

# TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

# 4

Dr. Fernando Jaramillo Juárez  
Dr. Alejandro Rosas Cabral  
*Centro de Ciencias Biomédicas-UAA*



## INTRODUCCIÓN

Actualmente, el envejecimiento de la población mundial es una realidad palpable y se conocen sus causas determinantes como la disminución de las tasas de fertilidad, la notoria reducción de la mortalidad en las primeras etapas de la vida y el descenso de mortalidad de las personas adultas por incremento de la esperanza de vida. Sin embargo, cuando se analizan las causas del envejecimiento individual, como proceso, el problema es complejo (OMS, 2015). Por ello, es difícil determinar cuándo comienza el proceso de envejecimiento. Con relación a la “edad cronológica”, se cree que este proceso inicia entre los 60 y 65 años, aunque en muchos individuos pueden presentarse pérdidas funcionales antes de este rango de edad. Asimismo, se ha reportado que el envejecimiento es controlado por varios mecanismos heterogéneos que involucran factores genéticos, epigenéticos y ambientales. En efecto, debido a determinados estilos de vida y/o riesgos ambientales (envejecimiento extrínseco) y a la genética propia de cada individuo (envejecimiento intrínseco), cada persona envejece a su propio ritmo, siendo un proceso natural y universal ligado al ciclo de la vida. El número de genes involucrados en el envejecimiento es mayor a 100, a lo que es necesario sumar las mutaciones que se dan y afectan a este proceso general que incide en todos los niveles: molecular, celular y orgánico (Cardelli, 2018; Ciccarone et al, 2018; Hernando-Ibeas, 2020).

Se ha reportado que el envejecimiento no es una enfermedad, aunque genera o comparte causas comunes con enfermedades relacionadas con la edad, como lo indican el incremento de enfermedades crónico-degenerativas y la mortalidad en esta etapa de la vida (Krisiko y Radman, 2019; Guo et al, 2022). Así, desde el punto de vista biológico, el envejecimiento se asocia a la acumulación de daños celulares y moleculares que, con el paso del tiempo, provocan la disminución gradual (con gran variabilidad de un individuo a otro) de las reservas fisiológicas y de la capacidad funcional, aumentando el riesgo de enfermar y de morir (Steves et al, 2012). En otras palabras, el envejecimiento es un proceso biológico degenerativo de avance lento que conduce a la disminución funcional del organismo (discapacidad) y a estados fisiopatológicos

que aumentan las enfermedades crónicas; además, es uno de los mayores factores de riesgo de morbilidad y mortalidad (Kauppila et al, 2017; Theurey y Pizzo, 2018; Szentesi et al, 2019). La Organización Mundial de la Salud coincide con lo antes descrito y señala que el envejecimiento es el resultado de la acumulación de una gran variedad de daños celulares y moleculares a lo largo de la vida, lo que conduce a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, a un mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte (OMS, 2021). Otros autores señalan que el envejecimiento es un proceso caracterizado por la pérdida progresiva de la función de órganos y tejidos, lo que representa el mayor factor de riesgo respecto al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas. Al respecto, entre las alteraciones patológicas se incluyen el deterioro del sistema músculo-esquelético, la disminución de la filtración glomerular en los riñones, ventilación pulmonar baja, intolerancia a la glucosa, pérdida de las capacidades auditiva, visual, de memoria y de coordinación motora, etc. (Wheeler y Kim, 2011; Liguori et al, 2018; Rico-Rosillo et al, 2018).

De esta manera, la identificación de los mecanismos moleculares que conducen al envejecimiento es importante para entender mejor estas patologías. Al respecto, se ha propuesto que el daño oxidativo acumulado en estructuras de las células (ADN, mitocondrias, lípidos y proteínas) se asocia de manera estrecha al envejecimiento y a las enfermedades crónico-degenerativas. Relacionado con ello, ha sido descrito que la oxidación y nitración de proteínas celulares, así como la formación de agregados de estas moléculas, representa una de las causas fundamentales de la pérdida de la función celular y la capacidad reducida de humanos y animales viejos para resistir la acción nociva del estrés fisiológico (Squier, 2001; Breusing y Grune, 2008; Forman y Zhang, 2021). Ampliando lo antes descrito, los efectos nocivos de los radicales libres, como las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y de nitrógeno (RNS, por sus siglas en inglés), son neutralizados por las defensas antioxidantes de las células. No obstante, el estrés oxidativo celular se genera por el desequilibrio entre la producción de radicales libres (aumento) y las defensas antioxidantes (disminución). La teoría del estrés oxidativo sobre el envejecimiento se basa en la hipótesis de que las pérdidas funcionales asociadas a la edad se deben a la acumulación de daños inducidos por las ROS y las RNS. Asimismo, el estrés oxidativo está involucrado en estados patológicos relacionados con el envejecimiento, como la sarcopenia, la fragilidad y otras enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas: el cáncer, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, así como la insuficiencia renal crónica (Viña et al, 2007; Verma et al, 2021).

Debe subrayarse que actualmente se desconocen la causa y los mecanismos moleculares que conducen al envejecimiento. Para explicar este proceso biológico, se ha propuesto un gran número de teorías (más de 300), pero ninguna de ellas lo aclara o resuelve por sí sola, ya que aún hay muchas preguntas sin respuesta científica sobre el envejecimiento. Al respecto, la “teoría de los radicales libres” y la “teoría del daño mitocondrial” ubican a las mitocondrias como organelos de las células que, al ser dañadas por el estrés oxidativo, contribuyen en gran medida al desarrollo del envejecimiento. Ambas teorías proponen que las ROS participan en este proceso

biológico; además, postulan que el envejecimiento es la consecuencia de la acumulación del daño oxidativo en estructuras y moléculas celulares. Este daño es causado por la elevada reactividad de los radicales libres (ROS) producidos en las células, particularmente por las mitocondrias, en donde el oxígeno es altamente utilizado en la fosforilación oxidativa (Miquel, 2006; Romero-Cabrera y Amores-Hernández, 2016; Warraich et al, 2020).

## RADICALES LIBRES Y ESTRÉS OXIDATIVO CELULAR

Aunque este tema fue tratado en el Capítulo 3, en este apartado se subrayan las acciones nocivas del estrés oxidativo celular para fundamentar las teorías del envejecimiento relacionadas con el daño oxidativo. La oxidación es un proceso químico en el cual una sustancia pierde electrones y otra los gana y se reduce. Este proceso es fundamental para la vida, ya que participa en la generación de procesos metabólicos de las células, como la producción de energía. Con todo, cuando la oxidación es alta o prolongada puede aparecer el estrés oxidante o estrés oxidativo con daño a estructuras de las células y deterioro funcional del organismo. El estrés oxidativo se genera cuando hay un desequilibrio en las células entre el aumento de radicales libres (agentes oxidantes) y la disminución de antioxidantes. Bajo estas circunstancias, el estrés oxidativo se asocia con varias enfermedades crónico-degenerativas, como la aterosclerosis, isquemia cardiaca, diabetes, etc. (Mittler et al, 2011; Salisbury y Bronas, 2015; Adwas et al, 2019; Jomova et al, 2023).

Así, los radicales libres son especies químicas con uno o más electrones desapareados en su órbita externa, situación que los hace muy reactivos. Los radicales normalmente se generan en diversas rutas metabólicas de las células y, en su forma libre, reaccionan o interactúan con estructuras celulares, produciendo efectos nocivos. De este modo, por su elevada inestabilidad, los radicales libres pueden reaccionar con moléculas de las células, quitándoles electrones, lo que oxida a esas moléculas y conduce a la pérdida de su función. En este contexto, es bien conocido que el oxígeno es un elemento esencial para la vida de los organismos aerobios. El oxígeno es usado por las células para la oxidación de compuestos orgánicos y en la respiración celular (producción de energía), entre otras funciones. Bajo condiciones normales, el oxígeno molecular ( $O_2$ ) puede ser reducido en las mitocondrias y transformado en agua ( $2 H_2O$ ), con cuatro electrones y cuatro protones ( $H^+$ ). Sin embargo, cuando hay fuga de electrones, el oxígeno también puede ser reducido, formando las llamadas especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), como el radical superóxido ( $O_2 \bullet$ ) (López-Guarnido, 2005; Cortés-Iza y Rodríguez, 2018).

En general, los radicales libres se pueden agrupar de la siguiente manera: a) especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) y b) especies reactivas derivadas del nitrógeno (RNS). Existen fuentes endógenas y exógenas de ROS y de RNS. Con relación a las fuentes endógenas, las ROS (radicales muy reactivos) son producidas por los mamíferos como resultado del metabolismo de las células y de contaminantes ambientales que ingresan al organismo (Phaniendra et al, 2015; Liguri et al, 2018). Como ya fue descrito, la principal fuente de ROS son las mitocondrias, en donde se producen como subproductos de

la cadena de transporte de electrones en la respiración aeróbica: aproximadamente, del 1 al 3% de los electrones reacciona con el oxígeno molecular ( $O_2$ ) para formar el radical superóxido ( $O_2\bullet$ ). Otros ejemplos de estas especies reactivas son los radicales hidroxilos ( $HO\bullet$ ), peroxilo ( $ROO\bullet$ ) y alcoxilo ( $RO\bullet$ ). Además de la generación de ROS en la cadena transportadora de electrones, varias oxidadas también producen cantidades importantes de estos radicales libres, ejemplos: NADPH-oxidasa, NADPH-oxidasa, xantina oxidasa y ciclooxigenasas. Es importante subrayar que las ROS se producen en procesos fisiológicos normales y que, a concentraciones bajas, desempeñan un papel importante en las vías de señalización celular y en la homeostasis tisular. Aunque, a concentraciones altas, reaccionan fácilmente con estructuras de las células, produciendo modificaciones adversas, ya que estas reacciones causan daño oxidativo a diferentes biomoléculas como los lípidos, las proteínas, los ácidos nucleicos y los carbohidratos (Gupta et al, 2014; Fox, 2017; Carvajal, 2019; Su et al, 2019).

Las RNS pueden ser producidas por enzimas óxido-reductoras o por la reacción de una ROS con sustancias que contienen nitrógeno. Así, las RNS son radicales libres que contienen nitrógeno y un elevado potencial oxidante, entre ellas se encuentran: el óxido nítrico ( $NO\bullet$ ), el dióxido de nitrógeno ( $NO_2\bullet$ ) y el peroxinitrito ( $ONOO\bullet$ ). El  $NO\bullet$  es producido en una reacción catalizada por la sintasa de óxido nítrico (NOS), a partir de la L-arginina; esta sustancia tiene acciones fisiológicas importantes, como su acción vasodilatadora, que es muy útil para disminuir la presión arterial. Sin embargo, cuando el  $NO\bullet$  reacciona con el radical  $O_2\bullet$ , produce el radical  $ONOO\bullet$ , especie de nitrógeno altamente reactivo y capaz de dañar varias estructuras de las células. Así, las RNS pueden generar “estrés nitrosante” o “nitrosativo”, lo que ocurre cuando su producción en las células es mayor que la capacidad para neutralizarlas y eliminarlas. Este tipo de estrés produce la nitrosilación de las proteínas (adición de un grupo nitrosilo para dar Proteína-N=O), lo que altera su estructura y función. Además, las RNS también pueden nitrosilar el ADN, produciendo, junto con las ROS, ruptura de la cadena de los nucleótidos. Cuando el daño nitrosilante es extenso, las células dejan de funcionar y mueren por necrosis o apoptosis (Ridnour et al, 2004; Calderón et al, 2013; Hernández-Rodríguez et al, 2014; Kumar y Abdussalam, 2018).

Como ya fue descrito, a concentraciones bajas, los radicales libres tienen funciones importantes en las células (efectos benéficos), pero a concentraciones altas actúan como agentes nocivos. El delicado equilibrio entre estos dos efectos antagónicos es fundamental para la vida. Las acciones benéficas realizadas por los radicales libres incluyen: a) ser sustancias de defensa contra bacterias y virus, al ser liberadas por neutrófilos y macrófagos; b) dilatar o abrir los vasos sanguíneos (ejemplo, el óxido nítrico), participando con ello en el control de la presión sanguínea; c) ser mediadores en la síntesis de compuestos celulares importantes, como las prostaglandinas; d) poder actuar como moléculas señalizadoras en las células; e) participar en la activación de genes; f) ser mediadores del crecimiento celular y g) ser inductores de la apoptosis (Gloire et al, 2006; Valko et al, 2007; Ayala et al, 2014; Pizzino et al, 2017; Jakubczyk et al, 2020). En este contexto, las concentraciones bajas de ROS y RNS participan en la regulación de procesos bioquímicos de las células mediante reacciones de carbonilación, hidroxilación

y peroxidación, así como modulando vías de transducción de señales, entre ellas: las del factor nuclear kappa B (FN-kB), la cascada de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), la fosfoinositol-3 cinasa y el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), factor de transcripción involucrado en el control del estado redox intracelular (Seminotti et al, 2021; Jomova et al, 2023).

Aun cuando, a concentraciones altas, las ROS reaccionan fácilmente con estructuras de las células, produciendo modificaciones adversas, ya que estas reacciones causan daño oxidativo a diferentes biomoléculas, como los lípidos, las proteínas, los ácidos nucleicos, los carbohidratos, etc, conviene señalar que, en condiciones normales, los sistemas antioxidantes de las células neutralizan o minimizan los daños causados por los radicales libres, porque evitan o retardan la oxidación o nitración de estructuras de las células. Estos sistemas pueden actuar atrapando radicales libres (como las ROS) o activando proteínas que protegen a las células contra la oxidación (enzimas antioxidantes). Pero, cuando aumenta la generación de radicales libres y se supera la capacidad protectora de los antioxidantes celulares, aparece el estrés oxidativo o estrés oxidante. Por ello, actualmente sabemos que el desequilibrio persistente entre las sustancias prooxidantes y las antioxidantes puede conducir a la aparición de enfermedades crónico-degenerativas y a la aceleración del proceso de envejecimiento (Mayor-Oxilia, 2010; Wu et al, 2013; Su et al, 2019; Zhang et al, 2023).

En otras palabras, la protección del organismo humano contra las ROS involucra: 1) la actividad de enzimas antioxidantes, 2) la acción secuestrante o neutralizante de los radicales libres por antioxidantes endógenos, como el glutatión reducido (GSH) y el ácido úrico, y 3) la acción antioxidante de compuestos exógenos, como las vitaminas E y C. En este contexto, los antioxidantes se pueden definir como “sustancias capaces de inhibir el daño oxidativo producido por los radicales libres sobre moléculas o estructuras de las células” (Abdollahi et al, 2004; Adwas et al, 2019).

Con relación a las enzimas antioxidantes, la superóxido dismutasa (SOD) se ubica en las membranas de las células y desarrolla una función muy importante, ya que transforma al radical  $O_2 \cdot$  en oxígeno molecular ( $O_2$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) (Stegeman et al, 1992; Lushchak, 2011a, 2011b). El  $H_2O_2$  puede formar radicales  $HO \cdot$  a través de las reacciones de Fenton, y de Haber-Weiss. Al respecto, el catión  $Fe^{2+}$  libre participa en la reacción de Fenton, generando el radical  $HO \cdot$ , como se aprecia en la reacción siguiente:



Asimismo, el radical  $O_2 \cdot$  participa también en la reacción de Haber-Weiss, en la cual se generan radicales  $HO \cdot$  a partir del  $H_2O_2$  (Halliwell y Gutteridge, 1990; Liochev y Fridovich, 2002). El primer paso del ciclo de dos reacciones se produce por la reducción del  $Fe^{3+}$  a  $Fe^{2+}$ :



El segundo paso es una reacción de Fenton:



La reacción neta es:



La catálisis de estas reacciones se ha demostrado con Fe libre en los líquidos corporales y con Fe asociado a la transferrina (proteína que transporta Fe en la sangre), lactoferrina o ferritina (proteína que almacena Fe). Sin embargo, conviene señalar que la producción *in vivo* del radical HO•, mediante la reacción de Fenton, puede realizarse en presencia de iones de otros metales, como el cobre (Cu), cromo (Cr) y cobalto (Co) (Datta et al, 1991; Kasprzak, 1991). Los radicales HO• son muy reactivos y atacan particularmente a los fosfolípidos de las membranas y a las proteínas celulares. Continuando con las enzimas antioxidantes, debe señalarse que las catalasas transforman el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en O<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, previniendo así la producción de radicales HO•. Las transferasas de GSH (GSTs), familia de isoenzimas celulares, catalizan la unión o conjugación del GSH con radicales libres y xenobióticos para ser detoxificados. En este contexto, la peroxidasa de GSH (GPX) transforma los peróxidos y los radicales HO• en formas no tóxicas, utilizando al GSH como agente reductor, el cual es oxidado formando disulfuro de glutatión (GSSG); luego, el GSSG es reducido a GSH por la reductasa de glutatión (GSR). Es pertinente subrayar que la actividad de la GPX es importante para proteger la integridad de las membranas celulares de los ataques oxidantes mediante la prevención de la peroxidación de los lípidos (van der Oost et al, 2003; Hayes et al, 2005; Genestra, 2007; Birben et al, 2012; Eddaikra y Eddaikra, 2021).

