



Envejecimiento renal

G. Pérez Rivero, M. P. Ruiz Torres, I. Serrano, H. Bouarich y D. Rodríguez Puyol

Sección de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Madrid.

RESUMEN

Frecuentemente infraestimado, el deterioro de la función renal característico del envejecimiento tiene consecuencias clínicas muy relevantes. En el presente artículo se analizan algunos aspectos de la biología celular y molecular de este proceso, subrayándose el papel crítico del stress oxidativo y del TGF β , así como también probablemente de condicionantes genéticos. Estos conocimientos pueden contribuir a desarrollar estrategias terapéuticas útiles para prevenir el declinar de la función renal que acontece con el envejecimiento.

Palabras clave: **Metabolitos activos derivados del oxígeno. Radicales libres. TGF β . Matriz extracelular. Envejecimiento renal.**

RENAL AGING

SUMMARY

Frequently underestimated, the deterioration of the renal function characteristic of the aging has very prominent clinical consequences. In the present article some aspects of the cellular and molecular biology of this process are analysed. The critical role of the oxidative stress and of TGF β are underlined. Determinant genetic factors are also mentioned. Such a knowledge can contribute to develop therapeutical strategies to prevent the decline of the renal function that happens with the aging.

Key words: **Oxygen derived active metabolites. Free radicals. TGF β . Extracellular matrix. Renal ageing.**

IMPORTANCIA CLÍNICA DEL ENVEJECIMIENTO RENAL

Aunque en general se acepta que el envejecimiento conlleva un deterioro progresivo de la función renal, esto no es del todo cierto. Estudios epidemiológicos clásicos han demostrado que el declinar de la filtración glomerular (FG) es evidente en aproximadamente el 30% de los individuos de una población, mientras que otro 30% envejecen sin mo-

dificaciones significativas de este parámetro. El resto de los individuos muestran una reducción leve y progresiva del proceso de filtración¹. Considerando estas cifras, y teniendo en cuenta que los cambios demográficos de los países desarrollados están condicionando un claro envejecimiento poblacional, se puede afirmar que la insuficiencia renal es un problema cuantitativo de primera magnitud.

No obstante, la insuficiencia renal del envejecimiento no suele asociarse a un incremento manifiesto en las concentraciones plasmáticas de metabolitos nitrogenados, especialmente la creatinina, por lo que no suele ser tenida en cuenta habitualmente por los clínicos. Y sin embargo, condiciona una serie de alteraciones que, a la larga, van a constituir un problema clínico de primera magnitud en la práctica clínica diaria.

Correspondencia: D. Rodríguez Puyol
Sección de Nefrología
Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Campus Universitario, s/n
28805 Alcalá de Henares (Madrid)
E-mail: drodriguez.hupa@salud.madrid.org

En las personas mayores en general, y especialmente en las que presentan una reducción de la filtración glomerular, los fármacos deben ser administrados con sumo cuidado. De hecho, en esta población polimedicada, se desarrollan múltiples efectos secundarios atribuibles a una inadecuada excreción urinaria de los principios activos. Es más, ante agresiones farmacológicas o hemodinámicas, el parénquima renal de los mayores es más susceptible de desarrollar fracaso renal agudo. Finalmente, y como ocurre en otros individuos con insuficiencia renal, la capacidad de ajuste homeostático disminuye con la edad, en paralelo a la reducción de la filtración. En este contexto, se producen más alteraciones hidroelectrolíticas, disminuye la capacidad de adaptación ante los cambios de la volemia circulante y, probablemente, se desarrolla una disminución sutil pero significativa de la capacidad de eliminación de sodio, lo que favorece la aparición o el empeoramiento de hipertensión.

BASES BIOLÓGICAS DEL ENVEJECIMIENTO RENAL

Como en otros órganos y sistemas, el envejecimiento renal se caracteriza por un aumento progresivo de la matriz extracelular, con una reducción concomitante de células funcionantes. En animales de experimentación, la fibrosis intersticial predomina sobre la glomerulosclerosis², pero en los estudios necrópsicos en humanos se observa una afectación generalizada de todo el parénquima renal³. Evidentemente, es esta fibrosis progresiva la principal responsable de la disminución de la filtración glomerular, aunque un desequilibrio en la síntesis local de factores vasoactivos también puede contribuir a la misma⁴.

