

ENVEJECIMIENTO Y ESTRÉS OXIDATIVO CELULAR

3

Dr. Jorge Alberto Burciaga Nava
Dr. Miguel Arturo Reyes Romero
Facultad de Medicina
Universidad Juárez del Estado de Durango

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso natural que todo organismo vivo experimenta. A medida que envejecemos, nuestro cuerpo sufre una serie de cambios que pueden conducir al desarrollo de diversos problemas de salud. Las características del envejecimiento son un conjunto de procesos celulares y moleculares que están asociados con el envejecimiento y han sido identificados por investigadores en el campo de la gerontología. Inicialmente en el 2013, se propusieron nueve mecanismos celulares y moleculares que generalmente se considera que contribuyen al envejecimiento, son distintivos del mismo y juntos determinan este fenotipo, correspondiendo a: disfunción mitocondrial, inestabilidad genómica, acortamiento de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, detección de nutrientes mal regulada, senescencia celular, agotamiento de células madre y comunicación intercelular alterada (López-Otín, 2013). Posteriormente en el 2023 se añadieron los siguientes tres: macroautofagia inhabilitada, inflamación crónica y disbiosis (López-Otín, 2023). Estos doce distintivos del envejecimiento están fuertemente relacionados entre sí, destacando entre ellos la disfunción mitocondrial por ser la fuente principal de especies reactivas oxidantes, por promover respuestas inflamatorias, así como por desempeñar un papel importante en el control de formas apoptóticas y necróticas de muerte celular regulada (Marchi, 2023).

Las mitocondrias son orgánulos esenciales que se encuentran en casi todas las células eucariotas. Son las encargadas de producir energía en forma de ATP a través de la fosforilación oxidativa. Sin embargo, a medida que envejecen, las mitocondrias se tornan disfuncionales, lo que lleva a una disminución en la producción de ATP y a un aumento en la generación de especies reactivas, en particular de oxígeno (EROS), incluyendo radicales libres. Estas especies se producen principalmente durante la fosforilación oxidativa, lo que contribuye al envejecimiento.

Los radicales libres son moléculas inestables que tienen electrones no apareados; estas moléculas consisten en una serie de derivados del oxígeno molecular, las cuales participan en la regulación

de numerosos procesos fisiológicos y patológicos. Las mismas se generan principalmente como subproductos del metabolismo celular normal, pero también se pueden producir en respuesta a factores estresantes ambientales como la contaminación, la radiación y las toxinas. Su alta reactividad da lugar a la oxidación de prácticamente todo tipo de biomoléculas, incluyendo carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, lo que deviene, en última instancia, en muerte celular.

En condiciones fisiológicas normales, las células disponen de mecanismos enzimáticos y no enzimáticos encargados de neutralizar las especies reactivas, pero a medida que las mitocondrias envejecen, aumenta la liberación de radicales y disminuye la capacidad celular para neutralizarlos, lo que lleva a una acumulación de radicales dentro de las mitocondrias, principales productoras de los mismos, lo que puede causar más daño a las propias mitocondrias y se establece un círculo vicioso de daño y disfunción. La acumulación de mitocondrias dañadas, junto con los otros ocho distintivos mencionados, genera estrés oxidativo celular que se manifiesta de muy diversas maneras a nivel celular (daño membranal, necrosis, apoptosis) y molecular (peroxidación lipídica, oxidación y ruptura de ácidos nucleicos), lo que está relacionado con la fisiopatología del envejecimiento y las enfermedades asociadas al mismo, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, diabetes tipo 2, enfermedades pulmonares y cardiovasculares, diversos tipos de cáncer, etcétera (Jomova, 2023).