Respecto a los antioxidantes endógenos, el GSH es un tripéptido de peso molecular bajo constituido por glutamato, glicina y cisteína (con un grupo sulfhidrilo, -SH) que abunda en las células. El GSH se encuentra en todos los tejidos de los mamíferos como el compuesto tiol más abundante y participa en: la neutralización de radicales libres, regulación del equilibrio redox, proliferación de las células, detoxificación de xenobióticos, función inmune, señalización celular, etc. La biosíntesis de GSH se realiza en el citosol, y el hígado es el principal órgano que lo sintetiza. Bajo ciertas circunstancias, disminuyen sus concentraciones celulares, como en el estrés oxidativo (Lu, 2013).

Asimismo, la ubiquinona, o Coenzima Q (CoQ), además de participar en la generación de energía celular (transporte de electrones en las mitocondrias), tiene una importante función antioxidante, ya que protege a los fosfolípidos membranales de la peroxidación producida por las ROS (Gutierrez-Mariscal et al, 2018; Peixoto de Barcelos y Haas, 2019). En este contexto, los antioxidantes exógenos incluyen compuestos como: el ácido ascórbico, o vitamina C (atrapa radicales HO• y O<sub>2</sub>•), el α-tocoferol, o vitamina E (combate la peroxidación de lípidos de las membranas celulares), los antioxidantes fenólicos (flavonoides, ácidos fenólicos, amidas fenólicas, estilbenos y lignanos) y fármacos antioxidantes (acetilcisteína) (Pisoschi y Pop, 2015).

Sin embargo, como ya fue descrito, el desequilibrio elevado entre la producción de radicales libres y la protección antioxidante genera estrés oxidativo. El incremento en la generación de ROS daña estructuras vitales de las células, lo que puede contribuir al proceso de envejecimiento y al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas.



Un ejemplo, las mitocondrias proporcionan energía a las células, sintetizando ATP (fosforilación oxidativa); en este proceso, se generan ROS debido a la fuga de electrones de la cadena respiratoria, lo que hace susceptibles a estas estructuras al daño oxidativo y a la pérdida de su función, así como a la generación de daño tisular. El daño funcional de las mitocondrias se observa en enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, el Parkinson y la demencia por alcoholismo. Así, se postula que la disfunción mitocondrial es promovida por un incremento del estrés oxidativo en diversas condiciones patológicas, lo que genera daño oxidativo de los lípidos de las membranas mitocondriales y puede conducir también al daño oxidativo del ADN y a modificaciones en la expresión de proteínas (Akbar et al, 2016a; Martins et al, 2021).

Ampliando lo antes descrito, en un estudio realizado en cerebro y líquido cefalorraquídeo de personas con enfermedad de Alzheimer, comparado con personas de edad avanzada y controles jóvenes, se mostró que tanto el grupo de Alzheimer y el de edad avanzada presentaron aumento de los niveles de ROS y marcadores de oxidación de proteínas (grupos carbonilo), lípidos (MDA y 4-hidroxinonenal), ADN (8-oxo-dG) y disminución en la actividad de la glutamina sintetasa, reduciendo el aclaramiento de glutamato e incrementando su potencial tóxico (Gandhi y Abramov, 2012; Sánchez-Valle y Méndez-Sánchez, 2013). Asimismo, la disfunción mitocondrial inducida por el estrés oxidativo es una de las principales causas de alteraciones del músculo esquelético y de otros tejidos y órganos (Dikalov y Dikalova, 2019). Se ha reportado que el envejecimiento del músculo esquelético con función y biogénesis mitocondrial dañadas causa fatiga crónica, sarcopenia e hipofunción física en los adultos mayores (Serra-Majem, 2019).

Además, el papel de las ROS en el daño y muerte celular ha sido paulatinamente reconocido, ya que los radicales  $O_2 \cdot$  e  $HO \cdot$  están involucrados en cambios degenerativos asociados con la persistencia del estrés oxidativo. En efecto, las ROS y las RNS pueden participar en la muerte celular por procesos de necrosis o de apoptosis. Los mecanismos por los cuales las ROS y las RNS causan la apoptosis incluyen activación de caspasas y de genes apoptóticos, así como la disfunción mitocondrial. De esta manera, en los últimos años, los mediadores derivados de lípidos han sido estudiados como potenciales intermediarios en la vía de la apoptosis desencadenada por sustancias oxidantes (Ryter et al, 2007; Brenner et al, 2013). La necrosis se presenta como consecuencia de algún daño que conduce al exceso del flujo de iones de calcio; generalmente se acompaña de una respuesta inflamatoria aguda, edema y de la reducción importante del ATP celular (Dorado Martínez et al, 2003; Ghosh et al, 2018).

Finalmente, debe señalarse que las fuentes exógenas de la generación de radicales libres son los contaminantes del aire y del agua, el tabaco, el alcohol, los metales pesados o de transición, algunos medicamentos (ejemplos, ciclosporina, tacrolimus y gentamicina), los solventes industriales, el consumo de carnes asadas y la radiación. Todos ellos generan exceso de radicales libres y estrés oxidativo celular en el organismo de los mamíferos (Phaniendra et al, 2015; Liguori et al, 2018).

En resumen, el estrés oxidativo celular es el resultado del desequilibrio entre las ROS y el sistema de defensa antioxidante. Se

sabe que el estrés oxidativo participa en muchas alteraciones patológicas y en diversas enfermedades. Las ROS y otros oxidantes pueden producir la oxidación de lípidos, proteínas y ADN, con el consiguiente daño a los tejidos. Así, los productos nocivos de la oxidación generan efectos citotóxicos (como el daño a las membranas) y conducen a la muerte de las células mediante apoptosis o necrosis. Con todo, en condiciones normales, el estado óxido-reductor (redox) de las células se mantiene con la actividad de enzimas antioxidantes, entre ellas, la superóxido dismutasa, la catalasa, la transferasa de glutatión y la peroxidasa de glutatión, así como de otras sustancias no enzimáticas, como el glutatión reducido (GHS), los polifenoles, las vitaminas (como A, C y E), lo que permite eliminar a las ROS (Forman y Zhang, 2021; Jena et al, 2023).

## ESTRÉS OXIDATIVO Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LAS CÉLULAS

Como ya fue descrito en el Capítulo 3, las ROS y otros agentes oxidantes pueden producir la oxidación de estructuras de las células (lípidos, proteínas, ADN, etc.), con el consiguiente daño a los tejidos. Además, los productos nocivos de la oxidación generan efectos citotóxicos, como el daño a las membranas celulares, y conducen a la muerte de las células por apoptosis o necrosis (Kulbacka et al, 2009).

### a) Oxidación de lípidos

Las membranas lipídicas de las células son ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs, por sus siglas en inglés). Por ello, son particularmente susceptibles al daño oxidativo producido por las ROS, fenómeno conocido como “peroxidación de lípidos”, o “peroxidación lipídica”. La oxidación de los lípidos es uno de los mayores efectos nocivos producidos por las ROS, pues induce su desnaturalización y afecta la viabilidad de las células. En este proceso, las ROS secuestran electrones de los lípidos y, luego, producen intermediarios reactivos que pueden generar reacciones en cadena, aumentando la magnitud de la oxidación. Al respecto, los ácidos linoleico y araquidónico son blancos importantes de la peroxidación de lípidos, fenómeno mediado por los radicales  $\text{HO}\cdot$  y  $\text{ROO}\cdot$ . Dependiendo del tipo de ácido graso poliinsaturado que sufre oxidación lipídica, se producen diferentes aldehídos reactivos, como el trans-4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE), el malondialdehído (MDA) y los isoprostanos-F2 (F2-IsoPs). En general, los efectos de la peroxidación lipídica sobre la estructura y función de las membranas celulares incluyen: a) disminución del contenido de ácidos grasos, b) formación de peróxidos lipídicos que alteran la función de enzimas asociadas a las membranas, c) oxidación de grupos tioles ( $-\text{SH}$ ) que daña a las proteínas membranales, d) disminución de la fluidez de las membranas y e) liberación de sustancias reactivas capaces de afectar a otras estructuras de las células. Finalmente, el daño oxidativo de las membranas altera su permeabilidad, lo que puede conducir al edema y muerte de las células (Drehmer, 2007; Frijhoff et al, 2015; Panche et al, 2016; Su et al, 2019).

Como ya se señaló, los organismos vivos producen sustancias antioxidantes que pueden contrarrestar la oxidación de lípidos de las membranas celulares, al atrapar y neutralizar a los radicales libres, protegiendo con ello a estas estructuras. Así, la prevención de la peroxidación de lípidos es un proceso esencial en los organismos aeróbicos, ya que los productos derivados de este proceso oxidativo pueden dañar el ADN. En efecto, al disminuir la protección antioxidante, aumenta la peroxidación de lípidos y los epóxidos formados reaccionan con estructuras de las células, uniéndose de manera covalente al ADN, ARN y a las proteínas (Luczaj et al, 2017; Lundgren et al, 2018). La peroxidación de lípidos produce citotoxicidad, alergia, mutagenicidad y/o carcinogenicidad, dependiendo de las propiedades del epóxido. Además, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), estructuras ricas en lípidos, contribuye a la generación de la placa ateromatosa (acumulación de grasa en la pared arterial). En efecto, las LDL transportan colesterol y su oxidación es un proceso complejo durante el cual la proteína y los lípidos sufren cambios que pueden causar acumulación de colesterol. Asimismo, la oxidación de los fosfolípidos de las membranas también desempeña un papel importante en enfermedades acompañadas de procesos inflamatorios (como el daño renal agudo y la sepsis severa) y, frecuentemente, es mediadora de cambios proinflamatorios. En este contexto, algunas patologías están relacionadas con la inflamación y el estrés oxidativo, de tal manera que la lipoperoxidación resultante participa en el progreso de la enfermedad (Trpkovic et al, 2015; Que et al, 2018; Su et al, 2019).

En resumen, en presencia de estrés oxidativo, las ROS generan daño a las macromoléculas celulares, causando oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Además, participan en mecanismos fisiopatológicos involucrados en el inicio o desarrollo de varias enfermedades, como la aterosclerosis, isquemia cardiaca, diabetes, cáncer y daño hepático. Así, la peroxidación de lípidos se asocia con la patogénesis de diversas enfermedades.

## **b) Oxidación de proteínas**

Las proteínas son los mayores blancos de las reacciones de oxidación, a causa de su elevada reactividad con los radicales libres y su abundancia en células, tejidos y líquidos corporales. Aunado a esto, el estrés oxidativo degrada lípidos y carbohidratos, generando sustancias intermediarias altamente reactivas, las cuales eventualmente pueden atacar a las proteínas en varios de sus sitios funcionales. Por consiguiente, una amplia variedad de modificaciones de las proteínas se forma por procesos de oxidación. En el estrés oxidativo celular, las modificaciones oxidativas de las proteínas son causadas por reacciones entre los residuos de aminoácidos de estas estructuras y las ROS (o las RNS). Al respecto, se ha descrito que una cantidad importante de proteínas oxidadas se genera en los humanos, animales y en cultivos de células luego de su exposición a diversas condiciones que generan estrés oxidativo, como: el humo del cigarro, los rayos X, la hiperoxia (exceso de oxígeno), el ejercicio forzado, la isquemia-reperfusión de los tejidos, el consumo crónico de alcohol, la activación de neutrófilos y la exposición a sustancias ambientales como el ozono o los plaguicidas. Las modificaciones estructurales irreversibles de las proteínas pueden

contribuir a procesos patológicos y al desarrollo de enfermedades crónicas. En efecto, un número creciente de datos experimentales proporciona evidencia de su participación en el inicio y avance de algunas enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares, así como en el proceso de envejecimiento (Berlett y Stadtman, 1997; Wu y Cederbaum, 2003; Cai y Yan, 2013; Zavadskiy et al, 2022).

Los radicales libres alteran la estructura de las proteínas mediante diversas reacciones oxidativas que incluyen: a) ataque a los enlaces insaturados, b) escisión o rotura de la cadena de polipéptidos, c) formación de enlaces cruzados y de hidroperóxidos, d) hidroxilación de anillos aromáticos y de las cadenas laterales de aminoácidos, e) nitración de aminoácidos (introducción del grupo nitro,  $-\text{NO}_2$ ), f) oxidación de grupos tiol ( $-\text{SH}$ ) y de residuos de metionina, g) transformación de aminoácidos en grupos carbonilo ( $[-(\text{C}=\text{O})-]$ ). Estas modificaciones de las proteínas conducen a la pérdida de su función (ejemplo, las enzimas) y a la inhibición de su degradación; además, la acumulación de proteínas oxidadas ha sido identificada en varias enfermedades humanas, en el envejecimiento y en la apoptosis celular. Por ello, algunos productos de la oxidación de proteínas pueden ser usados como biomarcadores del estrés oxidativo (Ponczek y Wachowicz, 2005; Terrill et al, 2013; Höhn, 2014; Kehm et al, 2021).

Ampliando lo antes expuesto, las proteínas ricas en algunos aminoácidos (como triptófano, tirosina, fenilalanina, metionina y cisteína) pueden sufrir modificaciones estructurales y funcionales. Vale la pena decir que los grupos tiol ( $-\text{SH}$ ) se transforman en puentes disulfuro ( $-\text{S}-\text{S}-$ ), lo que conduce a la inactivación de las enzimas. En el colágeno, las fibrillas pueden ser rotas por los radicales  $\text{O}_2 \bullet$  e  $\text{HOO} \bullet$ , lo que inicia la acción de las proteasas (hidrólisis de proteínas) y facilita la pérdida de su estructura helicoidal. En el caso de las hemoproteínas, como la hemoglobina, el radical  $\text{O}_2 \bullet$  puede reaccionar con el hierro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) del grupo hemo para formar metahemoglobina (hemoglobina con  $\text{Fe}^{3+}$  incapaz de transportar  $\text{O}_2$  a los tejidos) y otros productos de oxidación (Holgado et al, 1994; Zorrilla García, 2002; Lushchak, 2007).

Las proteínas carboniladas se forman por la oxidación de los residuos de lisina, arginina, prolina y treonina de las cadenas laterales de las proteínas (Barreiro, 2016). Los grupos carbonilo también se pueden originar mediante la unión de productos de oxidación de los lípidos (aldehídos) a los residuos de lisina, cisteína o histidina (reacciones de adición de Michael). Las reacciones entre las RNS y los residuos de tirosina libres o dentro de secuencias de polipéptidos inducen la formación de nitro-tirosina (Frijhoff et al, 2015). Los grupos amino de la lisina y arginina de las proteínas reaccionan con los grupos funcionales carbonilo de los carbohidratos, en un proceso llamado glicosilación, generando productos finales de glicación avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés). Los principales AGEs incluyen la hidroimidazolona, N $\epsilon$ -carboximetil-lisina, pentosidina y glucosepano. Niveles altos de AGEs en la sangre se relacionan con enfermedades crónicas, como el síndrome metabólico, la hipertensión y la insuficiencia renal (Schmidt et al, 1994; Semba et al, 2009; Uribarri et al, 2015; Reynaert et al, 2016).

Brevemente, el síndrome metabólico comprende diversos trastornos metabólicos que incluyen la obesidad y la diabetes. La hiperglucemia de esta patología crónica facilita la glicación no enzimática

de proteínas y lípidos, lo que conduce a la formación de AGEs, los cuales están relacionados con alteraciones metabólicas y daños micro y macrovasculares que conducen a la nefropatía diabética. Además, estas sustancias nocivas también se relacionan con el daño hepático, en donde se establece una relación entre la esteatohepatitis no alcohólica, el síndrome metabólico y la fibrosis hepática (Sabban, 2011; Hernández-Pérez et al, 2013).