Con el fin de profundizar en la biología celular y molecular del envejecimiento renal, nuestro grupo ha trabajado durante varios años con ratas viejas. Estos animales muestran cambios funcionales y estructurales similares a los del ser humano⁴, lo que permite realizar abordajes experimentales útiles para comprender el problema. En la figura 1A se muestra que estos animales expresan, en la corteza renal, un mayor contenido de mRNA de distintas proteínas de matriz, lo que evidentemente va a condicionar el desarrollo de una fibrosis renal progresiva⁵. Este incremento de proteínas de matriz se asocia a un aumento en la expresión de TGFβ, sobre todo a nivel intersticial, tal como se muestra en la figura 1B². Se puede hipotetizar que los primeros cambios tienen lugar en la expresión de la citoquina, pero los resultados mostrados no permiten establecer definitivamente esta asociación.

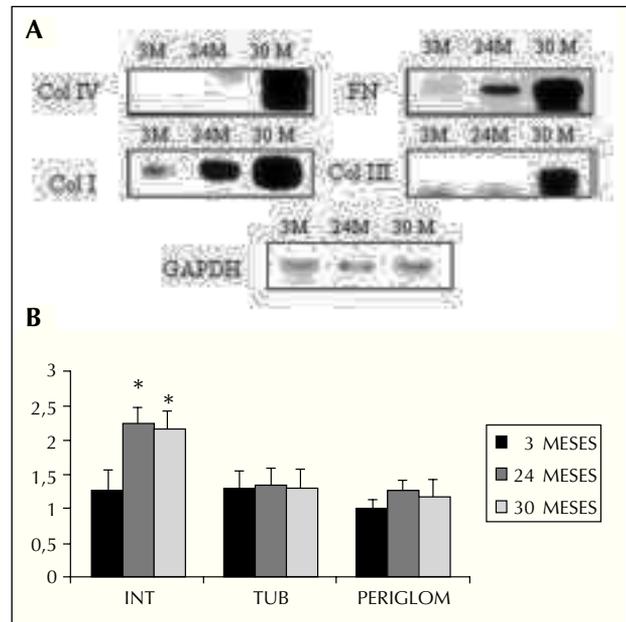


Fig. 1.—Panel A: Cambios en la expresión de colágenos IV (Col IV), I (Col I), III (Col III) y fibronectina (FN), en la corteza renal de ratas de diferentes edades. Se muestra un Northern-blot representativo, introduciendo un gen constitutivo (GAPDH) como control interno. Panel B: Cambios en el contenido tisular de TGF-β1, evaluado mediante inmunohistoquímica, en ratas de diferentes edades. Los cambios se evaluaron a nivel intersticial, tubular y periglomerular. *p < 0,05 vs 3 meses.

Para confirmarla, se procedió a tratar animales viejos, durante periodos de tiempo prolongados, con captopril, un inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina. Tras confirmar la reducción en la expresión tisular de TGFβ², se observó un decremento significativo en el contenido tisular de proteínas de matriz (fig. 2), lo que confirma la importancia del TGFβ en la génesis de los efectos observados⁵. El problema, en ese momento, era analizar el mecanismo responsable del incremento en el TGFβ local.

Una hipótesis muy extendida en los últimos años sugiere que los metabolitos activos derivados del oxígeno (MADO) juegan un papel fundamental en el proceso de envejecimiento tisular, pudiendo existir una relación entre esos MADO y la sobreexpresión de TGFβ. Para evaluar esta hipótesis, se empezó estudiando el equilibrio oxidación-antioxidación en ratas viejas. Existen múltiples estudios que han analizado el equilibrio redox en la circulación sistémica, incluso en seres humanos, con resultados contradictorios^{6,7}. No obstante, cuando se ha evaluado este mismo equilibrio a nivel local, los resultados son más consistentes⁸. En la figura 3 se muestran datos que ponen en evidencia el desequilibrio oxi-