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Las especies reactivas de oxígeno se pueden clasificar en especies no radicales y radicales libres. Las especies no radicales incluyen el peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos orgánicos, oxígeno molecular singulete, ozono, ácido hipocloroso y ácido hipobromoso; mientras que las especies reactivas radicales incluyen el radical anión superóxido, el radical hidroxilo, el radical peroxilo y el radical alcóxilo (Liu, 2022). Las especies reactivas celulares se generan endógenamente, principalmente a través de la fosforilación oxidativa mitocondrial, o estimulada exógenamente por xenobióticos, citocinas e infección bacteriana. La fuente primaria de especies reactivas son las enzimas citocromo P450 de la cadena respiratoria mitocondrial, en donde se generan especies reactivas, tales como el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^{\cdot}), mismos que pueden causar daño celular (Jena, 2023). El anión superóxido y el peróxido de hidrógeno son reconocidos como las especies fisiológicas más relevantes; el anión superóxido se genera principalmente en la cadena transportadora de electrones en las mitocondrias, en tanto que el peróxido de hidrógeno se genera por acción de enzimas superóxido dismutasas, monoamino oxidasas y xantina oxidasas, localizadas principalmente en mitocondrias, retículo endoplásmico y peroxisomas. Además de EROs, las especies reactivas de nitrógeno como el dióxido de nitrógeno (NO_2^{\cdot}), óxido nítrico (NO), trióxido de dinitrógeno (N_2O_3), peroxinitrito ($OONO^{\cdot}$) y el ácido nitroso (HNO_2) también contribuyen al estrés oxidativo (Blanco, 2017).

El equilibrio dinámico entre la producción de EROs y la capacidad antioxidante mantiene la homeostasis redox celular. No obstante, el estrés oxidativo ocurre cuando niveles elevados de especies reactivas sobrepasan la capacidad de las defensas antioxidantes celulares, produciendo daño a las diversas biomoléculas (Figura 3-1).

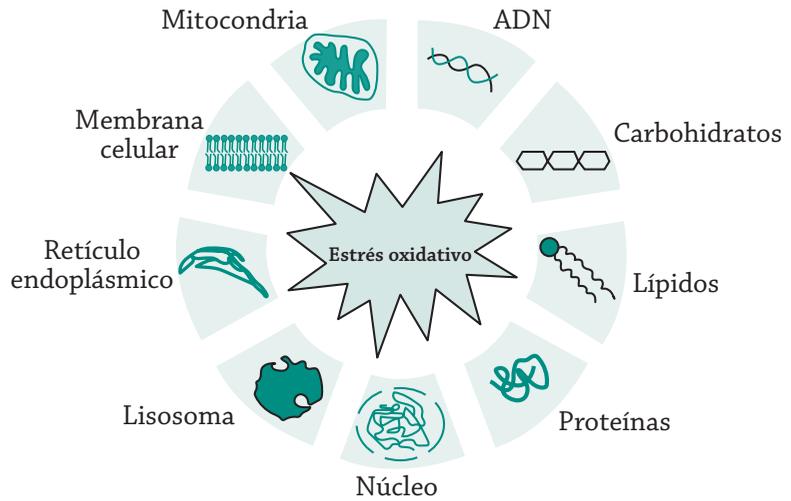


Figura 3-1. El estrés oxidativo daña prácticamente todo tipo de biomoléculas y, en consecuencia, las distintas estructuras celulares, lo que deviene en envejecimiento y, en última instancia, en muerte celular.

DEFENSA ANTIOXIDANTE

Las células poseen un intrincado sistema de defensa antioxidante que comprende enzimas endógenas (*id est*, superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutaredoxina, tiorredoxina, peroxirredoxina) y antioxidantes no enzimáticos (p. ej., vitamina C, vitamina E, cisteína, glutatión, polifenoles). Estos mecanismos de defensa trabajan juntos para neutralizar las EROs y prevenir el daño oxidativo (Jena, 2023). Sin embargo, la eficacia de estos sistemas disminuye con el envejecimiento, lo que hace que las células sean más vulnerables al estrés oxidativo y las subsiguientes alteraciones que ocurren en las membranas. Es necesario mencionar el papel de los elementos selenio, cobre, cinc y manganeso, ya que son indispensables como cofactores para la actividad catalítica de los sistemas enzimáticos antioxidantes. Este tópico se trata con más detalle en el Capítulo 7.

ESTRÉS OXIDATIVO CELULAR. BIOMOLÉCULAS, MEMBRANAS, ORGANELOS Y ENVEJECIMIENTO

Lípidos, daño oxidativo y envejecimiento

El envejecimiento, el estrés oxidativo y la oxidación de lípidos son procesos íntimamente vinculados que contribuyen a la disfunción celular y la patogenia de las enfermedades relacionadas con la edad. El proceso de oxidación de lípidos implica una reacción en cadena iniciada por el ataque de EROs sobre ácidos grasos insaturados, lo que lleva a la formación de radicales peroxilo lipídicos (Endale, 2023). Las reacciones posteriores dan como resultado la propagación y amplificación de la oxidación de lípidos, generando varios productos de peroxidación. Además, la oxidación de lípidos puede desencadenarse por otros mecanismos no enzimáticos, tales como reacciones catalizadas por iones metálicos, así como a través de procesos enzimáticos mediados por lipoxigenasas o enzimas citocromo P450. Estos mecanismos contribuyen a la amplificación del daño oxidativo y la progresión de patologías relacionadas con la edad.

