

L'ÈNVELLIMENT I LA MORT CEL·LULAR.

L'envelliment sol estar acompanyat de la mort cel·lular. Són dos del procesos que complementen les etapes posteriors al desenvolupament durant la diferenciació dels patrons cel·lulars. L'expressió gènica està directament relacionada en aquests procesos, hi ha una expressió diferencial al llarg del temps i ací hi ha una interacció continua del gens amb l'ambient.

Bàsicament s'estudiarà quins efectes són els causants tant en els animals com en els vegetals.

MORT CEL·LULAR ALS ANIMALS.

Es coneixen dos tipus genèrics de mort cel·lular:

- Aquella que **es deu a efectes traumàtics**, canvis al medi que no poden ser sostinguts pel metabolisme de les cèl·lules. Generalment s'associen procesos de necrosi.
- Mort cel·lular **programada genèticament** (MCP). Estructural i funcionalment les cèl·lules estan en perfectes condicions però en un moment donat deixa de tindre sentit la seua existència i comencen a expressar uns gens que les fan morir, gens que quan son traduïts i transcrits expressen unes proteïnes que son letals per a la cèl·lula.

La mort programada de les cèl·lules està directament relacionada amb el manteniment d'un nombre constant en la població. Es fa un mètode per mantenir l'homeostasi de l'organisme (a més sol presentar un avantatge a nivell evolutiu). Hi ha casos de mutants com en *Caenorhabditis* per als gens de la mort cel·lular programada que presenten un creixement més reduït i un metabolisme restringit.

La MCP sol estar condicionada tant per paràmetres intracel·lulars (genotip, llinatge cel·lular, estat metabòlic, danys estructurals, moment del desenvolupament) com d'extracel·lulars (hormones, interaccions cèl·lula-cèl·lula o cèl·lula-substrat). La resposta a aquest tipus de factors pot ser la desdiferenciació, proliferació, quiescència o apoptosi.

Hi ha una diferència substancial morfològica entre els processos necròtics i els de MCP:

- **Necrosi**. Procés que consistix en l'alteració de les funcions de la membrana plasmàtica sobre tot en allò que es referix a la permeabilitat selectiva. L'aigua i els ions van a favor d'un gradient amb el que produïx un unflament del citoplasma i orgànuls i un posterior esclafit. Hi ha doncs un trencament de tipus físic, acò permet que els enzims lisosomals alliberats indiscriminadament acaben per degradar tot allò que troben. Els residus resultants de la necrosi solen ésser perjudicials per a les cèl·lules veïnes i provocar la mort de las cèl·lules del voltant, amb el que es genera una resposta inflamatòria.
- **Apoptosi**. Consistix en aquella sèrie de canvis morfològics per els que passa una cèl·lula en determinat estadi de mort. Per exemple, es dona en MCP, intoxicació per barbitúrics que condicionen al següent procés:

– Reducció del volum cel·lular.

- Activació de endonucleases, que comencen a fragmentar cadenes d'ADN a l'interior del nucli.
- Aparició de fragments de 180 pb a conseqüència de la fragmentació.

Totes aquestes etapes a nivell morfològic sols ens mostren que hi ha una disminució del volum citoplasmàtic i un condensament d'allò que puga quedar de la cromatina. Finalitzades les etapes entrem en un nou procés que es caracteritza per:

- Formació de vesícules apoptòtiques, hi ha un important control durant la fragmentació cel·lular.
- Modificació posterior del antígens d'histocompatibilitat a la membrana d'aquestes vesícules.
 - Resposta immunitària específica sobre aquest residus, en açò s'aconsegueix l'eliminació d'aquestes deixalles sense afectar les cel·lules veïnes.

RAONS PER LES QUE ES PRODUEIX L'APOPTOSI

Gràcies a aquest sistema de resposta ordenada s'aconsegueix una eliminació sense efectes inflamatoris, on els enzims lisosmals són inactivats.

En general podem definir 5 categories d'elements cel·lulars que passen per mort cel·lular programada al llarg del desenvolupament:

- Cèl·lules que ja no exercien cap funció en quell moment donat en el desenvolupament.

El conducte de Müller (pertanyent a l'aparell excretor) sofreix un regressió quan apareix el seu antígen d'histocompatibilitat.