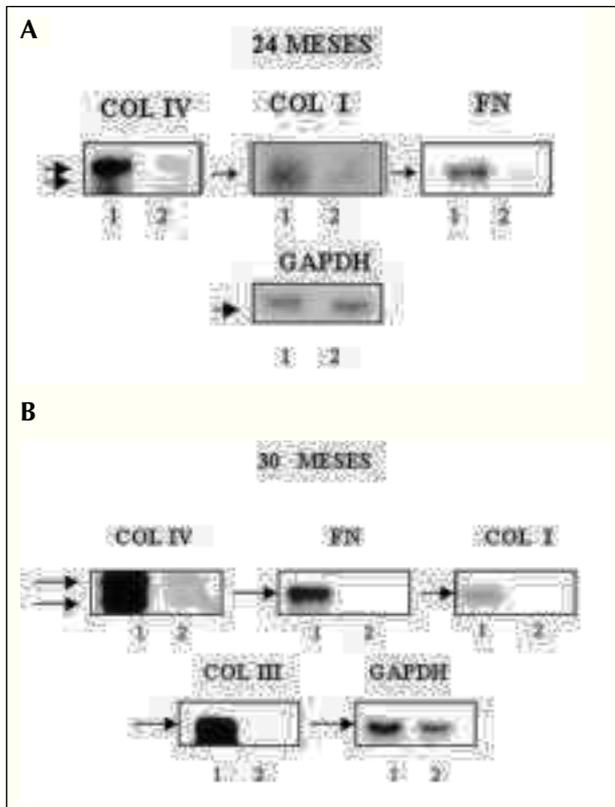


Fig. 2.—Efecto del tratamiento con captopril en la expresión de colágenos IV (Col IV), I (Col I), y fibronectina (FN), en la corteza renal de ratas de 24 meses (Panel A) y 30 meses (Panel B). Se muestra un Northern-blot representativo, introduciendo un gen constitutivo (GAPDH) como control interno.

dativo que tiene lugar en el parénquima renal, en concreto a nivel glomerular. Como se observa en la figura (Panel A), la síntesis glomerular de anión superóxido y peróxido de hidrogeno fue mayor en ratas de 18 meses que en los controles de 3 meses. Aunque en esta misma figura se muestra que la capacidad antioxidante también aumenta con la edad (Panel B), quizá como mecanismo compensador ante la oxidación prolongada, el balance final del proceso es un incremento en la oxidación tisular, como refleja el panel C de esta figura 3. Estos resultados ilustran dos aspectos importantes, que las enzimas antioxidantes son inducibles por los propios MADO⁹, y que probablemente la reserva funcional, en el sentido de sintetizar nuevos antioxidantes, de los animales viejos se encuentra ya comprometida, lo que facilitará el desarrollo de respuestas anormales ante nuevas agresiones oxidativas.

La relación causa-efecto entre desequilibrio redox y sobreexpresión de TGFβ-proteínas de matriz se demostró de dos formas. Primero, poniendo en evi-

dencia la capacidad del peróxido de hidrógeno para estimular la síntesis de TGFβ y ciertos colágenos en células mesangiales en cultivo, un efecto donde la producción de la citoquina era crítica para el desarrollo de los cambios en las proteínas de matriz (fig. 4)¹⁰. Segundo, demostrando que la administración crónica de antioxidantes a animales viejos prevenía los cambios que se observaban en la expresión de estos mismos genes en la corteza renal (fig. 5)⁵.

