



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

**“RELACIÓN DEL DAÑO AL ADN CON EL PROCESO  
NORMAL DEL ENVEJECIMIENTO HUMANO”**

# **TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

**GONZALEZ ALCANTARA ERICK JACINTO**

**DIRECTOR: Dr. VICTOR MANUEL MENDOZA NUÑEZ  
ASESORA: Dra. MIRNA RUIZ RAMOS**

CD. MX.

DICIEMBRE, 2018





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio de Investigación en Gerontología Clínica, de la Unidad de Investigación en Gerontología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, por las facilidades brindadas para el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez por todo su apoyo, atención y asesorías proporcionadas aún con su carga de trabajo que su puesto implica.

A la Dra. Mirna Ruiz Ramos por su apoyo, confianza y sobre todo por la dirección y asesoría para sacar adelante este trabajo.

A la Dra. Raquel Retana Ugalde, por su apoyo y colaboración que permitieron que este proyecto fuese exitoso.

A mis sinodales Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez, Dra. Raquel Retana Ugalde Dra. Mirna Ruiz Ramos, Q.F.B. González Herrera Ixel Venecia, Mtra. Gie Bele García Discua, por el tiempo y dedicación para la revisión de este trabajo, así como por todos los comentarios, observaciones y acertadas correcciones.

Y en extensivo agradecimiento a mis compañeros M.C. Beatriz Hernández Monjaraz, M.C. Taide Laurita Arista Ugalde, Q.F.B. Gie Bele García Discua, Q.F.B. Ana Karen Martínez Trejo, Q.F.B. Griselda Serralde Fierro, Eder Alexis Batalla González y Mario Chávez Ocaña, por todo el apoyo brindado en la parte experimental de este proyecto.

## DEDICATORIAS

**A mis padres**, que siempre creyeron en mí, que con su paciencia y dedicación estuvieron apoyándome a pesar de las circunstancias y me enseñaron que aunque las cosas no salgan bien, siempre hay una solución. Gracias por educarme de la manera que lo hicieron, pues si ahora soy la persona que soy es por ustedes y sobretodo el agradecerles el permitirme alcanzar una meta más y espero el jamás olvidar los valores que me dieron, los amo.

**A mis hermanos**, los cuales siempre estuvieron conmigo en los momentos más difíciles y me apoyaron, gracias por su apoyo, espero poder darles un buen ejemplo en lo que resta de nuestro camino, los amo y saben que siempre estaré para ustedes.

**A mi princesa**, a ti que durante este proyecto me diste los consejos y ánimos que necesitaba, que fuiste un gran apoyo para realizar esta meta, gracias por ser mi amiga y compañera durante este viaje, te amo.

**A Dios**, por el permitirme tener el apoyo de mi familia y amigos, por acompañarme en el camino y sobre todo por la salud y la fortaleza en los momentos más difíciles.

También agradezco a las personas que de una u otra manera estuvieron pendientes a lo largo de este proceso, brindando todo su apoyo incondicional.

## Índice

Índice .....	4
I. Resumen.....	8
Abstract .....	9
II. Introducción .....	10
III. Marco teórico.....	12
III.1. Envejecimiento.....	13
III.1.1 Transición demográfica y epidemiológica .....	14
III.2. Teorías del envejecimiento .....	17
III.3. Teoría de los radicales libres.....	21
III.3.1 Formación de radicales libres .....	22
III .4. Daño a biomoléculas .....	26
III.5. Daño al ADN.....	28
III.6. Estrés oxidativo.....	33
IV. Planteamiento del problema .....	37
V. Hipótesis.....	38
VII. Objetivos .....	38
VI.1. Objetivo General .....	38
VIII. Material y métodos .....	38
VII.1. Tipo de estudio y universo de estudio .....	38
VII.2. Criterios de inclusión y exclusión: .....	39
VII.3. Consideraciones éticas .....	39
VII.4. Clasificación de las variables .....	39
VII.4.1. Variable independiente.....	39
VII.4.2. Variable dependiente.....	39

VII.5. Operacionalización de variables.....	40
VII.6. Recursos: .....	40
VII.7. Material .....	41
VII.8. Toma de muestra .....	41
VII.9. Técnicas bioquímicas .....	41
VII.10. Análisis estadístico .....	42
IX. Resultados .....	43
VIII.1. Características clínicas y bioquímicas de la población de estudio .....	43
VIII.2. Daño al ADN por grupo de edad. ....	43
VIII.2. Daño al ADN por grupos de edad. ....	43
VIII.3. Daño al ADN en $\mu\text{m}$ por persona. ....	44
X. Discusión.....	50
XI. Conclusión .....	55
XII. Perspectivas .....	56
XIII. Referencias.....	57
XIV. Anexos .....	65

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura III.1. Índice de envejecimiento de la población mexicana de 1990, 1995, 2000, 2005, 2010 y 2015. (Tomado de información nacional de población del INEGI).
- Figura III.2. Estructura de la población total de México 1990, 2014 y 2050. (Tomado de INEGI. XI Censo General de Población y Vivienda, 1990; CONAPO. Proyecciones de la Población de México, 2010-2050).
- Figura III.3. Porcentaje de las causas de muerte en adultos mayores de México 2012. (Tomado de INEGI. Estadísticas de mortalidad, 2012).
- Figura III.4. Teorías del envejecimiento según su clasificación.
- Figura III.5. Reducción del oxígeno molecular a agua.
- Figura III.6. Formación del anión superóxido a partir de  $O_2$
- Figura III.7. Formación de peróxido de hidrogeno a partir del radical  $O_2^{\bullet-}$  y de  $O_2$ .
- Figura III.8. Reacción de Haber-Weiss.
- Figura III.9 Reacción de Fenton en presencia de  $Fe^{2+}$ .
- Figura III.10. Producción de  $NO^{\bullet}$  a partir de L-arginina.
- Figura III.11: Estructura del ADN ([www.partesdel.com/wp-content/uploads/Bases-del-adn.jpg](http://www.partesdel.com/wp-content/uploads/Bases-del-adn.jpg)).
- Figura III. 12. Efecto del daño al ADN (tomado de Alex A. Freitas 2011).
- Figura III: 13. Reparación de la cadena sencilla del ADN por escisión de bases. (Tomado de Maynard 2008).
- Figura III.14. Posibles mecanismos de reparación del ADN cuando se expone a diferentes agentes. Tomado y modificado de Lizcano.
- Figura VIII 1. Daño al ADN por grupo de edad. En la gráfica se observa un aumento estadísticamente significativo en el promedio del daño al ADN en el grupo de AM respecto a los grupos de jóvenes y adultos.
- Figura VIII.2. Daño al ADN por grupos de edad.
- Figura VIII.3. Daño al ADN en  $\mu m$  por persona.
- Figura VIII.4. Correlación entre daño al ADN y edad del individuo en la población de estudio.

## ÍNDICE DE CUADROS

- Cuadro III.1. Características clínicas y bioquímicas de la población de estudio por grupo de edad.

## ABREVIATURAS

RL –Radicales Libres

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AM -Adultos mayores

EOx – Estrés oxidativo

CONAPO - Consejo Nacional de Población

INEGI - Instituto Nacional de Estadística y Geografía

UNAFPA - Fondo de Población de Naciones Unidas

ARN -Ácido ribonucleico

ERO's - Especies reactivas del oxígeno

ERN's - Especies reactivas de nitrógeno

LPO - Peroxidación lipídica

ADNn - ADN nuclear

ADNmt - ADN mitocondrial

A - Adenina

G - Guanina

C - Citosina

T - Timina

8-OHdG - 8-hidroxi guanosina

8-OHG - 8-hidroxi guanina

SOD - Superóxido dismutasa

GPx - Glutatión peróxidasa

MDA – Malondialdehido

IMC – Índice de masa corporal

TAS – Tensión arterial sistólica

TAD – Tensión arterial diastólica

## I. Resumen

**Antecedentes:** El envejecimiento humano es un proceso complejo, dinámico y multifactorial que afecta funcionamiento celular, y la estructura de los tejidos, órganos y sistemas, caracterizado por una hipotrofia y una disminución de la respuesta y reserva homeostática. En general se considera que el proceso del envejecimiento es una combinación de la carga genética y epigenética, ésta última inducida por factores exógenos relativos a los estilos de vida y ambiente. En este sentido, una de las propuestas más aceptadas para explicar los cambios bioquímicos y moleculares que se presentan durante el proceso normal del envejecimiento humano es la teoría de los radicales libres (RL). Ésta teoría se sustenta en el daño propiciado por RL a las biomoléculas (ADN, lípidos y proteínas) vinculado con el envejecimiento, sin embargo aún sigue siendo controversial dicha relación.