Finalmente, y como ya fue señalado, el ataque de las ROS a las proteínas celulares puede modificar su estructura y función. Este daño aumenta la actividad de los sistemas proteolíticos intracelulares, ya que las proteínas oxidadas son más sensibles a la hidrólisis, proceso en el que los aminoácidos liberados pueden ser reutilizados en la síntesis de nuevas proteínas. Ahora bien, cuando persiste el estrés oxidativo, la capacidad proteolítica de las células es insuficiente e ineficiente frente al gran número de moléculas oxidadas. En estas condiciones, las proteínas oxidadas que no han sido hidrolizadas se unen mediante enlaces hidrofóbicos y forman acúmulos que conducen al funcionamiento anormal de la célula. La importancia de la oxidación de proteínas en el envejecimiento se apoya en la observación de que los niveles de proteínas oxidadas aumentan con la edad. La acumulación de proteínas oxidadas puede reflejar aumento en la velocidad de generación de ROS, decremento en la actividad y en la eficacia de los sistemas antioxidantes o la pérdida de la capacidad celular para degradar a las proteínas oxidadas. El daño a las proteínas influye de manera importante sobre la viabilidad celular, pues, si no se repara, tiene consecuencias nocivas para la estructura y función de las proteínas. Además, las proteínas dañadas son la base de varias alteraciones fisiológicas asociadas con el envejecimiento, contribuyendo con ello a la aparición y desarrollo de diversas patologías (Bader y Grune, 2006; Höhn, 2013; Krisko y Radman, 2019; Zavadskiy et al, 2022).

### c) Daño oxidativo al ADN

El ácido desoxirribonucleico (ADN) contiene la información genética usada en el desarrollo y funcionamiento de los organismos vivos y es responsable de la transmisión de la herencia. Además de almacenar información, la capacidad del ADN de hacer copias de sí mismo (replicación) permite que la información genética pase de una célula a las células hijas y de generación en generación. Otras funciones importantes del ADN incluyen: la información que proporciona para construir componentes de las células como las proteínas (codificación); la participación en el metabolismo celular a través de la síntesis de hormonas, así como la evolución de la especie humana (en general, de las especies animales), determinada por las mutaciones que producen cambios en el genoma. Con relación a su estructura, el ADN es un polímero de nucleótidos enlazados entre sí (polinucleótidos). Los nucleótidos están formados por un azúcar (desoxirribosa), una base nitrogenada (puede ser adenina, timina, citosina o guanosina) y un grupo fosfato que enlaza cada nucleótido con el siguiente (Travers y Muskhelishvili, 2015).

A diferencia de las proteínas, lípidos y ARN, el ADN no puede ser reemplazado cuando está dañado y, por lo tanto, debe repararse. Si el daño no es reparado, la célula puede recurrir a la inducción de la apoptosis o necrosis, para que las mutaciones no se transmitan a las células de la progenie y no se genere una enfermedad

de origen genético (Maynard et al, 2009). En efecto, el genoma de las células eucariotas sufre un ataque continuo de diversos agentes (endógenos y exógenos) que dañan el ADN. El daño oxidativo al ADN es una consecuencia inevitable del metabolismo celular, con una tendencia a incrementarse luego de las agresiones de sustancias tóxicas. El daño puede estar limitado a las bases nitrogenadas y en sitios fuera de ellas o puede ser más extenso. Esto conduce a muchos tipos de lesiones del ADN, entre ellos: roturas de una sola hebra (SSBs, por sus siglas en inglés), roturas de doble hebra (DSBs), desajustes, modificaciones químicas de las bases o de los azúcares y enlaces cruzados entre cadenas o dentro de ellas (Caldecott, 2007; Halliday et al, 2007; Abdul Salam et al, 2016; Gonzalez-Hunt et al, 2018).

Para evitar las consecuencias de la acumulación del daño, las células de los mamíferos tienen varios mecanismos de reparación del ADN, cada uno asociado con tipos específicos de lesiones, ejemplos: la reparación por escisión (corte o separación) de bases o de nucleótidos y la reparación de roturas de doble hebra (Lagunas-Rangel, 2018). Las fallas en los mecanismos de reparación del ADN pueden conducir a la generación de enfermedades crónico-degenerativas como el cáncer (Houtgraaf et al, 2006; Kryston et al, 2011; Klaunig, 2018). Es pertinente subrayar que las ROS pueden producir daño severo a las macromoléculas celulares, especialmente al ADN, durante el estrés oxidativo. El daño oxidativo al ADN se repara principalmente a través de la vía de reparación por escisión de bases (Lamarche et al, 2010; Tafurt y Marin, 2014).

Como antes se describió, las ROS generadas en el metabolismo celular normal son la principal fuente de daño endógeno al ADN. Las fuentes exógenas de daño a esta estructura incluyen agentes ambientales, como la luz ultravioleta, la radiación ionizante y los contaminantes químicos (Fry et al, 2005; Maynard et al, 2009). En efecto, la alteración del equilibrio redox y el estrés oxidativo crónico (ROS y RNS altas) son factores bioquímicos involucrados en la oxidación y generación de daño al ADN (Van Houten et al, 2018). Además, como ya fue señalado, durante la lipoperoxidación se generan compuestos electrofílicos (aceptan electrones) y genotóxicos que al interactuar con el ADN forman aductos; tales compuestos incluyen al malondialdehído (MDA), al 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) y al trans-2,4-decadeinal (DDE). En condiciones normales, los aductos formados se reparan continuamente para mantener la integridad del ADN; sin embargo, cuando esto no ocurre, la replicación del ADN conduce a diferentes mutaciones. Las modificaciones genéticas resultantes pueden iniciar una serie de eventos que contribuyen a la generación del cáncer (Starvridis, 2008; Barrera, 2012; Klaunig, 2018).

Los aductos del ADN son útiles para medir el daño oxidativo sobre esta estructura, ya que aparecen en la orina y se pueden identificar mediante métodos no invasivos (biomarcadores). Con este propósito, se ha cuantificado la concentración de aductos de MDA y de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG), producto de la oxidación de la guanina, en la orina de pacientes con cáncer, para valorar la eficacia del tratamiento con radiación y quimioterapia (Bergman et al, 2004; Mañon-Rossi et al, 2016). En efecto, numerosas evidencias indican que la 8-OHdG, biomarcador del estrés oxidativo celular, también representa un factor de riesgo para el cáncer, la aterosclerosis y la diabetes, porque: a) se ha detectado

una concentración alta en la orina de pacientes con varios tipos de cáncer; b) en las placas ateroscleróticas de los humanos, hay incrementos de productos de la oxidación del ADN, como la 8-OHdG, y c) se han identificado concentraciones altas de este biomarcador y de ADN leucocitario en la orina de pacientes diabéticos con glucosa alta en sangre y, además, la concentración urinaria de 8-OHdG en los diabéticos se correlaciona con la severidad de la nefropatía y retinopatía diabética (Wu et al, 2004; Dong et al, 2008; Currie et al, 2014). Aunado a esto, en la sangre de pacientes con insuficiencia cardiaca se han encontrado valores significativamente mayores de 8-OHdG y de marcadores de peroxidación lipídica que en la sangre de individuos sanos (Kono et al, 2006; Di Minno et al, 2017).

En general, se acepta que, durante el estrés oxidativo, las ROS dañan el ADN, produciendo roturas en su estructura, afectación de genes supresores de tumores y amplificación de la expresión de proto-oncogenes, entre otros efectos nocivos. Debido a ello, se ha encontrado que el estrés oxidativo puede conducir a la transformación maligna de las células. Asimismo, *la acumulación del daño al ADN se relaciona con el proceso de envejecimiento* (Maynard et al, 2009; Van Houten et al, 2018; Lu et al, 2023). Al respecto, se ha reportado que el ADN puede ser la molécula blanco más crítica del estrés oxidativo asociado con la edad. Se ha calculado que las ROS modifican aproximadamente 10,000 bases del ADN por célula (Ames et al, 1993). Las enzimas reparadoras del ADN son capaces de reparar la mayor parte de estas lesiones, pero no todas. Por consiguiente, las lesiones del ADN que no son reparadas, como el 8-oxo-dG, se acumulan con la edad. Además, al envejecer, el ADN mitocondrial se oxida mucho más que el ADN nuclear (Richter et al, 1988); también se sabe que el daño oxidativo del ADN mitocondrial se correlaciona con la oxidación del GSH de este organelo (Shigenaga et al, 1994).

En este contexto, el daño oxidativo al ADN se atribuye de manera importante al radical hidroxilo ( $\text{HO}\cdot$ ), que es producido por los iones del cobre ( $\text{Cu}^+$ ) y fierro ( $\text{Fe}^{++}$ ), presentes en la cromatina del núcleo, así como a los agentes oxidantes (reacción de Fenton). El radical  $\text{HO}\cdot$  reacciona con el ADN por adición a los dobles enlaces de las bases y por sustracción de un átomo de hidrógeno (H) del grupo metilo de la timina y de los enlaces carbono-hidrógeno de la 2'-desoxirribosa (Cooke et al, 2003; Cadet y Wagner, 2013). Resumiendo, se ha documentado que las ROS pueden dañar el ADN. El radical  $\text{HO}\cdot$  reacciona con los componentes del ADN, alterando las bases de purina y de pirimidina, así como la estructura de la desoxirribosa. La lesión más estudiada del ADN se relaciona con la formación de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina. Las concentraciones altas de ROS producen varias lesiones en el ADN, entre ellas, los enlaces cruzados ADN-proteínas, con sus respectivos impactos biológicos.

Finalmente, la modificación permanente del material genético producida por el daño oxidativo representa la primera etapa involucrada en la mutagénesis y en la carcinogénesis (Rivera et al, 2006; Barrera, 2012). Además, actualmente se sabe que el estrés oxidativo puede contribuir a la generación de enfermedades crónico-degenerativas, como el cáncer y el Parkinson, y a la aceleración del proceso de envejecimiento (Maynard et al, 2009; Pizzino et al, 2017).

## TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

Las teorías del envejecimiento ofrecen explicaciones sobre las causas y efectos de este proceso que es similar en los distintos niveles de organización biológica (tisular, celular y molecular), tanto en los humanos como en cualquier otro animal multicelular. Debido a la gran complejidad de los cambios que se generan en el envejecimiento, se han propuesto numerosas teorías para explicar este proceso biológico (Miquel, 2006; da Costa et al, 2016). Tengamos en cuenta que, en 1990, luego de hacer una revisión amplia sobre este tema, Medvedev estableció que había más de 300 teorías del envejecimiento y que el número iba en aumento. Esto se debe al rápido avance del conocimiento sobre los fenómenos asociados con el envejecimiento, debido a la aparición de nuevas ideas y de nuevos métodos experimentales (Vijg y Müller, 2000). Algunas de estas teorías se describen en el Capítulo 1 de este libro.

En este contexto, las teorías que han sido propuestas para explicar el envejecimiento se basan en procesos biológicos como las mutaciones genéticas, las alteraciones epigenéticas inducidas por diversas señales ambientales y la acumulación de desechos celulares (Viña et al, 2007; Lu et al, 2023). Además, el envejecimiento ha sido atribuido a la reticulación molecular, a los daños causados por los radicales libres, a los cambios funcionales del sistema inmunológico, al acortamiento de los telómeros y a la presencia de genes de senescencia en el ADN (da Costa et al, 2016). De esta manera, en 2010, Goldstein y Cassidy dividieron las teorías del envejecimiento en dos categorías: estocásticas y no estocásticas. Las teorías estocásticas establecen que los cambios presentes en el envejecimiento ocurren de manera aleatoria y se acumulan a lo largo del tiempo. Entre ellas se incluyen: a) la teoría del error catastrófico, la cual propone que la acumulación de errores en la síntesis de proteínas ocasiona daño a la función celular; b) la teoría del entrecruzamiento, donde se explica la generación de enlaces o entrecruzamientos entre las proteínas y otras macromoléculas celulares, lo que determina el envejecimiento y el desarrollo de enfermedades; c) la teoría del desgaste, la cual plantea que la acumulación de daño en estructuras vitales conduce a la muerte de células, tejidos, órganos y, finalmente, del organismo; d) la teoría de los radicales libres, probablemente la más estudiada y descrita párrafos adelante. Por otro lado, las teorías no estocásticas suponen que el envejecimiento se establece de acuerdo con normas predeterminadas; ejemplo, la teoría genética, la cual considera que este proceso está genéticamente determinado y los individuos tienen un reloj interno que programa su longevidad (Rico-Rosillo et al, 2018). La teoría genética se basa en el código genético de los individuos, escrito en cada una de nuestras células; así, cada vez que una célula del organismo se reproduce, el telómero se acorta. Esto se explica con detalle en el Capítulo 2.

Cabe señalar que algunas de las teorías del envejecimiento descritas por Medvedev (1990) han sido abandonadas al no poder ser ratificadas con los datos obtenidos de las investigaciones en sujetos humanos y en animales de laboratorio, mientras que otras teorías sí tienen apoyo experimental. Entre las primeras se encuentra la “teoría del error catastrófico en la síntesis de proteínas” de Orgel (1963). No obstante, debido a la complejidad del problema,



actualmente no es posible tener una teoría unificada que incluya la totalidad de los fenómenos asociados con el envejecimiento (Warraich et al, 2020). Además, generalmente se acepta que aún no se cuenta con todas las piezas para armar el rompecabezas de este proceso, ya que sus mecanismos subyacentes son poco conocidos (Viña et al, 2007).

En la actualidad, se acepta que el envejecimiento está ligado a la desorganización celular causada por el estrés oxidativo (radicales libres), así como al papel clave del genoma de las mitocondrias como principal diana o sitio de ataque de las ROS, según la teoría del estrés oxidativo/daño mitocondrial. En efecto, durante la fosforilación oxidativa (síntesis de ATP), los electrones que se fugan de la cadena de transporte mitocondrial (membrana interna) reaccionan con el oxígeno molecular, generando el radical superóxido ( $O_2\cdot$ ). Este radical es transformado por la superóxido dismutasa en peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el cual, a su vez, puede producir el radical hidroxilo ( $HO\cdot$ ). Ahora bien, la monoamino-oxidasa (MAO) de la membrana externa de las mitocondrias cataliza la desaminación oxidativa de aminos biogénicas y es una gran fuente de  $H_2O_2$ ; esto aumenta las concentraciones de ROS en la matriz mitocondrial y en el citosol. Las ROS generadas por las mitocondrias (o en otros sitios de las células) dañan su estructura e inician procesos degradativos. Estas reacciones nocivas contribuyen significativamente al proceso de envejecimiento y son el fundamento central de la “teoría de los radicales libres” del envejecimiento (Cadenas y Davies, 2000).

Así, la “teoría de los radicales libres” y “la teoría del daño mitocondrial” sobresalen por su relevancia biológica. Ambas postulan que el daño acumulado en los componentes de las mitocondrias y en el ADN mitocondrial (mtADN), generado por las ROS, es una de las causas principales del envejecimiento. En efecto, el daño oxidativo afecta la replicación y la transcripción del mtADN, así como la función de las mitocondrias, lo que, al mismo tiempo, conduce al aumento en la producción de ROS y a un mayor daño del mtADN. Este daño produce pérdida de la regeneración mitocondrial y disminución en la síntesis de ATP (Miquel, 2006; Cui et al, 2012; León-Regal et al, 2018; Maldonado et al, 2023). En estrecha relación con estas teorías, se ubica la “teoría oxidativa-inflamatoria del envejecimiento”.

### a) Teoría de los radicales libres

Esta teoría es relevante para explicar el proceso de envejecimiento y fue propuesta por Harman en la década de 1950 (Harman, 1956). La teoría de los radicales libres establece que las ROS son responsables del daño asociado al envejecimiento. Como ya fue descrito, las ROS son producidas principalmente en la cadena respiratoria mitocondrial como resultado del transporte de electrones y la reducción de la molécula de oxígeno ( $O_2$ ). De esta manera, los efectos tóxicos de las ROS ( $O_2\cdot$ ,  $HO\cdot$ ) sobre las estructuras de las células conducen a la acumulación de daño oxidativo, lo que causa disfunción celular en el envejecimiento (Flatt, 2012; Piotrowska y Bartnik, 2014; Liguori et al, 2018).

En este contexto, los sistemas antioxidantes son incapaces de neutralizar todos los radicales libres generados de manera continua,

lo que produce daño oxidativo en las células y en los tejidos. Existe un gran soporte de experimentación animal que apoya esta teoría. En efecto, los animales viejos muestran un elevado índice de oxidación y de acumulación de macromoléculas oxidadas (como lípidos, proteínas y ADN), comparados con los animales jóvenes. El daño puede ser atribuido al aumento en la velocidad de producción de radicales libres en los organismos viejos. Asimismo, las ROS están involucradas en enfermedades crónico-degenerativas asociadas con la edad. Otras evidencias experimentales apoyan esta teoría como causa del envejecimiento; por ejemplo, se ha reportado que el aumento de las defensas antioxidantes puede incrementar el promedio de la esperanza de vida (Stadtman, 1992; Viña et al, 2007; Adwas et al, 2019; Zhang et al, 2020).

Los antecedentes históricos de la teoría de los radicales libres se remontan al inicio del siglo XX, cuando algunos radicales libres fueron conocidos en el área de la química como compuestos intermediarios en reacciones de sustancias orgánicas e inorgánicas. Además, en el trabajo publicado por Rebecca Gerschman y colaboradores (1954) se sugirió que los radicales libres podrían ser agentes importantes en los sistemas biológicos, así como especies químicas responsables de procesos nocivos para las células. Gerschman postuló en su teoría lo siguiente: a) los radicales libres derivados del oxígeno son agentes tóxicos; b) el aumento de la presión parcial de oxígeno o la disminución de la defensa antioxidante llevan al daño celular y tisular; c) la toxicidad del oxígeno es un fenómeno continuo.