També trobem una forta reducció de la membrana interdigital a pollastres i la seua desaparició a humans com a conseqüències adaptatives al medi terrestre.

- Cèl·lules que proliferen amb excés durant el desenvolupament. Sol ésser un fenomen molt freqüent a l'histogènesi del sistema nerviós. Un exemple és que sols perduren les neurones quan els seus axons i dendrites aconseguixen innervar l'òrgan diana. Ací hi ha un fort procés de competència ja que les que no arriben a innervar degeneraran i s'eliminaran. De fet, pareix que la mort cel·lular es dona proporcionalment al nombre de cèl·lules vives en àrees del tronc cerebral.
- Cèl·lules que es desenvolupen incorrectament com a neurones i que no respeten a aquell patró de desenvolupament que els pertoca. Al cerebel es dona tal fenomen degut a que les cèl·lules no es situen correctament a la capa que lis correspon i no formen unions completes.
- Quan deixa de ser necessària la seua funció com el que passa amb moltes cèl·lules de tots els teixits larvals de la cua dels anurs.
- Cèl·lules que són potencialment perilloses per a l'organisme com els neutròfils que quan envellixen estan prou carregats de cossos mielínics, telolisosomes, restes fagocítiques ... per el que deuen ser eliminats per la MCP, ja que si moren per necrosi vessaran grans quantitats de substàncies tòxiques al medi extracel·lular. Hi ha també d'altres cèl·lules potencialment perjudicials que són els limfocits Tc autoimmunes per el que deuen de morir abans de completar la seua maduració al timus.

Existixen una gran varietat d'estímuls capaços de desencadenar la MCP, i un que és molt freqüent es la variació de les concentracions hormonals. Per exemple una hormona que estimula l'apoptosi dels conductes de Müller secretat per les cèl·lules de Sertoli, tal hormona sol ser la Testosterona. Altre exemple d'hormones són les T3,T4 que incidixen sobre molts tipus cel·lulars de la cua del cullerot (per a que morin en el moment de la metamorfosi). També hi ha hormones que prevenen o retarden l'apoptosi com l'hormona juvenil. La presència d'andrògens com la testosterona, aldosterona... inhibeixen la MCP a les cèl·lules de la pròstata i la induïxen a les cèl·lules de la glàndula mamària en mascles.

Altre dels grups de substàncies que regula o intervé en la MCP són variacions locals en gran quantitat de factors de creixement nerviós i de IL 1 i 2 que produeixen l'entrada en apoptosi de neurones motores de la mèdula espinal.

No existeix un mecanisme únic de transducció de la senyal d'aquests tipus de substàncies.

Totes es detecten a nivell de receptors de membrana, però la transducció és diferent. En general hi ha una síntesi de proteïnes que estimulen finalment l'activació d'endonucleasa. A més hi ha una fosforilació de proteïnes del citoesquelet que produeix els canvis morfològics i una manca de mobilitat dels components de l'interior de la cèl.lula. Si sotmetem a les cèl.lules a un inhibidor de la síntesi de macromolècules com l'afidicolina (proteïnes) ens caldria esperar un retràs a la mort, però açò no esdevé així a totes les cèl.lules. Hi ha altres cèl.lules que responen a aquest tipus de substàncies accelerant l'entrada en apoptosi. Si es fa una repetició de la experiència a un cultiu no axènic, que conté més d'un tipus cel.lular, no es dona cap tipus de resposta, les cèl.lules entren en MCP en el temps esperat. A aquestes tres formes de respondre se les ha anomenat :

- **Suïcidi.** Les cèl.lules que retarden l'entrada en apoptosi. Front l'estímul inductor de la apoptosi les cèl.lules requereixen *de novo* la síntesi de les proteïnes de la mort.
- **Execució.** Són aquelles cèl.lules que acceleren l'entrada en apoptosi. Estan dotades ja de les proteïnes de la mort al seu citoplasma, però es troben inhibides per associacions amb altres proteïnes. Inhibint així la síntesi de macromolècules en aquestes s'impedix la síntesi de més represors.
- **Assassinat.** Consistix en no respondre a l'inhibició per part d'algunes cèl.lules. Les proteïnes de la mort procedeixen d'altres.

L'ENVELLIMENT CEL.LULAR EN ANIMALS.