**Objetivo:** Determinar la relación del daño al ADN con el proceso normal del envejecimiento humano

**Método:** Se realizó un estudio transversal y comparativo, en una población de 112 sujetos sanos, 41 jóvenes, 40 adultos y 31 adultos mayores (AM), a los cuales se les midió el daño al ADN mediante el método de ensayo cometa. Los datos fueron analizados con el programa SPSS 15.0, utilizando medidas descriptivas (promedio y desviación estándar) y como prueba de comparación el análisis de varianza (ANOVA) con la prueba Tukey como post-hoc y la correlación del daño al ADN con la edad. Para todas las pruebas se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significancia estadística.

**Resultados:** Se observó un aumento estadísticamente significativo de la media del daño al ADN conforme aumenta la edad, así como una correlación positiva entre el daño al ADN y la edad, con una  $p < 0.05$ . Así mismo, en el grupo de adultos mayores se observó una disminución del daño al ADN después de los 70 años.

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que conforme aumenta la edad el daño al ADN aumenta de manera significativa, sin embargo el organismo después de los 70 años presenta una mejora en la capacidad de reparación al daño del ADN, generada posiblemente por el fenómeno de hormesis.

## Abstract

**Background:** Human aging is a complex, dynamic and multifactorial process that affects cellular functioning, and the structure of tissues, organs and systems, characterized by a hypotrophy and a decrease in response and homeostatic reserve. In general it is considered that the aging process is a combination of the genetic and epigenetic load, the latter induced by exogenous factors related to lifestyles and environment. In this sense, one of the most accepted proposals to explain the biochemical and molecular changes that occur during the normal process of human aging is the theory of free radicals (RL). This theory is based on the damage caused by RL to the biomolecules (DNA, lipids and proteins) associated with aging, however this relationship is still controversial.

**Objective:** To determine the relationship of DNA damage to the normal process of human aging

**Method:** A cross-sectional and comparative study was carried out in a population of 112 healthy subjects, 41 young people, 40 adults and 31 older adults (AM), who were measured for DNA damage by the comet assay method. The data were analyzed with the SPSS 15.0 program, using descriptive measures (average and standard deviation) and as a comparison test the analysis of variance (ANOVA) with the Tukey test as post-hoc and the correlation of DNA damage with age. For all tests, a value of  $p < 0.05$  was considered as statistical significance.

**Results:** A statistically significant increase in the mean DNA damage was observed with increasing age, as well as a positive correlation between DNA damage and age, with  $p < 0.05$ . Likewise, in the group of older adults a decrease in DNA damage was observed after 70 years.

**Conclusions:** Our findings suggest that as the age increases the damage to the DNA increases significantly, however the organism after age 70 presents an improvement in the repair capacity to DNA damage, possibly generated by the phenomenon of hormesis.

## II. Introducción

El ser humano, en su búsqueda para lograr extender su vida, ha realizado diversas prácticas médicas, espirituales y naturales, obteniendo poco éxito. Con el auge de la tecnología ha logrado aumentar su expectativa de vida, lo cual a su vez contrajo nuevas problemáticas para el mismo. La extensión de la vida trae consigo una gran cantidad de problemas físicos, psicológicos y bioquímicos que deben ser controlados, para así lograr un envejecimiento exitoso.

Durante el envejecimiento se presenta un deterioro progresivo de la salud, esto es debido, a que se presenta un incremento del daño celular, consecuencia de la ineficacia de la homeostasis influida por genes de mantenimiento y factores ambientales, los genes de mantenimiento pierden su funcionalidad debido a pequeñas alteraciones en la cadena del ADN, lo cual evita que realicen su función de forma adecuada. Es por ello que actualmente se realizan incontables estudios que tratan de identificar los factores moleculares, genéticos y físicos que se encuentran involucrados en este proceso.

Al respecto, Hartman en 1956 propone a el estrés oxidativo (EOx) como principal factor que propicia el envejecimiento e incrementa la vulnerabilidad a las enfermedades. Esto significa que existe una acumulación de daño oxidativo en las macromoléculas, lípidos, proteínas y ADN, debido a una inadecuada defensa contra los radicales libres (RL) los cuales se generan por el metabolismo aeróbico. Dado la complejidad de este proceso, en la actualidad no se ha logrado determinar si el EOx es una consecuencia directa de los cambios que ocurren durante el proceso fisiológico del envejecimiento o si el exceso de RL promueven el envejecimiento por la pérdida de la capacidad homeostática durante este proceso. Así mismo, las modificaciones que sufre la estructura del ADN auto limitan la función celular y conforme avanzan, esto a su vez puede provocar muerte celular y alteraciones a las características fisiológicas que se presentan durante el envejecimiento. Sin embargo, los estudios realizados al respecto dejan en duda si

el daño al ADN aumenta de manera progresiva durante el proceso de envejecimiento, es por ello que el objetivo del presente estudio es conocer la relación entre el daño al ADN y el proceso de envejecimiento, para con ello aportar información científica que permita entender la bioquímica del envejecimiento.

### III. Marco teórico

En México la situación demográfica se encuentra en un proceso de transición, en la cual la densidad poblacional se inclina hacia un aumento de la edad promedio, esto quiere decir que cada vez hay más adultos mayores en México. En el 2009 el Consejo Nacional de Población (CONAPO) estimó que en México viven aproximadamente 9, 662,584 adultos mayores entre 60 y 95 años<sup>1</sup> y en el 2015 presentó que por cada 100 niños y jóvenes hay 38 adultos mayores<sup>2</sup> (figura III.1.).

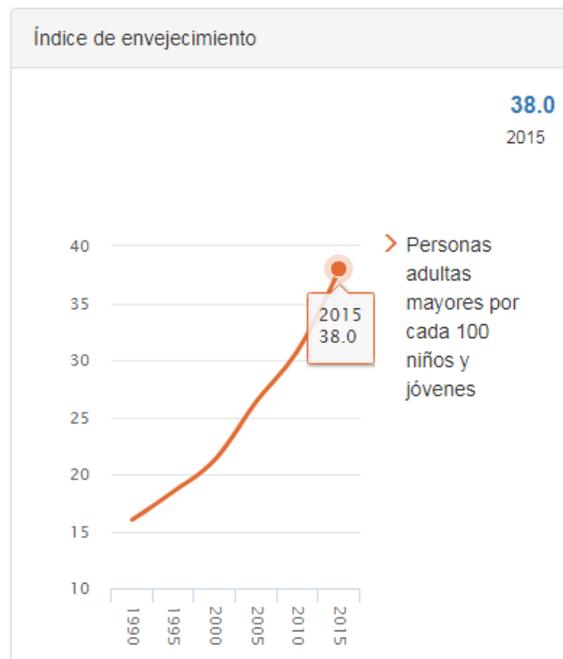


Figura III.1. Índice de envejecimiento de la población mexicana de 1990, 1995, 2000, 2005, 2010 y 2015. (Tomado de información nacional de población del INEGI)<sup>2</sup>

Este cambio representa un problema debido a que la expectativa de vida ha incrementado en México y el mundo, lo que provocará que en un momento la población de adultos mayores aumente, aunando a esto las causas de muerte también presentan un cambio, inclinándose hacia las enfermedades crónicas no transmisibles tales como hipertensión, diabetes, artritis, enfermedad pulmonar, ataque al corazón, cáncer entre otras<sup>3-5</sup>.