La teoría de Gerschman no fue aceptada en aquellos años, pues se consideraba que los radicales libres eran demasiado reactivos y tóxicos para existir en los sistemas biológicos, en condiciones normales o fisiológicas. Sin embargo, dos años después, Denham Harman (1956), luego de realizar estudios bien fundamentados, postuló que los radicales libres pueden participar en procesos fisiológicos, particularmente en el envejecimiento, como consecuencia del daño producido a las macromoléculas de las células. Su hipótesis sobre “los radicales libres y el envejecimiento” estimuló el desarrollo de muchas investigaciones y contribuyó al conocimiento sobre estas especies reactivas, de manera particular, las derivadas del oxígeno. Así también, como ya fue señalado, las mitocondrias proporcionan energía a las células, sintetizando ATP (fosforilación oxidativa). En este proceso, se generan ROS debido a la fuga de electrones de la cadena respiratoria, lo que hace susceptibles a estos organelos al daño oxidativo y a la pérdida de su función, así como a la generación de daño tisular. Aproximadamente, 1-3% del oxígeno usado por las mitocondrias de los mamíferos produce ROS (Boveris y Chance, 1973).

Basados en estos hechos, Miquel y colaboradores propusieron la “teoría mitocondrial de radicales libres del envejecimiento” en 1980. Esta teoría propone que la senescencia es el resultado del daño causado por las ROS al genoma mitocondrial de las células. Las mitocondrias de las células senescentes usan el oxígeno a mayor velocidad, produciendo así mayor cantidad de ROS ( $O_2\cdot$ ,  $HO\cdot$ ) que causan estrés oxidativo al superarse las defensas celulares antioxidantes (Miquel y Fleming, 1986).

Ampliando lo antes descrito, la teoría de los radicales libres (posteriormente llamada teoría del estrés oxidativo del envejecimiento)

se basa en la hipótesis de que las pérdidas funcionales asociadas con la edad se deben a la acumulación de daño oxidativo de estructuras o macromoléculas de las células (lípidos, proteínas, mitocondrias y ácidos nucleicos) producido por las ROS y las RNS (Beckman y Ames, 1998; Hwang et al, 2009; Krisko y Radman, 2019; Maldonado et al, 2023). El mecanismo exacto del envejecimiento (y patologías asociadas) producido por el estrés oxidativo no es claro, pero se ha propuesto que el incremento de las concentraciones de ROS y de RNS conducen a la *senescencia celular*, un mecanismo fisiológico que detiene la proliferación de las células en respuesta a daños que ocurren durante la replicación (Liguori et al, 2018; Zumerle y Alimonti, 2020). Asimismo, se ha descrito que la senescencia celular ocurre en respuesta a factores de estrés endógenos y exógenos, como la disfunción de los telómeros, la activación de oncogenes y el daño persistente al ADN. Cabe señalar que las actividades extrínsecas de las células senescentes, ampliamente relacionadas con la activación de un fenotipo secretor asociado a la senescencia, amplifican el impacto del paro proliferativo intrínseco celular y contribuyen al deterioro de la regeneración de los tejidos, las enfermedades crónicas asociadas a la edad y al envejecimiento del organismo (Di Micco et al, 2021). En este contexto, las ROS inducidas por fuentes exógenas (como la radiación y el humo del tabaco) y endógenas, principalmente por las mitocondrias, inducen senescencia celular mediante el daño al ADN (Pole et al, 2016). De esta manera, el efecto de los radicales libres y las alteraciones en la homeostasis de las mitocondrias son variables que promueven el envejecimiento por la acumulación de daño oxidativo a través del tiempo (Caino et al, 2009; Gems y Partridge, 2013; Kudryavtseva et al, 2016).

Abundando sobre este tema, la senescencia celular es un proceso mediante el cual las células entran en un estado de paro o detención permanente del ciclo celular. Las células senescentes se acumulan durante el envejecimiento y han sido implicadas en la promoción de diversas enfermedades relacionadas con la edad. En las últimas décadas, se ha generado mucha información sobre la senescencia en cultivos de células; sin embargo, en organismos vivos, el mecanismo por el cual la senescencia celular contribuye al envejecimiento y patologías asociadas es poco claro. Este proceso puede ser inducido por varios factores intrínsecos y extrínsecos, ejemplo, las vías de las proteínas p53/p21 y p16<sup>INK4a</sup> (retinoblastoma) son importantes para el paro irreversible del crecimiento y la senescencia celular. Estudios recientes han mostrado que las células senescentes producen efectos nocivos en el microambiente de los tejidos, generando facilitadores o agravantes patológicos. El efector más significativo de este microambiente derivado de las células senescentes es el “fenotipo secretor asociado a la senescencia” (SASP, por sus siglas en inglés), caracterizado por un gran aumento de la expresión y secreción de diversas citocinas proinflamatorias. En particular, las células senescentes secretan varios factores bioactivos, de modo que el SASP de estas células contribuye a las acciones o consecuencias fisiológicas y patológicas en los organismos vivos. Se ha propuesto, entonces, que la investigación cuidadosa de los componentes de los SASP y su mecanismo de acción puede mejorar la comprensión sobre los antecedentes patológicos de las enfermedades asociadas a la edad (Childs et al, 2015; Byun et al, 2016; Regulski, 2017; Ye et al, 2020).

Es importante subrayar que las células senescentes adquieren un SASP que involucra la secreción de factores bioactivos (interleucinas, quimiocinas y factores de crecimiento), enzimas degradantes, como las metaloproteasas de la matriz (MMPs, por sus siglas en inglés) y proteínas componentes de la matriz extracelular (ECM). En este contexto, las ROS y las RNS contribuyen al desarrollo de la senescencia celular actuando sobre varios componentes del SASP: a) la producción de IL-1 $\alpha$  que conduce a un estado proinflamatorio, lo que aumenta la actividad del factor nuclear-kappa B (NF- $\kappa$ B) y la transición epitelio-mesénquima; b) inducción de la expresión de MMPs que se asocia con enfermedades crónicas relacionadas con la edad, como el cáncer, Alzheimer, aterosclerosis, osteoartritis y enfisema pulmonar; c) inhibición de la actividad de las proteínas FOX, factores de transcripción implicados en la proliferación celular y defensa antioxidante de las células; d) disminución de la actividad de la Ca<sup>2+</sup>-ATPasa del retículo endoplásmico, lo que conduce a la senescencia cardíaca; e) inhibición de la actividad de las sirtuinas (histona deacetilasas) que conlleva a una mayor producción de ROS y RNS y a un estado pro-inflamatorio, al prevenir la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el NF- $\kappa$ B; f) regulación de las rutas p16INK4a-RB, p53 y p21 que conducen a la senescencia celular (Ferrara et al, 2008; Martins et al, 2016; Kudryavtseva et al, 2016; Pole et al, 2016; Liguori et al, 2018; Wei y Ji, 2018).

A este respecto, la espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria crónica que tiene un microambiente sérico mórbido con elevado estrés oxidativo. La exposición prolongada a un ambiente oxidante generalmente produce senescencia con disfunción celular. Las células madre mesenquimales tienen gran capacidad de inmunorregulación y las células senescentes de esta familia pueden aumentar la inflamación y participar en la patogénesis de la espondilitis anquilosante. En un estudio en el que se analizó la capacidad del ambiente sérico oxidativo de la espondilitis anquilosante para inducir senescencia de células madre mesenquimales, se encontró que este suero nocivo facilitó la senescencia *in vitro* de células madre mesenquimales. Además, los tejidos articulares de pacientes con espondilitis anquilosante presentaron niveles elevados de expresión de las proteínas relacionadas con la detención del ciclo celular (p53, p21 y p16). Conviene subrayar que las concentraciones de los productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP), marcadores de estrés oxidativo de proteínas plasmáticas, aumentaron en el suero de pacientes con espondilitis anquilosante y correlacionaron positivamente con la magnitud de la senescencia de células madre mesenquimales, inducida por el suero de la espondilitis anquilosante. Asimismo, las células madre mesenquimales cultivadas con suero de pacientes con espondilitis anquilosante mostraron una disminución del potencial de membrana mitocondrial y de la producción de ATP, junto con la disminución de la tasa de consumo de oxígeno. Finalmente, se encontró que la disfunción mitocondrial inducida por el suero de la espondilitis anquilosante aumentó la concentración de ROS en las células madre mesenquimales, mientras que la inhibición de la producción de ROS con N-acetilcisteína (NAC) rescató con éxito estas células madre de la senescencia. Es decir, a medida que disminuyó la concentración de ROS por el tratamiento con NAC, se redujo también el porcentaje de células senescentes y

la expresión de p53, p21 y p16, causados por el suero de la espondilitis anquilosante (Ye et al, 2020).

## b) Teoría oxidativa-inflamatoria del envejecimiento

Como ya fue descrito, el envejecimiento es un proceso biológico complejo acompañado de la disminución progresiva en la función del organismo y de un incremento del riesgo de enfermedades crónico-degenerativas, como las cardiovasculares, el cáncer y las patologías neurodegenerativas. Varios estudios han establecido la presencia de nueve características distintivas del proceso de envejecimiento: 1) acortamiento de los telómeros, 2) inestabilidad genómica, 3) modificaciones epigenéticas, 4) disfunción mitocondrial, 5) pérdida de la proteostasis, 6) sensores de nutrientes desregulados, 7) agotamiento de las células madre, 8) senescencia celular y 9) comunicación celular dañada. Todas estas alteraciones se han relacionado con una inflamación sistémica sostenida y estos mecanismos contribuyen al proceso de envejecimiento en tiempos aún no determinados con claridad (Maldonado et al, 2023).

Así, el envejecimiento es el principal factor de riesgo de muchas enfermedades crónicas y del deterioro de la función física. La inflamación crónica es un sello distintivo del envejecimiento y se relaciona con la aparición de alteraciones fisiopatológicas, como la diabetes y la fragilidad (Sieck, 2017; Bektas et al, 2018). El origen de esta inflamación crónica se atribuye a la activación de las células inmunes a través del tiempo, ya que en el sistema inmune aparecen cambios significativos con el envejecimiento, denominados *inmunosenescencia* (Freund et al, 2010; Romero et al, 2013). Al respecto, con el envejecimiento se afectan tanto la inmunidad innata como la adaptativa; otro hallazgo distintivo de la inmunosenescencia es el aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias. Además, hay un aumento en el número de células T de memoria, pérdida de la capacidad para responder a los antígenos y un nivel persistente de inflamación de baja intensidad. Todo lo anterior contribuye a la alteración o desregulación de la respuesta inmune con predominio de la inflamación crónica (Franceschi et al, 2007; Lachi et al, 2011; Lee et al, 2022). Ampliando lo antes descrito, el tejido adiposo también contribuye de manera importante a la inflamación sistémica con el avance de la edad. En años recientes, la disfunción del tejido adiposo ha sido relacionada con la acumulación de células senescentes que son altamente proinflamatorias (Sieck, 2017). Los cambios que experimenta el sistema inmune (inmunosenescencia) con la edad son la causa de la mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas e inflamatorias que aparecen al envejecer (Oliveira et al, 2010). Por ello, la capacidad funcional de las células inmunes ha sido propuesta como un buen marcador de salud (De la Fuente, 2008).

De esta manera, el estrés oxidativo, la senescencia celular y, consecuentemente, los factores del SASP están involucrados en varios procesos patológicos, entre ellos: las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad renal crónica, enfermedades neurodegenerativas, la degeneración macular y el cáncer. Los factores de riesgo cardiovascular (como obesidad, diabetes, hipertensión y aterosclerosis) están asociados con la vía inflamatoria mediada por varias interleucinas (IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8) y el aumento de la senescencia celular (Chandrasekaran et al, 2017). En varias condiciones neurodegenerativas,

como la enfermedad de Alzheimer, las biopsias de tejido cerebral muestran niveles aumentados de p16, MMP y de IL-6 (Burton et al, 2010). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la cirrosis biliar, la colangitis y la osteoartritis comparten varios daños con perfiles SASP que incluyen a la IL-6, IL-8 y MMP (Chandrasekaran et al, 2017).

Ha sido descrito que las células inmunes, al envejecer, generan más compuestos oxidantes e inflamatorios. Así, se ha reportado que las concentraciones séricas de mediadores proinflamatorios aumentan de 2-4 veces en individuos mayores de 50 años, respecto a sujetos más jóvenes; además, las personas longevas saludables tienen un perfil inflamatorio más bajo que los ancianos frágiles (Navarrete, 2009). Al respecto, se ha demostrado un elevado estado inflamatorio en los adultos mayores frágiles, caracterizado por concentraciones altas de IL-6 y proteína C reactiva, así como aumento en el número de leucocitos circulantes (Wang y Casolaro, 2014). Además, el estrés oxidativo e inflamatorio crónico del envejecimiento tiene entre sus mecanismos intracelulares una mayor producción de mediadores proinflamatorios (ejemplos, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y COX-2) y la activación del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), factor de transcripción que regula la expresión de genes relacionados con la inflamación y que programan la producción de citocinas, contribuyendo con ello al proceso cíclico oxidación-inflamación-oxidación. De este modo, el estrés oxidativo y el estrés inflamatorio, al deteriorar la homeostasis fisiológica, pueden ocasionar la oxidación-inflamación-envejecimiento. Por ello, la inflamación crónica es uno de los mayores factores de riesgo que subyace en el envejecimiento y en las enfermedades que lo acompañan (Chung et al, 2009; Ferrucci y Fabbri, 2018; Franceschi et al, 2018).

Al tener en cuenta muchos de estos aspectos, surgió una nueva teoría integradora sobre el envejecimiento que une elementos de la teoría de los radicales libres, la teoría mitocondrial y la inflamación, conjunto al que se denomina oxidación-inflamación-envejecimiento (*oxi-inflamm-aging*) y que fue propuesta por De la Fuente en 2008. La “teoría del envejecimiento oxidativo inflamatorio” surgió como hipótesis causal de muchas alteraciones que ocurren durante el envejecimiento, así como de las enfermedades crónicas que lo acompañan (Romero y Amores, 2016). Tal teoría postula que el envejecimiento está vinculado al estrés oxidativo crónico, el cual afecta a todas las células del organismo, particularmente a aquellas de los sistemas reguladores (nervioso, endocrino e inmune). En consecuencia, disminuye la capacidad de estos sistemas para mantener el estado redox, con pérdidas funcionales incompatibles con el mantenimiento adecuado de la homeostasis, hecho fisiológico cardinal del envejecimiento (De la Fuente y Miquel, 2009; Salvioli et al, 2013).

Finalmente, en esta teoría se atribuye un papel fundamental al sistema inmune, ya que la desregulación de sus respuestas, incrementada por el estrés oxidativo, puede conducir al aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, lo que genera un estado inflamatorio crónico que contribuye a la generación de más ROS, por ende, se produce un círculo vicioso oxidación-inflamación-oxidación. Es decir, la activación del sistema inmune induce un estado inflamatorio en el que el estrés oxidativo crónico y la inflamación se alimentan entre sí y, como consecuencia, aumentan la morbili-

dad y mortalidad relacionadas con la edad (De la Fuente y Miquel, 2009; Cevenini et al, 2013; Liguori et al, 2018).

### c) Teoría del daño mitocondrial

Desde que, en algún momento de su evolución, las células eucariotas integraron mediante un proceso simbiótico beneficioso, o simbiogénesis, a ciertas procariotas, las mismas evolucionaron para convertirse en un orgánulo más de las eucariotas y que ahora denominamos mitocondrias. Estas últimas son el principal generador de energía de las células eucariotas, participan en el metabolismo intermedio, la señalización del calcio y la apoptosis (Su-Jeong et al, 2021; Martínez-Reyes y Chandel, 2020). Los efectos de esta unión parecen estar ligados al envejecimiento humano, debido a que se ha correlacionado la disfunción mitocondrial con el envejecimiento normal y con el desarrollo de un gran número de enfermedades relacionadas con la edad (Sun et al, 2021).

La disfunción mitocondrial inicialmente se ligó a un incremento en la producción de ROS como causantes del envejecimiento, sin embargo, han surgido varias hipótesis que vinculan el envejecimiento con el papel de las mitocondrias en procesos como la inflamación, alteraciones en la regulación de la calidad de las mitocondrias y la señalización mitocondrial retrógrada. Así, recientemente se han propuesto como características del envejecimiento la presencia de: inestabilidad genómica, desgaste de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, macroautofagia desactivada, detección desregulada de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre, comunicación intercelular alterada, inflamación crónica y disbiosis (López-Otín et al, 2023). De estas condiciones, varias afectan a la maquinaria mitocondrial. En este apartado se describirá el papel de la inflamación en la disfunción mitocondrial, de cómo afecta esto a la senescencia celular y del empleo de algunas intervenciones farmacológicas para mejorar la salud humana en relación con el envejecimiento.