En consecuencia, este conjunto de resultados nos permite proponer la siguiente hipótesis: como consecuencia del desequilibrio oxidación-antioxidación característico del envejecimiento, se produce un incremento local, a nivel renal, en la síntesis de TGFβ, que va a acondicionar una acumulación de proteí-

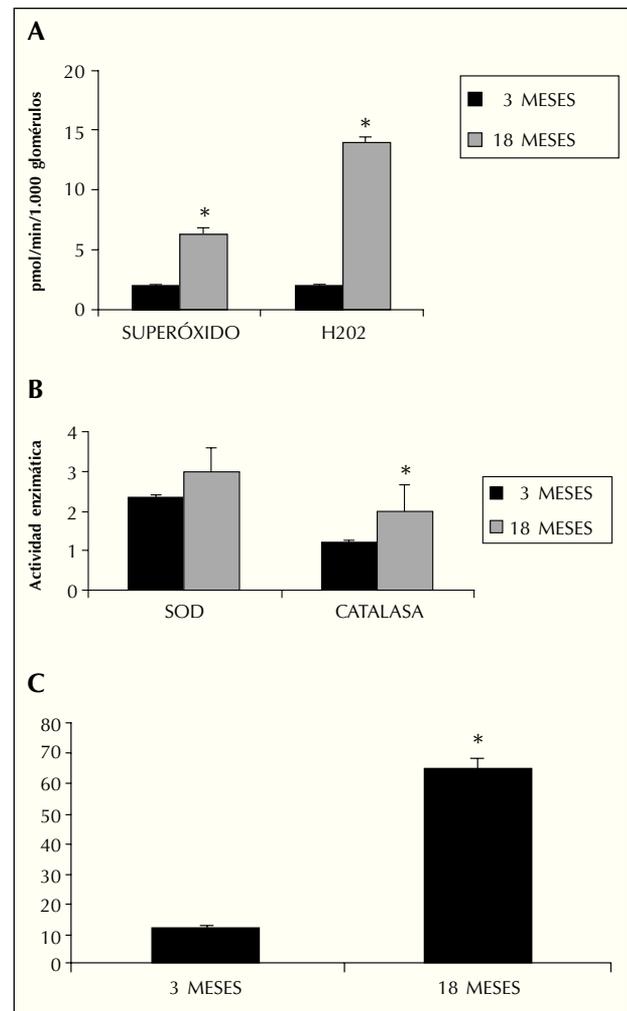


Fig. 3.—Síntesis de metabolitos activos derivados del oxígeno (Panel A), capacidad antioxidante (Panel B) y oxidación lipídica (Panel C) en ratas de 3 y 18 meses. H2O2: peróxido de hidrógeno. SOD: Superóxido dismutasa. TBARS: Sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico. *p < 0,05 vs 3 meses.

