

Mecanismos de envejecimiento celular

J. M. López Novoa y D. Rodríguez-Puyol*

Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. Departamento de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. y *Sección de Nefrología. Hospital Universitario de Alcalá de Henares y Departamento de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares.

INTRODUCCION

El primer problema que se plantea a la hora de describir cualquier proceso relacionado con el envejecimiento parte de la extrema dificultad que existe para poder separar nítidamente el envejecimiento como un proceso biológico, del mismo tipo que el desarrollo y la maduración, de los procesos patológicos asociados a la edad. De hecho, para algunos investigadores, envejecimiento y patología asociada a la edad son dos hechos imposibles de separar. La misma definición de envejecimiento es difícil, y probablemente cada experto en el tema tenga la suya. Nosotros aceptamos la definición de Pal Yu: el envejecimiento es una disminución, dependiente del tiempo, de ciertas capacidades funcionales del individuo, que le dificultan o le impiden superar retos de origen interno o externo¹. De acuerdo con esta definición, el envejecimiento es la consecuencia de dos procesos asociados pero no idénticos: la pérdida de funcionalidad y la pérdida de adaptabilidad o resistencia frente al estrés. Por lo tanto, creemos que casi todos estamos de acuerdo en que el concepto de envejecimiento biológico puede definirse, de forma simplificada, como la incapacidad progresiva del organismo, en función de la edad, para mantener la homeostasis.

Hay dos grandes grupos de teorías que tratan de explicar desde un punto de vista causal los fenómenos que conducen al envejecimiento. La primera es la *teoría exógena, o ambiental*, que propone que múltiples factores presentes en el ambiente o en la dieta o derivadas del propio metabolismo, ejercen sobre el organismo acciones lesivas puntuales y/o acumulativas que no pueden ser adecuadamente corregidas por los procesos reparativos presentes en el organismo, o que inducen procesos que, en su origen, pueden ser reparativos, pero que por su

hiperfunción o por falta de control regulatorio producen lesiones en el organismo. La segunda es la *teoría genética*, que propone que el envejecimiento se debe a la existencia de un determinado genotipo que determina la aparición de cambios fenotípicos asociados a la edad, o dicho de otra manera más simple, que la velocidad del envejecimiento está genéticamente programada. Al menos estéticamente, resulta sumamente atractiva la teoría de que los genes, que regulan la génesis, el desarrollo y la maduración de los seres vivos, regulen también el capítulo final de su ciclo vital. Estas dos teorías no son mutuamente excluyentes, y se podría plantear una *teoría mixta* según la cual un daño exógeno puntual o repetido puede, en conjunción con el tiempo, modificar la expresión de genes relacionados con los procesos de envejecimiento. Simplificando, la teoría mixta vendría a decir que cada organismo tiene una cierta predisposición genética para envejecer, que vendría modulada por la acción de agentes exógenos o del propio metabolismo.

ENVEJECIMIENTO CELULAR

En 1961 Hayflick y Moorhead² describieron que los fibroblastos humanos normales tenían una capacidad limitada de replicación cuando se cultivaban *in vitro*. Los autores interpretaron esto como un fenómeno de *envejecimiento celular* y desde entonces ha sido uno de los modelos más utilizados en gerontología experimental. La base teórica de su utilización radica en la hipótesis que supone que el envejecimiento de un organismo cualquiera puede ser considerado como la suma del envejecimiento de sus células individuales. Esta afirmación reduccionista tiene algunos apoyos experimentales (y también muchas ventajas prácticas para el investigador), pero no poca inconsistencia teórica, y ha sido ampliamente criticada por muchos estudiosos del tema. Comenzaremos por detallar los apoyos teóricos y experimentales:

En el ser humano la disfunción de muchos órganos (cerebro, grasa subcutánea) está estrechamente relacionada con la reducción del número de células.