#### *Senescencia celular*

Ampliando lo antes descrito, la senescencia celular inicialmente se documentó como una disminución irreversible de la capacidad de replicación de células primarias en cultivo (Hayflick y Moorhead, 1961; Satomi et al, 2022), relacionada a una disfunción de los telómeros, la cual puede ser debida al acortamiento telomérico durante la replicación del ADN o daño de los telómeros dependiente de la replicación (Hewitt et al, 2012). La senescencia celular puede ser iniciada por diversas lesiones no letales tanto intrínsecas como extrínsecas, que incluyen: señales genotóxicas, oncogénicas, mitocondriales, oxidativas, inflamatorias, paracrinas y otras (Pole et al, 2016; Vasileiou et al, 2019).

Las células senescentes se acumulan en muchos tejidos y esta acumulación es un impulsor fisiológico importante del deterioro funcional asociado a la edad (Kirkland et al, 2020). También, las células senescentes disminuyen la eficiencia de su fosforilación oxidativa, incrementan la producción de ROS y se altera el recambio de las mitocondrias (mitofagia), lo que favorece la acumulación y la disfunción mitocondrial asociada a la edad, lo que, a su vez, se asocia

con la disfunción metabólica a nivel tisular relacionada con el envejecimiento (Korolchuk et al, 2017). Las células senescentes se acumulan con la edad en una amplia variedad de tejidos; se ha demostrado que las mismas se acumulan tanto en tejidos con elevada capacidad proliferativa, como los leucocitos (Akbar et al, 2016b), en tejidos con baja tasa de proliferación como los osteocitos (Farr et al, 2020), al igual que en tejidos postmitóticos como las neuronas (Jurk et al, 2012).

Desde un punto de vista mecánico, la edad promueve la senescencia restringiendo la capacidad regenerativa de las células madre y los progenitores (De Haan y Lazare, 2018), aunado a la secreción de moléculas bioactivas, como algunos péptidos proinflamatorios y modificadores de la matriz (Coppe et al, 2010; Chandrasekaran et al, 2017). Todo lo anterior evidencia el impacto que las células senescentes ejercen sobre su entorno a través de la disfunción mitocondrial. Es importante resaltar que ambos fenómenos están estrechamente relacionados: la disfunción mitocondrial impulsa y mantiene la senescencia celular (Correia-Melo et al, 2016), en tanto que la senescencia celular, a través de la señalización persistente de la respuesta al daño al ADN contribuye a la disfunción mitocondrial asociada a la senescencia (Passos et al, 2007).

### *Disfunción mitocondrial*

Lo que define la disfunción mitocondrial en los tejidos envejecidos y en las células senescentes es una disminución de la capacidad respiratoria por mitocondria, junto con una disminución del potencial de acción de la membrana mitocondrial en estado estacionario (Satomi et al, 2022; Correia-Melo et al 2016). El potencial de la membrana mitocondrial es el parámetro bioenergético central que controla la capacidad respiratoria, la síntesis de ATP y la generación de ROS (Nicholls, 2004). Durante la disfunción mitocondrial, la persistencia de la reducción del potencial de membrana mitocondrial favorece la acumulación de mitocondrias disfuncionales, por lo que el incremento en el número de mitocondrias pudiera compensar inicialmente la disminución en la función de las mismas. Esta reducción del potencial de membrana mitocondrial hace que la cadena de transporte de electrones se encuentre en un estado más oxidado y pueda favorecer una mayor fuga de protones, a través de la regulación positiva de proteínas de desacoplamiento, como el complejo I de la cadena de transporte de electrones que oxida la forma reducida de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) a NAD, siendo este equilibrio reducido NAD/NADH característico de la senescencia celular y el envejecimiento (Satomi et al, 2022). Varios modelos de senescencia han confirmado defectos en la función de la fosforilación oxidativa, por ejemplo, la senescencia celular inducida por la quelación del hierro implicó una disminución de la actividad del complejo II, que precedió a la activación de la detención del ciclo celular mediada por p27kip en células hepáticas (Yoon et al, 2002).

La importancia de la participación de los diferentes complejos de la cadena de transporte de electrones en la pérdida de la capacidad respiratoria es muy diversa. En el músculo cardíaco, por ejemplo, son principalmente los complejos III y IV los que pierden actividad con la edad; en tanto que en el músculo esquelético, el hígado y el cerebro, el complejo I es más sensible a la pérdida de



función asociada a la edad (Boengler et al, 2017). Los complejos de la cadena respiratoria forman supercomplejos y su estabilidad parece estar disminuida en el envejecimiento, lo que se traduce, en apariencia, a un incremento en la producción de ROS (Ramírez-Camacho et al, 2019).

Como ya se refirió previamente, el mejor determinante de la función mitocondrial es su capacidad de mantener el potencial de membrana en respuesta a un estímulo particular, ya que esto determina su capacidad de producción de ATP. El potencial de membrana mitocondrial depende de la oxidación de sustratos respiratorios derivados del ciclo de Krebs. El bombeo de protones a través de la cadena de transporte de electrones resulta en la generación de un gradiente electroquímico entre el espacio intermembrana y la matriz mitocondrial, este gradiente impulsa la síntesis de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico por la ATP sintetasa (complejo V), acoplado el flujo de electrones en la cadena de transporte de electrones a la síntesis de ATP, lo que se denomina “respiración acoplada” (Vercellino y Sazanov, 2022). También ayuda al transporte de iones y metabolitos a través de la membrana mitocondrial interna, y a la importación de proteínas mitocondriales. La fuga de protones disipa este gradiente electroquímico, lo cual da lugar a una producción de ATP menos eficiente en el envejecimiento. Las mitocondrias estrechamente acopladas pueden aumentar rápidamente las tasas de consumo de oxígeno varias veces desde el estado de reposo (llamado estado 2) al estado de fosforilación de ADP (estado 3). Igualmente, la relación de las tasas de respiración del estado 3/estado 4, conocida como relación del control respiratorio, indica el grado de acoplamiento de las mitocondrias y es una medida de la eficacia de la producción de ATP y la capacidad de mantener el potencial de membrana mitocondrial, aunque esta medición no es factible realizarla directamente en células intactas (Satomi et al, 2022). Se han descrito diferentes mecanismos que pueden causar disfunción mitocondrial, éstos incluyen: mutaciones del ADN mitocondrial (inestabilidad genómica), recambio mitocondrial (definido por la relación de biogénesis mitocondrial y la mitofagia), señalización de nutrientes a través de la vía mTOR, la relación NAD/NADH y la sobrecarga de calcio mitocondrial.

Aunque, al parecer, la disfunción mitocondrial tiene un papel central en estas vías que conducen a la senescencia, pues las mitocondrias deterioradas con una fosforilación oxidativa ineficiente producen un exceso de ROS, este incremento en el estrés oxidativo conduce a daño en el ADN, como oxidación de bases, rupturas de una sola cadena, rupturas de doble cadena y acortamiento de los telómeros, lo que activa las vías p53 y Rb, que causan detención del ciclo celular y senescencia, aunado a que la disfunción mitocondrial puede afectar el desgaste de los telómeros y la estabilidad del genoma a través del desgaste de los grupos de nucleótidos (Passos et al, 2007). Otras alteraciones, además de la disfunción mitocondrial, que caracterizan a las células senescentes son los elevados niveles de ADN, daño a los telómeros, una respuesta persistente al daño en el ADN, un fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP), activación de la respuesta inmune innata y activación de los mecanismos antiapoptóticos (Martini y Passos, 2023).

### Autofagia y senescencia celular

La autofagia comprende varias vías celulares que facilitan la degradación de los componentes celulares por las proteínas lisosomales; de estas diferentes vías, la autofagia o macroautofagia es el proceso mejor conocido. La autofagia se inicia con la absorción de proteínas excedentes o dañadas por vesículas de doble pared, llamadas autofagosomas, que posteriormente se fusionan con lisosomas, para constituir los autolisosomas, los cuales degradan los sustratos ya mencionados y, posteriormente, liberan componentes básicos como aminoácidos, lípidos y nucleótidos hacia el citoplasma, con el fin de utilizarse en procesos biosintéticos y la generación de energía. La actividad de autofagia se incrementa durante la privación de nutrientes a través de la vía mTORC1 (*raptor-mammalian target of rapamycin*), que regula la masa celular y la proliferación a través de p70S6K y 4EBPs y sirve como un proceso de reciclaje requerido para la supervivencia de la célula durante la inanición. También es importante resaltar que la autofagia constituye un proceso de control de calidad, ya que elimina de forma selectiva componentes celulares potencialmente dañinos para la célula (Korolchuk et al, 2017).

La autofagia puede ser selectiva a ciertos sustratos y la mitofagia es una de las formas selectivas de autofagia. La mitofagia se define como el proceso mediante el cual se logra que las mitocondrias con potencial de membrana reducido se dirijan a las vesículas autofágicas nacientes al marcarlas con cadenas de poliubiquitina. Las mitocondrias ubiquitiladas son reconocidas por un grupo de proteínas receptoras que incluyen optineurina, NDP52 y TaxBP1, las cuales reclutan membranas autofágicas que envuelven y aíslan las mitocondrias. Parece ser que el papel funcional y la regulación de la mitofagia es independiente de la autofagia general, ya que la actividad mitofágica se reduce en las células senescentes tanto *in vitro* como *in vivo* (García-Pratt et al, 2016). Diversos mecanismos pueden ser responsables de la disminución de la actividad mitofágica, como son: alteraciones en los reguladores de autofagia general (mTOR), incremento en el número de lisosomas, pero asociada a una disminución de la actividad lisosomal, y el acúmulo de material degradado, conocido como lipofuscina. Otras vías independientes de la autofagia general también pueden afectar la mitofagia, como es la acumulación de p53 en el citoplasma, observada en la senescencia y que favorece su interacción con Parkin y evita su translocación a mitocondrias disfuncionales, suprimiendo así la mitofagia y estabilizando la senescencia (Ahmad et al, 2015; Nguyen et al, 2016). La deficiencia de PINK1 suprime el proceso de fisión mitocondrial, importante para facilitar la separación de porciones disfuncionales de la red mitocondrial, resultando en que las mitocondrias “viejas” eviten la degradación, mientras que las mitocondrias aisladas recién sintetizadas son conducidas a la mitofagia. Es decir, la senescencia se asocia con mitofagia desregulada, lo que conlleva a una posterior acumulación de mitocondrias disfuncionales.

Las mitocondrias disfuncionales en las células senescentes incrementan los niveles de ROS, lo que agrava el daño al ADN y la vía de señalización de respuesta al daño al ADN; además, favorece la liberación de múltiples formas de “patrones moleculares asociados a daño intracelular” (DAMP), en especial fragmentos de ROS y ADN mitocondrial que son reconocidos por los receptores similares a

NOD, como NLRP3, lo que desencadena el ensamblaje del inflamosoma y la activación de citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-18 (Salminen et al, 2012); lo que posiblemente traduce la falla en la mitofagia que conduce a la disfunción mitocondrial asociada a senescencia puede ser el responsable de la activación del brazo proinflamatorio del fenotipo secretor asociado a senescencia. Esto se ve apoyado por el hecho de que, en la disfunción mitocondrial inducida por el agotamiento del ADN mitocondrial, las sirtuinas mitocondriales o la inhibición de la cadena de transporte de electrones mitocondriales, que no causó ROS citoplasmática elevada y no activó DDR, indujo un estado senescente que carecía de la expresión de la mayoría de las citocinas que generalmente aparecen como parte del fenotipo secretor asociado a senescencia (Wiley et al, 2016).

Asimismo, la eliminación de las mitocondrias disfuncionales en fibroblastos senescentes humanos, observada con la activación de la ubiquitina ligasa Parkin, los rescató del aumento en la producción de ROS y de otros marcadores del fenotipo senescente (como el tamaño celular agrandado y la expresión de p21 y p16), a excepción de la detención del crecimiento celular (Correia-Melo et al, 2016), lo cual también se ha observado al tratar células o ratones con Rapamicina (Demidenko, 2009). No obstante, los hechos anteriormente mencionados, las interconexiones entre el fenotipo secretor asociado a senescencia y la disfunción mitocondrial asociada a senescencia no son lineales o de causa-efecto, sino que conforman múltiples bucles de retroalimentación positiva (Acosta et al, 2008).

### *Mitocondrias, inflamación y envejecimiento*

En el envejecimiento existe evidencia de activación del sistema inmune innato, lo cual es más claro en los pacientes mayores que envejecen con menos éxito que sus compañeros, ya que los pacientes con fragilidad exhiben niveles circulantes más elevados de mediadores de inflamación como la IL-6, la proteína C reactiva o el fibrinógeno (Soysal et al, 2016). De la misma manera, el estudio de los linfocitos T de individuos ancianos ha denotado que los niveles de producción de citocinas se encuentran elevados, pero las capacidades de respuesta a un reto están disminuidas, lo cual parece ser secundario a una activación crónica de la señalización de la vía JAK/STAT en las células inmunes circulantes de los pacientes ancianos con inflamación crónica (Shen-Orr et al, 2016).

El sistema inmune es capaz de detectar y responder al daño a los tejidos, así como percibir la liberación de moléculas intracelulares de una forma similar a la que presenta ante un patógeno dañino. Esto va en línea con ciertas evidencias que consideran la liberación de algunas moléculas por las células senescentes como señales similares a los DAMP y que despiertan una respuesta inmune (Seong y Matzinger, 2004). Algunas de estas moléculas pueden incluir el ADN mitocondrial, péptidos N-formil generados por la traducción de proteínas que son codificadas en las mitocondrias y por la cardiolipina, el cual es un lípido específico de la membrana interna mitocondrial. Los DAMP y los patrones moleculares asociados a patógenos relacionados (PAMP) también pueden desencadenar el ensamblado del inflamosoma. De los diferentes tipos de inflamosoma, el NLRP3 es el que responde a la más amplia gama de estímulos. La activación del inflamosoma NLRP3 resulta en la activación de la

caspasa 1 (De la Cruz y Kang, 2018), lo cual produce la activación proteolítica de citocinas, como la IL-1 $\beta$  y la IL-18 (Broz y Dixit, 2016). Aunque cabe mencionar la existencia de otras vías que terminan en la activación del inflamasoma, como son, la unión directa de la cardiolipina para activar a NLRP3 (Iyer et al, 2013), las ROS generadas en las mitocondrias que también participan en la activación de NLRP3, al igual que la liberación del ADN mitocondrial al citosol (Shimada et al, 2012).

El ADN mitocondrial circulante puede activar al inflamasoma mediante TLR9, sin embargo, el ADN mitocondrial liberado al citosol también puede ser reconocido por la GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS), un sensor citosólico de ADN bicatenario y que induce la señalización a través de la proteína adaptadora STING, la cual se desplaza al endosoma perinuclear y activa la quinasa de unión TANK 1 (TBK1), que, a su vez, fosforila al factor regulador de interferón 3 (IRF3) que ingresa al núcleo e incrementa la transcripción de los genes de interferón tipo I y genes estimulados por interferón (ISG), al tiempo que activa al NF- $\kappa$ B, de una manera similar a lo que sucede durante una infección viral.

También se ha observado que los macrófagos, cuando son activados por el lipopolisacárido negativo bacteriano, cambian su metabolismo de la fosforilación oxidativa a glucólisis, resultando este cambio metabólico en la acumulación de succinato (Tannahill et al, 2013), lo que lleva a la inhibición de la actividad de la enzima del dominio prolin-hidroxilasa (PHD) que normalmente regula la estabilidad de HIF- $\alpha$ , lo que, al mismo tiempo, regula la producción de IL-1 $\beta$ . Aunado a la estabilización de HIF- $\alpha$ , el acúmulo de succinato secundario a la estimulación con lipopolisacárido bacteriano negativo, también puede metabolizarse por un proceso denominado transporte inverso de electrones, el cual favorece la producción de ROS (Scialò et al, 2017), lo que induce la respuesta proinflamatoria. Otros metabolitos derivados de la mitocondria, además del succinato, pueden modular la respuesta inmune, como son el citrato, acetato, Acetil-CoA e itaconato (Mills et al, 2017). Es decir, la evidencia actual sugiere que diferentes vías metabólicas o metabolitos individuales pueden despertar la respuesta inmune y potencialmente asociar las alteraciones de la función mitocondrial con la alteración dependiente de la edad de la respuesta inmune.