Proteínas, daño oxidativo y envejecimiento

Las proteínas son macromoléculas esenciales involucradas en prácticamente todos los procesos celulares, incluidas las reacciones enzimáticas, la transducción de señales y el soporte estructural. Con todo, durante el envejecimiento, las proteínas están sujetas a una multitud de modificaciones, tales como oxidación, glicación y fragmentación. El estrés oxidativo puede inducir modificaciones de proteínas dentro de la membrana celular. Las especies reactivas de oxígeno pueden oxidar el grupo radical de algunos aminoácidos, interrumpir las interacciones proteína-proteína y modificar las enzimas y los receptores asociados a la membrana (Ortuño-Sahagún, 2014). Estas alteraciones pueden comprometer la integridad de la membrana, interrumpir las vías de señalización celular y afectar las funciones dependientes de la membrana, incluida la absorción de nutrientes, el transporte de iones y la adhesión celular; asimismo, pueden afectar el plegamiento, la estabilidad y el recambio de proteínas, lo que conduce a la acumulación de proteínas dañadas y mal plegadas. Además, los cambios relacionados con la edad, tanto en la síntesis de proteínas como en las vías de su degradación y sus modificaciones postraduccionales pueden exacerbar aún más las alteraciones de las proteínas durante el envejecimiento.

La acumulación de proteínas dañadas o mal plegadas tiene consecuencias deletéreas para la homeostasis celular. Las proteínas agregadas pueden formar inclusiones intracelulares como las placas amiloides y cuerpos de Lewy, que son características distintivas de los trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad, como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson (Abramov, 2020). Además, la pérdida de regulación de los mecanismos de control de calidad de proteínas deteriorados, incluidas las chaperonas y el sistema ubiquitina-proteosoma, contribuyen a la agregación de proteínas y la disfunción celular. El desequilibrio resultante en la proteostasis puede conducir a una señalización celular alterada, un metabolismo energético interrumpido y mecanismos

de defensa celular deteriorados, todos los cuales están asociados con el proceso de envejecimiento.

De esta manera, el daño a las proteínas inducido por el estrés oxidativo contribuye a la acumulación de proteínas dañadas o mal plegadas, alterando la homeostasis celular y provocando patologías relacionadas con la edad (Ortuño-Sahagún, 2014). Las intervenciones dirigidas a la homeostasis de las proteínas, tales como los antioxidantes exógenos, la activación de vías antioxidantes endógenas, la modulación de la autofagia, la actividad proteasómica o la promoción del replegamiento de proteínas tienen potencial para mantener la salud celular y promover un envejecimiento saludable.

Carbohidratos, daño oxidativo y envejecimiento

Los carbohidratos son biomoléculas esenciales involucradas en el metabolismo energético y la señalización celular. Las modificaciones de los carbohidratos inducidas por el estrés oxidativo implican principalmente la oxidación de grupos funcionales, como los grupos hidroxilo y los enlaces glucosídicos. Estas modificaciones pueden dar lugar a cambios en la estructura de los carbohidratos, alterando sus funciones biológicas e interacciones con otras biomoléculas.

Una modificación significativa de los carbohidratos asociada con el envejecimiento es la glicación, la cual consiste en una reacción no enzimática entre azúcares reductores y grupos amino de proteínas, lípidos o ácidos nucleicos. Este proceso da como resultado la formación de productos de glicación temprana, los cuales pueden ser reversibles, y productos finales de glicación avanzada, los cuales son irreversibles. Este tipo de productos se acumulan durante el envejecimiento y están relacionados con la fisiopatología del envejecimiento y las enfermedades asociadas al mismo, tales como la diabetes tipo 2, los trastornos neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares (Yamagishi, 2012).

La modificación de carbohidratos inducida por el estrés oxidativo puede tener diversas consecuencias funcionales, entre ellas se encuentran variaciones en el plegamiento de proteínas, en la actividad enzimática y en las interacciones receptor-ligando, alterando así la homeostasis celular. Además, los carbohidratos modificados pueden desencadenar respuestas inflamatorias y generar estrés oxidativo a través de la activación de receptores específicos, como los receptores para productos de glicación.