Esto representa un gran reto para el sistema de salud en México, por lo que es necesario el realizar estudios los cuales nos permitan el entender mejor el proceso del envejecimiento. Este al estar relacionado con la disfuncionalidad celular es necesario investigar los aspectos moleculares que intervienen en el proceso del envejecimiento, una de esta moléculas es el ADN el cual presenta un papel importante en el mantenimiento celular, por ende es necesario conocer el comportamiento y la integridad de esta molécula durante el envejecimiento, es por ello que a continuación se presenta información relevante que nos permite enmarcar el fin del siguiente estudio.

### **III.1. Envejecimiento**

El envejecimiento es un proceso universal y multifactorial, presente en todas las especies, el cual se considera como un fenómeno intrínseco, y se manifiesta como un declive funcional marcado por numerosos cambios sistémicos a lo largo de la vida del individuo, trayendo consigo cambios sociales y psicológicos que se presentan en todos los individuos a diferente ritmo, por lo cual, no es posible determinar su inicio.<sup>6</sup>

Es por ello que para fines del estudio se establecerá la definición propuesta por la unidad de investigación en gerontología de la FES Zaragoza, UNAM en la cual se establece al envejecimiento como: “Un proceso gradual y adaptativo, caracterizado por una disminución relativa de la respuesta homeostática, debida a las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas, propiciadas por los cambios inherentes a la edad y al desgaste acumulado ante los reto que enfrenta el organismo a lo largo de la historia del individuo en un ambiente determinado”.<sup>7</sup>

Los humanos comenzamos a envejecer de distinta manera, por lo que la edad cronológica no coincide con la edad biológica. De esta manera, los órganos y sistemas de las células del cuerpo humano no envejecen al mismo tiempo, por lo tanto durante el envejecimiento algunas células o tejidos presentan funciones óptimas, mientras que otros ven afectadas sus funciones.<sup>6</sup>

Este es un proceso por el que todas las especies deben de cursar, el cual se manifiesta como un declive funcional marcado por numerosos cambios sistémicos a lo largo de la vida del individuo es considerado un fenómeno biológico intrínseco, modificable por factores ambientales; sin embargo, no es posible determinar su inicio en una edad específica, ya que no existen marcadores biológicos que así lo establezcan, se estima que el proceso de envejecimiento inicia alrededor de la cuarta década, cuando el organismo alcanza su grado total de madurez y la acción del tiempo comienza a producir modificaciones morfológicas y fisiológicas en el individuo. Sin embargo, internacionalmente se ha aceptado el catalogar como ancianos a aquellos individuos mayores de 65 años en países desarrollados y a individuos mayores de 60 años en países en desarrollo.<sup>8-10</sup>

### **III.1.1 Transición demográfica y epidemiológica**

Durante la segunda mitad del siglo pasado, se ha visto disminuida la cantidad de nacimientos y aunado a esto se ha logrado aumentar la sobrevivencia de la vida de la población de muchos países. De acuerdo con el Fondo de Población de Naciones Unidas (UNFPA, por sus siglas en inglés), en el 2014, 12% de la población mundial presenta edades superiores a los 60 años, en regiones desarrolladas llega a ser de un 23.3%. Se estima que en 2050, uno de cada cinco habitantes en el planeta (21.2%) será mayor de 60 años y en regiones menos desarrolladas será del 19.5%.<sup>11</sup>

En México el proceso de envejecimiento se hizo evidente a partir de los años 90's, mostrando un aumento cada vez más notorio. En el 2017, se observó un aumento de la población de adultos mayores (AM) de 6.2 a 10.5 % con respecto al año de 1990, y se espera que en 2050 se incremente a 27.7% esto quiere decir que la población de adultos mayores se duplicó, pasando de 5 a 12.97 millones de 1990 a 2017, y que de acuerdo a la CONAPO, para 2025 y 2050 la población de adultos mayores aumentará a 17.2 y 33.7 millones, respectivamente. Esto implicara que la base de la pirámide poblacional se reduzca al punto de igualar la población de jóvenes, adultos y AM (Figura III.2).<sup>12-13</sup>

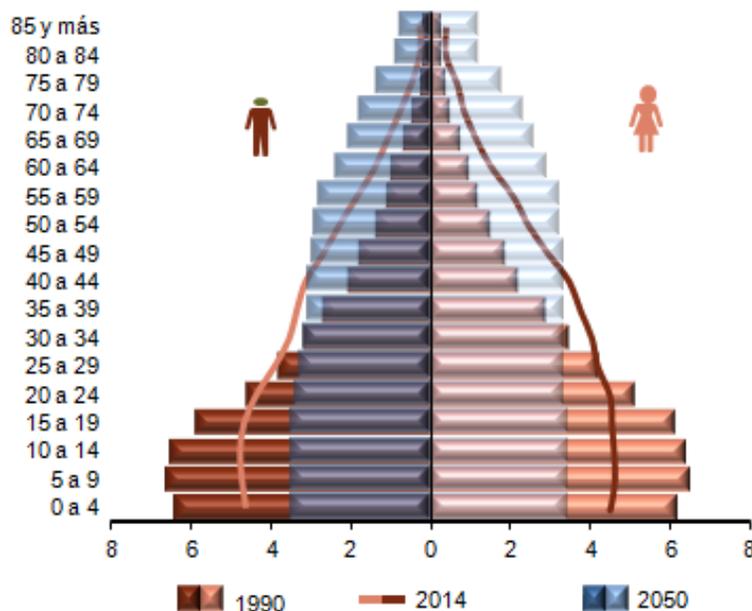


Figura III.2. Estructura de la población total de México 1990, 2014 y 2050. (Tomado de INEGI. XI Censo General de Población y Vivienda, 1990; CONAPO. Proyecciones de la Población de México, 2010-2050)

La tendencia y niveles de la mortalidad son diferentes para cada grupo de edad, el CONAPO realizó un estudio para detectar las principales causas de mortalidad en México; se conformaron siete intervalos de edades que están relacionados con las etapas del ciclo vital humano: 1) población infantil, menores de un año, 2) preescolares de 1 a 4 años, 3) escolares de 5 a 14 años, 4) adolescente y jóvenes

de 15 a 24 años, 5) adultos jóvenes de 25 a 44 años, 6) adultos maduros de 45 a 64 años y 7) adultos mayores de 65 y más.<sup>15</sup>

En este estudio se presentaron como las principales causas de muerte en adultos mayores para el 2007 las enfermedades cardiovasculares, los tumores malignos, diabetes mellitus así como enfermedades respiratorias crónicas y las digestivas.<sup>11,15</sup>

Para el 2012 de las 602 mil muertes registradas, 61.9% fueron provocadas por enfermedades crónico-degenerativas en su mayoría, de las cuales las principales causa fueron: la diabetes mellitus (16.9%), enfermedades isquémicas del corazón (16.5%), enfermedades cerebrovasculares (7%), enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores (5.9%), enfermedades hepáticas (4.5%) y enfermedades hipertensivas (4.3%); en conjunto, estas seis causas concentran 55.1% de los fallecimientos ocurridos en este grupo poblacional (Figura III.3).<sup>12</sup>

