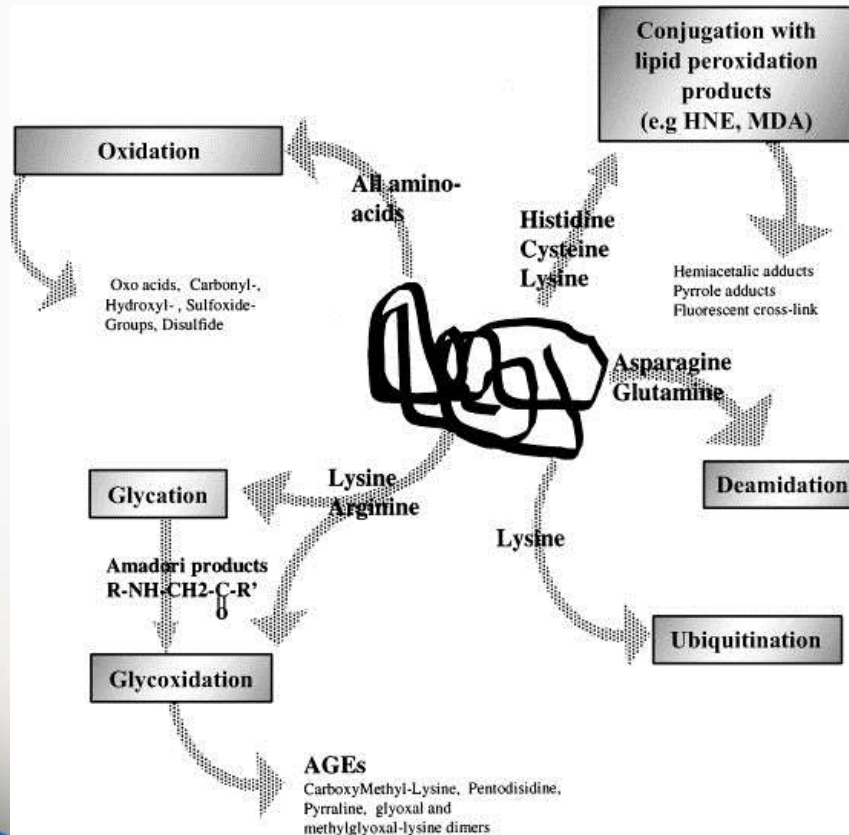


Trends Genet. 2008 December ; 24(12): 604–612



Trends Genet. 2008 December ; 24(12): 604–612

Proteosoma y Envejecimiento



Entre las proteínas degradadas por proteosoma están p53 y el receptor de insulina.

Se ha descrito disminución de la expresión génica de sus componentes y de su actividad en células senescentes

Calpainas y envejecimiento

Su papel en envejecimiento no está claro. Algunas evidencias parecen indicar que hay una sobre activación de su actividad calpaína en células senescentes:

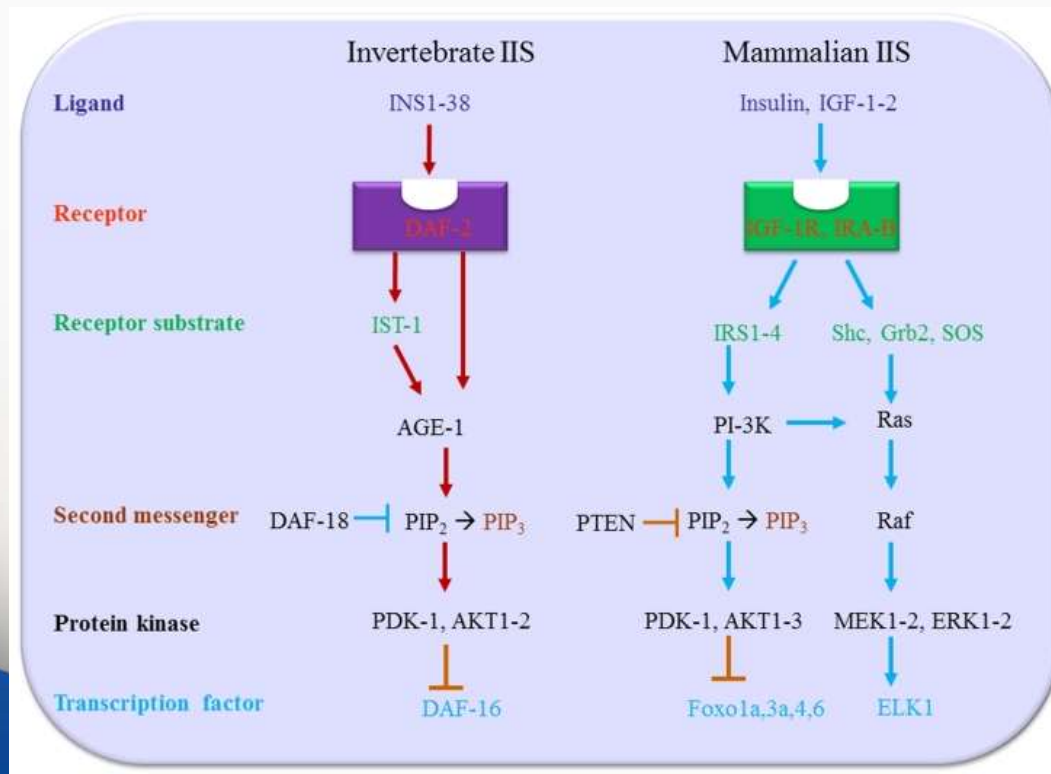
“levels of soluble calpain activity in brain extracts strongly correlate inversely with lifespan across several orders of mammals (Baudry et al., 1986 and Lynch et al., 1986)”

Increased calpain activation, even in the presence of lowered calpain levels, is associated with reduced levels of calpastatin in the kidney of normal aged rodents (Manya et al., 2002) and in erythrocytes from aged individuals (Schwarz-Benmeir et al., 1994)

Calpain activation has been recently implicated in the loss of nigral dopamine neurons of postmortem tissues from cases of Parkinson's disease (Crocker et al., 2003), consistent with a previous report of increased expression of mcalpain in dopaminergic neurons in Parkinson's disease (Mouatt-Prigent et al., 1996).