Correspondencia: J. M. López Novoa.
Departamento de Fisiología y Farmacología.
Edificio Departamental
Avda. Campo Charro, s/n.
37007 Salamanca

Además se ha demostrado en diversas especies que la capacidad de replicación de las células es bastante proporcional a la expectativa de vida de estas especies, lo que sugiere una relación estrecha entre el envejecimiento celular y el del animal entero. Además se ha demostrado que el gen WRN, un gen implicado en el desarrollo de una enfermedad, el síndrome de Werner, caracterizada por la aparición de un envejecimiento precoz, es homólogo con una familia de genes que codifican las enzimas DNA helicasas en *Escherichia coli*, lo cual sugiere que el envejecimiento es un proceso celular autónomo, conservado desde estadios muy tempranos de la evolución de los seres vivos. Aún más, los fibroblastos de estos pacientes y de pacientes con progerias, otra enfermedad genética con aparición temprana de síntomas de vejez y acortamiento de la expectativa de vida, tienen una gran reducción de su capacidad proliferativa *in vitro*^{3,4}. Por otro lado, los fibroblastos viejos también presentan gran cantidad de cambios bioquímicos y morfológicos que recuerdan a los cambios inducidos por el envejecimiento *in vivo*: aumento del número y el tamaño de los lisosomas^{5,6}, anormalidades cromosómicas⁷, reducción en la capacidad de transcripción, traducción y degradación proteica^{5,8,9}, reducción de la sensibilidad a hormonas y factores de crecimiento¹⁰⁻¹² dependientes tanto del receptor⁶ como de mecanismos postreceptor¹³. Otra característica común a los fibroblastos viejos y los organismos viejos es la acumulación de proteínas alteradas estructuralmente¹⁴⁻¹⁶. Estas alteraciones no tienen solo consecuencias estructurales, sino que pueden estar implicadas en las alteraciones funcionales observadas a todos los niveles. Con respecto al riñón, todos los que trabajamos con células mesangiales en cultivo sabemos que la capacidad replicativa de éstas es mucho mayor cuando se extraen de glomerulos de animales muy jóvenes que cuando se extraen de glomérulos de animales adultos. Este fenómeno puede observarse tanto en presencia de suero bovino fetal como en respuesta a factores de crecimiento concretos.

Entre las ventajas técnicas que supone aceptar el envejecimiento celular como modelo de experimentación gerontológica, está el que el análisis del fenómeno puede hacerse en condiciones muy controladas, imposibles de mantener en el animal entero, sobre todo en vertebrados superiores. Además, los modelos utilizados en el estudio del control genético del desarrollo, la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), y el gusano nematodo *Caenorhabditis elegans*, que son modelos extraordinariamente bien definidos, y cuyos resultados se han aplicado con gran éxito al conocimiento del desarrollo de los mamíferos superiores, incluido el hombre, po-

drían aplicarse también para explicar los mecanismos de envejecimiento en humanos.

Sin embargo, la generalización de las conclusiones obtenidas del estudio del envejecimiento celular *in vitro* a los mecanismos de envejecimiento del animal entero han sido también muy discutidas, y tienen probablemente muchos puntos débiles en su sustento teórico. El primero es que, aun aceptando que una célula en cultivo envejezca, puede ser que el proceso *in vitro* no tenga ninguna relación con el proceso *in vivo*. Por ejemplo. La disminución de capacidad proliferativa *in vitro* puede ser más una consecuencia de la diferenciación que del envejecimiento¹⁷⁻¹⁹. En segundo lugar, hay pocas evidencias de que el fenómeno primordial que ocurre en el envejecimiento *in vitro*, la pérdida de capacidad de replicación, juegue un papel importante en el envejecimiento de los organismos. Además no se ha encontrado ninguna relación entre la pérdida de capacidad proliferativa de otros tipos celulares *in vivo* con el envejecimiento del organismo^{17,19}. En tercer lugar, los mamíferos superiores deben ser contemplados más que como un conjunto de células, como un conjunto de interacciones complejas entre los distintos tipos celulares que integran cada órgano, y de interacciones de los distintos órganos entre sí, y los procesos de envejecimiento deben ser contemplados más como una alteración de estas relaciones que como un fenómeno celular intrínseco. Estas conclusiones pueden derivarse de los estudios en los que se extraen células de órganos de animales viejos que muestran defectos funcionales evidentes a causa del envejecimiento, y cuando se ponen en cultivo, el funcionamiento de las células *in vitro* no es diferente del de las células normales. De hecho hay algunos autores²⁰ que sostienen que los estudios de envejecimiento *in vitro* o envejecimiento celular no tienen ningún valor para el estudio de los procesos de envejecimiento, con alguna excepción como podría ser el efecto de la edad sobre el sistema inmune²¹.