L'envelliment consisteix en aquell deteriorament estructural d'una cèl.lula o teixit que normalment va acompanyat d'una major sensibilitat a aquells gens de caire maligne o letal. L'estudi de l'envelliment ha sigut molt ampli, però es pot resumir en dos blocs en quant a les causes coincidents de l'apoptosi. Es a dir, a un nivell d'influència tan intracel.lular com d'extracel.lular.

1.CAUSES D'ASPECTE INTRACEL.LULAR.

Normalment totes les cèl.lules sanes tenen fixat el nombre de divisions que poden donar-se al llarg del seu cicle vital. Hi ha doncs un control intrínsec de les vegades per les que es passa a un cicle cel.lular.

No es el mateix cas en les cèl.lules tumorals, les quals poden dividir-se indefinidament arribant a ser immortals si reben els nutrients necessaris. A més no tenen cap control de creixement per límit d'espai, arribant a fer amuntegaments les unes sobre les altres. La soca Hela (cèl.lules canceroses provinents d'un tumor extirpat d'una pacient anomenada Henrietta Lacks) continua dividint-se avui en dia malgrat que ja hagi mort l'organisme de qui formaven part.

En experiències sobre cultius de fibroblastos procedents del mesènquima embrionari es va observar que si darrere l'ocupament de la primera confluència (ocupament total de l'espai) es prenia un mostra i es feia un subcultiu, es diferenciaven tres etapes bàsiques al llarg de la vida d'aquestes cèl.lules, com ara:

–Una **primera etapa** de creixement molt ràpid. Tot i això cal passar per un procés d'adaptació al medi i les respostes solen ser variades.

–Una **segona etapa** de pèrdua del potencial de reproducció i estabilització.

–Una **tercera** i última que consistiria en la separació de la làmina basal de les cèl.lules que entraran en apoptosi. En aquesta última etapa hi ha una manifestació de canvis morfològics prou importants.

El fibroblasts en cultiu presenten una morfologia estrelada però en la última etapa perden la forma i ja no són uniformes probablement degut a una descomposició o modificació del citoesquelet. A més ja en la segona fase escomencen a acumular-se telolisosomes que es faran molt abundants al final. Aquests telolisosomes queden al citoplasma com a cossos residuals ja que no poden exocitar-se. Açò no es deu a cap factor extracel.lular ja

que el medi va canviant i no requereix nutrients.

In vivo s'han fet transplantaments d'animals vells a joves i a l'inrevés, i s'ha observat que l'ambient no era el que influïa. Les cèl·lules estan programades per a sofrir un nombre de divisions límit; sobrepassades aquestes esdevé la mort. Al teixit nerviós el nombre estimat és d'unes 20 fins a 30 divisions. No hi queda ben clara la relació causa–efecte entre la última divisió i les alteracions estructurals, però si es sap que quan la cèl·lula deixa de poder dividir–se entra en apoptosi.

De fet hi ha una llista prou gran d'aquells factors que es podrien interpretar com l'orige de l'envelliment:

–**Mutacions.** No tenen per què ser letals. La seua freqüència no és suficientment alta com per concloure que aquest siga l'únic factor que intervé en els processos d'envelliment.

–**Radicals lliures.** Afecten tant a l'estructura de l'ADN com a components citoplasmàtics de diferent vies cel·lulars. S'ha comprovat que les cèl·lules canceroses alliberen al medi extracel·lular gran quantitat d'aquestes substàncies.

–**Acumulació d'errades** durant la replicació, transcripció o reparació de l'ADN. En general en cèl·lules velles l'eficiència de l'activitat enzimàtica té un 30% més d'error que aquella provinent de cèl·lules joves.

2. FACTORS D'ASPECTE EXTRACEL·LULAR.

La matriu extracel·lular està composta principalment per GAGs i de col·làgen. No s'han descrit diferències estructurals significatives en quant a GAGs però sí respecte al col·làgen en el sentit de quan més vell es l'animal es formen més lligands covalents entre els tres pèptids del tropocol·làgen i la mol·lècula es fa menys permeable, menys adaptable i amb menor capacitat de separació o de reparació. Una cèl·lula depèn de la matriu per l'intercanvi de substàncies amb el plasma sanguini. Si canviem la relació amb aquesta matriu s'altera la permeabilitat i hi ha deficiències d'intercanvi. Tot això arribarà a produir una reducció a la taxa metabòlica.