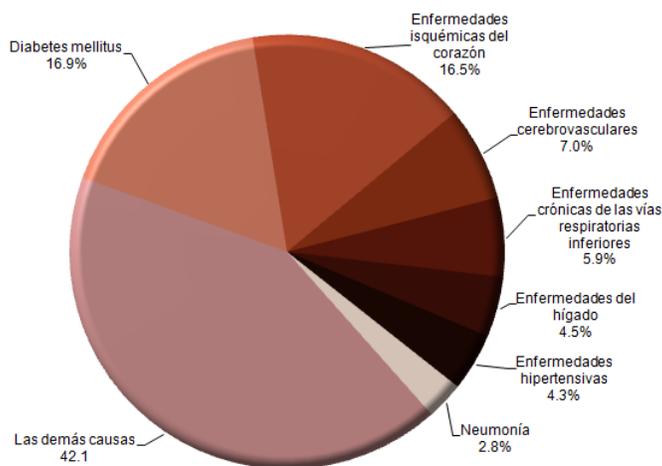


Figura III.3. Porcentaje de las causas de muerte en adultos mayores de México 2012. (Tomado de INEGI. Estadísticas de mortalidad, 2012)<sup>12</sup>

Así mismo, la esperanza de vida en México se duplicó durante la segunda mitad del siglo XX, al pasar de 36 años en 1950 a 74 años en 2000 y se espera que esta tendencia siga en las próximas décadas. Por lo anterior, los cambios en la

mortalidad han repercutido en el aumento de la esperanza de vida, por lo cual es importante mantener una calidad de vida adecuada, por lo tanto se deben de implementar medidas que delimiten a las enfermedades para así lograr mantener una funcionalidad tanto física como mental; implementando programas de salud, que ayuden a modificar los patrones alimenticios y la actividad física, ya que, estudios indican que el envejecimiento es un proceso modulado por diferentes mecanismos moleculares propios de cada especie.<sup>15-17</sup>

### III.2. Teorías del envejecimiento

El envejecimiento es un proceso complejo en el cual intervienen diversos factores, dentro de los cuales encontramos componentes biológicos, psicológicos y sociales, es decir, el envejecimiento se encuentra relacionado al estilo de vida y la programación genética de cada individuo, es por ello que cada persona envejece de diferente forma. A lo largo de la historia se han propuesto diversas teorías que tratan de explicar este proceso, dando cuenta de que no es un proceso que se rija por un solo factor, como se expone con anterioridad, si no que las diferentes teorías propuestas no explican el fenómeno por sí solas entendiéndose que no son mutuamente excluyentes entre sí.<sup>6,18-19</sup>

Estas teorías se pueden clasificar en dos grupos: Teorías no estocásticas o deterministas, las cuales son las basadas en mecanismos genéticos, y las teorías o ambientales, las cuales son un conjunto de variables productos del azar debido a la exposición de factores exógenos adversos, a continuación se mencionan algunas de las teorías más importantes de cada una de los grupos

Dentro de las teorías no estocásticas encontramos las siguientes:

**Teoría de la capacidad replicativa finita de las células.** Esta teoría describe al envejecimiento de un organismo como la suma del envejecimiento de sus células individuales, esto debido a que Hayflick y Moorhead describieron que los

fibroblastos humanos normales tienen una capacidad limitada de replicación cuando se cultivan in vitro.<sup>20,22</sup>

**Teoría neuroendocrina.** En esta teoría se explica que existen cambios morfológicos, los cuales producen cambios a nivel endocrino, produciendo el envejecimiento.<sup>19</sup>

**Teorías evolutivas.** Existen tres principales teorías, las cuales describen al envejecimiento como un proceso común entre las especies por lo que se considera un aspecto adquirido para la adaptación y supervivencia de los individuos, es por ello que este proceso se intenta explicar con estas tres teorías: 1) Teoría del envejecimiento como un proceso de adaptación, 2) Teoría de las mutaciones tardías y 3) Teoría del soma desechable.<sup>19-21</sup>

En las teorías estocásticas o ambientales se conjuntan los fenómenos que compartan una serie de variables que hacen que sea producto del azar, debido a la exposición de factores exógenos adversos.

**Teoría genética.** Propone que el envejecimiento es debido a factores relacionados con el genoma de la célula dentro de las cuales se encuentran tres tendencias: 1) teoría de la regulación génica, en esta se explica que el envejecimiento celular mantiene una relación con el desequilibrio de los factores que permiten el mantenimiento durante la fase de reproducción; 2) teoría de la diferenciación terminal, esta teoría propone que en el envejecimiento celular se involucran una serie de modificaciones en la expresión genética y la 3) teoría de la inestabilidad del genoma, donde la inestabilidad se da en el ADN lo cual afecta la expresión de los genes sobre el ácido ribonucleico (ARN) y las proteínas.<sup>19-20</sup>

**Teoría de la mutación somática.** Establece que el envejecimiento ocurre como un resultado de la acumulación de mutaciones en el ADN nuclear de las células somáticas.<sup>19-20</sup>

**Teoría del error-catástrofe.** Postula que existen errores en los mecanismos de síntesis de proteínas, por lo que en el proceso de transcripción de información del ADN al ARN no sucede de manera adecuada.<sup>21</sup>

**Teoría de las uniones cruzadas de estructuras celulares.** Sugiere que conforme aumenta la edad, la formación de enlaces moleculares entre proteínas o cadenas de ácidos nucleicos, aumenta como efecto de la acción de RL formados en los procesos metabólicos normales.<sup>20</sup>

**Teoría inmunológica.** Propone que el genoma nuclear actúa como un reloj, el cual es responsable de programar los cambios que se van presentando en el desarrollo de un organismo a lo largo de su vida.<sup>19</sup>

**Teoría de la acumulación de productos de desecho.** En esta teoría propuesta por Sheldrak se explica a el envejecimiento celular como la acumulación de rupturas de productos citoplasmáticos, algunos de los cuales puede ser perjudiciales para la célula.<sup>19-20</sup>

**Teoría de los radicales libres (RL).** En 1956 se propone una de las teorías más aceptadas, donde Harman propone que el envejecimiento es producto de efectos nocivos causados a tejidos por acción de los RL, los cuales se encuentran asociados con el medio ambiente y con un proceso intrínseco; producidos durante la respiración aerobia causando que haya una acumulación del daño oxidativo que resulta en una pérdida gradual de los mecanismos homeostáticos, en la pérdida funcional de la célula e interferencia de patrones de expresión genética. Estas

alteraciones se encuentran implicadas en enfermedades degenerativas como son la arteriosclerosis, Alzheimer, enfermedades autoinmunes, entre otras. <sup>22-23</sup>