Teniendo en cuenta estos posibles defectos de validez del modelo, y tratando de ser cautos a la hora de generalizar los estudios celulares *in vitro* a los procesos del organismo íntegro, vamos a evaluar en esta revisión los datos más importantes con respecto a los fenómenos de envejecimiento celular, en función de las teorías generales arriba expuestas. También hay que hacer notar que los datos disponibles sobre el envejecimiento celular en el riñón son mínimos y, en algunos casos, de dudosa interpretación, por lo que la mayor parte de lo expuesto se refiere a células no renales, y su generalización al riñón necesitaría apoyos experimentales para poder ser aceptada. Sin embargo, no hay que olvidar que la mayor parte de los estudios de envejecimiento celular se

han realizado sobre fibroblastos, y estas células juegan un papel fundamental en los procesos de fibrosis renal característicos del riñón del viejo.

Teoría exógena o ambiental

Factores relacionados con la alimentación

La influencia exógena más básica que reciben los organismos vivos está relacionada con un proceso fundamental de la propia vida, la obtención de nutrientes y oxígeno del medio externo, y las reacciones de oxidación necesarias para mantener la función celular y la homeostasis. La evidencia más importante a ese respecto deriva del hecho de que la restricción calórica es capaz de aumentar la duración de la vida y de disminuir los síntomas de envejecimiento tanto en la mosca de la fruta *D. melanogaster* como en el nematodo *C. Elegans*, en roedores como rata y ratón o incluso en primates^{1,22-24}. La restricción calórica no solo aumenta la supervivencia y mantiene la apariencia juvenil, sino que también mantiene aspectos funcionales y estructurales básicos, como una mayor sensibilidad tisular a hormonas, una disminución del «cross-linking» de colágeno y un aumento de la tasa de proteólisis en hígado y músculo^{23,24}. Otro apoyo experimental a esta teoría proviene de la estrecha relación inversa encontrada entre tasa metabólica y la vida media de diversas especies de mamíferos²⁵⁻²⁷, aunque no todos los estudios están de acuerdo con ese hecho^{28,29}. Aunque no todos los hallazgos apoyan una relación entre la tasa metabólica y el envejecimiento, Economos²⁸ sugiere que aun así puede ser un regulador importante del envejecimiento, que en ciertas circunstancias pueda quedar enmascarado por mecanismos de protección. No hay que olvidar el hecho bien conocido de que la restricción proteica enlentece la progresión de la insuficiencia renal en roedores y en humanos.

Radicales libres

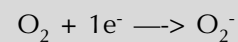
La hipótesis más aceptada que relaciona alimentación y envejecimiento propone que durante los procesos de oxidación y metabolismo se producen sustancias tóxicas que dañarían de forma progresiva la estructura y la función celular. No cabe duda de que el organismo está equipado con mecanismos de defensa contra estas sustancias, pero la síntesis continua de las mismas o, más probablemente, grandes aumentos puntuales de esta síntesis, sobrepasa la ca-

pacidad detoxificadora del organismo, produciendo en las estructuras y funciones celulares los daños puntuales pero acumulativos que son característicos del envejecimiento. Alternativamente, aunque de forma no excluyente, el daño estructural y funcional podría producirse debido a la deficiencia funcional de los mecanismos de detoxificación producido por el aumento de la edad del individuo.

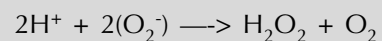
Uno de los mecanismos de daño reside en el uso de oxígeno en los procesos de producción de energía. El proceso de oxidación desde el punto de vista clásico podría resumirse en la siguiente reacción



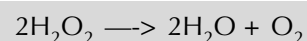
Esta reacción no tendría por qué producir ningún daño a las células del organismo. Sin embargo, muy frecuentemente se producen otras reacciones de oxidación como esta



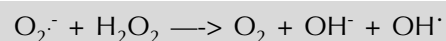
en la que se forma un derivado del oxígeno de gran capacidad reactiva, el radical superóxido. Este radical puede ser eliminado por una familia de enzimas presentes en las células, las superóxido dismutasas, que catalizan la siguiente reacción:



El peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que también puede ser generado por otras reacciones químicas, es también un metabolito altamente reactivo, que es eliminado por reacciones catalizadas por enzimas del tipo de las peroxidasas y las catalasas.