De esta manera, las estrategias terapéuticas dirigidas a enzimas específicas involucradas en modificaciones de carbohidratos o receptores asociados con productos de glicación podrían proporcionar beneficios terapéuticos en el manejo de enfermedades relacionadas con la edad.

ADN, daño oxidativo y envejecimiento

El daño del ADN inducido por el estrés oxidativo abarca una variedad de lesiones que incluyen roturas de una sola hebra, roturas de doble hebra, bases oxidadas y entrecruzamientos de proteínas de ADN. Las EROs pueden dañar directamente el ADN al reaccionar con bases de nucleótidos, lo que lleva a la formación de lesiones mutagénicas en el ADN. Además, las EROs pueden inducir daños en el ADN indirectamente al afectar la actividad de las enzimas reparadoras del ADN o

al promover la inflamación crónica, lo que exacerba el proceso de envejecimiento. Este tema se trata con más amplitud en este capítulo, en la sección correspondiente a alteraciones nucleares.

Membrana celular, daño oxidativo y envejecimiento

La membrana celular está compuesta por una bicapa de fosfolípidos incrustada con proteínas y actúa como una barrera que separa el medio intracelular del medio extracelular. Los componentes lipídicos de la membrana son particularmente susceptibles al daño oxidativo debido a su alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados (Itri, 2014). La modificación oxidativa de los lípidos genera una gran variedad de especies de lípidos reactivos, como peróxidos de lípidos, hidroperóxidos y aldehídos, que pueden alterar la integridad de la membrana y, en consecuencia, modificar la señalización celular e inducir inflamación. La acumulación de lípidos oxidados en los tejidos durante el envejecimiento contribuye a la disfunción celular, la lesión tisular y la patogénia de los trastornos relacionados con la edad, incluidas las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer.

Los productos de oxidación de lípidos pueden ejercer efectos perjudiciales sobre la función celular a través de múltiples mecanismos que incluyen daño directo a las membranas celulares, interrupción de la fluidez y permeabilidad de la membrana, alteración de los canales iónicos y receptores, modulación de las vías de señalización intracelular e inducción de respuestas proinflamatorias. Además, los lípidos oxidados pueden iniciar un círculo vicioso al promover una mayor generación de EROS y estrés oxidativo, perpetuando el daño celular y acelerando el proceso de envejecimiento.

De acuerdo con lo anterior, la comprensión de los mecanismos subyacentes y las consecuencias de la oxidación de lípidos en el contexto del envejecimiento abre nuevas vías para las intervenciones terapéuticas destinadas a promover un envejecimiento saludable y prevenir las patologías relacionadas con la edad, por lo que las acciones dirigidas al estrés oxidativo y la oxidación de lípidos han surgido como estrategias potenciales para combatir las enfermedades relacionadas con la edad. Los compuestos antioxidantes, tanto endógenos (p. ej., glutatión, superóxido dismutasa) como exógenos (p. ej., vitaminas C y E, polifenoles), pueden eliminar las EROS y mitigar el daño oxidativo. Nuevos enfoques terapéuticos, incluido el desarrollo de fármacos basados en antioxidantes y la modulación de las vías del metabolismo de los lípidos, tienen futuro para controles en el envejecimiento y los trastornos relacionados con la edad.

Mitocondrias, daño oxidativo y envejecimiento

Las mitocondrias son orgánulos esenciales responsables de la producción de energía celular a través de la fosforilación oxidativa. Más allá de la producción de energía, las mitocondrias también regulan el metabolismo celular, la homeostasis del calcio y la apoptosis. Durante el envejecimiento, las mitocondrias sufren alteraciones estructurales y funcionales, incluida la disminución de la masa mitocondrial, la alteración de la fosforilación oxidativa y el aumento de la producción de EROS (Cui, 2012). Estas alteraciones

contribuyen a una disminución de la bioenergética mitocondrial, descenso de la producción de ATP y aumento del estrés oxidativo (Balaban, 2005). Además, las mutaciones del ADN mitocondrial se acumulan con la edad, lo que provoca un mayor deterioro de la función mitocondrial y una mayor generación de EROS.