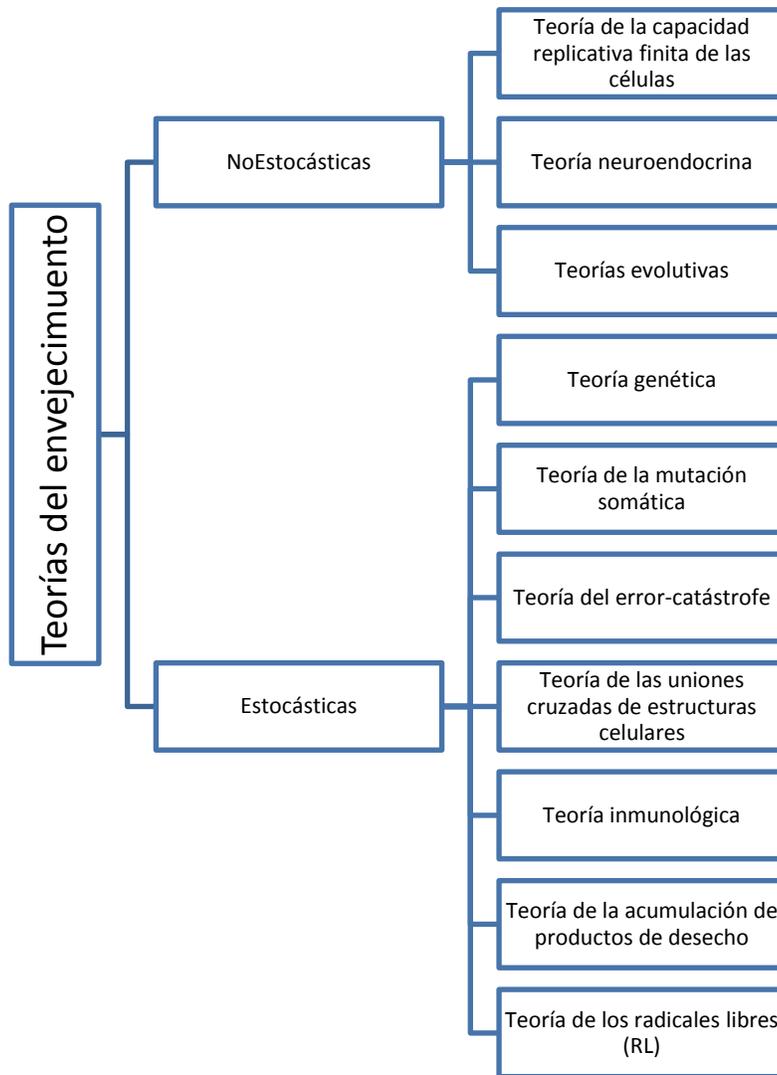


Figura III.4. Teorías del envejecimiento según su clasificación

### III.3. Teoría de los radicales libres

Existen diversas teorías que tratan de explicar el fenómeno del envejecimiento; una de las más aceptadas es la presentada en 1956 por Denham Harman, la cual propone que los RL se encuentran relacionados estrechamente con el proceso de envejecimiento,<sup>22-23</sup> este trabajo trajo como consecuencia un desarrollo en las investigaciones sobre los RL en los sistemas biológicos. Esto porque las reacciones de los RL contribuyen considerablemente al desarrollo de desórdenes estocásticos observados durante el envejecimiento.<sup>25</sup> Los RL, además, están implicados en enfermedades degenerativas como arteriosclerosis, diabetes mellitus, hipertensión, Alzheimer y enfermedades autoinmunes.<sup>26-29</sup>

La teoría de los RL se basa en el hecho de que el deterioro generado a las biomoléculas (como el ADN, lípidos y proteínas) es producto del metabolismo aeróbico y que los RL se acumulan a lo largo de la vida de los organismos.<sup>30</sup>

Un radical libre, se define como cualquier especie que contiene uno o más electrones no apareados, capaz de tomar electrones de otras moléculas, por lo tanto, si dos radicales se encuentran, pueden combinar sus electrones no apareados y unirse para formar un enlace covalente,<sup>31-32</sup> al no estabilizarse en el organismo, los RL se unen a biomoléculas generando modificaciones estructurales que no permiten que realicen su función en el organismo.

Existen dos tipos principales de RL:

- Especies reactivas del oxígeno (ERO's).
- Especies reactivas de nitrógeno (ERN's).

Especies reactivas del oxígeno (ERO's): estas especies de moléculas se forman a partir de la reducción del oxígeno molecular ( $O_2$ ), esto genera tres ERO's: anión superóxido, ( $O_2^-$ ) peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y radical hidroxilo ( $OH\cdot$ ),<sup>33-34</sup> estos productos causan daño oxidativo a las células y tejidos;<sup>35-37</sup> pero la presencia de éstos es esencial para el mantenimiento de la homeostasis.

Especies reactivas de nitrógeno (ERN's): Las ERN's que poseen tanto átomos de oxígeno como de nitrógeno, entre éstas se encuentran el óxido nítrico (NO), dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>·), trióxido de dinitrógeno (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), tetróxido de dinitrógeno (N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) y el peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), entre las más importantes, y son capaces de realizar diversas reacciones, tales como nitrosación, oxidación, hidroxilación y nitración de diversas biomoléculas,<sup>38-39</sup> que participan en diferentes procesos biológicos como en el funcionamiento de los tejidos vasculares.<sup>33-35</sup>

### III.3.1 Formación de radicales libres

Las especies reactivas de oxígeno endógeno son las principales moléculas generadoras de daño oxidativo a biomoléculas, éstas son generadas en la célula durante el catabolismo de lípidos, carbohidratos, proteínas y ácidos nucleicos.<sup>40</sup>

El oxígeno se encuentra altamente involucrado en el metabolismo aeróbico, dado que interactúa en reacciones óxido-reducción durante la síntesis de ATP en la cadena respiratoria de la mitocondria, estas reacciones generan productos finales altamente reactivos que definimos como ERO's, de igual forma se encuentran involucrados algunos procesos exógenos en su producción, tales como; la exposición a rayos UV, dieta, ejercicio excesivo, etc., que favorecen su producción,<sup>41-43</sup>

El O<sub>2</sub> se considerada una molécula potencialmente tóxica, ya que al reducirse se generan tres EROs: anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>), Peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y radical hidroxilo (OH<sup>·</sup>) (figura. III.5.).<sup>19-20, 40,42-44</sup>

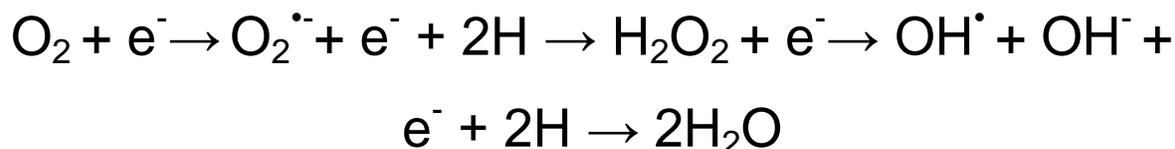


Figura. III.5. reducción del oxígeno molecular a agua

**Radical anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ )**

Este radical se forma a partir de una molécula de oxígeno en presencia de energía lo que genera que adquiera un electrón, esta especie es producida mediante enzimas; por reacción de auto-oxidación y por transferencia no enzimática de electrones. El  $O_2^{\cdot-}$  formado in vivo, tiene un tiempo de vida media muy corta y su reactividad es débil, pero puede penetrar las membranas y causar daños a biomoléculas (figura. III.6.).<sup>44</sup>



Figura. III.6. Formación del anión superóxido a partir de  $O_2$

**Peróxido de Hidrógeno ( $H_2O_2$ )**

El  $H_2O_2$  no se considera como un radical libre, pero dado a su toxicidad y por ser un compuesto intermediario en la formación de RL, es considerado como una ERO's. Este se forma a partir del radical  $O_2^{\cdot-}$  por disminución a valores de pH ácido, o directamente del  $O_2$ .

En la reducción del oxígeno por la entrada de un radical superóxido ( $2O_2^{\cdot-}$ ), se transfieren dos electrones produciendo el ion peróxido ( $O^{2-}$ ) que en presencia de dos protones forma peróxido de hidrogeno, ( $H_2O_2$ ), in vivo esta molécula se genera por varias enzimas oxidasa, tales como glicolato oxidasa, la xantina oxidasa y oxidasa D-aminoácido (figura. III.7.).<sup>45-46</sup>

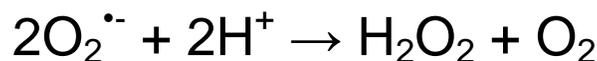


Figura. III.7. Formación de peróxido de hidrogeno a partir del radical  $O_2^{\cdot-}$  y de  $O_2$

### Radical Hidroxilo (OH<sup>•</sup>)

Es un radical altamente reactivo en los sistemas biológicos; se forma a partir de O<sub>2</sub><sup>•-</sup> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mediante la reacción de Haber-Weiss (figura.III.8.), así como consecuencia de radiaciones (rayos X, rayos gama)<sup>43, 45</sup>



Figura.III.8. Reacción de Haber-Weiss

Del mismo modo en presencia de metales de transición como el hierro (Fe<sup>2+</sup>) o el cobre en su forma reducida son capaces de transferir un tercer electrón al peróxido de hidrogeno, lo que ocasiona una ruptura de la unión O-O y da lugar al ion hidroxilo (OH<sup>-</sup>) y al radical libre hidroxilo (OH<sup>•</sup>) mediante la reacción de Fenton. (figura.III.9.).<sup>40, 42-43, 47</sup>