Además, peróxido de hidrógeno y radical superóxido pueden reaccionar entre ellos para producir el radical hidroxilo (OH^\cdot), también altamente reactivo:



En tanto que algunos de estos metabolitos reactivos de oxígeno (MRO) son radicales libres (anión superóxido, radical hidroxilo) este aspecto de las consecuencias de la oxidación puede relacionarse con la teoría del envejecimiento debida a los radicales libres, formulada por Gershamann y cols. en 1954³⁰ y por Harman en 1956³¹. Sin embargo, estos hechos deben considerarse como una consecuencia inevi-

table de los procesos de oxidación necesarios para la obtención de energía en los seres vivos aeróbicos, incluyendo todo el reino animal³². El hecho de que los animales puedan vivir durante mucho tiempo, aun produciendo continuamente grandes cantidades de productos altamente reactivos, se debe a la presencia de mecanismos de defensa contra los daños producidos por ellos, e incluso mecanismos para la reparación de los mismos. Sin embargo, hay bastantes evidencias que sugieren que a pesar de todo ello, quizás debido a aumentos puntuales de la producción de MROs, éstos sobrepasan la capacidad de los sistemas de defensa y producen daños acumulativos en las macromoléculas (ácidos nucleicos, proteínas, lípidos), daños que van adquiriendo mayor trascendencia funcional con el paso del tiempo. La evidencia funcional de que el daño producido por los MROs tiene relación con el envejecimiento viene de los siguientes hechos: a) la acumulación de MROs en organismos de animales envejecientes, b) la acumulación de macromoléculas con alteraciones estructurales inducidas por los MROs, como peróxidos lipídicos³³, y c) el hecho de que cepas de *D. melanogaster* que contienen copias extras del gen de la superóxido dismutasa y catalasa, tienen una mayor vida media que las cepas sin tales mutaciones³⁴, o que el mutante age-1 de *C. elegans*, caracterizado por una mayor expectativa de vida, tiene también un aumento en la expresión de superóxido dismutasa³⁵.

Productos terminales de glicosilación avanzada

La utilización de oxígeno no es el único aspecto del uso de combustibles que puede tener consecuencias lesivas. Algunos combustibles son también moléculas reactivas que pueden producir daño por sí mismas. La más estudiada en este aspecto es la glucosa. La glucosa, al igual que otros azúcares reductores, puede reaccionar, sin necesidad de catalización por enzimas, con el grupo amino de las proteínas, produciéndose una base de Schiff, que se convierte espontáneamente en producto de Amadori³⁶. Sucesivas reacciones de los productos de Amadori y sus derivados con grupos amino de distintas proteínas producen los llamados productos de Maillard³⁶ más conocidos como productos terminales de glicosilación avanzada (PTGAs)³⁷. La estructura química exacta de estos productos es variada y no completamente conocida, pero al modificar la estructura química de las proteínas modifica de forma evidente la estructura terciaria de estas proteínas y su balance de cargas, lo que modifica las actividades funcionales que dependen de ello, incluyendo acti-

vidad enzimática, unión de ligandos, posición en las membranas, así como sus propiedades mecánicas (elasticidad, resistencia a la torsión). Una evidencia del papel de los PTGAs en el envejecimiento lo demuestra el hecho de que en la diabetes, en la cual aumenta la concentración de los PTGAs, los síntomas de envejecimiento (cambios en la elasticidad de las arterias, pulmones y articulaciones, aumento de la anchura de las membranas basales de los capilares, disminución de la solubilidad del colágeno y del cristalino), aparecen más precozmente³⁸. Además, la diabetes mellitus también favorece la aparición de patologías como cataratas, arteriosclerosis, artritis, enfisema y disminución de la función del sistema inmune, asociados normalmente a la edad.

Hay que tener en cuenta que frente a la aparición de proteínas conteniendo PTGAs, hay mecanismos que protegen de los daños producidos por ellos³⁶. Por lo tanto, la acumulación de PTGAs es la consecuencia de un balance entre su formación y su degradación. Por lo tanto, los daños asociados a la edad pueden deberse a un aumento de formación de proteínas conteniendo PTGAs o a una disminución de su tasa de eliminación. Los macrófagos contienen receptores para proteínas conteniendo PTGAs, lo que permite su eliminación, y a su vez, durante este proceso, el macrófago libera citocinas como TNF e interleucina 1, que colaboran en el control del proceso de reparación tisular³⁹. Así, la bien conocida disminución de la función del sistema inmune con la edad podría explicar la aceleración de los daños tisulares inducidos por los PTGAs.

Además de su interacción con las proteínas, los azúcares reductores pueden también formar aductos con el ADN y, como consecuencia, producirse «cross-links» con proteínas. Por lo tanto, la glicosilación puede ser un factor involucrado en los cambios genómicos asociados al envejecimiento.