Les cèl·lules tumorals, que no tenen limitat el nombre de divisions i tenen inhibida la síntesi de fibronectina per el que no s'unixen de forma definitiva al substrat, tenen una gran mobilitat i poden arribar a difondre's per tot el cos (cas de metàstasi).

EFFECTES DE L'ENVELLIMENT SOBRE ELS DISTINTS ÒRGANS EN HUMANS.

–**El pel.** A mesura que les cèl·lules que el nodriren degeneren, el pel cau en ambdós sexes. L'aparició de canes i la calvície parcial estan controlats en gran part pels gens.

–**L'oïda.** La pèrdua d'audició comença normalment als 30 anys. Açó es deu a que el timpà i els tres ossos de l'oïda mitjana experimenten una pèrdua de flexibilitat. Els homes sofreixen abans aquestos efectes que les dones.

–**La pell.** La majoria de les dolències es centren en els danys causats pel sol:

Deshidratació, taques fosques i arrugues. Citant a Fozard, el més convenient per a previndre açó seria actuar com una dama victoriana i dur un parasol tota l'estona.

–**El cervell.** Amb l'envelliment el cervell perd teixit a certes regions. Assoleix el seu pes màxim, d'uns 1300 g., al voltant del 20 anys, i als 90 s'ha reduït entre el 5 i el 10%. A mesura que aquest teixit va perdent–se a l'escorça cerebral, els solcs es fan més amples i el lòbul i circumvolucions s'esetren. L'hipocamp, centre decisiu de la memòria també en resulta afectat. El ventricles, espais plens del fluid del cervell, s'engrandeixen. Aquests

canvis poden provocar reaccions retardades i errades de memòria a curt i a llarg termini. L'agudesia per solucionar problemes es conserva com a mínim fins als 70 anys. La personalitat no sol canviar amb el temps:

Una persona irascible als 30 anys seguirà sent-ho als 70.

–**Nas i llengua.** La capacitat olfactiva i gustativa decauen amb l'edat però no es sap ben bé per què.

–**Els ulls.** La capacitat de la pupila per controlar llum minva. A més, a mesura que el cristal·lí es fa més dens, els músculs ja no poden contreure's prou per enfocar objectes propers. Molts ancians patixen cataractes, que no és més que una opacitat del cristal·lí. D'altres desenvolupen una progressiva degeneració de la màcula que cega la part de la retina responsable de la visió central: la màcula i el seu ull de bou, la fòvea. En certs casos, els capil·lars de la coroides travessen la membrana de Bruch i inutilitzen el bastons i cons sensibles a la llum de la retina.

–**Les Artèries.** Les parets s'engruixen. Els nivells de colesterol augmenten junt amb el calci, la qual cosa redueix l'elasticitat. Açò puja la pressió sanguínia, incrementant el risc d'atacs cardíacs i apoplexies.

–**Els pulmons.** En perdre l'elasticitat, aquests no es poden contreure ni expandir per complet. Entre els 20 i 80 anys la seua capacitat es pot reduir un 40%. A mesura que el diafragma es debilita, el tossir resulta més difícil.

El metabolisme general. A mesura que les cèl·lules perden sensibilitat a l'insulina, la capacitat del cos per a metabolitzar la glucosa es redueix. Açò condueix sovint a un fals diagnòstic de diabetes.

Els ossos les cèl·lules òssies es dividixen i moren constantment al llarg de tota la vida. Al voltant del 35 anys, la pèrdua s'accelera i a la llarga supera la reposició. La menopausia intensifica la pèrdua; els ossos es tornen porosos i trencadissos, una afecció denominada osteoporosi.

–**Els músculs.** La massa muscular decreix entre un 5 i un 10% en cada dècada de la vida adulta. Per exemple la força sol reduir-se un 25% dels 75 als 30 anys. L'exercici regular realment la decadença.

–**El cor.** Tot i que el seu ritme màxim minva, un cor sa compensa l'envelliment de maneres subtils que manteneix el rendiment. Les parets del cor augmenten el seu gruix, per exemple, al formar més múscul per empenyar la sang per les artèries que s'endurixen. El cor vell no pot treballar tant fort com ho feia en altres temps. Tanmateix, quan el cos es mou la sang deu arribar als músculs. Per a que esdevinga açò, les parets dels ventricles s'expandixen, el que permet el pas de més sang pel cor amb cada batec.

