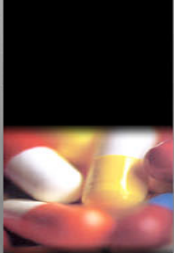


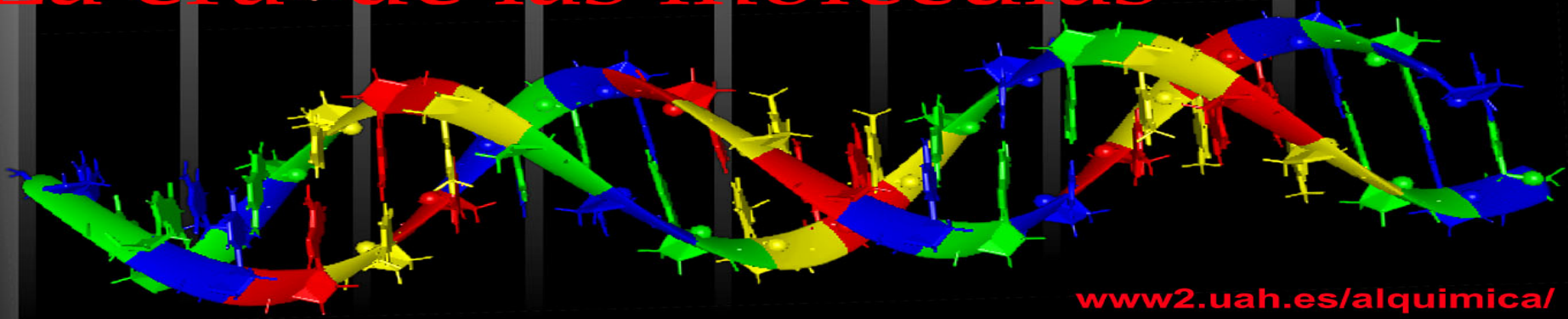
Bases Moleculares del Envejecimiento Cardiovascular

Dra. Marlene García Orihuela

ALMA - 2005



La era de las moléculas



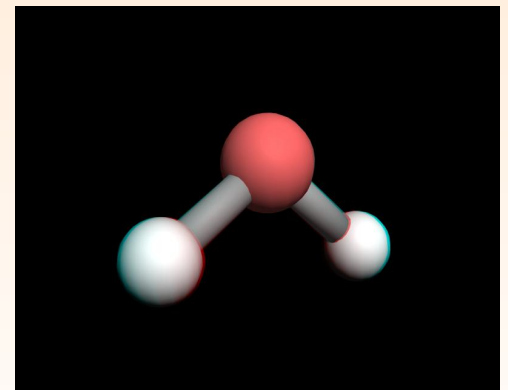
Si quieres mantenerte mucho tiempo en la vejez, ingresa a ese estado más pronto.

*El filósofo respondió:
Yo prefiero ser viejo por menos tiempo, que hacerme viejo antes de tiempo.*

Cicerón.

Evolución

- ✓ Tierra: H⁺ y He
- ✓ Corteza terrestre: O₂, Al²⁺, Si y Fe²⁺
- ✓ Célula humana: O₂, H⁺, N y C, RNA, DNA, agua y moléculas reactivas.



Teorías del Envejecimiento

- ✓ Estocásticas: teoría de mutación del DNA, teoría de los RL, teoría de la glicosilación de proteínas.
- ✓ Deterministas: envejecimiento genéticamente programado.

Gilberto Pardo Andreu. Consideraciones generales sobre algunas de las teorías del envejecimiento. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2003;22(1).

DiGiovanna, AG.; Human, Aging. Biological Perspectives. McGraw-Hill Companies. New York, 2000.

En el envejecimiento:

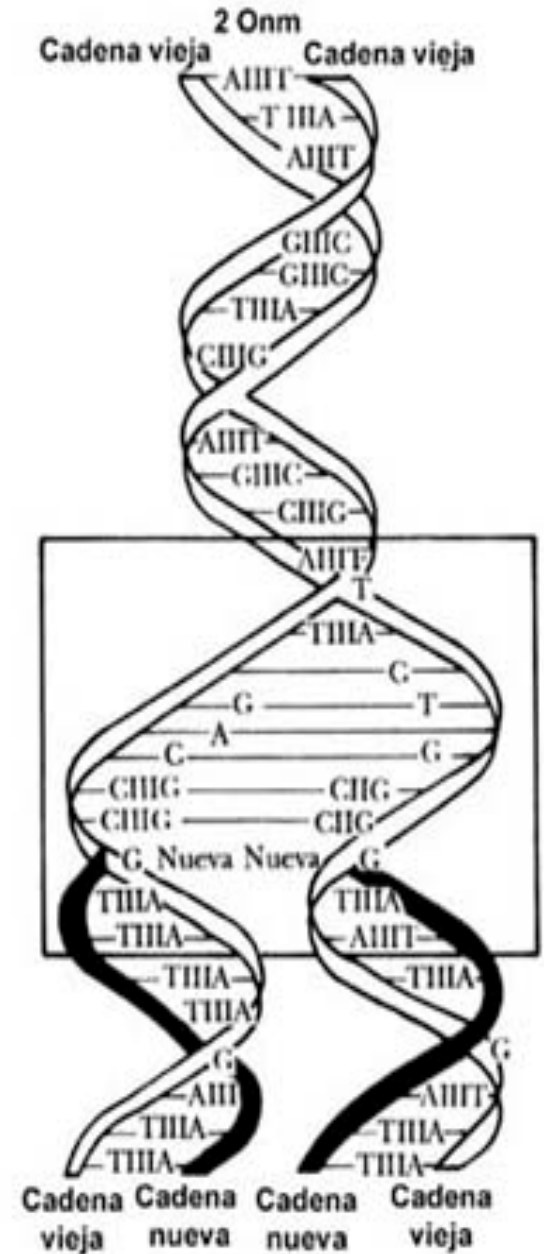
- ✓ Los RL no son otra cosa que moléculas que se relacionan con este proceso.
- ✓ Sus acciones son mucho más dañinas.
- ✓ Los niveles de antioxidantes disminuyen.
- ✓ El sistema de reparación del DNA decrece.



Charles Mobbs. Molecular and Biologic Factors in Aging. In: Christine K. Cassel, et al. Geriatric medicine. New York : Springer ; 2003. p. 15-26.



Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902), nacido en Pomerania, Alemania, fue médico, patólogo, biólogo, historiador y político. Una de las más famosas reglas de Virchow fue la de *Omnis cellula e cellula*, esto es, que toda célula se origina de otra célula.



Genética y Envejecimiento

- ✓ Genes con homólogo que determinan longevidad en otras especies.
- ✓ Genes reguladores de la mantención y reparación celular.
- ✓ Genes asociados a la susceptibilidad para desarrollar enfermedades asociadas al envejecimiento.

Clark, A.J. y cols. 2003. Nature Cell Biology 5:535-538

Genes y Morbilidad CV

- ✓ En centenarios en Francia se ha encontrado una alta frecuencia del genotipo ACE/DD, que curiosamente se asocia también a IM (Hazwinski 1996).
- ✓ En sujetos longevos el gen de ApoE4 se asocia a enfermedad vascular, mientras que la frecuencia de ApoE2 se asocia a hiperlipemia. (Finch, 1997).
- ✓ En humanos centenarios, se han encontrado subgrupos con el doble de frecuencia de ciertos alelos de HLA-A, -C, y -DR y PAI-1 (inhibidor de la activación del plasminógeno), pero no hay hallazgos generalizados en la población humana (Schachter, 1998).

Asociación Génica entre RL y Envejecimiento

- ✓ Genes que codifican antioxidantes como *Drosophila* transgénicas.
- ✓ Expresión de la enzima humana SOD1 en neuronas motoras de *Drosophilas*.
- ✓ Ratones que carecen del gen GPX1.
- ✓ Mutantes *age1* en el *Caenorhabditis elegans*.

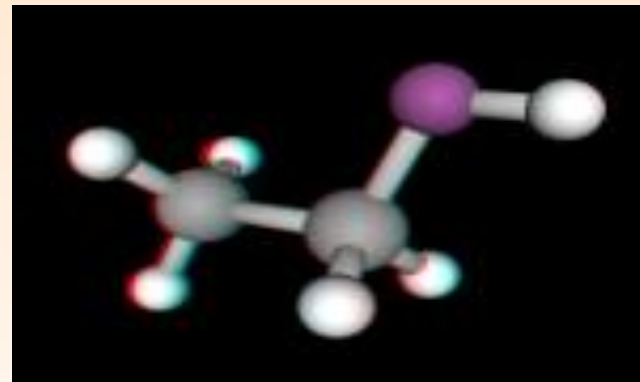


Prog. genético que regula la muerte celular en *Caenorhabditis elegans*

1. Orr y Sohal 1994).
2. Parkes 1998).
3. Reaume 1996; Ho 1997; Melov 1998.
4. Klass 1983; Friedman 1988; Larsen 1995.

Principios en Cardiología Molecular

Son las moléculas las que van a explicar las alteraciones vasculares relacionadas con la edad, la disfunción del endotelio y la mayor incidencia de patologías que conducen al daño del corazón.