Acumulación de productos de desecho

Se ha propuesto que la acumulación de macromoléculas dañadas producidas por algunas de las reacciones químicas anteriormente propuestas pudiera ser un factor que contribuye al envejecimiento celular. Por ejemplo, se ha observado que en distintos tipos celulares en cultivo, en los lisosomas secundarios se va acumulando lipofuscina de una forma proporcional al número de divisiones de estas células⁴⁰. La lipofuscina es un producto de la glicosilación no enzimática de proteínas de vida media larga y del DNA. Los radicales glucosídicos se oxidan y forman «cross-links» masivos entre proteínas,

lípidos y ácidos nucleicos. De todas formas, está por definir claramente si la acumulación de lipofuscina juega algún papel en el envejecimiento celular, o simplemente es una consecuencia del mismo, ya que se ha demostrado que diversas vías de proteólisis lisosómica van disminuyendo su actividad con la edad³.

Alteración en la degradación de proteínas

La degradación de proteínas en diferentes órganos y tipos celulares disminuye con la edad^{8,23,41}. También en células en cultivo, el catabolismo proteico se enlentece en los fibroblastos humanos envejecientes^{42,43}. Esto podría explicar ciertas características de las células senescentes, como el aumento de la cantidad de proteínas y la acumulación de proteínas anormales.

Teoría genética

La teoría genética propone que el envejecimiento es debido a factores relacionados con el genoma de la célula. A su vez, esta teoría podría dividirse en dos: a) el envejecimiento podría producirse debido a alteraciones en el DNA o en la transcripción a mRNA, o en la traducción de mRNA a proteínas, debido a agentes externos o a otros procesos relacionados con el envejecimiento celular (teoría mixta) y, b) el envejecimiento es un fenómeno programado en el genoma desde el nacimiento (envejecimiento programado)

Daños genéticos por agentes externos (teoría mixta)

Mutaciones somáticas

Se ha observado que las anomalías cromosómicas aumentan en las células envejecientes^{44,45}. Por otro lado, en las estirpes de ratón de vida corta se acumulan anomalías cromosómicas a mucha mayor velocidad que en las estirpes de vida larga⁴⁶. No está claro si el aumento de mutaciones somáticas en relación con la edad está producida por una acumulación de daños puntuales inducidos por agentes externos (radiaciones, etc.) o endógenos (radicales libres, glicosilación, etc.), o por una disminución asociada a la edad en la capacidad para reparar el DNA⁴⁵. Por ejemplo, se ha descrito que las células envejecientes tienen una disminución en su capacidad de metilación de citosinas⁴⁵.

Teoría de la catástrofe

Hace casi 35 años, Orgel propuso una de las teorías más populares y ampliamente estudiadas para explicar el envejecimiento celular⁴⁷. Esta teoría propone que en la síntesis de proteínas se va produciendo una acumulación exponencial de errores que conduce a una *catástrofe celular*, como consecuencia inevitable de dos fenómenos: a) La transferencia de información del DNA al RNA no ocurre siempre con absoluta fidelidad, y b) Las proteínas están, a su vez, involucradas en este proceso de transferencia de información.

De esta forma, una pequeñísima proporción de síntesis de proteínas aberrantes involucradas en la transcripción y en la traducción (RNA polimerasas, aminoacilRNA sintetasas, proteínas ribosómicas), que lógicamente trabajarían con una fidelidad reducida, induciría de forma progresiva y continua una producción cada vez mayor de proteínas malfuncionantes, que al superar la capacidad celular de reparación y eliminación de proteínas u oligonucleótidos anormales, conducirían a la *catástrofe celular*. Esta teoría predice, por lo tanto, una acumulación de proteínas anormales en las células envejecientes, cosa que es cierta⁵. Sin embargo, se ha observado que la mayor parte de las alteraciones observadas en estas proteínas no se deben a errores en la traducción, sino a modificaciones postranscripcionales, como glicosilación no enzimática, acción de radicales libres y otras ya anteriormente mencionadas. Por otro lado, hay un dato experimental que parece desmentir esta teoría: la fidelidad de la síntesis de proteínas en las células envejecientes es similar a la de las células jóvenes. Hoy en día se piensa que una tasa constante y baja de errores puede mantenerse indefinidamente sin que inevitablemente produzca una catástrofe celular.