–**Les hormones.** A la menopausia, els ovaris d'una dona produeixen menys estrògen i progesterona, amb el que s'inicia una sèrie de forts canvis al cos. Concretament, els ossos perden solidesa i augmenta el risc de cardiopaties, assolint els valors propis dels homes d'uns 60 anys. El nivell de testosterona d'un home baixa de mica en mica després de complir els 30 anys, i sovint es redueix la potència sexual i la capacitat reproductora. El 80% dels homes de 80 anys tenen la prostateja dilatada. Les glàndules mamàries dels homes tendeixen a desenvolupar-se.

–**Les articulacions.** El desgast natural desemboca en osteoartritis a molts ancians. Els cartil·lags es desgasten i els ossos es mouen amb dificultat sense un coixí adient. Les articulacions es tornen rígides i el moviment resulta dolorós.

SENESCÈNCIA, ENVELLIMENT I APOPTOSI ALS VEGETALS.

Sols es pareix a animals en termes conceptuals, però no en canvis morfològics ni mecanisme estimulador del procés.

Generalment els processos de senescència (canvi de color de la fulla, previ a l'absició...) són actius, no hi ha una inhibició sino una activació de rutes metabòliques. Per exemple en el cas de les fulles hi ha un augment de la respiració que produeix una pujada de la síntesi d'etilè (s'ha pogut demostrar que hi ha un increment puntual de l'expressió d'aquells gens codificadors d'enzims que catalitzen la seva síntesi).

L'etilè inhibeix la síntesi de la clorofil·la amb el que cada vegada es van fent més aparents la resta de pigments. Els pètals són fulles modificades que també canvien de color, encara que en aquest cas es deu a la transcripció de certs ARNm i per tant s'incrementaran les proteïnes. No es pot dir que es tracte d'una deficiència metabòlica. Hi ha sempre una activació i està completament programada des del punt de vista genètic: És un procés de regulació genètica. La senescència es pot identificar com una reducció de la varietat d'especiació gènica ja que alguns gens anulen o redueixen la seva taxa d'expressió mentre que d'altres l'augmenten més generalment. El procés està controlat per factors reguladors del desenvolupament. Per exemple es pot observar una disminució de citoquinines i giberel·lines i un augment de l'etilè i àcid absíic. Alguns dels exemples d'absició són:

- En plantes anuals de senescència monocàrpica i, sobre tot, a plantes de vida molt llarga com aquelles que es troben sotmeses a climes desèrtics. Aquí la senescència és una forma d'afavorir el procés reproductor donat que implica una mobilització dels nutrients de totes les parts de la planta cap a la llavor.
- En plantes de senescència policàrpica (arbres) on el sentit d'aquesta és la renovació d'òrgans que ja han acomplert la seva funció, o de fulles que han viscut 2 o 3 estacions o cicles (en els que s'hagin pogut acumular errors gènics).
- Absició de fulles, fruits... després de la senescència. És un procés que es divideix en tres etapes:

–**1ª etapa**, estimulació tant per els factors ambientals (temperatura, fotoperíode, humitat) com fisiològics (activitat fotosintètica, respiratòria...).

–**2ª etapa**, canvis bioquímics, moleculars i estructurals en una zona en concret del peciol de l'òrgan que ha de caure s'ha descrit la zona d'absició, que es compon de cèl·lules disposades paral·lelament a l'eix major del peciol. Quan comença l'absició aquestes cèl·lules entren en MCP i comencen la síntesi d'enzims hidrolítics com les cel·lulases i pectinases que degraden la paret cel·lular a aquest nivell. Degut a que les cèl·lules es degraden hi ha un procés d'invulsió en aquesta zona on finalment la gravetat farà la resta. La diferència de gradient d'auxines tant en l'extrem proximal com distal del peciol afavorirà l'aparició de l'etilè. Aquest activarà la transcripció de les pectinases i les cel·lulases, mentre l'àcid absíic estimularà altres processos també degradatius.

–**3ª etapa**, separació de l'òrgan que es pot donar per processos passius deguts a la força gravitatòria o canvis a la pressió osmòtica.

ENVELLIMENT I MORT CEL·LULAR

ALS ÉSSERS VIUS

A–B