Figura.III.9 Reacción de Fenton en presencia de Fe<sup>2+</sup>

Este radical puede iniciar la peroxidación de lípidos y causar rompimientos en las cadenas de DNA<sup>25, 48-49</sup>

### Radicales peroxilo (ROO<sup>•</sup>)

Los radicales peroxilo (ROO<sup>•</sup>), se forman cuando el OH<sup>•</sup> reacciona con carbonos centrales de moléculas formando RH, este radical formado por el carbono central reacciona con el oxígeno formando el radical peroxilo (ROO<sup>•</sup>), que puede reaccionar y producir radicales alcoxilo (RO<sup>•</sup>)<sup>42,50</sup>

Por lo regular estos son intermediarios durante la ruptura de lípidos peroxidados en las reacciones de la peroxidación lipídica (LPO); que es el paso más importantes de las reacciones de propagación en la cadena durante la LPO.<sup>47,51</sup>

### Óxido nítrico (NO<sup>•</sup>)

El nitrógeno forma RL también y el óxido nítrico es uno de los más importantes de ellos, ésta es una molécula con un electrón desapareado, por lo que es un radical libre altamente reactivo. Se genera cuando la L-arginina se metaboliza por acción de enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) (Figura.III.10.).



Figura.III.10. Producción de NO<sup>•</sup> a partir de L-arginina

Este reactivo tiene funciones como señalizador de la oxidación biológica en diversos procesos, como son en la neurotransmisión, regulación de la presión arterial, los mecanismos de defensa, la relajación del músculo liso y la respuesta inmune.

Las ERO's y ERN's se producen durante el metabolismo normal de las células e inclusive participan en la señalización y regulación de células; sin embargo, la formación exacerbada de estas moléculas, incurre en un desequilibrio que llamamos EOX y estrés nitrosativo, lo cual representa un daño potencial para lípidos, carbohidratos proteínas y ADN por su alto carácter oxidante, esto provoca que el función normal de estas moléculas no se lleve a cabo.<sup>33, 41, 47,51-53</sup>

### III .4. Daño a biomoléculas

Durante el metabolismo celular se producen una gran cantidad de RL y peróxidos, los cuales pueden escapar del sitio de formación y atacar a los componentes celulares, siendo los lípidos, las proteínas y el ADN los principales blancos de ataque de estas especies reactivas.

#### **Daño a lípidos**

Los lípidos tienen una función importante en la estructura de la membrana celular, y estos son más susceptibles a percibir daño por parte de los RL, los dobles enlaces que se encuentran en los ácidos grasos poliinsaturados son fácilmente oxidables mediante el proceso de lipoperoxidación (LPO); este es un proceso que daña directamente a lípidos en la membrana e indirectamente a componentes celulares mediante la producción de aldehídos reactivos. Este proceso se inicia cuando un ácido graso es atacado por un RL el cual sustrae un átomo de hidrógeno de los dobles enlaces, esto deja a un carbono central desapareado formando un undieno conjugado que interactúa con el O<sub>2</sub> resultando el radical peróxido, el cual puede reaccionar con otros ácidos grasos de la membrana formando más RL, generando una reacción en cadena.<sup>54-57</sup>

En la lipoperoxidación, los radicales que se forman pueden causar también daño a las proteínas membranales, inactivando receptores o enzimas que se encuentran unidas a las membranas, así como la producción del pigmento de envejecimiento llamado lipofucsina. Del mismo modo hay un efecto sobre las lipoproteínas plasmáticas; cuando hay un aumento en la lipoperoxidación se le asocia al proceso del envejecimiento.<sup>58</sup>

La LPO en las membranas puede provocar alteraciones en la permeabilidad lo cual ocasiona, liberación de contenido celular y organelos conduciendo a muerte celular.

La formación de fragmentos de ácidos grasos con más de tres ligaduras dobles, pueden producir malonaldehído (MDA) el cual, mediante una reacción con ácido tiobarbitúrico produce una coloración, la cual puede ser cuantificable y de esta manera determinar el daño oxidativo a lípidos.<sup>56</sup>

El hidroperóxido lipídico es un compuesto inestable el cual forma diversas especies, los cuales pueden alterar la actividad de las fosfolipasas e inducir la liberación de ácido araquidónico, originando prostaglandinas. Así también, se ven afectados los canales iónicos, que en ausencia de éstos los hidroperóxidos pueden acumularse en la membrana y alterar su función provocando el daño al ADN, también durante este proceso se forman otros compuestos como los alquenes que reaccionan con el ADN, inhibe la síntesis de proteínas y ARN, así como la reparación del ADN.<sup>55-59</sup>

### **Daño a proteínas**

La acción de los RL sobre las proteínas se da en los enlaces insaturados, los anillos aromáticos y los grupos tiol (-SH); por lo que los aminoácidos son fragmentados alterando su estructura y su función. Dentro de los aminoácidos la tirosina, fenilalanina, triptófano, metionina, histidina y la cisteína son los que sufren una oxidación por el radical hidroxilo, el cual forma un entrecruzamiento covalente induciendo a la fragmentación de la cadena polipeptídica por lo que pueden ser susceptibles a las enzimas proteolíticas debido a la formación del grupo carbonilo, la creación de grupos N-terminales o cambios conformacionales.<sup>55, 58, 60-62</sup>

Otro mecanismo de oxidación es el llamado “sistema de oxidación catalizada por metal” que puede convertir algunos residuos de aminoácidos, como la prolina, arginina y lisina a grupos carbonilo; este se emplea como un indicador de daño oxidativo el cual suele ser irreversible llevando a la desnaturalización de la proteína.<sup>58</sup>

## Daño a ADN

El ADN es la esencia de la vida, es por ello que las alteraciones que esta molécula sufra, presentan un gran problema para la integridad del ser vivo, estos daños pueden ser por diversos factores, que conforme se van acumulando en el transcurso del tiempo presentan problemas con mayores consecuencias para el individuo, por ello es necesario entender este proceso.

### III.5. Daño al ADN

El ADN, es el componente por el cual los organismos heredan ciertas características a su progenie, este lo ubicamos en dos lugares diferentes en la célula, el primer sitio es el núcleo de la célula el cual se denomina ADN nuclear (ADNn), el segundo sitio se encuentra en la mitocondria el cual se denomina ADN mitocondrial (ADNmt), el ADN se conforma por purinas: adenina (A) y guanina (G) y por pirimidinas: citosina (C) y timina (T), ésta a su vez se encuentra conformada por a una molécula de azúcar (desoxirribosa), un fosfato, y una base.<sup>45,63</sup> (fig.III.11.)

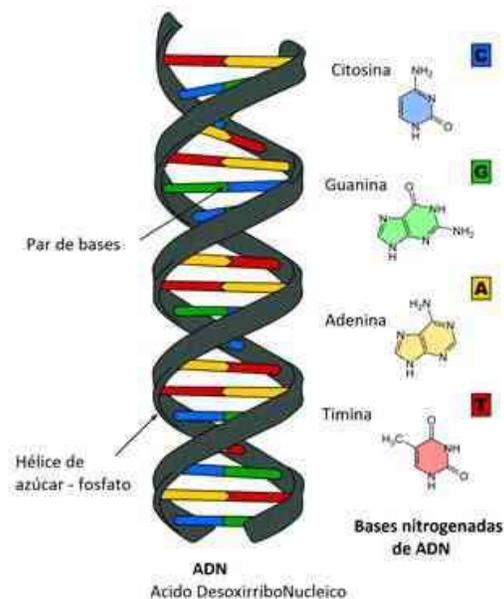


Figura III.11: Estructura del ADN ([www.partesdel.com/wp-content/uploads/Bases-del-adn.jpg](http://www.partesdel.com/wp-content/uploads/Bases-del-adn.jpg)).