Envejecimiento programado

Los defensores de la idea de que la duración de la vida y tasa de disminución de la actividad biológica está activamente programada en el genoma, se basan en ejemplos evidentes de envejecimiento y muerte celular programada como la rápida degradación vital y muerte de los salmones después de la freza, la rápida degeneración de las células musculares durante la metamorfosis de los insectos, y la muerte de células específicas durante el desarrollo de los nematodos, fenómenos todos programados genéticamente⁴⁸. Sin embargo, la importancia real de estos fenómenos en el envejecimiento del organismo y en el envejecimiento celular no

está tan clara. Por ejemplo, ya hemos dicho que los fibroblastos envejecientes pierden su capacidad para dividirse, pero permanecen metabólicamente activos durante meses. Sin embargo, son varias las hipótesis que intentan explicar cómo pueden justificarse los cambios funcionales asociados a la edad en función de un programa genéticamente determinado.

Restricción de Codones

Se ha propuesto que una forma de regular la producción de diferentes proteínas en diferentes estadios del desarrollo es utilizar diferentes codones que codifican el mismo aminoácido en diferentes genes. Por lo tanto, como el número de posible tripletes de bases es finita, al cambiar el uso de los mismos con la edad, acabaría produciéndose una traducción disminuida de ciertos genes esenciales⁴⁴.

Inactivación secuencial de genes reiterativos

Esta teoría sugiere que el envejecimiento celular o su capacidad para proliferar se debe al hecho de la existencia de genes con varias copias en distintas situaciones del genoma. Cuando debido a cualquier causa una copia del gen se daña o se inactiva selectivamente, se pueden activar otras copias, hasta que ocurre la inactivación o el daño de la última copia, lo que produce la senescencia celular debido a la ausencia de una proteína importante⁴⁹. Sin embargo, muchas proteínas importantes están codificadas por un gen único sin otras copias en el genoma, por lo que la generalización de esta teoría es dudosa.

Acortamiento de telómeros

Esta teoría propone que las células no replican completamente sus cromosomas durante cada división celular, de forma que ciertas secuencias que replican tardíamente acabarían perdiéndose después de un cierto número de replications⁵⁰. En fibroblastos humanos se ha comprobado experimentalmente que ciertas secuencias situadas en los telómeros de los extremos de los cromosomas no se replican del mismo modo que el resto del genoma, sino que son añadidos posteriormente por un proceso regulado por un complejo enzimático denominado telomerasa. Harley y cols.⁵¹ demostraron que el tamaño de los telómeros disminuía de 4 Kb a 2 Kb con el envejecimiento de los fi-

broblastos en cultivo. Estos autores especulan que si uno o más telómeros se pierden completamente, podría producirse un bloqueo de la proliferación. La disminución del tamaño de los telómeros también se ha visto en las células de pacientes con progerias⁵¹.

Diferenciación terminal

Esta teoría explica el envejecimiento celular programado por la activación de un cierto número de genes inducida por las sucesivas divisiones celulares. Estos genes podrían codificar unas proteínas que inhiban la entrada en la fase S del ciclo celular. Se ha observado que los fibroblastos envejecientes expresan preferencialmente algunas proteínas como fibronectina o estatina^{52,53}. Mientras que la fibronectina no parece estar implicada en la disminución de la capacidad proliferativa, sí parece estarlo la estatina. En fibroblastos de pacientes con el síndrome de Werner también se ha identificado la sobreexpresión de distintas proteínas que podrían estar asociadas a la disminución de proliferación, como una proteína ligadora del IGF-1, y una inhibidora de la activación del plasminógeno⁴. En células endoteliales envejecientes se ha demostrado la sobreexpresión de interleucina-1 α , que también inhibe la proliferación celular. También se ha demostrado con el envejecimiento celular una disminución de la expresión de ciertos genes cuyas proteínas estimulan la proliferación celular, como los genes *c-fos* y *cdc2*^{13,54}.

CONCLUSION

Aunque la mayor parte de los conocimientos que tenemos sobre el envejecimiento celular no se han obtenido de células renales, y teniendo en cuenta que no todos los procesos que se han estudiado en el envejecimiento *in vitro* tienen que ser aplicables al animal entero, creemos que el mejor conocimiento de los posibles mecanismos complejos por los que las células individuales van modificando su función con la edad puede ayudar a conocer mejor los cambios que ocurren en la función del riñón en el envejecimiento. Desde este punto de vista, muchos de los cambios descritos no deben ser considerados como degenerativos, sino como fenómenos de adaptación a una fase distinta del desarrollo, y por lo tanto, ser tenidos en cuenta más como un éxito evolutivo que como un efecto secundario negativo del hecho de vivir.