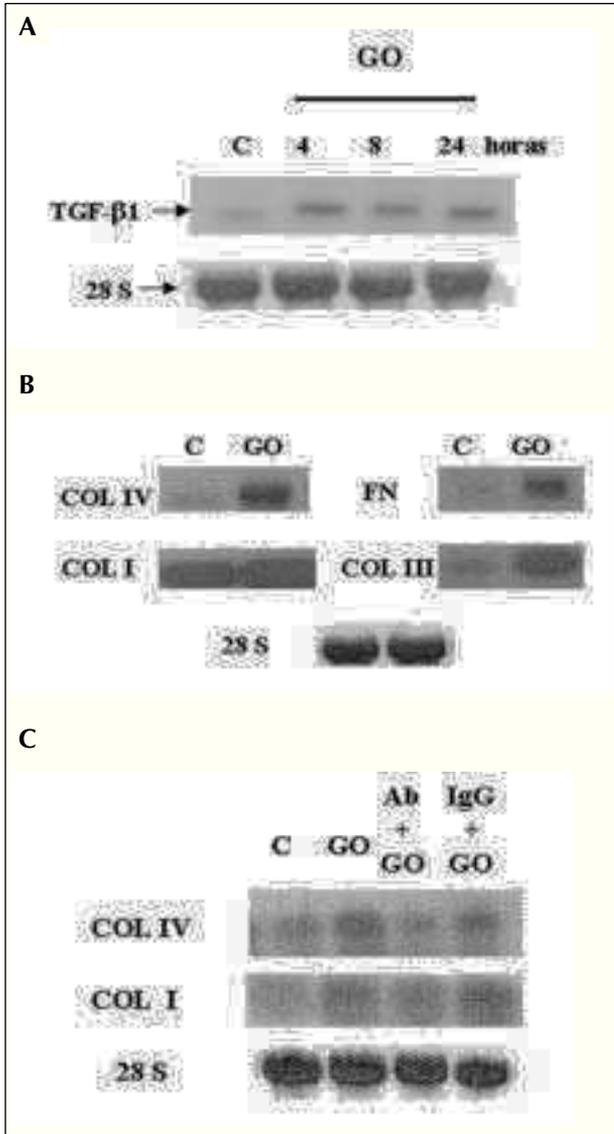


Fig. 4.—Panel A: Expresión del ARNm del TGF β en células mesangiales humanas tratadas con un sistema generador de radicales libres, glucosa oxidasa (GO). Panel B: Expresión del ARNm de colágenos IV (Col IV), I (Col I), III (Col III) y fibronectina (FN), en células mesangiales humanas tratadas con GO. Panel C: Expresión del ARNm de colágenos IV (Col IV) y I (Col I) en células mesangiales humanas tratadas con GO, en presencia de un anticuerpo bloqueante del TGF β . En todos los experimentos se muestra un Northern-blot representativo, introduciendo como control interno la banda 28 S.

nas de matriz, lo que conducirá finalmente a la esclerosis renal. Ahora bien, ¿por qué se produce este desequilibrio oxidación-antioxidación tisular?

La importancia de la programación genética podría ser crítica en la génesis de este desequilibrio. Existen múltiples evidencias que demuestran una es-

trecha relación entre genes relacionados con el envejecimiento y enzimas antioxidantes^{11,12}. Pero además, estudios preliminares de nuestro grupo, en animales modificados genéticamente¹³, parecen llegar a las mismas conclusiones que las observadas en

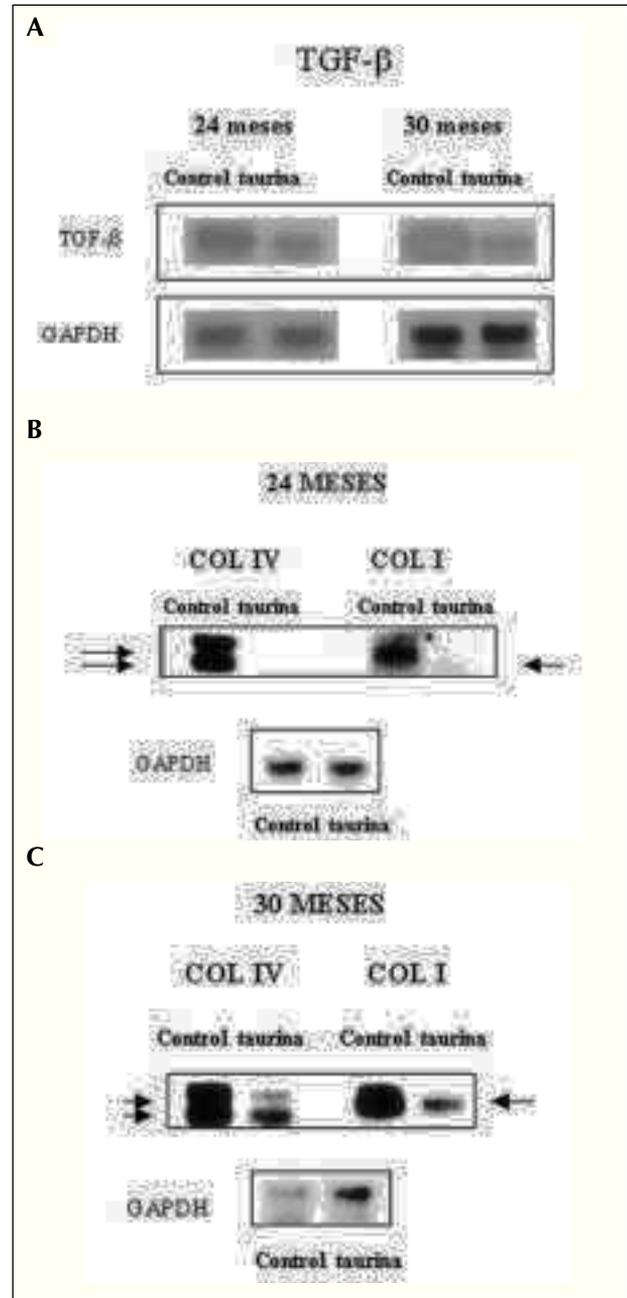


Fig. 5.—Efecto del tratamiento con taurina en la expresión tisular del ARNm de TGF β (Panel A) y colágenos IV (Col IV) y I (Col I) (Paneles B y C), en ratas de 24 y 30 meses. En todos los experimentos se muestra un Northern-blot representativo, introduciendo un gen constitutivo (GAPDH) como control interno.