Dado que el ADN es de vital importancia en el proceso de transferencia de información entre organismos y el buen funcionamiento celular, el daño que esta molécula recibe ha tomado gran importancia, sobre todo en su relación directa con el envejecimiento, procesos cancerígenos y algunos problemas neurológicos.<sup>64</sup>

El ADN puede sufrir diversos tipos de daños, principalmente provocado por RL productos del metabolismo de las células, de factores exógenos como pudiesen ser distintos tipos de radiación, algunos agentes alquilantes e hidrocarburos policíclicos<sup>65</sup>

Se entiende que el daño oxidativo que el ADN recibe se encuentra relacionado directamente con la tasa metabólica e inversamente proporcional a la duración de la vida del organismo (figura.III.12.)<sup>66</sup>

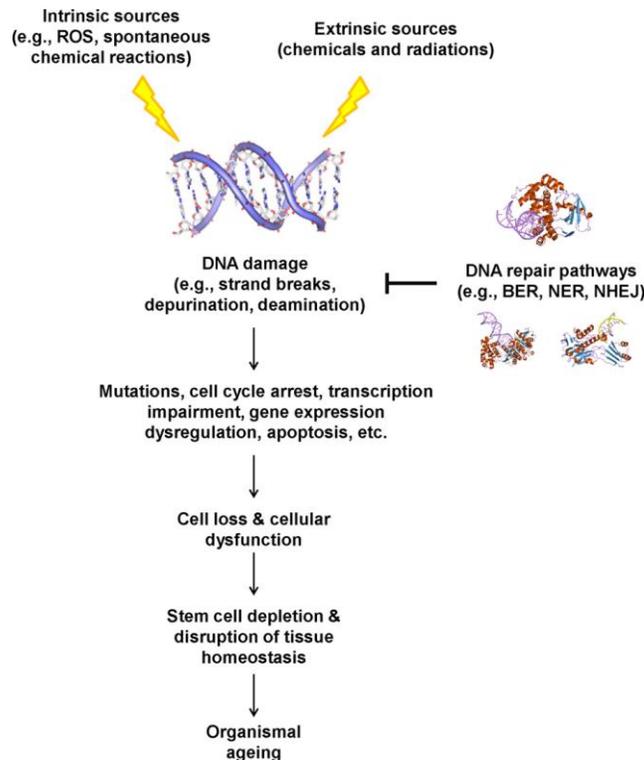


Figura. III. 12. Efecto del daño al ADN (tomado de Alex A. Freitas 2011)<sup>64</sup>

Se estima que los RL generan aproximadamente 10 000 modificaciones de bases por célula al día y el ADN mitocondrial (ADNmt) es dañado hasta 10 veces más que el ADN nuclear (ADNn), esto debido a que en la mitocondria se lleva a cabo el metabolismo aeróbico, por lo que se encuentra en constante contacto con las especies reactivas de oxígeno (ERO's) además de que el ADNmt no cuenta con proteínas llamadas histonas que protegen el material genético y a sus mecanismos de reparación incompletos<sup>55,67-70</sup>; esto puede generar diversas modificaciones en la estructura de la molécula; así como entrecruzamientos de proteínas y ADN, intercambio de cromátides hermanas, daño en la estructura de la desoxirribosa-fosfato y oxidación de las bases nitrogenadas,<sup>54,67,71-73</sup> lo cual produce mutaciones somáticas y esto a su vez provoca la síntesis de proteínas defectuosas, modificaciones oxidativas de las bases, deleciones, fragmentaciones, reordenamiento cromosómico y desmetilación de las bases que activan genes.  
53,58,59

Cuando la desoxirribosa se oxida por el ataque de RL se genera la ruptura de los enlaces con el azúcar en los carbonos 4 y 5, este proceso puede ser reparado mediante la activación de la cascada de "respuesta de daño en el ADN",<sup>75</sup> si los rompimientos en la cadena sencilla son demasiados, se induce la ruptura de la cadena doble lo cual provocaría un daño irreparable<sup>58</sup>

Se ha observado que la guanina es más susceptible al daño oxidativo en los ácidos nucleicos, pero de los productos de degradación que se generan aún se desconoce su naturaleza; sus efectos se dan sobre la información genética, en la replicación del ADN y sobre la reparación de los productos de oxidación.<sup>74</sup>

Cuando la cadena de ADN es dañada y ésta a su vez es copiada durante la duplicación se generan mutaciones; se sugiere que tras la exposición de mutágenos ambientales, de errores de la polimerasa, una deficiente reparación y de defectos en los mecanismos de degradación el ADNmt presenta mutaciones. Esto debido a que el RL  $O_2^{\cdot-}$  al encontrarse en la matriz mitocondrial se convierte

de forma espontánea o enzimática con la ayuda del superóxido dismutasa en  $H_2O_2$ ; esta molécula es capaz de atravesar la membrana y mediante la reacción de Fenton, se produce el radical hidroxilo el cual daña al ADNmt, esto genera aductos como la 8-hidroxiguanosina (8-OHdG) y 8-hidroxiguanina (8-OHG).<sup>55, 58,76</sup>

Estas dos moléculas son biomarcadores que presentan una alta especificidad en la determinación de daño oxidativo al ADN, la más utilizada para esta determinación es la 8-OHdG, generándose por la oxidación del C-8 de la guanina; este biomarcador se puede medir en los linfocitos, saliva, orina, plasma entre otros. Se pueden cuantificar por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, del inglés High-performance liquid chromatography), cromatografía de gas acoplado a espectrometría de masa (GC-MS, del inglés gas chromatography-mass spectrometry), cromatografía líquida acoplado a espectrofotometría de masa (LC-MS, del inglés liquid chromatography-mass spectrometry), HPLC con detección electroquímica (HPLC-ECD), anticuerpos utilizando el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, del inglés Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) y la electroforesis unicelular alcalina (ensayo cometa).<sup>54-55,77</sup>

Con respecto al daño al ADN existen tres vías principales: ruptura de una sola cadena, ruptura de la cadena doble y lesiones múltiples. Dada su naturaleza el ADN no puede ser reemplazado por lo que éste debe de ser reparado, el proceso es regularizado durante la división celular, donde la proliferación se detiene hasta que el daño sea reparado, si este proceso no se logra satisfactoriamente la célula muere por apoptosis. Los mecanismos de reparación se han estudiado en la especie *Escherichia coli* (*E. coli*) como un modelo más simple, por lo que se sabe en células eucarióticas existe una mayor cantidad de proteínas y procesos implicados.<sup>67,75, 78-79</sup>

La reparación de ADN se puede dar mediante diversos mecanismos dependiendo del tipo de daño que éste presente, así la reparación por escisión de base (BER, del inglés base excision repair) es la principal vía de reparación para el daño

causado por las ERO's esta se inicia por una enzima llamada glicosilasa que reconoce las bases que han sido modificadas y generando un sitio AP (apurínico o apirimidínico) por la ruptura del enlace entre la base y el nucleótido, e interviene una endonucleasa que ayuda a retirar los residuos de ribosa-fosfato, posteriormente actúan ADN polimerasa y ADN ligasa (Figura .III.13.).<sup>67,78, 80</sup>

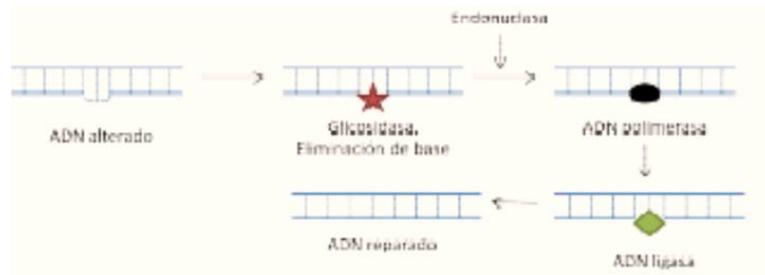


Figura III: 13. Reparación de la cadena sencilla del ADN por escisión de bases. (Tomado de Maynard 2008)<sup>60</sup>