BIBLIOGRAFIA

1. Yu BP: Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction. *Free Radical Biol Med* 21: 651-668, 1996.
2. Hayflick and Moorhead PS: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 25: 585-592, 1961.
3. Goldstein S, Harley C: In vitro studies of age-related diseases. *Fed Proc* 38: 1862-1867, 1979.
4. Murano S, Thweatt R, Shmookler-Reis RJ, Jones RA, Moerman EJ, Goldstein S: Diverse gene sequences are overexpressed in Werner syndrome fibroblasts undergoing premature replicative senescence. *Mol Cell Biol* 11: 3905-3914, 1991.
5. Dice JF: Cellular theories of aging as related to the liver. *Hepatology* 508-513, 1985.
6. Dice JF: Altered protein degradation in aging: a possible cause of proliferative arrest. *Exp Gerontol* 24: 451-459, 1989.
7. Crowley K, Curtis HJ: The development of somatic mutations in mice with age. *Proc Natl Acad Sci USA* 49: 626-628, 1963.
8. Lavie L, Reznick A, Gershon D: Decreased protein and puromycinil-peptide degradation in livers of senescent mice. *Biochem J* 202: 47-51, 1982.
9. Nose K, Okamoto H: Transcriptional activity of nuclei from WI-38 cells at various passages. *J Cell Physiol* 102: 51-54, 1980.
10. Carlin C, Phillips P, Knowles B, Cristofalo. Diminished in vitro tyrosine kinase activity of the EGF receptor of senescent human fibroblasts. *Nature* 306: 617-620, 1983.
11. Harley CB, Goldstein S, Posner B: Decreased sensitivity of old and progeric human fibroblasts to a preparation of factors with insulin-like activities. *J Clin Invest* 68: 988-994, 1981.
12. Plisko A, Gilchrest B: Growth factor responsiveness of cultured human fibroblasts. *J Gerontol* 38: 513-518, 1983.
13. Mc Cormik A, Campisi J. Cellular aging and senescence. *Curr Opin Cell Biol* 3: 230-234, 1991
14. Chiou S-H, Chylack L, Tung W, Bunn H. Nonenzymatic glycosylation of bovine lens crystallins: effect of aging. *J Biol Chem* 256: 5176-5180, 1981.
15. Tollefsball T, Gracy R: Premature aging diseases: cellular and molecular changes. *Bioscience* 33: 634-638, 1983.
16. Nagy I, Nagy K: On the role of cross-linking of cellular proteins in ageing. *Mech Ageing Dev* 14: 245-281, 1980.
17. Bayreuther K, Rodeman HP, Hommer R, Dittman K, Albiez M, Francz PI: Human skin fibroblasts in vitro differentiate along a terminal cell lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 5112-5116, 1988.
18. Bell E, Marek LF, Levinstone DS, Merrill C, Sher S, Young JT, Edin M: Loss of division potential in vitro: aging or differentiation? *Science* 202: 11587-1163, 1998.
19. Kohn RR: Evidence against cellular aging theories. In: *Testing the Theories of Aging*, edited by RC Adelman and GS Roth. Boca Raton, FL: CRC 1982, p 221-232.
20. Masoro EJ: Biology of Disease. Biology of aging: Facts, thoughts, and experimental approaches. *Lab Invest* 65: 500-510, 1991.
21. Murasko DM, Gooneardene, IM: T-cell function in aging: Mechanisms of decline. *Annu Rev Gerontol Geriatr* 10: 71-79, 1991.
22. Dice JF: Cellular and molecular mechanisms of aging. *Physiological Rev* 73: 149-159, 1993.
23. Lewis SEM, Goldspink DF, Phillips JG, Merry B, Holehan A: The effect of aging and chronic dietary restriction on whole body growth and protein turnover in the rat. *Exp Gerontol* 20: 253-264, 1985.
24. Masoro EJ, Shimokawa I, WU BP: Retardation of the aging process in rats by food restriction. *Ann Ny Acad Sci* 621: 337-352, 1991.
25. Masoro EJ: Food restriction in rodents: an evaluation on its role in the study of aging. *J Gerontol Biol Sci* 43: B59-B64, 1988.
26. Sacher GA, Duffy PH: Genetic relation of lifespan to metabolic rate for inbred strain and their hybrids. *Fed Proc* 38: 184-186, 1979.
27. Lyman CP, O'Brien RC, Greene GC, Papagrangos ED: Hibernation and longevity in the Turkish hamster *Mesocricetus brandti*. *Science* 212: 668-672, 1981.
