

Metabolismo y envejecimiento

Vocalía de la Sección Biológica de la SEGG.

La vida es un proceso biológico altamente regulado, y el envejecimiento puede ser visto como un «contraproceso» en el que las reacciones químicas aleatorias gradualmente degradan la función de los sistemas biológicos. La muerte, en este contexto, resulta de la dominancia gradual de entropía química sobre el orden biológico de los sistemas vivos. Esta lesión química estocástica, producto de la «otra cara del metabolismo» (1) y evidencia medible del envejecimiento, se acumula en todos los tejidos con la edad y tiene su origen en reacciones de tipo oxidativo y amino-carbonilo.

En condiciones oxidativas, el ADN y las proteínas son modificadas directamente por especies reactivas derivadas del oxígeno con la formación final de aminoácidos y ácidos nucleicos oxidados. Las proteínas, el ADN y los fosfolípidos pueden también ser modificados indirectamente por compuestos carbonilo reactivos formados en la oxidación de carbohidratos y lípidos, con la formación final de productos de glicación/lipoxidación avanzada (AGEs/ALEs) (2-6). En este contexto, la teoría del estrés carbonílico sostiene que la oxidación de carbohidratos y lípidos y/o una inadecuada detoxificación de compuestos carbonilo puede contribuir al proceso de envejecimiento. Estas modificaciones químicas promueven la lesión celular, y los ciclos locales de estrés y lesión pueden acelerar el envejecimiento de los tejidos (7, 8).

Diversas observaciones importantes han permitido implicar al estrés carbonílico en el proceso básico del envejecimiento. Así, se puede destacar: 1) la acumulación de AGEs/ALEs en matriz extracelular y en aquellos tejidos que muestran cambios relacionados con la edad (9). Sirva como ejemplo que con la edad los pulmones y el corazón se expanden menos, que nuestros riñones no filtran tan eficazmente, que los vasos sanguíneos se endurecen, que los ligamentos y tendones son más rígidos, y que nuestras funciones cerebrales superiores se van deteriorando; 2) para una tasa de recambio equivalente, la concentración y acumulación de AGEs/ALEs es mayor en las especies animales de vida corta que en los de gran longevidad (10-12); 3) en animales con restricción calórica la concentración y la tasa de acumulación de AGEs/ALEs es inferior que en los alimentados *ad libitum* (13); y 4) la con-

centración extracelular y/o celular de iniciadores, propagadores, o de AGEs/ALEs correlaciona inversamente con la longevidad de la especie (14-16). Para validar dicha teoría todavía falta demostrar que entre los diversos genes implicados en procesos que inciden en la longevidad se incluyen los relacionados con el metabolismo de carbohidratos, el metabolismo de productos propagadores de la reacción, con los niveles de inhibidores, o con el recambio de AGEs; y por último, que la manipulación genética (p.e. animales transgénicos) que pudiera conducir a una disminución/reducción de la tasa de lesión por AGEs/ALEs fuese acompañada de una mayor longevidad.

Durante los últimos veinte años, hemos aprendido que la bioquímica y la biología molecular y celular tiene lugar en un trasfondo de reacciones orgánicas espontáneas, no enzimáticas y no catalizadas, y que el control de la química de las reacciones oxidativas y amino-carbonilo es esencial para la supervivencia. El conocimiento de ésta química y los papeles complementarios del estrés carbonílico y oxidativo en la lesión tisular es esencial en la búsqueda de agentes farmacológicos con capacidad para intervenir en aquellas enfermedades asociadas con la acumulación excesiva de dichos productos en los tejidos. Estas enfermedades en la actualidad incluyen no tan sólo a la diabetes (2, 17, 18), sino también a la arteriosclerosis (19-21), insuficiencia renal, artritis reumatoide y enfermedades neurodegenerativas. Mientras que la patogénesis de dichas enfermedades es diversa en su origen e incluye un rango de factores genéticos y ambientales, el estrés oxidativo y carbonílico parece ser un elemento común en la patología de las enfermedades relacionadas con la edad. Controlando la química de estas reacciones tendremos un efecto amplio y beneficioso sobre nuestra salud y bienestar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Golubev AG. The other side of metabolism. *Biokhimiia* 1996;61: 2018-39.
2. Pamplona R. Azúcar, diabetes y envejecimiento. En: Barja G, ed. *El Problema del Envejecimiento*. Madrid: Editorial Akal, 1998; 159-93.