Todo lo anterior sugiere que las mitocondrias se encuentran en el centro de tres mecanismos inflamatorios: el inflamasoma NLRP3, la vía cGAS/STING y la vía NF- $\kappa$ B. La activación del inflamasoma NLRP3 se considera un proceso de dos pasos: primero, el cebado requiere la activación de NF- $\kappa$ B por PAMP o DAMP que se unen a receptores de reconocimiento de patrones, incluidos los TLR, o por citocinas, como TNF- $\alpha$  o IL-1 $\beta$ , a través de sus receptores. El NF- $\kappa$ B estimula la transcripción y estabilización postraduccional de formas inactivas de NLRP3, precursores de citocinas pro-IL-1 $\beta$  y pro-IL-18, y otras citocinas relacionadas con NF- $\kappa$ B como IL-6. En segundo lugar, durante la activación, una multitud de DAMP, como ATP, cristales de colesterol y cristales de urato, promueven el ensamblaje del inflamasoma, involucrando a la quinasa 7 relacionada con NIMA (NEK7), un sensor de salida de potasio (He et al, 2016). La activación probablemente requiere salida de potasio, producción de ROS y relocalización de cardiolipina a la membrana mitocondrial externa. Se ha propuesto que todos los

estímulos que desencadenan el inflamasoma NLRP3 convergen en las mitocondrias, posiblemente a través de la liberación de ADNmt oxidado recién sintetizado, pero el eflujo de potasio también puede ser crítico (Muñoz-Planillo et al, 2013). La activación de NLRP3 causa la activación de la caspasa-1 y la escisión de pro-IL-1 $\beta$  y pro-IL-18 a sus formas activadas. La caspasa-1 también escinde la Gasdermina D (GSDMD) que se oligomeriza para formar poros en la membrana celular, lo que puede conducir a la liberación extracelular de IL-1 e IL-18, salida de potasio y aumento de volumen masivo con ruptura de la membrana (piroptosis). El NF- $\kappa$ B se activa por diversas señales de estrés y vías relacionadas con la defensa y la supervivencia. Múltiples señales de estrés activan el dímero NF- $\kappa$ B (compuesto por subunidades p65/p50) que se transloca al núcleo, donde se une a secuencias de consenso en regiones reguladoras de sus genes diana (Barnabei et al, 2021). La activación de NF- $\kappa$ B impulsa múltiples efectos pleiotrópicos, incluida la mejora de la transcripción de mediadores proinflamatorios, como TNF- $\alpha$  e IL-6, que regulan la inmunidad innata y adaptativa (Al-Khayri et al, 2022).

### *Péptidos derivados de la mitocondria y envejecimiento*

Los péptidos derivados de mitocondrias (MDP) son moléculas recién descubiertas en la señalización retrógrada de estos organelos. Estas moléculas son componentes esenciales de las mitocondrias que activan las vías de señalización y modulan la expresión de genes a nivel nuclear (Lee et al, 2013). Durante el envejecimiento, los niveles de estas moléculas disminuyen y esto se ha asociado con enfermedades relacionadas con la edad (Du et al, 2018). Estos péptidos son codificados por pequeños marcos de lectura abiertos en el ADN mitocondrial; hasta el momento se han identificado ocho de ellos y han demostrado poseer propiedades citoprotectoras. El gen 12S ARN ribosomal (MT-RNR1) alberga la secuencia para MOTS-c, en tanto que los otros siete péptidos están codificados por el gen 16S de ARN ribosomal (Merry et al, 2020). De ellos, la humanina fue el primer MDP reconocido y se ha demostrado que previene el deterioro cognitivo general asociado con el envejecimiento (Thiankhaw et al, 2022). Además, se ha observado que los niveles circulantes de humanina en hijos de centenarios se encuentran más elevados en comparación con controles de la misma edad (Su-Jeong et al, 2021).

Otro MDP que se ha descrito como un modulador del envejecimiento es MOTS-c, el cual es codificado por un pequeño marco de lectura abierto dentro del gen mitocondrial 12S rARN e inicialmente catalogado como un “mimético del ejercicio”, debido a que mejora la regulación de la glucosa en sangre de modelos de ratones resistentes a la insulina dependientes de la edad (Lee et al, 2016). Los niveles de MOTS-c también disminuyen con la edad y se ha visto que los niveles elevados de MOTS-c pueden proteger contra las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. También se ha observado que el ejercicio previene los efectos adversos relacionados con la edad en ratones y en humanos. Recientemente se demostró que el ejercicio aeróbico agudo de alta intensidad elevó los niveles plasmáticos de MOTS-c, lo que sugiere que MOTS-c tiene un posible efecto mimético con el entrenamiento aeróbico (Reynolds et al, 2021).

### *Papel de las mitoquinas en el envejecimiento y el estrés mitocondrial*

Las mitoquinas son moléculas de señalización que permiten la comunicación del estrés mitocondrial local a otras mitocondrias en células y tejidos distantes. Entre estas moléculas se encuentran FGF21 y GDF15. Su capacidad de respuesta al estrés mitocondrial favorece la señalización de citocinas en respuesta al ejercicio en el músculo esquelético, por lo que un incremento en la síntesis y secreción de mitoquinas podría preservar la función mitocondrial (Burtscher et al, 2023). Las alteraciones en los niveles de mitoquinas se asocian con procesos generales de envejecimiento y pueden influir en el desarrollo de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y neurológicas crónicas relacionadas con la edad (Burtscher et al, 2022). Si bien los niveles reducidos de mitoquinas afectan la comunicación entre órganos, también sus concentraciones elevadas pueden asociarse a enfermedades como el cáncer y la insuficiencia cardíaca. Por lo que la preservación de niveles adecuados de la señalización de las mitoquinas se puede lograr mediante el ejercicio regular, lo que se asocia con una mayor esperanza de vida (Burtscher et al, 2023). FGF21 puede ejercer su efecto sobre tejidos distantes a través de la regulación de la mitofagia (Oost et al, 2019), la dinámica mitocondrial (Li et al, 2019) y posiblemente la biogénesis mitocondrial.

En el tejido adiposo, la acción autocrina de FGF21 induce una regulación positiva del marcador de biogénesis mitocondrial (la proteína PGC-1 $\alpha$ ) (Fisher et al, 2012), y mejora la función oxidativa de las mitocondrias, a través de la activación de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) y la Sirtuina 1 (SIRT1) (Chau et al, 2010). A su vez, GDF15 es una citocina de la superfamilia TGF- $\beta$ , altamente sensible al estrés celular, que regula el apetito y el metabolismo. GDF15 es expresado y secretado por diferentes tejidos y su transcripción está regulada parcialmente por proteínas que también están relacionadas con el cáncer, como p53 y el factor de respuesta de crecimiento temprano 1 (Breit et al, 2021). Asimismo, los reguladores de la respuesta integrada al estrés celular y la respuesta a proteínas mal conformadas modulan potentemente la transcripción GDF15 (Chung et al, 2017; Li et al, 2018).

### *Terapias farmacológicas relacionadas con el envejecimiento*

Las células senescentes expresan SASP, el cual implica factores proinflamatorios, proapoptóticos y profibróticos. Esto puede causar que las células previamente no senescentes se tornen senescentes, ya sea localmente o a distancia, en un mecanismo similar al endocrino (Chaib et al, 2022). Sin embargo, se ha demostrado que alrededor de 30 a 70% de las células sometidas a estos factores desarrollarán características de un SASP, pero la población complementaria no senescente experimentará bajo este estímulo menor apoptosis, menor destrucción tisular y menor fibrosis, lo cual incluso puede favorecer la reparación de los tejidos (Zhu et al, 2015). Normalmente, las células senescentes son eliminadas en días o semanas por las células NK y otras células inmunes; no obstante, si el SASP predomina, esto favorece el acúmulo de células senescentes en una medida que sobrepasa la depuración inmune y el desarrollo de un estado inflamatorio de bajo grado crónico (*inflammaging*). Basados en este conocimiento, se realizaron estudios del transcriptoma para identificar fármacos que pudieran actuar en las

vías antiapoptóticas de las células senescentes (SCAP) y de ellos se identificaron drogas con efecto senolítico y drogas senomórficas.

Los senolíticos de primera generación fueron el dasatinib, la quercetina y la fisetina, aunque han surgido otros fármacos de segunda generación, como los profármacos lisosomales y activados por SA- $\beta$ -gal (beta-galactosidasa asociada a senescencia), así como las nanopartículas. Los senolíticos inducen a las células que expresan SASP hacia la apoptosis, pero, debido a que algunas células senescentes tienen SCAPs redundantes, el empleo de un solo fármaco puede no ser suficiente para depurar todas las células senescentes, por lo que se están llevando a cabo estudios que combinan dasatinib con quercetina o fisetina en ciertas patologías (Chaib et al, 2022). También se han explorado otras vías SCAP susceptibles de blancos terapéuticos, como es el caso de péptidos que interfieren con la retención que FOXO4 (Forkhead box 4) ejerce sobre p53 para mantenerlo en el núcleo en algunas células senescentes (Baar et al, 2017), o bien inhibidores de HSP90, la cual promueve la degradación proteolítica de AKT, como geldanamicina (Fuhrmann-Stroissnigg et al, 2017). Brevemente, FOXO4 es un miembro de la familia FOXO que regula varios genes involucrados en el metabolismo, ciclo celular, apoptosis y la homeostasis celular mediante la actividad transcripcional.

Los fármacos senomórficos pueden atenuar directa o indirectamente al SASP mediante la inhibición de NF- $\kappa$ B, la vía JAK-STAT, mTOR o los complejos relacionados con mitocondrias 1 y 4, sin eliminar las células senescentes. Dentro de estos fármacos se encuentra la Rapamicina y sus análogos, denominados “rapalogs”, algunos glucósidos cardíacos, así como la metformina, la cual mejora el perfil inflamatorio de células Th17, al aumentar la autofagia y mejorar la bioenergética mitocondrial (Bharath et al, 2020).

Finalmente, la participación de las mitocondrias en los procesos de senescencia celular es muy relevante. Éste es un campo en franco desarrollo que ha pasado de la investigación básica a la aplicación clínica, empleando estrategias innovadoras tanto para su descubrimiento como para su aplicación. Se ha enfocado en el estudio de fármacos ya aprobados para otras indicaciones y que pueden ser utilizados en el tratamiento de diversas condiciones asociadas al envejecimiento. Esto redundará en una mejor calidad de vida de los seres humanos y de su paso a la edad madura con mejores condiciones de salud.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nifkar S, Rezale A: Pesticides and oxidative stress: A review. *Med Sci Monit*, 10(6): RA141-147, 2004.
- Abdul Salam SF, Thowfeik FS, Merino EJ: Excessive reactive oxygen species and exotic DNA lesions as an exploitable liability. *Biochem*, 55(38): 5341-5352, 2016.
- Acosta JC, O’Loughlen A, Banito A, Guijarro MV, Augert A, Raguz S, et al: Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence. *Cell*, 133: 1006-1018, 2008.

- Adwas AA, Elsayed ASI, Azab AE, Quwaydir FA: Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J Appl Biotechnol Bioeng*, 6(1): 43-47, 2019.
- Ahmad T, Sundar IK, Lerner CA, Gerloff J, Tormos AM, Yao H et al: Autophagy maintains stemness by preventing senescence: Implications for chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB J*, 29: 2912-2929, 2015.
- Akbar M, Essa MM, Daradkeh G, Abdelmegeed MA, Choi Y, Mahmood L, Song BJ: Mitochondrial dysfunction and cell death in neurodegenerative diseases through nitroxidative stress. *Brain Res*, 1637: 34-55, 2016a.
- Akbar AN, Henson SM, Lanna A: Senescence of T lymphocytes: Implications for enhancing human immunity. *Trends in Immunology*, 37(12): 866-876, 2016b.
- Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssallem MQ: Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules*, 27(9): 2901, 2022.
- Amarya S, Singh K, Sabharwal M: Ageing process and physiological changes. En: *Gerontology* (D'Onofrio G, Sancarolo D, Greco A, Eds), IntechOpen, Cap 1, pp 1-24, 2018.
- Ames BN, Shigenaga M, Hagen TM: Oxidants, antioxidants and degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci*, 90: 7915-7922, 1993.
- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S: Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*, 214, article ID 360438, 2014.
- Baar MP et al: Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemo toxicity and aging. *Cell*, 169: 132-147, 2017.
- Bader N, Grune T: Protein oxidation and proteolysis. *Biol Chem*, 387(10-11): 1351-1355, 2006.
- Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W, Rieux-Lacaut F, Weil R: NF-κB: At the borders of autoimmunity and inflammation. *Front Immunol*, 9: 12, 716469, 2021.
- Barrera G: Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncology*, 2012, doi: 10.5402/2012/137289.
- Barreiro E: Role of protein carbonylation in skeletal muscle mass loss associated with chronic conditions. *Proteomes*, 4(2): 18, 2016.
- Beckman KB, Ames BN: The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev*, 78(2): 547-581, 1998.
- Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferruci L: Aging, inflammation, and the environment. *Exp Gerontol*, 105: 10-18, 2018.
- Bergman V, Leanderson P, Starkhammar H, Tagesson C: Urinary excretion of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde after high dose radiochemotherapy preceding stem cell transplantation. *Free Radic Biol Med*, 36: 300-306, 2004.
- Berlett BS, Stadtman ER: Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*, 272(33): 20313-20316, 1997.
- Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, Nicolas DA, Hasturk H, Liu J et al: Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation. *Metabolic Cell*, 32(1): 44-55, 2020.



- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O: Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal*, 5: 9-19, 2012.
- Boengler K, Kosiol M, Mayr M, Schulz R, Rohrbach S: Mitochondria and ageing: Role in heart, skeletal muscle and adipose tissue. *JCSM*, 8(3): 349-369, 2017.
- Boveris A, Chance BC: The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J*, 143: 707-716, 1973.
- Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G: Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol*, 59(3): 583-594, 2013.
- Breit SN, Brown DA, Tsai VW: The GDF15-GRAFAL pathway in health and metabolic disease: Friend or foe? *Ann Rev Phys*, 83: 127-151, 2021.
- Breusing N, Grune T: Regulation of proteasome-mediated protein degradation during oxidative stress and aging. *Biol Chem*, 389(3): 203-209, 2008.
- Broz P, Dixit VM: Inflammasomes mechanism of assembly, regulation and signaling. *Nat Rev Immunol*, 16(7): 407-420, 2016.
- Burton DGA, Matsubara H, Ikeda K: Pathophysiology of vascular calcification: Pivotal role of cellular senescence in vascular smooth muscle cells. *Exp Gerontol*, 45(11): 819-824, 2010.
- Burtscher J, Romani M, Bernardo G, Popa T, Ziviani E, Hummel FC et al: Boosting mitochondrial health to counteract neurodegeneration. *Progress Neurobiol*, 215: 102289.10.1016, 2022.
- Burtscher J, Soltany A, Visavadiya NV, Burstcher M, Millet GP, Khoamipour K et al: Mitochondrial stress and mitokines in aging. *Aging Cell*, 22(2): E13770, 2023.
- Byun H-O, Lee Y-K, Kim J-M, Yoon G: From cell senescence to age-related diseases: Differential mechanisms of action of senescence-associated secretory phenotypes. *BMB Rep*, 49(11): 641-650, 2016.
- Cadenas E, Davies KJ: Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Rad Biol Med*, 29(3-4): 222-230, 2000.
- Cadet J, Wagner R: DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 5: a12559, 2013.
- Cai Z, Yan LJ: Protein oxidative modifications: Beneficial roles in disease and health. *J Biochem Pharmacol Res*, 1(1): 15-26, 2013.
- Caino MC, Meshki EJ, Kazaniets MG: Hallmarks for senescence in carcinogenesis: Novel signaling players. *Apoptosis*, 14: 392-408, 2009.
- Caldecott KW: Mammalian single-strand break repair: Mechanisms and links with chromatin. *DNA Repair (Amst)*, 6(4): 443-453, 2007.
- Calderón Salinas JV, Muñoz Reyes EG, Quintanar Escorza MA: Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *REB*, 32(2): 53-66, 2013.
- Cardelli M: The epigenetic alterations of endogenous retroelements in aging. *Mech Ageing Dev*, 174: 30-46, 2018.
- Carvajal C: Especies reactivas del oxígeno: Formación, función y estrés oxidativo. *Rev Med Leg Costa Rica*, 36(1): 91-100, 2019.
- Cevenini E, Monti M, Franceschi C: Inflamm-aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 16(1): 14-20, 2013.
- Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL: Cellular senescence and senolytics: The path to the clinic. *Nat Med*, 28: 1556-1568, 2022.