28. Economos AC: Beyond the rate of living. *Gerontology* 27: 258-262, 1981.
29. McCarter RJM, Masoro EJ, Yu BP: Does food restriction retard aging by reducing the metabolic rate? *Am J Physiol* 248: E175-E180, 1985.
30. Gershman, R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO: Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common. *Science* 119: 623-626, 1954.
31. Harman D: Aging: A theory based on free radical and radiation biology. *J Gerontol* 11: 298-300, 1956.
32. Masoro EG, McCarter MJ: Aging as a consequence of fuel utilization. *Aging Clin Exp Res* 3:117-128, 1991.
33. Sohal RS, Donato H, Bier ER: Effect of age and metabolic rate on lipid peroxidation in housefly *Musca domestica*. *Mech Age Dev* 16: 159-167, 1993.
34. Orr WC, Sohal RS: Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science* 263:1128-1129, 1994.
35. Johnson TE: Increased lifespan of age-1 mutants of *Caenorhabditis elegans* and lower Gompertz rate of aging. *Science* 249: 908-912, 1990
36. Monnier VM: Nonenzymatic glycosilation, the Maillard reaction and the aging processes. *J Gerontol Biol Sci* B105-B110, 1990.
37. Cerami A: Hypothesis: Glucose as mediator of aging. *J Am Geriatr Soc* 33: 626-632, 1985.
38. Kohn RR, Schneider SL: Glucosylation of human collagen. *Diabetes* 31: (suppl) 47-52, 1981.
39. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A: Macrophage receptor - mediated processes and regulation of advanced glycosilation endproduct (AGE) modified proteins. Role in diabetes and aging. In *The Maillard Reaction in Aging, Diabetes and Nutrition*, edited by J. Baines and VM Monnier, New York, Alan R. Liss, 1989, pp 202.
40. Stadtman E: Protein modification in aging. *J Gerontol* 43:112-120, 1989.
41. Goldspink D, Kelly F: Protein turnover and growth in the whole body , liver and kidney of the rat from foetus to senility. *Biochem J* 217: 507-516, 1984.
42. Dice JF: Pathways of intracellular proteolysis. *Semin Cell Biol* 1: 411-413, 1990.
43. Ohada A, Dice JF: Altered degradation of intracellular protein in aging human fibroblasts. *Mech Ageing Dev* 26: 341-356, 1984.
44. Hayflick L: Current theories of biological aging. *Federation Proc* 34:9-13, 1975.
45. Rattan SIS. DNA damage and repair during cellular aging. *Int Rev Cytol* 116: 47- 88, 1989.
46. Crowley K, Curtis HJ: The development of somatic mutations in mice with age. *Proc Natl Acad Sci USA*. 49: 626-628, 1963.
47. Orgel L: The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 49: 517-521, 1963.
48. Raff MC: Social controls on cell survival and cell death. *Nature* 356: 397-399, 1992.
49. Medvedev Z: The role of infidelity of transfer of information for the accumulation of age changes in differentiated cells. *Mech Ageing Dev* 14:1-145, 1980.

50. Olovnikov AM: A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margins in enzymic syntehsis of polynucleotides and biological significance of the problem. *J Theor Biol* 41: 181-190, 1973.
51. Harley CD, Butcher AB, Greider CW: Telomers shorten during ageing in human fibroblasts. *Nature* 345: 458-460, 1990.
52. Martin M, El Nabout R, Lafuma C, Crechet F, Remy J: Fibronectin and collagen gene expression during in vitro ageing of pig skin fibroblasts. *Exp Cell Res* 191: 8-13, 1990.
53. Wang E: Rapid disappearance of statin, a nonproliferating and senescent cell-specific protein, upon reentering the process of cell cycling. *J Cell Biol* 101: 1695-1702, 1985.
54. Stein GH, Drullinger LF, Robetorye RS, Pereira-smith OM, OM, Simith JR: Senescent cells fail to express cdc2, cycA and cycB in response to mitogen stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 11012-11016, 1991.