Existe una relación recíproca entre el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial. El estrés oxidativo promueve el daño mitocondrial al oxidar lípidos, proteínas y ADN mitocondrial. Las mitocondrias deterioradas, a su vez, producen más EROS, lo que exacerba el estrés oxidativo. Este bucle de retroalimentación positiva establece un ciclo de autoperpetuación que amplifica el daño celular y acelera el proceso de envejecimiento. Las EROS inducidas por la disfunción mitocondrial también pueden activar vías de señalización sensibles al estado redox celular, modulando aún más las funciones celulares e influyendo en el proceso de envejecimiento.

Otros mecanismos que causan una función mitocondrial defectuosa incluyen acumulación de mutaciones y deleciones en el ADN mitocondrial, la oxidación de proteínas mitocondriales, la desestabilización de la organización de los complejos de la cadena respiratoria, cambios en la composición lipídica de las membranas mitocondriales, alteraciones en la dinámica mitocondrial resultante del desequilibrio de la fisión, eventos de fusión y mitofagia defectuosa, la cual normalmente consiste en una forma de macroautofagia específica dirigida a orgánulos defectuosos para su degradación proteolítica (Li, 2022). Así, la combinación de mayor daño y reducción en el recambio de las mitocondrias debido a una menor biogénesis y una reducción en el aclaramiento de aquellas defectuosas puede contribuir al proceso de envejecimiento.

Retículo endoplásmico, daño oxidativo y envejecimiento

El retículo endoplásmico es responsable de la síntesis, el plegamiento y la maduración de las proteínas. Por lo anterior, la interrupción de la homeostasis de las proteínas puede provocar estrés del retículo, una condición en la que las proteínas desplegadas o mal plegadas se acumulan en la luz de éste. Los factores asociados con el envejecimiento, como el estrés oxidativo, la desregulación del calcio y las alteraciones en las proteínas chaperonas del retículo, contribuyen a la inducción de este tipo de estrés celular. El estrés prolongado del retículo endoplásmico activa en el mismo una reacción de adaptación para restaurar la homeostasis celular, la cual se conoce como respuesta a proteínas mal plegadas; pero el estrés crónico, o no resuelto, puede provocar disfunción celular y apoptosis. Asimismo, el estrés prolongado del retículo endoplásmico reduce la capacidad antioxidante, exacerbando aún más el estrés oxidativo y promoviendo el envejecimiento celular (Chong, 2017).

Por otra parte, el retículo endoplásmico (retículo sarcoplásmico en el caso de células musculares) actúa como un reservorio de calcio, manteniendo los niveles iónicos adecuados de este catión (Ca^{2+}), fundamentales para la señalización celular, el plegamiento correcto de proteínas y la contracción muscular. Conforme aumenta la edad, disminuye la regulación de la homeostasis del calcio por parte del retículo endoplásmico, lo que conduce a un aumento de los niveles de Ca^{2+} citosólico y al estrés del retículo. Esta interrupción afecta varias vías de señalización, incluida la función mitocondrial y

las respuestas inmunitarias, lo que, en última instancia, contribuye a la disfunción celular.

También, el retículo endoplásmico juega un papel vital en la síntesis, el almacenamiento y el metabolismo de los lípidos. El envejecimiento altera la composición de los lípidos, lo que provoca cambios en la fluidez de la membrana y la formación de gotas lipídicas. El metabolismo disfuncional de los lípidos del retículo afecta la señalización celular, la dinámica de los orgánulos y las enfermedades relacionadas con los lípidos asociadas con el envejecimiento. De esta manera, la modulación del estrés del retículo endoplásmico y la homeostasis del calcio a través de intervenciones farmacológicas o modificaciones en el estilo de vida podría mejorar las patologías asociadas con el envejecimiento.

Núcleo celular, daño oxidativo y envejecimiento

El núcleo celular es un orgánulo fundamental responsable de almacenar y regular la información genética. Durante el envejecimiento, la disfunción de la envoltura nuclear inducida por el estrés oxidativo desempeña un papel fundamental en la manifestación de los fenotipos de envejecimiento y el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad. Las alteraciones del núcleo ocurren en varios niveles, incluidos cambios en la morfología nuclear, la organización de la cromatina y la integridad de la envoltura nuclear. Estas alteraciones pueden afectar la estabilidad del genoma, la expresión génica y la función celular, lo que en última instancia contribuye a las patologías relacionadas con la edad (Kristiani, 2023).