3. Pamplona R, Portero-Otín M, Ruiz C, Bellmunt MJ, Requena JR, Thorpe SR, et al. Thyroid status modulates glycoxidative and lipoxidative modification of tissue proteins. *Free Radic Biol and Med* 1999;27:901-10.
4. Portero-Otín M, Pamplona R, Bellmunt MJ, Bergua M, Nagaraj RH, Prat J. Urinary pyrroline as a biochemical marker of non-oxidative Maillard reactions in vivo. *Life Sci* 1997;60:279-87.
5. Pamplona R, Requena JR, Portero-Otín M, Prat J, Thorpe SR, Bellmunt MJ. Carboxymethylated phosphatidylethanolamine in mitochondrial membranes of mammals: evidence for intracellular lipid glycoxidation. *Eur J Biochem* 1998;255:685-9.
6. Portero-Otín M, Bellmunt MJ, Ruiz MC, Pamplona R. Nonenzymatic modification of aminophospholipids by the Maillard reaction in vivo. *Research Advances in Lipids* 2000;1:33-41.
7. Portero-Otín M, Bellmunt MJ, Ruiz MC, Negre-Salvayre A, Salvayre R, Pamplona R. Estrés oxidativo y receptores tirosina quinasa: un nuevo mecanismo en las alteraciones de la capacidad proliferativa del envejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2000;35(S1):52.
8. Portero-Otín M, Pamplona R, Bellmunt JM, Ruiz MC, Prat J, Salvayre R, Negre-Salvayre A. Advanced glycation endproducts precursors induce an impairment of EGF receptor signaling pathway (en revisión).
9. Bellmunt MJ, Portero M, Pamplona R, Cosso L, Odetti P, Prat J. Evidence for Maillard reaction in rat lung collagen and its relationship with solubility and age. *Biochim Biophys Acta* 1995;1272:53-60.
10. Pamplona R, Prat J, López-Torres M, Pérez-Campo R, Rojas C, Cadenas S, Barja G. Low fatty acid unsaturation protects against lipid peroxidation in liver mitochondria from longevous species: the pigeon and human case. *Mech Ageing Dev* 1996;86:53-66.
11. Pamplona R, Portero-Otín M, Requena JR, Thorpe SR, Herrero A, Barja G. A low degree of fatty acid unsaturation leads to lower lipid peroxidation and lipoxidation derived protein modification in heart mitochondria of the longevous pigeon than in the short-lived rat. *Mech Ageing Dev* 1999;106:283-96.
12. Pamplona R, Portero-Otín M, Riba D, Ledo F, Gredilla R, Herrero A, Barja G. Heart fatty acid unsaturation and lipid peroxidation, and aging rate, are lower in the canary and the parakeet than in the mouse. *Aging* 1999;11:44-9.
13. Pamplona R, Portero-Otín M, Bellmunt MJ, Gredilla R, Barja G. Aging increases Nepsilo-(carboxymethyl)-lysine and caloric restriction decreases Nepsilo-(carboxyethyl)-lysine and N-(malondialdehyde)-lysine in rat heart mitochondrial proteins (en revisión).
14. Pamplona R, Portero-Otín M, Riba D, Ruiz C, Prat J, Bellmunt MJ, Barja G. Mitochondrial membrane peroxidizability index is inversely related to maximum life span in mammals. *Lipid Res* 1998;39:1989-94.
15. Pamplona R, Portero-Otín M, Ruiz C, Gredilla R, Herrero A, Barja G. Double bond content of phospholipids and lipid peroxidation negatively correlate with maximum longevity in the heart of mammals. *Mech Ageing Dev* 2000;112:169-83.
16. Pamplona R, Portero-Otín M, Riba D, Requena JR, Thorpe SR, López-Torres M, Barja G. Low fatty acid unsaturation: a mechanism for lowered lipoperoxidative modification of tissue proteins in mammalian species with long life span. *J Gerontol* 2000;55A:B286-91.
17. Portero-Otín M, Pamplona R, Bellmunt MJ, Bergua M, Prat J. Glycemic control and in vivo non oxidative Maillard reaction: urinary excretion of pyrroline in diabetes patients. *Eur Clin Invest* 1997;27:767-73.
18. Portero-Otín M, Pamplona R, Ruiz C, Cabiscot E, Prat J, Bellmunt MJ. Diabetes induces an impairment in the proteolytic activity over oxidized proteins and an heterogeneous effect in nonenzymatic protein modifications in the cytosol or rat liver and kidney. *Diabetes* 1999;48:2215-20.
19. Prat J, Pamplona R, Sorribes A, Martín S, Viñallonga M, Segura R. Correlation of plasma lipid fractions with colorimetrically-determined glycated hemoglobin in a non diabetic population. *Metabolism* 1989;38:1147-53.
20. Prat J, Pamplona R, Sorribes A, Navarro X. Glicación de Apolipoproteínas. Implicaciones sobre las complicaciones vasculares de la diabetes. *Cardiovascular Reviews and Reports* 1991;12:155-60.
21. Pamplona R, Bellmunt MJ, Portero M, Prat J. Mechanisms of glycation in atherogenesis. *Med Hypotheses* 1993;40:174-81.

Nota informativa editorial

En la Editorial Doyma se está trabajando para completar el histórico de las revistas en versión Internet y se prevé que en los próximos meses el contenido de *Revista Española de Geriatria y Gerontología* en Internet ya incluya los números anteriores al 2001, al igual que aparecían en la web de Masson.

Mientras tanto, el histórico de la revista continúa disponible en su ubicación anterior <http://www.masson.es/regg>.

En referencia a la clave de acceso, los socios que ya conocían la suya pueden utilizar la misma clave. Los que desconozcan dicha clave, pueden solicitarla mediante correo electrónico a la siguiente dirección: suscripciones@doyma.es, indicando nombre y dos apellidos, e identificándose como socios de la SEGG.