

Genes que influncian el envejecimiento

Fabio Salamanca-Gómez*

En todas las especies el envejecimiento implica disminución de la fecundidad y una vulnerabilidad incrementada para el fallecimiento durante la vida adulta. Cada especie se caracteriza, sin embargo, por mostrar una vida media y una duración máxima de vida.

En el caso de los humanos, con el mejoramiento de las condiciones ambientales, el promedio de vida se incrementó en forma notable en la pasada centuria. Así, en los países desarrollados, la esperanza de vida es, en promedio, de 15 años para los hombres y 22 años para las mujeres, a los 65 años de edad; y de 9 y 12 años, respectivamente, a los 85 años de edad.

El envejecimiento, entonces, es un fenómeno multifactorial no ajeno a las especificaciones del genoma y a su funcionamiento.

En el humano hay cambios característicos asociados con el envejecimiento tales como: aumento de la grasa corporal, disminución del volumen total de agua, presbicia, cataratas, hipoacusia, compromiso en el metabolismo de la glucosa, disminución de las hormonas sexuales, aumento del tamaño de la próstata en el varón, disminución de la absorción de la vitamina D y pérdida de la densidad ósea, disminución de la función hepática y de la función gástrica, pérdida de la elasticidad pulmonar, atrofia de los epitelios, disminución de la función de los linfocitos y aumento de los autoanticuerpos, disminución de la masa muscular, aumento de la susceptibilidad al cáncer, y disminución en la capacidad cerebral.

Es evidente que algunos de estos efectos pueden ser producidos o acelerados por factores ambientales del tipo de los agentes mutagénicos, tóxicos o nutricionales. Énfasis especial se ha hecho sobre el daño que pueden ocasionar los radicales libres.

Pero también resulta evidente que hay factores genéticos involucrados en el proceso del envejecimiento. Las evidencias más importantes son las siguientes:

Las células mantenidas en cultivo tienen un número máximo de replications que es directamente proporcional a la duración máxima de vida pero que está inversamente

relacionado con la edad del donador; a medida que las células se multiplican y envejecen van perdiendo las secuencias localizadas en los telómeros lo que implica inestabilidad cromosómica y muerte celular programada o apoptosis; por esta razón, en los experimentos de clonación, como sucedió con la oveja Dolly, la edad a la que aparezca la patología del envejecimiento dependerá de la edad de la célula donadora del núcleo somático; los gemelos monocigóticos muestran mayor correlación en la duración máxima de vida que los gemelos dicigóticos y finalmente la existencia de padecimientos cromosómicos o de enfermedades hereditarias ocasionadas por mutaciones génicas que se caracterizan por envejecimiento prematuro.

Los mecanismos subyacentes para explicar estos hechos pueden ser la no separación cromosómica, como ocurre en el síndrome de Down; la pérdida de secuencias teloméricas, como fue demostrado por Brown y colaboradores;¹ la alteración de mecanismos epigenéticos;² la pérdida de genes que codifican para RNA ribosomal (rRNA) como fue propuesto por Salamanca y colaboradores;³ o la presencia de mutaciones génicas como sucede en el Síndrome de Werner o en la progeria (Síndrome de Huntchinson-Gilford).

Este último síndrome se caracteriza por envejecimiento prematuro con aterosclerosis generalizada que puede presentarse tan temprano como a los 6 años de edad, talla baja, alopecia, disminución marcada de la grasa subcutánea y muerte generalmente antes de los 13 años de edad.

La gran mayoría de los casos son esporádicos y se encuentra edad paterna avanzada lo que explica las mutaciones *de novo*. Esta última circunstancia hace más difícil la localización de genes relacionados con este padecimiento.

Por esta razón revisten notable interés dos informes recientemente publicados en la revista Nature y uno en la revista Science. El primero de ellos, por Eriksson y colaboradores,⁴ presenta evidencia de que mutaciones en el gen que codifica para la lamina A son los

* Académico Titular.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jefe, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, Apartado Postal 12-951 México, D.F. 03020

responsables del síndrome de la progeria; y el segundo trabajo, de Mounkes y colaboradores,⁵ desarrolla un modelo experimental de este padecimiento en ratones, mediante mutaciones en el mismo gen. El estudio de De Sandre-Giovannoli y colaboradores⁶ revela alteraciones en el proceso de corte y empalme del RNA mensajero (mRNA) correspondiente al gen de la laminina A, como causa del síndrome de Hutchinson-Gilford.

El gen de la laminina A se localiza en el brazo largo del cromosoma 1(1q23) y Eriksson y colaboradores⁴ encontraron que en los 18 casos con progeria clásica *de novo*, ocurrió una simple sustitución de una base nitrogenada por otra en la posición 608, dentro del exón 11 del gen; en dos casos hubo una isodisomía uniparental de esta región del cromosoma 1, y en un caso una deleción paterna de esta misma región.

La presencia de la misma mutación puntual en casos *de novo* es un fenómeno que también ocurre con relación a la acondroplasia,⁷ en este caso en el receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3, localizado en el cromosoma 4 (4p16).

Mutaciones en el gen de la laminina A se encuentran también en distrofias musculares, dominantes y recesivas, y recientemente una nueva mutación ha sido descrita por nuestro grupo⁸ en el gen de la laminina alfa-2.

El descubrimiento de estas mutaciones en el síndrome de Hutchinson-Gilford y el desarrollo de un modelo experimental en el ratón, contribuyen de manera notable a dilucidar los complejos mecanismos del envejecimiento.

Referencias

1. **Brown SH y cols.** Structure and polymorphism of human telomere-associated DNA. *Cell* 1990;63:119-132.
2. **Kloedén PE, Rossler R, Rossler OE.** Artificial life extension. The epigenetic approach. *Ann New York Acad Sci* 1994;474-482.
3. **Salamanca-Gómez F, Buentello L, Salamanca-Buentello F.** Reduced ovarian complement, premature ovarian failure, and Down syndrome *Am J Med Genet* 2001;99:168-169.
4. **Eriksson M y cols.** Recurrent *de novo* point mutations in Lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003;423:293-298.
5. **Mounkes LC y cols.** A progeroid syndrome in mice is caused by defects in A-type lamins *Nature* 2003;423:298-301.
6. **De Sandre-Giovannoli A y cols.** Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 2003;300:2055.
7. **Shiang R y cols.** Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994;78:335-342.
8. **Coral-Vázquez R y cols.** Severe congenital muscular dystrophy in a Mexican family with a new nonsense mutation (R2578X) in the laminin alpha-2 gene. *J Hum Genet* 2003;48:91-95.