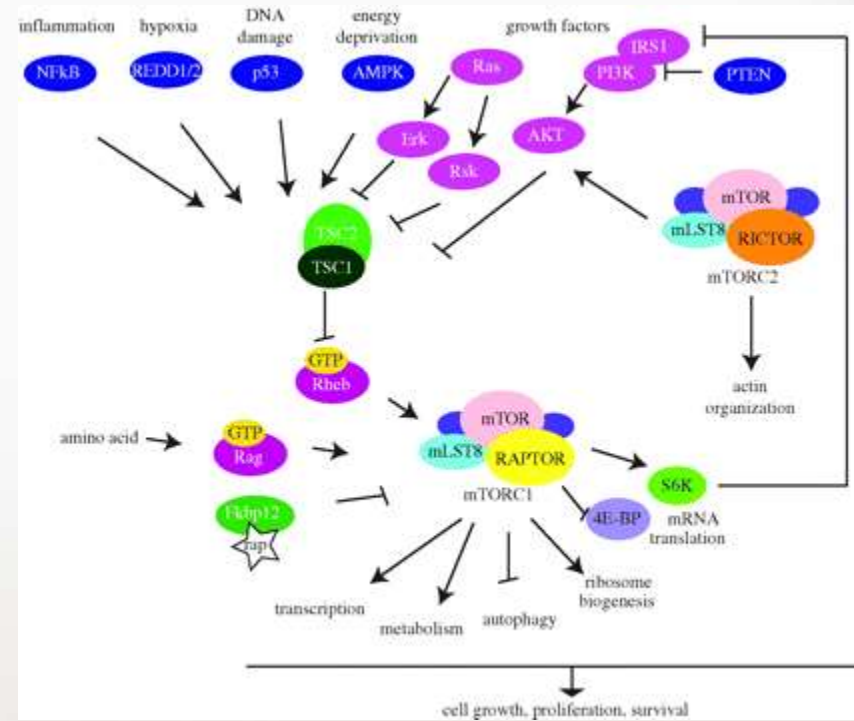
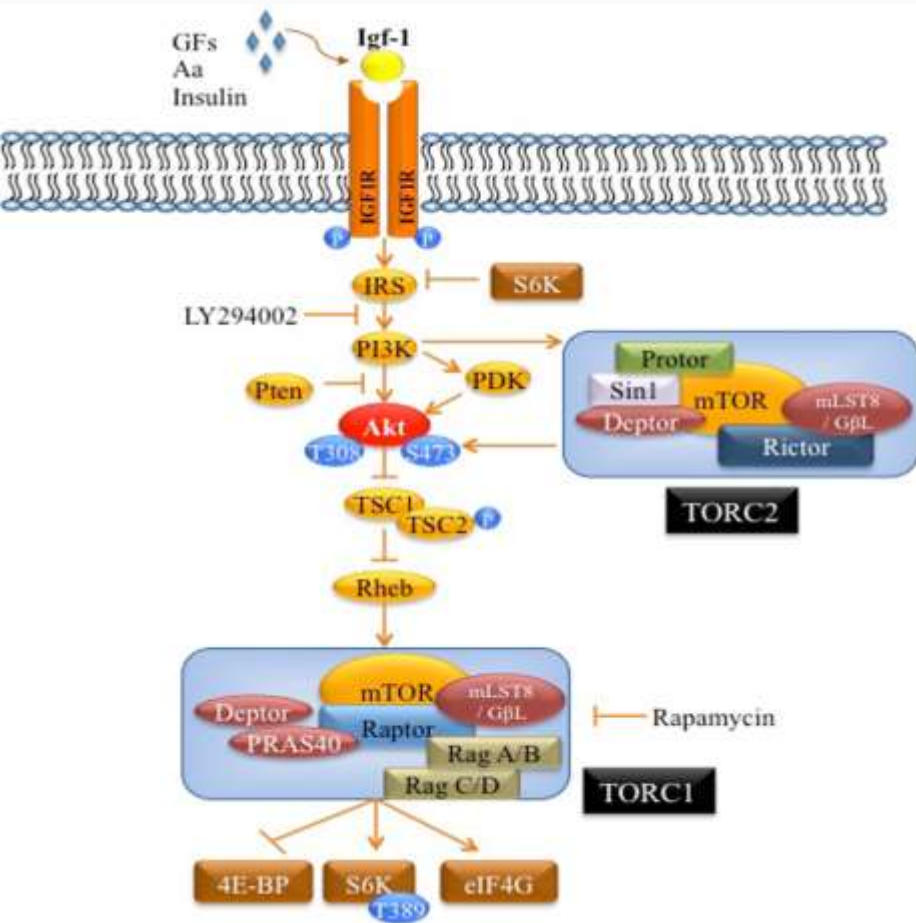
Alteración de los sensores de nutrientes. La vía IIS

Comprende la señalización de la insulina y el IGF-1, la vía más conservada evolutivamente de inducción de envejecimiento. Esta vía está estimulada cuando hay exceso de nutrientes y se reprime con la restricción calórica