Robert Roberts. Principles of Molecular Cardiology. In: Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert A. O'Rourke, editors. The Heart. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 95-115.

Objetivo

- ✓ Describir los mecanismos moleculares que relacionan la oxidación y las mutaciones genéticas con el envejecimiento del corazón.
- Hipótesis: El estrés oxidativo y la genética están implicados en el proceso de envejecimiento predisponiendo a enfermedades cardiovasculares.

Mutaciones del DNA Mitocondrial

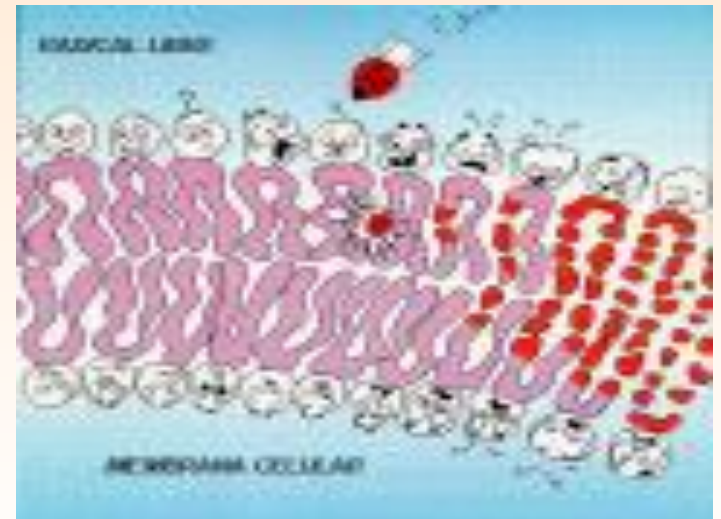
- ✓ Defectos en el transporte de electrones y fosforilación oxidativa conlleva a una disminución de los niveles de ATP y de la tasa NAD/NADH.
- ✓ Defecto en el transporte de electrones aumenta la producción de RL por la mitocondria.
- ✓ Defectos mitocondriales asociados al envejecimiento inducen muerte celular.



Anderson, R.M. y cols. 2003. Nature 423:181-185.

Un Enemigo Interno

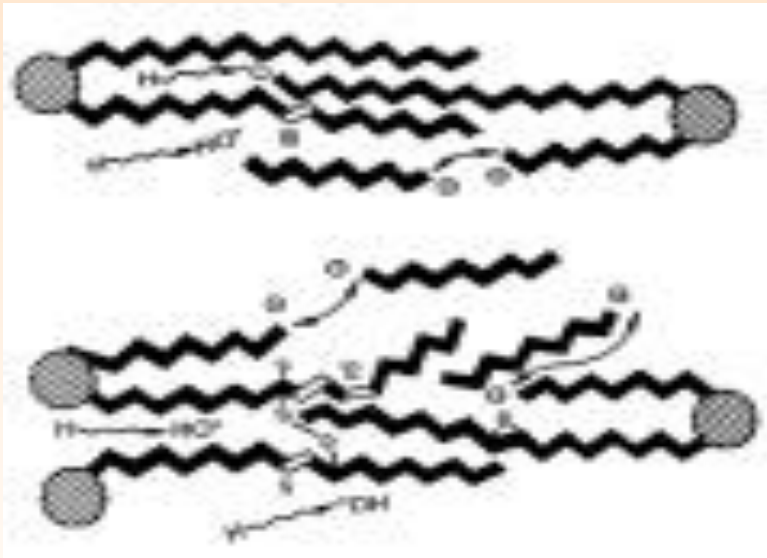
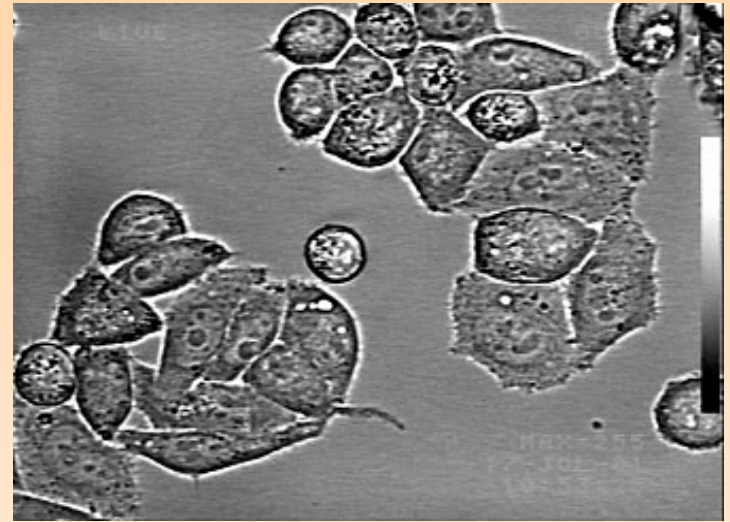
- ✓ Derivados del metabolismo.
- ✓ Por inducción enzimática.
- ✓ Efecto beneficioso.
- ✓ Efecto patológico.