ratas viejas. En consecuencia, junto a los factores ambientales, inevitables en muchos casos, la información contenida en el genoma va a condicionar las particularidades del envejecimiento renal de cada individuo.

Agradecimientos

Los resultados que se muestran han sido financiados por el Ministerio de Ciencia y Tecnología y por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (SAF1998-0054, SAF2001-0395, SAF2001-1036, FIS01/0434, and SAF2004-07845).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rowe JW, Andrés R, Tobin JD, Norris AM, Shock NW: The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 31: 155-163, 1976.
2. Ruiz-Torres MP, Bosch RJ, O'Valle F, García del Moral, R, Ramírez C, Masseroli M, Pérez-Caballero C, Iglesias MC, Rodríguez-Puyol M, Rodríguez-Puyol D: Age-related increase in expresión of TGF- β 1 in the rat kidney: relationship to morphologic changes. *J Am Soc Nephrol* 9: 782-791, 1998.
3. Striker GE, Peten EP, Yang CW, Striker LJ. Glomerulosclerosis: studies of its pathogenesis in humans and animals. *Contrib Nephrol* 107: 124-31, 1994.
4. Rodríguez-Puyol D: The aging kidney. *Kidney Int* 54(6), 2247-65, 1998.
5. Cruz CI, Ruiz-Torres P, Del Moral RG, Rodríguez-Puyol M, Rodríguez-Puyol D. Age-related progressive renal fibrosis in rats and its prevention with ACE inhibitors and taurine. *Am J Physiol Renal Physiol* 278(1), F122-9, 2000.
6. Inal ME, Kanbak G, Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clin Chim Acta* 305(1-2), 75-80, 2001.
7. Ruiz-Torres P, González-Rubio M, Lucio-Cazana FJ, Ruiz-Villaespesa A, Rodríguez-Puyol M, Rodríguez-Puyol D: Reactive oxygen species and platelet-activating factor synthesis in age-related glomerulosclerosis. *J Lab Clin Med* 124(4), 489-95, 1994.
8. Ruiz-Torres P, Lucio J, González-Rubio M, Rodríguez-Puyol M, Rodríguez-Puyol D. Oxidant/antioxidant balance in isolated glomeruli and cultured mesangial cells. *Free Radic Biol Med* 22(1-2), 49-56, 1997.
9. Ichikawa, I. Renal antioxidant enzymes: Their regulation and function. *Kidney Int* 45, 1-9, 1994.
10. Iglesias-De La Cruz MC, Ruiz-Torres P, Alcamí J, Díez-Márques L, Ortega-Velázquez R, Chen S, Rodríguez-Puyol M, Ziyadeh FN, Rodríguez-Puyol D: Hydrogen peroxide increases extracellular matrix mRNA through TGF-beta in human mesangial cells. *Kidney Int* 59(1), 87-95, 2001.
11. Honda Y, Honda S: The daf-2 gene network for longevity regulates oxidative stress resistance and Mn-superoxide dismutase gene expression in *Caenorhabditis elegans*. *FASEB J* 113(11): 1385-93, 1999.
12. Longo VD, Fabrizio P: Regulation of longevity and stress resistance: a molecular strategy conserved from yeast to humans? *Cell Mol Life Sci* 59(6), 903-8, 2002.
13. Herrera E, Samper E, Martín-Caballero J, Flores JM, Lee HW, Blasco MA: Disease states associated with telomerase deficiency appear earlier in mice with short telomeres. *EMBO J* 1: 18(11), 2950-60, 1999.