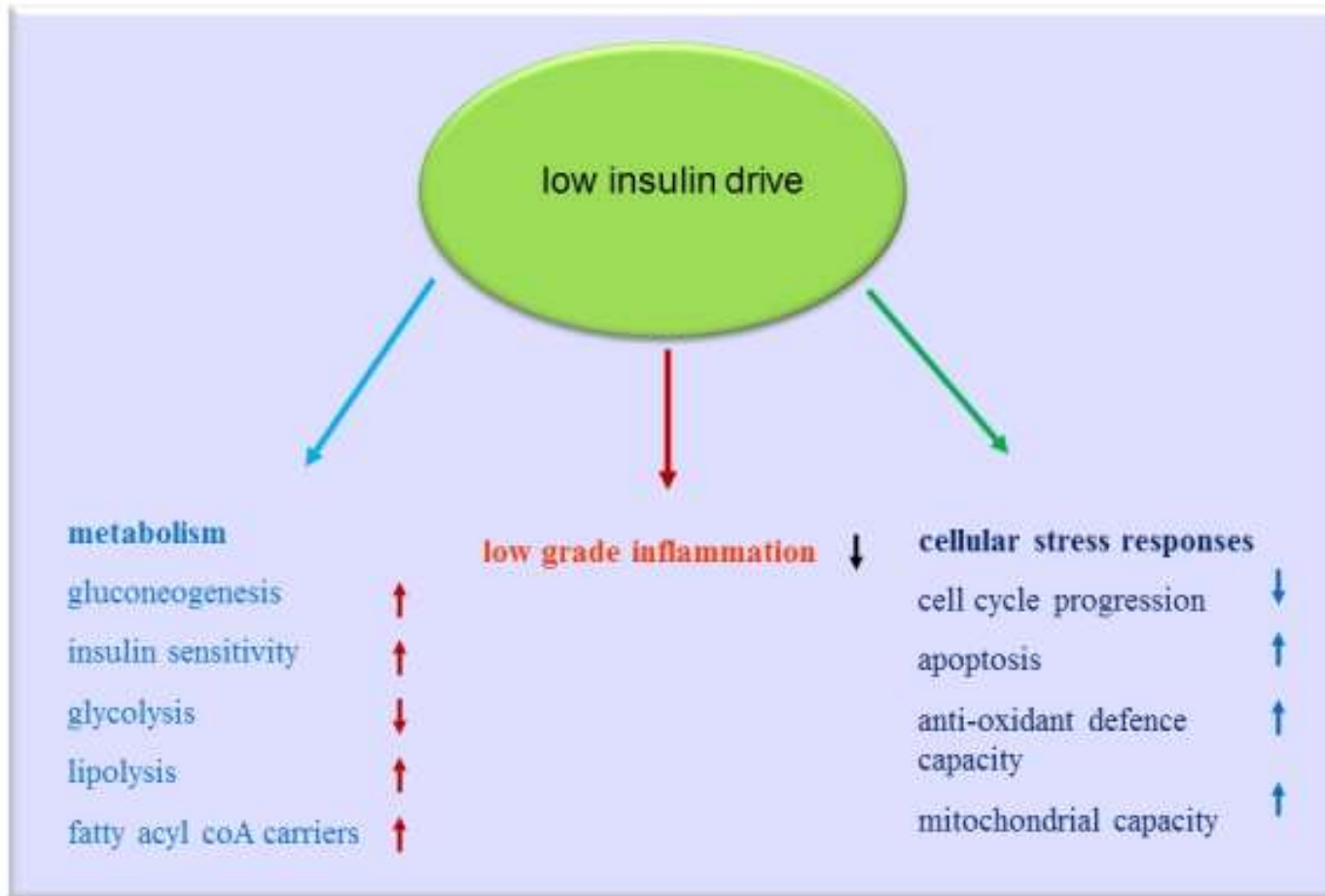


Aging Dis. Oct 2010; 1(2): 147–157.

IGF-1 y mTOR



Trends in Cell Signaling Pathways in Neuronal Fate Decision",



Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo

- La función mitocondrial disminuye en la célula senescente:
 - Desacoplamiento de la cadena respiratoria
 - Aumento de la producción de ROS
- Disminución de la biogénesis de mitocondrias y reducción de la macrofagia
- Acumulación de daño en el DNA mitocondrial

Conclusión

El estudio de la biología de la célula senescente, su morfología y función, así como de los estímulos que inducen la senescencia y el envejecimiento permitirá en un futuro, espero que no muy lejano, satisfacer nuestra curiosidad científica y el descubrimiento de estrategias terapéuticas y de hábitos de vida que nos permitan vivir más y mejor.

Enfermedades Ligadas al Envejecimiento de la Sociedad Actual.

Importancia de la Investigación Traslacional.

Cursos de Verano de la Universidad de Alcalá 2014, 68-01



Universidad
de Alcalá