Múltiples mecanismos contribuyen al daño del ADN inducido por el estrés oxidativo. Primero, las EROs pueden generarse endógenamente como subproductos de la respiración mitocondrial normal o mediante procesos celulares como la inflamación y la fagocitosis. En segundo lugar, las fuentes exógenas, incluidos los contaminantes ambientales, la radiación ionizante y ciertos medicamentos, pueden aumentar la producción de EROs. En tercer lugar, las EROs pueden perturbar el delicado equilibrio entre el daño del ADN y las vías de reparación, lo que lleva a la acumulación de lesiones en el ADN. El daño acumulado en el ADN compromete la estabilidad genómica, lo que da como resultado un aumento de la mutagénesis y la inestabilidad genómica. Esta inestabilidad contribuye al proceso de envejecimiento y está fuertemente asociada con enfermedades relacionadas con la edad, como el cáncer, los trastornos neurodegenerativos, las enfermedades cardiovasculares y la disfunción metabólica. Además, la acumulación de daño en el ADN puede afectar las funciones celulares, alterar los patrones de expresión génica y desencadenar la senescencia celular, lo que exacerba aún más el fenotipo de envejecimiento (Zhao, 2023).

Para contrarrestar los efectos nocivos del daño en el ADN, las células han desarrollado complejos mecanismos de reparación del ADN; éstos incluyen la reparación por escisión de bases, la reparación por escisión de nucleótidos, la reparación por desajustes, la recombinación homóloga y la unión de extremos no homólogos. Sin embargo, con el avance de la edad, la eficiencia y la fidelidad de estas vías de reparación disminuyen, lo que lleva a la acumulación de lesiones de ADN no reparadas o mal reparadas y a una mayor exacerbación del proceso de envejecimiento (Zhao, 2023). Las

estrategias dirigidas a la mejora de los sistemas de defensa antioxidantes endógenos, la suplementación con antioxidantes exógenos, la modulación de las vías de reparación del ADN y el desarrollo de nuevos agentes estabilizadores del genoma son prometedores para mejorar los efectos del envejecimiento y reducir el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad.

Otras alteraciones destacadas a nivel nuclear durante el envejecimiento son el acortamiento de los telómeros y modificaciones epigenéticas en la cromatina. Los telómeros, cubiertas protectoras en los extremos de los cromosomas, sufren un acortamiento progresivo con cada división celular; el estrés oxidativo acelera este acortamiento, lo que lleva a la senescencia celular y compromete la integridad del genoma (Barnes, 2019). Por otra parte, el estrés oxidativo puede inducir alteraciones epigenéticas, como la metilación del ADN, modificaciones de histonas y pérdida de la regulación de ARN no codificante (micro ARN, lncARN, etc.) (Guillaumet-Adkins, 2017). Estos cambios pueden alterar los patrones de expresión génica normales, lo que lleva a una disfunción celular y fenotipos de envejecimiento.

En resumen, la disfunción de la envoltura nuclear por el estrés oxidativo afecta su estructura y función, lo que, a su vez, altera el transporte nuclear, la organización de la cromatina y los procesos de reparación del ADN.

Lisosomas, daño oxidativo y envejecimiento

Los lisosomas son organelos membranosos que sirven como centros de reciclaje de la célula; los mismos contienen enzimas capaces de descomponer los desechos celulares en moléculas más simples, que luego pueden ser reutilizadas por la célula o desecharse. Así, los lisosomas desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis celular, al garantizar la eliminación eficiente del material celular de desecho o defectuoso. Por ello, la función lisosomal es crítica para contrarrestar los efectos del estrés oxidativo mediante la eliminación de componentes celulares dañados por oxidación. En el envejecimiento y enfermedades asociadas existe disfunción lisosomal.

Los sistemas de procesamiento y adaptación lisosomal constan de varios componentes divididos en cinco categorías principales: 1) mantenimiento lisosomal basal (pH ácido, nivel de enzimas lisosomales); 2) captura e internalización de sustratos (macroautofagia, endocitosis, microautofagia); 3) transporte y osmorregulación de moléculas pequeñas (agua, iones, productos para reciclaje); 4) dinámica membranal lisosomal (exocitosis, motilidad), y 5) control de calidad lisosomal (lisofagia, biogénesis). Estos componentes que trabajan en forma coordinada son críticos para el correcto funcionamiento de los lisosomas (Tan, 2023).