- Chandrasekaran A, Idelchik MDPS, Meléndez JA: Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biol*, 11: 91-102, 2017.
- Chau MD, Gao J, Yang Q, Wu Z, Gromada J: Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1 alpha pathway. *PNAS*, 107(28): 12553-12558, 2010.
- Childs BG, Durik M, Baker DJ, van Deursen JM: Cellular senescence in aging and age-related disease: From mechanisms to therapy. *Nat Med*, 21(12): 1424-1435, 2015.
- Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovanni S, Seo AY, Carter C, Yu BP, Leeuwenburgh: Molecular inflammation: Underpinnings of ageing and age-related diseases. *Ageing Res Rev*, 8(1): 18-30, 2009.
- Chung HK, Ryu D, Kim KS, Chang JY, Kim YK, Yi HS et al: Growth differentiation factor 15 is a myomitokine governing systemic energy homeostasis. *J Cell Biol*, 216(1): 149-165, 2017.
- Ciccarone F, Tagliatesta S, Caiafa P, Zampieri M: DNA methylation dynamic in aging: How far are we from understanding the mechanisms? *Mech Ageing Dev*, 174: 3-17, 2018.
- Cooke MS, Evans MD, Lunec DM: Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*, 17: 1195-1214, 2003.
- Coppe JP, Desprez IP, Krtolica A, Campisi J: The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*, 5: 99-118, 2010.
- Correia-Melo C, Marques FD, Anderson R, Hewitt G, Hewitt R, Cole J et al: Mitochondria are required for pro-ageing features of senescent phenotype. *EMBO J*, 35: 724-742, 2016.
- Cortés-Iza SC, Rodríguez AI: Oxidative stress and pesticide disease: A challenge for toxicology. *Rev Fac Med*, 66(2): 261-267, 2018.
- Cui H, Kong Y, Zhang H: Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct*, 2012: 646354, 2012.
- Currie G, McKay G, Delles C: Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future, 5(6): 763-776, 2014.
- Da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T: A synopsis on aging-theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev*, 29: 90-112, 2016.
- Datta AK, Misra M, North SL, Kasprzak KS: Enhancement by nickel (II) and L-histidine of 2'-deoxyguanosine oxidation with hydrogen peroxide. *Carcinogenesis*, 13(2): 283-287, 1991.
- De Haan G, Lazare SS: Aging of hematopoietic stem cells. *Blood*, 131(5): 479-487, 2018.
- De la Cruz CS, Kang MJ: Mitochondrial dysfunction and damage associated molecular patterns (DAMPs) in chronic inflammatory diseases. *Mitochondrion*, 41: 37-44, 2018.
- De la Fuente M: Role of the immune system in aging. *Inmunología*, 27(4): 176-191, 2008.
- De la Fuente M, Miquel J: An update of the oxidation-inflammation theory of aging: The involvement of the immune system in oxi-inflammaging. *Curr Pharm Des*, 15(26): 3003-3026, 2009.
- Demidenko ZN, Zubova SG, Bukreeva EI, Pospelov VA, Pospelova TV, Blagloskonny MV: Rapamycin decelerates cellular senescence. *Cell Cycle*, 8(12): 1888-1895, 2009.
- Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F: Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 22(2): 75-95, 2021.

- Di Minno A, Turnu L, Porro B, Squellerio I, Cavalca V, Tremoli E, Di Minon MND: 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine levels and heart failure: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 27(3): 201-208, 2017.
- Dikalov SJ, Dikalova AE: Crosstalk between mitochondrial hyperacetylation and oxidative stress in vascular dysfunction and hypertension. *Antioxid Redox Signal*, 31: 710-721, 2019.
- Dong QY, Cui Y, Chen L, Song J, Sun L: Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine levels in diabetic retinopathy patients. *Eur J Ophthalmol*, 18(1): 94-98, 2008.
- Dorado-Martínez C, Rugerio-Vargas C, Rivas-Arancibia S: Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Rev Fac Med UNAM*, 46(6): 229-235, 2003.
- Drehmer RE: Estudio comparativo de aceite de oliva y maíz sobre el metabolismo oxidativo de rata. Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Valencia, Departamento de Tecnología de Alimentos, Valencia-España, 2007.
- Du C, Zhang C, Wu W: Downregulation of circulating MOTS-c levels in patients with coronary endothelial dysfunction. *Int J Cardiol*, 254: 23-27, 2018.
- Eaton DL, Bammler TK: Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology. *Toxicol Sciences*, 49(2): 156-164, 1999.
- Eddaikra A, Eddaikra N: Endogenous enzymatic antioxidant defense and pathologies. En: *Antioxidants-benefits, sources, mechanisms of action* (Viduranga Waisundara, Ed). IntechOpen, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.95504>
- Farr JN, Kaur J, Doolittle ML, Khosla S: Osteocytes cellular senescence. *Curr Osteoporos Rep*, 5: 559-567, 2020.
- Ferrara N, Rinaldi B, Corbi G et al: Exercise training promotes SIRT1 activity in aged rats. *Rejuvenation Res*, 11(1): 139-150, 2008.
- Ferrucci L, Fabbri E: Inflammaging: Chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Rev Cardiol*, 15: 505-522, 2018.
- Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F et al: FGF21 regulates PGC-1 $\alpha$  and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Develop*, 26(3): 271-28, 2012.
- Flatt T: A new definition of aging? *Front Genet*, 3: 148, 2012.
- Forman HJ, Zhang H: Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 20(9): 689-709, 2021.
- Fox SI: *Human physiology*. McGraw-Hill Education, 16<sup>th</sup> Ed, pp 666-670, 2017.
- Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Servini F et al: Inflammaging and anti-inflammaging: A systematic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*, 128(1): 92-105, 2007.
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A: Inflammaging a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 14(10): 576-590, 2018.
- Freund A, Orjalo AV, Desprez PY, Campisi J: Inflammatory networks during cellular senescence; causes and consequences. *Trends Mol Med*, 16(5): 238-246, 2010.

- Frijhoff J, Wynyard PG, Zarkovic N et al: Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*, 23(14): 1144-1170, 2015.
- Fry RC, Begley TJ, Samson LD: Genome-wide responses to DNA-damaging agents. *Annu Rev Microbiol*, 59: 357-377, 2005.
- Fuhrmann-Stroissnigg H et al: Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics. *Nat Commun*, 8: 422, 2017.
- Gandhi S, Abramov AY: Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012, 428010.
- García-Pratt L, Martínez-Vicente M, Perdiguero E, Ortet L, Rodríguez-Ubrea J, Rebollo E et al: Autophagy maintains stemness by preventing senescence. *Nature*, 529: 37-42, 2016.
- Gems D, Partridge L: Genetics of longevity in model organisms: Debates and paradigm shifts. *Annu Rev Physiol*, 75: 621-644, 2013.
- Genestra M: Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal*, 19(9): 1807-1819, 2007.
- Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO: Oxygen poisoning and x-irradiation: A mechanism in common. *Science*, 119: 623-626, 1954.
- Ghosh N, Das A, Chaffee S, Roy S, Sen CK: Reactive oxygen species, oxidative damage and cell death. En: *Immunity and inflammation in health and diseases* (Shampa S, Jungalrthmayr W, Bagchi D, Eds), Elsevier, Cap. 4, pp 45-55, 2018.
- Gloire G, Legrand-Poels S, Piette J: NF-kappaB activation by reactive oxygen species: Fifteen years later. *Biochem Pharmacol*, 10: 1493-1505, 2006.
- Goldstein JR, Cassidy T: How slowing senescence changes life expectancy. MPIDR working paper WP 2010-006. Max Planck Institute for Demographic Research. Rostock, Germany, 2010.
- Gonzalez-Hunt CP, Wadhwa M, Sanders LH: DNA damage by oxidative stress: Measurement strategies for two genomes. *Curr Opin Toxicol*, 7: 87-94, 2018.
- Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, Li J: Aging and aging-related diseases: From molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther*, 7: 391, 2022.
- Gupta RK, Patel AK, Shah N, Choudhary AK, Jha UK, Yadav UC, Gupta PK, Pakuwal U: Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: A review. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(11): 4405-4409, 2014.
- Gutierrez-Mariscal FM, Yubero-Serrano EM, Villalba JM, Lopez-Miranda J: Coenzyme Q10: From bench to clinic in aging diseases, a translational review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018.
- Halliday T, Lo J, van Gent DC, Engelward BP: DNA double strand break repair: From mechanistic understanding to cancer treatment. *DNA Repair (Amst)*, 6(7): 923-935, 2007.
- Halliwell B, Gutteridge JMC: Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. *Methods Enzymol*, 186: 1-85, 1990.
- Harman D: Aging, a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 11(3): 298-300, 1956.
- Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR: Glutathione transferases. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 45: 51-88, 2005.
- Hayflick L, Moorhead PS: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 25(3): 585-621, 1961.

- He Y, Hara H, Nuñez G: Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci*, 41(12): 1012-1021, 2016.
- Hernández-Pérez E, Velazco R, Vega E, Ducolomb Y, Román-Ramos R: AGES, diabetes y su relación con la fibrosis hepática. *Ciencias Clínicas*, 14(1): 30-33, 2013.
- Hernández-Rodríguez S, Gutiérrez-Salinas J, García-Ortiz L, Mondragón-Terán P, Ramírez-García S, Núñez-Ramos NR: Estrés oxidativo y nitrosativo como mecanismo de daño al hepatocito producido por el metabolismo del etanol. *Med Int Méx*, 30: 295-308, 2014.
- Hernando-Ibeas MV: El fenómeno del envejecimiento. Dialnet, 2756876 pdf, 2020.
- Hewitt G, Jurk D, Marques FD, Correia-Melo C, Hardy T, Gackowska A et al: Telomeres are favoured targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence. *Nat Commun*, 3: 708, 2012.
- Höhn A, König J, Grune T: Protein oxidation in aging and the removal of oxidized proteins. *J Proteomics*, 92: 132-159, 2013.
- Höhn A, Jung T, Grune T: Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins. *Free Radic Biol Med*, 71: 70-89, 2014.
- Holgado M, DeLuis M, Macías JF: Características de los radicales libres. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 29(3): 155-167, 1994.
- Houtgraaf JH, Versmissen J, van der Giessen WJ: A concise review of DNA damage checkpoints and repair in mammalian cells. *Cardiovasc Revasc Med*, 7(3): 165-172, 2006.
- Hwang ES, Yoon G, Kang HT: A comparative analysis of the cell biology of senescence and aging. *Cell Mol Life Sci*, 66: 2503-2524, 2009.
- Iyer SS, He Q, Janczy JR, Elliott EI, Zhong Z, Olivier AK et al: Mitochondrial cardiolipin is required for NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*, 39(2): 311-323, 2013.
- Jakubczyk K, Dec K, Kaldunska J, Kawczuga D, Kochman J, Janda K: Reactive oxygen species-sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkur Lekarski*, 48(284): 124-127, 2020.
- Jena AB, Samal RR, Bhol NK, Duttaroy AK: Cellular Red-Ox system in health and disease: The latest update. *Biomed Pharmacother*, 162: 114606, 2023.
- Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M: Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*, <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>, 2023.
- Jurk D, Wang C, Miwa S, Maddick M, Korolchuk V, Tsolou A et al: Postmitotic neurons develop a p-21-dependent senescent-like phenotype driven by a DNA damage response. *Aging Cells*, 11: 996-1004, 2012.
- Kasprzak KS: The role of oxidative damage in metal carcinogenicity. *Chem Res Toxicol*, 4: 604-615, 1991.
- Kauppila TF, Kauppila JH, Larson NG: Mammalian mitochondria and aging an update. *Cell Metabolism*, 25(1): 57-71, 2017.
- Kehm R, Baldensperger T, Raupbach J, Höhn A: Protein oxidation. Formation mechanisms, detection, and relevance as biomarkers in human disease. *Redox Biol*, 42: 101901, 2021.
- Kirkland JL, Tchkonina T: Senolytic drugs: From discovery to translation. *J Int Med*, 288(5): 518-536, 2020.

- Klaunig JF: Oxidative stress and cancer. *Curr Pharm Des*, 24(40): 4771-4778, 2018.
- Kono Y, Nakamura K, Kimura H, Nishi N, Watanabe A, Banba K, Miura A, Nagase S, Sakuragi S, Kusano KE, Matsubara H, Ohe T: Elevated levels of oxidative DNA damage in serum and myocardium of patients with heart failure. *Circ J*, 70(8): 1001-1005, 2006.
- Korolchuk VI, Satomi Miwa B, Carroll T, von Zglinicki T: Mitochondria in cell senescence: Is mitophagy the weakest link? *Ebio Medicine*, 21: 7-13, 2017.
- Krisko A, Radman M: Protein damage, ageing and age-related diseases. *Open Biol*, 9: 180249, 2019.
- Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG: Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat Res*, 711: 193-201, 2011.
- Kudryavtseva AV, Krasnov GS, Dmitriev AA, Alekseev BY, Kardymon OL, Sadritdinova AF, Fedorova MS, Pokrovsky AV, Melnikova NV, Kaprin AD, Moskalev AA, Snezhkina AV: Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget*, 7(29): 44879, 2016.
- Kulbacka J, Saczko J, Chwilkoska A: Oxidative stress in cells damage processes. *Pol Merkur Lekarski*, 27(157): 44-47, 2009.
- Kumar y Abdussalam V: A review on reactive oxygen and nitrogen species. *EJMR*, 4(2): 1-5, 2018.
- Labat-Robert J, Robert L: Longevity in aging-mechanisms and perspectives. *Pathol Biol*, 63(6): 272-276, 2015.
- Lachi A, Pawelec G, Wong SC, Goldeck D, Tai JJ, Fulop T: Impact of age on T cell signaling: A general defect or specific alteration. *Aging Res Rev*, 10(3): 370-378, 2011.
- Lagunas-Rangel FA: Daño y reparación del ADN. *Ciencia*, 69(4), 2018.
- Lamarche BJ, Orazio NI, Weitzman MD: The MRN complex in double-strand break repair and telomere maintenance. *FEBS Lett*, 584(17): 3682-3695, 2010.
- Lee C, Yen K, Cohen P: Humanin: A harbinger of mitochondrial-derived peptides? *Trends Endocrinol Metab*, 24: 222-228, 2013.
- Lee C, Kim KH, Cohen P: MOTS-c: A novel mitochondrial-derived peptide regulating muscle and fat metabolism. *Free Radical Biol Med*, 100: 182-187, 2016.
- Lee K-A, Flores RR, Jang IH, Saathoff A, Robbins PD: Immune senescence, immunosenescence and aging. *Front Aging*, 3: 900028, 2022.
- León Regal ML, Cedeño Morales R, Rivero Morey RJ, Rivero Morey J, García Pérez DL, Bordón González L: La teoría del estrés oxidativo como causa directa del envejecimiento celular. *Medisur*, 16(5): 699-709, 2018.
- Li D, Zhang H, Zhong Y: Hepatic GDF15 is regulated by CHOP of the unfolded protein response and alleviates NAFLD progression in obese mice. *Biochem Biophys Res Comm*, 498(3): 388-394, 2018.
- Li X, Hong Y, He H, Jiang G, You W, Liang X et al: FGF21 mediates mesenchymal stem cells senescence via regulation of mitochondrial dynamics. *Oxid Med Cellular Longevity*, 1-3, 2019.

- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P: Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*, 13: 757-772, 2018.
- Liochev SI, Fridovich I: The Haber-Weiss cycle—70 years later: An alternative view. *Redox Rep*, 7(1): 55-57, 2002.
- López-Guarnido O: Influencia de la exposición crónica a plaguicidas sobre diversos marcadores bioquímicos (esterasas y enzimas antioxidantes) en trabajadores de invernadero en la costa oriental de Andalucía (tesis doctoral). Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España, 2005.
- López-Otín C, Blasco MA, Perdiz L, Serrano M, Kroemer G: Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186(2): 243-278, 2023.
- Lu SC: Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta*, 1830(5): 3143-3153, 2013.
- Lu YR, Tian X, Sinclair DA: The information theory of aging. *Nature Aging*, 3: 1486-1499, 2023.
- Luczaj W, Gęgotek A, Skrzydlewska E: Antioxidants and HNE in redox homeostasis. *Free Radic Biol Med*, 111: 87-101, 2017.
- Lundgren CAK, Sjöstrand D, Biner O et al: Scavenging of superoxide by a membrane-bound superoxide oxidase. *Nat Chem Biol*, 14(8): 788-793, 2018.
- Lushchak VI: Free radical oxidation of proteins and its relationship with functional state of organisms. *Biochem (Mosc)*, 72(8): 809-827, 2007.
- Lushchak VI: Adaptive response to oxidative stress: Bacteria, fungi, plants and animals. *Comp Biochem Physiol Part C*, 153: 175-190, 2011a.
- Lushchak VI: Environmentally induced oxidative stress in aquatic animals. *Aquat Toxicol*, 101: 13-30, 2011b.
- Maldonado E, Morales-Pison S, Urbina F, Solari A: Aging hallmarks and the role of oxidative stress. *Antioxidants*, 12(3): 651, 2023.
- Mañon-Rossi W, Garrido G, Núñez-Sellés AJ: Biomarkers of oxidative stress in antioxidant therapy. *J Pharm Pharmacog Res*, 4(2): 62-83, 2016.
- Martínez-Reyes I, Chandel NS: Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease: *Nat Commun*, 11: 102, 2020.
- Martini H, Passos JF: Cellular senescence: All roads lead to mitochondria. *FEBS J*, 290(5): 1186-1202, 2023.
- Martins R, Lithgow GJ, Link W: Long live FOXO: Unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity. *Aging Cell*, 15(2): 196-207, 2016.
- Martins SG, Zilhão R, Thorsteinsdóttir S, Carlos AR: Linking oxidative stress and DNA damage to changes in the expression of extracellular matrix components. *Frontiers in Genetics*, 12, article 073002, 2021.
- Maynard S, Schurman SH, Harboe C, de Souza-Pinto NC, Bohr VA: Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. *Carcinogenesis*, 30(1): 2-10, 2009.
- Mayor-Oxilia R: Estrés oxidativo y sistema de defensa antioxidante. *Rev Inst Med Trop*, 5(2): 23-29, 2010.
- Medvedev ZA: An attempt at a rational classification of theories of aging. *Biol Rev*, 65: 375-398, 1990.