Efectos de los RL sobre el corazón

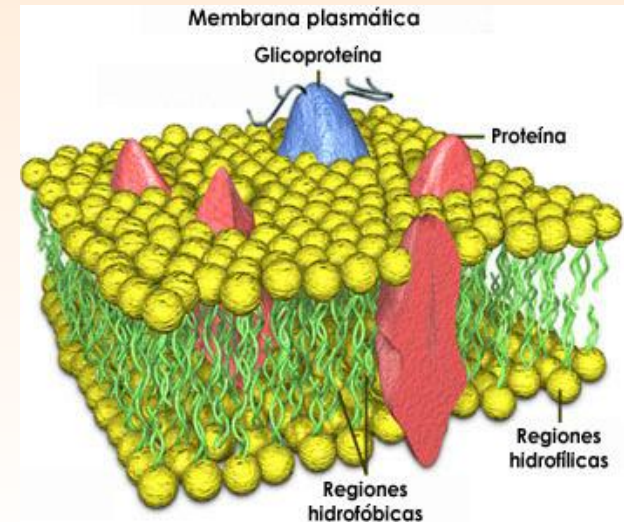
- ✓ $O_2\cdot$ y H_2O_2 : Inducen hipertrofia cardiaca, crecimiento de (SMC), diferenciación celular y apoptosis.
- ✓ NO: Induce vasodilatación
- ✓ Activan metaloproteínas de la matriz.
- ✓ Regulan varios tipos de genes que expresan (ICAM), factores quimiotácticos y sustancias vasoactivas.
- ✓ ONOO: peroxidación lipídica.
- ✓ Modulan la acción del factor $_kB$.

Griendling KK, FitzGerald GA. Emory University, Atlanta, University of Pennsylvania, Philadelphia. Circulation 2003; 108:1912.

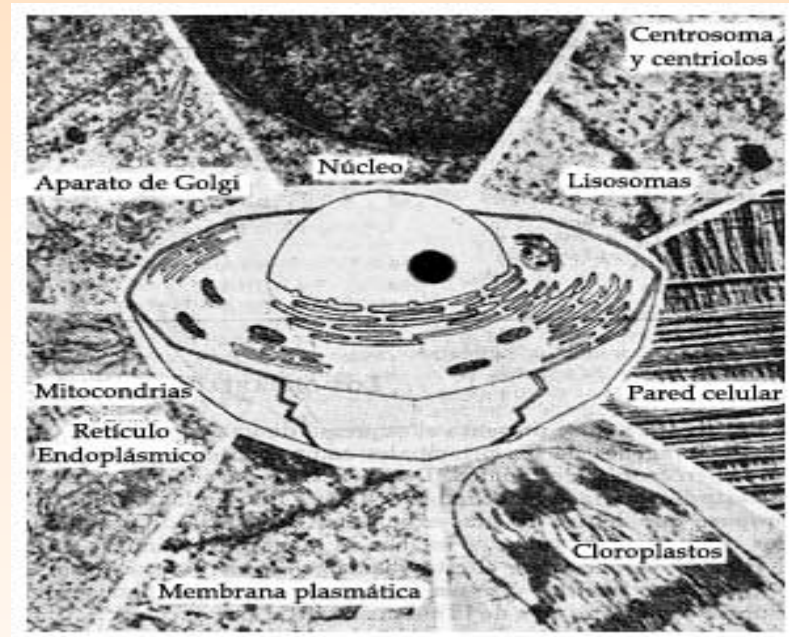


Glicosilación de proteínas en el envejecimiento

- ✓ Aumenta con el envejecimiento.
- ✓ Producen daño a nivel vascular: angostamiento de los vasos, retención de LDL, engrosamiento de membranas basales, disminución de la elasticidad de los vasos.
- ✓ Aumenta la liberación de mediadores proinflamatorios y EROS.
- ✓ Glicosilación del colágeno.