A medida que los organismos envejecen, hay una disminución de la actividad lisosomal, lo que lleva a la acumulación de componentes celulares dañados, comprometiendo la capacidad de la célula para degradar y reciclar eficientemente los desechos celulares. La disfunción lisosomal se encuentra comúnmente en condiciones patológicas y está recibiendo cada vez más atención en la biología del envejecimiento y en la patogénesis de enfermedades relacionadas con la edad.

La relación entre la senescencia y lisosomas se puede resumir en los cuatro aspectos siguientes: las células senescentes exhiben disfunción lisosomal; el estrés celular, incluido el causado por estrés oxidativo, regula al alza la función lisosomal; la sobrecarga lisosomal desencadena senescencia o muerte celular; y un aumento en la capacidad funcional de los lisosomas contribuye a suprimir la senescencia y la muerte celular (Tan, 2023).

Por lo anterior, actualmente recibe mucha atención la disfunción lisosomal, ya que representa un punto potencial de intervención en el envejecimiento y las enfermedades asociadas al mismo.

ENVEJECIMIENTO Y MUERTE CELULAR

Envejecimiento y apoptosis

La apoptosis es una forma estrechamente regulada de muerte celular, programada esencialmente para el desarrollo normal, la homeostasis de los tejidos y la eliminación de las células dañadas. Sin embargo, la apoptosis mal regulada puede contribuir al envejecimiento y a las enfermedades asociadas con la edad. Los cambios relacionados con la edad en las vías de señalización de la apoptosis pueden conducir a una mayor susceptibilidad celular de que ocurra la apoptosis o a una disminución de la eliminación de las células apoptóticas, lo que da como resultado una disfunción tisular. La apoptosis excesiva en los tejidos envejecidos puede conducir a la atrofia de los órganos y al deterioro funcional. Por el contrario, una apoptosis insuficiente puede contribuir a la acumulación de células senescentes, mismas que secretan factores proinflamatorios y alteran la homeostasis tisular.

El estrés oxidativo y la apoptosis son procesos interconectados que se influyen mutuamente durante el envejecimiento; las EROs generadas durante el estrés oxidativo pueden activar vías apoptóticas, lo que lleva a la muerte celular (Kannan, 2000). Por otro lado, la apoptosis de las células dañadas o senescentes es crucial para mantener la homeostasis tisular y prevenir la propagación del daño oxidativo. No obstante, la apoptosis excesiva o mal regulada puede exacerbar el estrés oxidativo, lo que contribuye a la degeneración y el envejecimiento de los tejidos. Asimismo, las EROs pueden modular las vías de señalización apoptótica a través de modificaciones directas de proteínas, regulación transcripcional y modulación de la función mitocondrial (Marchi, 2023).

Las estrategias para mejorar las defensas antioxidantes endógenas, modular la señalización apoptótica o eliminar las células senescentes han mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos.

Envejecimiento y necrosis

La necrosis celular es una forma de muerte celular caracterizada por la ruptura incontrolada de la membrana plasmática y la liberación de contenidos intracelulares, cuyo resultado es una respuesta inflamatoria. Está bien establecido que el estrés oxidativo puede inducir necrosis celular, al dañar directamente las estructuras celulares o al activar vías de señalización específicas (Choi, 2009). La peroxidación de lípidos mediada por EROs puede alterar la integridad

de la membrana, lo que desencadena la muerte celular necrótica; además, las EROS pueden modular diversas vías de señalización intracelular implicadas en la muerte celular (Hancock, 2001), tales como las vías de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y del factor nuclear kappa B (NF-κB). Se han explorado varios enfoques terapéuticos destinados a atenuar el estrés oxidativo y prevenir la necrosis celular; éstos incluyen el uso de antioxidantes exógenos, como el resveratrol y la coenzima Q10, que han mostrado efectos prometedores en estudios preclínicos. Además, dirigirse a vías moleculares específicas involucradas en el estrés oxidativo, como Nrf2-Keap1 y sirtuinas, tiene potencial para intervenciones farmacológicas.