- Merry TL, Chan A, Woodhead JST, Reynolds JC, Kumagai H, Kim SJ: Mitochondrial-derived peptides in energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 319(4): E659-E666, 2020.
- Mills EL, Kelly B, O'Neill LAJ: Mitochondria are the powerhouses of immunity. *Nat Immunol*, 18(5): 488-498, 2017.
- Miquel J, Economos AC, Fleming J, Johnson JE, Jr: Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol*, 15: 575-591, 1980.
- Miquel J, Fleming JE: Theoretical and experimental support for an oxygen radical-mitochondrial damage hypothesis of cell aging. En: *Free radical aging and degenerative diseases* (Johnson JE Jr; Harman D, Walford R, Miquel J, Eds), Alan R Liss, New York, pp 51-74, 1986.
- Miquel J: Integración de teorías del envejecimiento (parte I). *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 41(1): 55-63, 2006.
- Mittler R, Vanderauwera S, Suzuki N et al: ROS signaling: The new wave? *Trends Plant Sci*, 10: 300-309, 2011.
- Muñoz-Planillo R, Kuffa P, Martínez-Colon G, Smith BL, Raendiran TM, Nuñez G et al: K<sup>+</sup> efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity*, 38(6): 1142-1153, 2013.
- Navarrete AP: Inflaming. Aging inflammatory origin. *Rev Invest Clin*, 61(4): 327-336, 2009.
- Nguyen TN, Padman BS, Lazarou M: Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy. *Trends Cell Biol*, 26(10): 733-744, 2016.
- Nicholls DG: Mitochondrial membrane potential and aging. *Aging Cell*, 3: 35-40, 2004.
- Oliveira BF, Nogueira-Machado JA, Chaves MM: The role of oxidative stress in the aging process. *SWJ*, 10: 1121-1128, 2010.
- OMS: Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2015.
- OMS: Envejecimiento y Salud. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2021. [who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health](http://who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health)
- Oost LJ, Kustermann M, Armani A, Blaauw B, Romanello V: Fibroblast growth factor 21 controls mitophagy and muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 10(3): 630-642, 2019.
- Orgel LE: The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 49: 517-521, 1963.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR: Flavonoids: An overview. *JNS*, 5(47): 1-15, 2016.
- Passos JF, Saretzki G, Ahmed S, Nelson G, Richter T, Peters H et al: Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence. *Plos Biol*, 5(5): e110, 2007.
- Peixoto de Barcelos I, Haas RH: CoQ10 and aging. *Biology*, 8(28): 1-22, 2019.
- Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasami L: Free radicals: Properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*, 30(1): 11-26, 2015.
- Piotrowska A, Bartnik E: The role of reactive oxygen species and mitochondria in aging. *Postepy Biochem*, 60(2): 240-247, 2014.
- Pisoschi AM, Pop A: The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*, 97: 55-74, 2015.



- Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A: Oxidative stress: Harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, article ID 8416763, 2017.
- Pole A, Dimri M, Dimri GP: Oxidative stress, cellular senescence, and ageing. *AIMS Mol Sci*, 3(3): 300-324, 2016.
- Ponczek MB, Wachowicz B: Interaction of reactive oxygen and nitrogen species with proteins. *Postepy Biochem*, 51(2): 140-145, 2005.
- Portolés M: Valores de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina y de peroxidación lipídica en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*, 59(11): 1140-1145, 2006.
- Que X, Hung MY, Yeang C et al: Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice. *Nature*, 558(7709): 301-306, 2018.
- Ramírez-Camacho I, Flores-Herrera O, Zazueta C: The relevance of the supramolecular arrangements of the respiratory chain complexes in human diseases and aging. *Mitochondrion*, 47: 266-272, 2019.
- Regulski MJ: Cellular senescence: What, why, and how. *Wounds*, 29(6): 168-174, 2017.
- Reynaert NL, Gopal P, Rutten EPA, Wouters EFM, Schalkwijk CG: Advanced glycation end products and their receptor in age-related, non-communicable chronic inflammatory diseases; overview of clinical evidence and potential contributions to disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 81(Pte B): 403-418, 2016.
- Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JST, Holy H, Mitchell CJ, Cameron-Smith D, Lu R, Cohen P, Graham NA, Benayoun BA, Merry TL, Lee C: MOTS-c is an exercise-induced-mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis. *Nat Commun*, 12(1): 470, 2021.
- Richter C, Park JW, Ames B: Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci*, 85: 6465-6467, 1988.
- Rico-Rosillo MG, Oliva-Rico D, Vega-Robledo GB: Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 56(3): 287-294, 2018.
- Ridnour LA, Thomas DD, Mancardi D, Espey MG, Miranda KM, Paolucci N et al: The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. *Biol Chem*, 385: 1-10, 2004.
- Rivera M, Roselló-Lleti E, García de Burgos F, Bertomeu V, Payá R, Cortés R, Martínez-Dolz L, Jordán A, Pérez-Boscá JL, Salvador A, Marín F, Sogorb F, Valeri R, Miró V, Portolés M: Valores de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina y de peroxidación lipídica en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*, 59(11): 1140-1145, 2006.
- Romero AJ, Hernández L, Fernández E: Inmunosenescencia y fragilidad: una mirada actual. *Med Int Mex*, 29(6): 605-611, 2013.
- Romero-Cabrera AJ, Amores-Hernández L: El envejecimiento oxidativo inflamatorio: una nueva teoría con implicaciones prácticas. *MediSur*, 14(5): 591-599, 2016.
- Ryter SW, Kim HP, Hoetzel A, Park JW, Nakahira K, Wang X, Choi AMK: Mechanisms of cell death in oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*, 9(1): 49-89, 2007.

- Sabban ENC: La glicosilación no enzimática: una vía común en la diabetes y el envejecimiento. *Med Cutan Iber Lat Am*, 39(6): 243-246, 2011.
- Salisbury D, Bronas U: Reactive oxygen and nitrogen species: Impact on endothelial dysfunction. *Nurs Res*, 64(1): 53-66, 2015.
- Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A: Inflammaging: Disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging*, 4: 166-175, 2012.
- Salvioli S, Monti D, Lanzarini C, Conte M, Pirazzini C, Baccalini MG, Garagnani P, Giuliani C, Fontanesi E, Ostan R, Bucci L, Sevini F, Lukas S et al: Immune system cell senescence, aging, and longevity. Inflammaging reappraisal. *Curr Pharm Des*, 19(9): 1675-1679, 2013.
- Sánchez-Valle V, Méndez-Sánchez N: Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Rev Invest Med Sur Mex*, 20(3): 161-168, 2013.
- Satomi M, Kashyap S, Chini E, von Zglinicki T: Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J Clin Invest*, 132(13): e158447, 2022.
- Scialò F, Fernández Ayala DJ, Sanz A: Role of mitochondrial reverse electron transport in ROS signaling: Potential roles in health and disease. *Front Physiol*, 8: 428, 2017.
- Schmidt AM, Hori O, Brett J, Yan SD, Wautier JL, Stem D: Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscl Thromb Vas Journal*, 14: 1521-1528, 1994.
- Semba RD, Ferrucci L, Sun K, Beck J, Dalal M, Varadhan R, Walston J, Guralnik JM, Fried LP: Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women. *Aging Clin Exp Res*, 21: 182-190, 2009.
- Seminotti B, Grings M, Tucci P, Leipnitz G, Saso L: Nuclear factor erythroid-2-related factor 2 signaling in the neuropathophysiology of inherited metabolic disorders. *Front Cell Neurosci*, 15, 2021.
- Seong SY, Matzinger P: Hydrophobicity: An ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nat Rev Immunol*, 4(6): 469-478, 2004.
- Serra-Majem L, Roman-Vinas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferre M, Corella D, La Vecchia C: Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med*, 67: 1-55, 2019.
- Shen-Orr SS, Furman DD, Kidd BA, Haddad F, Lovelace P, Huang YW et al: Defective signaling in the JAK-STAT pathway tracks with chronic inflammation and cardiovascular risk in aging humans. *Cell System*, 3(4): 374-384, 2016.
- Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN: Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci*, 91(23): 10771-10778, 1994.
- Shimada K, Crother TR, Karlin J, Dagvadorj J, Chiba N, Chen S et al: Oxidized mitochondrial DNA activated the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Innimmunity*, 36(3): 401-424, 2012.
- Sieck GC: Physiology in perspective: Aging and underlying pathophysiology. *Physiol*, 32: 7-8, 2017.

- Soysal P, Stubbs P, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R et al: Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 31: 1-8, 2016.
- Squier TC: Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. *Exp Gerontol*, 36(9): 1539-1550, 2001.
- Stadtman ER: Protein oxidation and aging. *Science*, 257(5074): 1220-1224, 1992.
- Stadtman ER: Protein oxidation and aging. *Free Radic Res*, 40(12): 1250-1258, 2006.
- Starvridis JC: Oxidative stress. Oxidation-The cornerstone of carcinogenesis. Springer, Cap 2, pp 31-48, 2008.
- Stegeman JJ, Brouwer M, DiGiulio RT: Molecular responses to environmental contamination: Enzyme and protein synthesis as indicators of chemical exposure and effects. En: *Biomarkers, biochemical, physiological and histological markers of anthropogenic stress* (Huggett RA, Kimerle PM, Mehrle PM Jr, Bergman HL, Eds). Lewis Publ, Boca Raton, pp 235-335, 1992.
- Steves CJ, Spector TD, Jackson SH: Ageing, genes, environment, and epigenetics: What twin studies tell us now, and in the future. *Age Ageing*, 41(5): 581-586, 2012.
- Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, Jiang F, Peng ZY: Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid Med Cell Long*, 219, article ID 5080843, 2019.
- Su-Jeong K, Miller B, Kumagi H, Silverstein AR, Flores M, Yen K: Mitochondrial-derived peptides in aging and age-related diseases. *Geroscience*, 43(3): 1113-1121, 2021.
- Sun K, Jing X, Guo J, Yao X, Guo F: Mitophagy in degenerative joint diseases. *Autophagia*, 17(9): 2082-2092, 2021.
- Szentesi P, Csernoch L, DuX L, Keller-Pintér A: Changes in redox signaling in the skeletal muscle with aging. *Oxid Med Cell Longev*, 2019: 4617801, 2019.
- Tafurt Y, Marin MA: Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. *Rev Biosalud*, 13(2): 95-110, 2014.
- Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, McGettrick AF et al: Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 $\beta$  through HIF-1 $\alpha$ . *Nature* 496(7444): 238-242, 2013.
- Terrill JR, Radley-Crabb HG, Iwasaki T, Lemckert FA, Arthur PG, Grounds MD: Oxidative stress and pathology in muscular dystrophies: Focus on protein thiol oxidation and dysferlinopathies. *FEBS J*, 280(17): 4149-4164, 2013.
- Theurey P, Pizzo P: The aging mitochondria. *Genes*, 9(1): 22, 2018.
- Thiankhw K, Chattopakorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N: Roles of humanin and derivatives in pathology of neurodegenerative diseases and cognition. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 1866(49): 130097, 2022.
- Travers A, Muskhelishvili G: DNA structure and function. *FEBS J*, 282(12): 2279-2295, 2015.
- Trpkovic A, Resanovic I, Stanimirovic J, Radak D, Mousa SA, Cenic-Milosevic D, Jevremovic D, Isenovic ER: Oxidized-low density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 52(2): 70-85, 2015.
- Uribarri J, Cai W, Woodward M, Tripp E, Goldberg L, Pyzik R, Yee K, Transman L, Chen X, Mani V, Fayad ZA, Vlassara H: Ele-

- vated serum advanced glycation end products in obese indicate risk for metabolic syndrome: A link between healthy and unhealthy obesity? *J Clin Endocrinol Metab*, 100(5): 1957-1966, 2015.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M T, Mazur M, Telser J: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 39(1): 44-84, 2007.
- Van der Oost R, Beyer J, Vermeulen NP: Fish bioaccumulation and biomarkers in environmental risk assessment: A review. *Environ Toxicol Pharmacol*, 13: 57-149, 2003.
- Van Houten B, Santa-González GA, Camarago M: DNA repair after oxidative stress: Current challenges. *Curr Opin Toxicol*, 7: 9-16, 2018.
- Vasileiou PVS, Evangelou K, Vlasis K, Georgios F, Panayiotidis MI, Chronopoulos E et al: Homeostasis mitochondrial y senescencia. *Cells*, 8(7): 686, 2019.
- Vercellino I, Sazanov LA: El ensamblaje, regulación y función de la cadena respiratoria mitocondrial. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 23: 141-161, 2022.
- Verma S, Singh P, Khurana S, Ganguly NK, Kukreti R, Saso L, Rana DS, Taneja V, Bhargava V: Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: A review on current concepts and therapies. *Kidney Res Clin Pract*, 40(2): 183-193, 2021.
- Vijg J, Müller WEG: The science of aging and the need for a mechanistic approach. *Mech Ageing Dev*, 114: 1-3, 2000.
- Viña J, Borras C, Miquel J: Theories of ageing. *IUBMB Life*, 59(4-5): 249-254, 2007.
- Wang GC, Casolaro V: Immunologic changes in frail older adults. *Transl Med UniSa*, 9: 1-6, 2014.
- Warraich UA, Hussain F, Kayan HUR: Aging-Oxidative stress, antioxidants, and computational modeling. *Heliyon*, 6(5): e04107, 2020.
- Wei W, Ji S: Cellular senescence: Molecular mechanisms and pathogenicity. *J Cell Physiol*, 233(12): 9121-9135, 2018.
- Wheeler HE, Kim SK: Genetics and genomics of human aging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 366(1561): 43-50, 2011.
- Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, Liu S, Sarnoski EA, Freund A et al: Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype. *Cell Metabolism*, 23: 303-314, 2016.
- Wu D, Cederbaum AI: Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol, Res Health*, 27(4): 277-284, 2003.
- Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT: Urinary 8-OHdG: A marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis, and diabetics. *Clin Chim Acta*, 339(1-2): 1-9, 2004.
- Wu JQ, Kosten TR, Zhang XY: Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 46: 200-206, 2013.
- Ye G, Xie Z, Zeng H, Wang P, Li J, Zhen G, Wang S, Cao Q, Li M, Liu W, Cen S, Li Z, Wu Y, Ye Z, Shen H: Oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction facilitates mesenchymal stem cell senescence in ankylosing spondylitis. *Cell Death Dis*, 11, article number 775, 2020.
- Yoon G, Kim HJ, Yoon YS, Cho H, Lim IK, Lee JH: Iron chelation-induced senescence-like growth arrest in hepatocyte cell lines:

- Association of transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)- mediated p27kip1 expression. *Biochem J*, 366(2): 613-621, 2002.
- Zavadskiy S, Sologova S, Moldogazieva N: Oxidative stress in aging and age-related diseases: Spatiotemporal dysregulation of protein oxidation and degradation. *Biochimie*, 195: 114-134, 2022.
- Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y: Oxidative stress and diabetes: Antioxidative strategies. *Front Med*, 14(5): 583-600, 2020.
- Zhang X, Yu S, Li X, Wen X, Liu S, Zu R, Ren H, Li T, Yang C, Luo H: Research progress on the interaction between oxidative stress and platelets: Another avenue for cancer? *Pharmacol Res*, Apr 18, 106777, 2023.
- Zhu Y et al: The Achilles' heel of senescent cells: From transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*, 14: 644-658, 2015.
- Zorrilla García AE: El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed*, 21(3): 178-185, 2002.
- Zumerle S, Alimonti A: In and out from senescence. *Nature Cell Biol*, 22: 753-754, 2020.