Las evidencias suponen que los cambios asociados a la edad (estructura y función CV), están implicados en un marcado riesgo de enf CV en personas mayores.



Edward G. Lakatta. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. Part II: The Aging Heart in Health: Links to Heart Disease. Circulation. 2003;107:346-354.

Cambios estructurales y funcionales en el corazón

- ✓ Engrosamiento de la íntima y media de las arterias: rigidez arterial, hipertrofia.
- ✓ Disfunción endotelial.



Engrosamiento de la íntima y de la media de las arterias

✓ El engrosamiento de la íntima está compuesto por matriz molecular que incluye: colágeno, fibronectina y proteoglicanos, (SMC), (TGF- β), (VCAM-1), (MMP-2) endopeptidasa zinc dependiente y (MMP-1).

Edward G. Lakatta, Daniel Levy. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. Part I: Aging Arteries: "A Set Up" for Vascular Disease. Circulation. 2003;107:139-146.

Disfunción Endotelial

- ✓ Con el envejecimiento se acumula glicosaminoglicano, SAP-gal. NO.
- ✓ Angiogénesis: VEGF, glicosilación avanzada, H₂O₂, NADPH, ATII. EROS. PECAM,
- ✓ LDLox y MCP-1, PDGFA.

Edward G. Lakatta. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. Part III: Cellular and Molecular Clues to Heart and Arterial Aging. Circulation. 2003;107:490-497.

Protección y perspectivas futuras

- ✓ Glicosilación no enzimática: ALT-711
- ✓ Estrategia antioxidante: resargilina.
- ✓ Restricción calórica.
- ✓ Estimulando la angiogénesis.
- ✓ Teoría proteomérica.

1. Knapowski, J. y cols. 2002. J Physiol Pharmacol 53:135-146.
2. Kitani K, et al. Tokio Metropolitan Institute of Gerontology, Tokio; University of Toronto at Scarborough, Notario. Ann NY Acad Sci 2001; 928:248-60.
3. Sedivy, J.M. 2003. Nature Cell Biology 5: 495-496.
4. National Institute on Aging Booklets. NIH Publication Number 94 – 3738,2005.
5. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 289 – 302. ISSN : 1579-2242 DOI artículo : 10.1157/13043955

Conclusiones

✓ El entendimiento de los mecanismos átomo-moleculares que generan mutaciones, así como el conocimiento de los procesos relacionados con el daño oxidativo es de importancia vital para retrasar el envejecimiento, la muerte o al menos prolongar la vida.

Bibliografía

1. Claudia Martínez B, Marcela Bravo Z. Bases moleculares y celulares del envejecimiento. ARS Médica. Revista Estudios Médicos-Humanísticos. 2005; 8(8).
2. Taniyama Y, Griendling KK. Emory University, Atlanta, Georgia. Hypertension 2003, 42:1075-1081.
3. Aviv A. New Jersey Medical School. J Hypertension 2002; 20:555-59.
4. González Jiménez, E. 2000. Elementos 37:17-20.
5. Shay, J.W. y cols. 2000. Nature Rev Mol Cell Biol 1:72-76.
6. Maser, R.S. y De Pinho, R.A. 2002. Science 297: 565-569.
7. Turker, M. 2001. Enciclopedia of Life Science, www.els.net.
8. Franceschi, C. 2000. Ann N Y Acad Sci 908: 244-54.
9. Turner, R. 2003. Nature 423:125.
10. Masoro, E.J. SAGE KE
<http://www.sageke.sciencemag.org/cgi/content/full/sageke>; 2003/8/re2.
11. Hekimi, S. y Guarente, L. 2003. Science 299:1351-1354.
12. Sharpless, N.E. y De Pinho, R.A. 2002. Cell 110:9-12.