CONCLUSIONES

El envejecimiento es un proceso complejo influido por multitud de factores. El estrés oxidativo es un evento clave en el proceso de envejecimiento por afectar a moléculas, estructuras y procesos celulares a través de diversos mecanismos y con muy diversas consecuencias. Comprender mejor las vías celulares y moleculares que subyacen al estrés oxidativo en el envejecimiento es crucial para desarrollar intervenciones que promuevan un envejecimiento saludable y mitiguen las enfermedades relacionadas con la edad. Los esfuerzos de investigación futuros deben centrarse en identificar objetivos específicos y estrategias terapéuticas para combatir el estrés oxidativo relacionado con la edad, buscando, en última instancia, mejorar la salud humana y la calidad de vida en las poblaciones de mayor edad.

BIBLIOGRAFÍA

- Abramov AY, Potapova EV, Dremin VV, Dunaev AV: Interaction of oxidative stress and misfolded proteins in the mechanism of neurodegeneration. *Life (Basel)*, 10(7): 101, 2020.
- Balaban RS, Nemoto S, Finkel T: Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 120(4): 483-95, 2005.
- Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL: The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev*, 177: 37-45, 2019.
- Blanco S, Hernández R, Franchelli G, Ramos-Álvarez MM, Peinado MÁ: Melatonin influences NO/NOS pathway and reduces oxidative and nitrosative stress in a model of hypoxic-ischemic brain damage. *Nitric Oxide*, 62: 32-43, 2017.
- Choi K, Kim J, Kim GW, Choi C: Oxidative stress-induced necrotic cell death via mitochondria-dependent burst of reactive oxygen species. *Curr Neurovasc Res*, 6(4): 213-22, 2009.
- Chong WC, Shastri MD, Eri R: Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress: A vicious nexus implicated in bowel disease pathophysiology. *Int J Mol Sci*, 18(4): 771, 2017.
- Cui H, Kong Y, Zhang H: Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct*, 2012: 646354, 2012.

- Endale HT, Tesfaye W, Mengstie TA: ROS induced lipid peroxidation and their role in ferroptosis. *Front Cell Dev Biol*, 11: 1226044, 2023.
- Guillaumet-Adkins A, Yañez Y, Peris-Diaz MD, Calabria I, Palanca-Ballester C, Sandoval J: Epigenetics and oxidative stress in aging. *Oxid Med Cell Longev*, 2017: 9175806, 2017.
- Hancock JT, Desikan R, Neill SJ: Role of reactive oxygen species in cell signalling pathways. *Biochem Soc Trans*, 29(Pt 2): 345-50, 2001.
- Itri R, Junqueira HC, Mertins O, Baptista MS: Membrane changes under oxidative stress: The impact of oxidized lipids. *Biophys Rev*, 6(1): 47-61, 2014.
- Jena AB, Samal RR, Bhol NK, Duttaroy AK: Cellular Red-Ox system in health and disease: The latest update. *Biomed Pharmacother*, 162: 114606, 2023.
- Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M: Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*, 97(10): 2499-2574, 2023.
- Kannan K, Jain SK: Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiology*, 7(3): 153-163, 2000.
- Kristiani L, Kim Y: The interplay between oxidative stress and the nuclear lamina contributes to laminopathies and age-related diseases. *Cells*, 12(9): 1234, 2023.
- Li A, Gao M, Liu B, Qin Y, Chen L, Liu H, Wu H, Gong G: Mitochondrial autophagy: Molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Cell Death Dis*, 13(5): 444, 2022.
- Liu M, Sun X, Chen B, Dai R, Xi Z, Xu H: Insights into manganese superoxide dismutase and human diseases. *Int J Mol Sci*, 23(24): 15893, 2022.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G: The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6): 1194-217, 2013.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G: Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186(2): 243-278, 2023.
- Marchi S, Guilbaud E, Tait SWG, Yamazaki T, Galluzzi L: Mitochondrial control of inflammation. *Nat Rev Immunol*, 23(3): 159-173, 2023.
- Ortuño-Sahagún D, Pallàs M, Rojas-Mayorquín AE: Oxidative stress in aging: Advances in proteomic approaches. *Oxid Med Cell Longev*, 2014: 573208, 2014.
- Tan JX, Finkel T: Lysosomes in senescence and aging: *EMBO Rep*, 24(11): e57265, 2023.
- Yamagishi S, Maeda S, Matsui T, Ueda S, Fukami K, Okuda S: Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. *Biochim Biophys Acta*, 1820(5): 663-71, 2012.
- Zhao Y, Simon M, Seluanov A, Gorbunova V: DNA damage and repair in age-related inflammation. *Nat Rev Immunol*, 23(2): 75-89, 2023.