Existen otras vías de cómo; la reparación de escisión de nucleótidos (NER, del inglés nucleotide excision repair), esta es la vía más importante para la eliminación de aductos de ADN voluminoso, que deforman la estructura normal de la hélice, lo que alteran la transcripción y replicación<sup>78</sup>, también existen otros mecanismos como son reparación de errores de apareamiento (MMR, del inglés mis match repair), reparación por daño inverso y reparación por rompimiento de la doble cadena de ADN (DBS, del inglés ADN doblé strand break repair) (Figura.III.14.).<sup>65,78-79</sup>

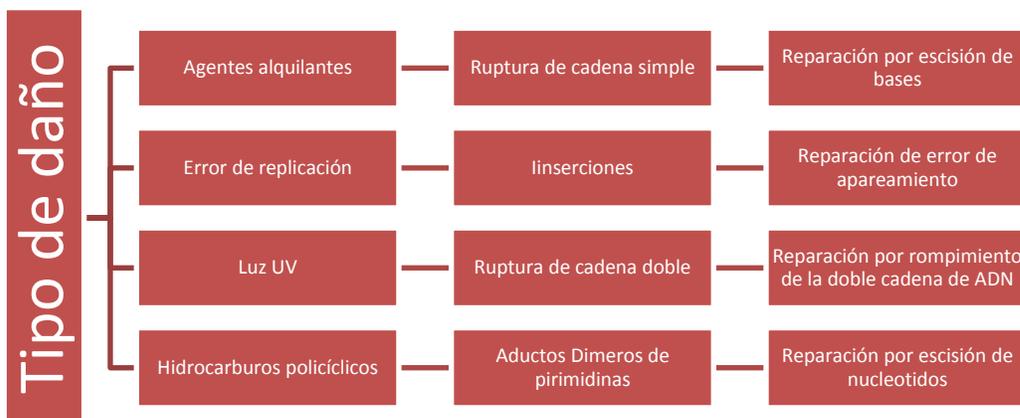


Figura.III.14. Posibles mecanismos de reparación del ADN cuando se expone a diferentes agentes. Tomado y modificado de Lizcano.

### III.6. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo (EOx) es un desequilibrio bioquímico entre oxidantes y antioxidantes, en el cual se produce un exceso de RL y la efectividad del sistema de defensa antioxidante se ve disminuido, lo que provoca que los mecanismos de reparación no sean suficientes para limitar el daño que generan las ERO's en las células.<sup>22</sup>

Las especies oxidantes mantienen un equilibrio mediante los sistemas antioxidantes, esto mantiene el equilibrio homeostático, cuando este equilibrio se rompe causa diversas alteraciones. Cuando existe una baja producción de ERO's las principales funciones que se ven afectadas son; las defensas inmunológicas celulares y ciertas reacciones inherentes a la producción de energía en la mitocondria, por el contrario, si las ERO's aumentan ciertos tipos de células son propensas a producir muerte celular por las vías de apoptosis y/o necrosis, de igual forma se ha relacionado al EOx con el desarrollo de diversas enfermedades, así como con el proceso de envejecimiento.<sup>44, 81-84</sup>

Así también sabemos que existen ciertos factores que aumentan la producción de ERO's, estos nos llevan a condiciones de estrés ambiental, entre las que encontramos: temperaturas extremas, radiación electromagnética UV, toxinas como la cercosporina y aflatoxina, contaminantes ambientales, exposición a herbicidas, metales y xenobióticos. Para restablecer su equilibrio, la célula activa o silencia genes que codifican para la síntesis de enzimas defensivas, factores de transcripción y proteínas estructurales, así como la utilización de sustancias que comprenden al sistema de defensa antioxidante.<sup>47,45</sup>

En este sentido, se ha reportado que durante el envejecimiento puede existir un desequilibrio entre los RL antioxidantes, como son vitaminas C y E, ácido úrico, superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peróxidasa (GPx), lo que favorece el desarrollo de enfermedades crónicas y el proceso del envejecimiento.<sup>73,85</sup>

Sin embargo, con respecto al daño que sufre el ADN, las investigaciones son pocas y no son del todo concluyentes, es por ello que en el presente estudio se pretende evaluar la relación entre el daño al ADN y el proceso de envejecimiento humano, para así conocer cómo evolucionan las alteraciones al ADN durante el proceso de la vida.

**Cuadro III.1. Revisión sistemática de la asociación del daño al ADN en el proceso del envejecimiento.**

Autor / Año	Objetivo	Universo de estudio	Marcadores medidos	Hallazgos
Fraga et al. (1990) <sup>86</sup>	Determinar el daño oxidativo durante el envejecimiento en órganos y orina.	Ratas F344 de diferentes edades.	8-hidroxi-2-desoxiguanosina (OH <sup>8</sup> dG) en tejido y orina.	Encontró un daño al ADN conforme aumenta la edad de las ratas.
Betti et al. (1994) <sup>87</sup>	Analizar el método de ensayo cometa y SCE	100 individuos de Pisa Italia que fueran fumadores.	Daño al ADN por ensayo cometa y SCE	Se observó un aumento del daño al ADN con respecto a la edad en fumadores.
Mecocci et al. (1999) <sup>88</sup>	Examinar marcadores de daño oxidativo al ADN lípidos y proteínas en músculo esquelético.	Biopsia de 66 sujetos entre los 25 y 93 años	8-hidroxi-2-desoxiguanosina (OH <sup>8</sup> dG), Malondialdehido(MDA) y carbonilos proteicos	El daño al ADN esta correlacionada con el incremento del MDA y con los sujetos de mayor edad.
Hamilton et al.	Determinar si el	Se utilizaron	8-hidroxi-2-	Se observó un

(2001) <sup>89</sup>	daño oxidativo al ADN incrementa con la edad.	ratas F344 de 6 y 24 meses y ratones B6D2F1 de 6 y 25 meses.	desoxiguanosina, superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa.	aumento de los niveles de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina conforme aumenta la edad.
Díaz-Guerrero (2003) <sup>35</sup>	Determinar el daño al ADN y niveles de radicales libres en fibroblastos de ratones.	12 cultivos primarios de fibroblastos de ratones de 2 meses y 13 meses.	Daño al ADN por ensayo cometa	Se observó un mayor daño producido por los radicales libres en los cultivos de mayor edad.
Wyrobek et al. (2006) <sup>90</sup>	El comparar efectos de la edad en el daño al ADN integridad de la cromátide, genes mutacionales y aneuploides en esperma.	97 hombres no fumadores de entre 22 y 80 años	Fragmentación de ADN, integridad de cromátide, mutación de genes y abominaciones cromosómicas.	Encontraron una asociación entre la fragmentación del ADN, mutaciones y la edad.
T.E.Schmid et al. (2007) <sup>91</sup>	Determinar el daño al ADN espermático por la edad.	80 hombres no fumadores y fértiles.	Daño al ADN por ensayo cometa.	Se encontró que los hombres mayores tienen mayor daño en el ADN espermático.
Humphreys et al. (2007) <sup>92</sup>	Determinar la relación con la	239 trabajadores de Eslovaquia	Daño al ADN por ensayo cometa y 8-	Se encontró un aumento del

	edad y el incremento de la reparación al ADN por daño oxidativo.	expuestos a asbesto.	oxoGua ADN glicosilasa.	daño al ADN con forme avanza la edad de los trabajadores.
Weng et al. (2009) <sup>93</sup>	Determinar el efecto de fumar en el polimorfismo del gen XRCC1 y la edad en sangre humana.	122 trabajadores japoneses que fumaran y no fumaran.	Alelo del gen XRCC1 y daño al ADN por ensayo cometa.	Se encontró un aumento en el daño al ADN en los no fumadores mayores de 40 años.
Sellappa et al. (2010) <sup>94</sup>	Determinar la relación entre el daño al ADN y la inhibición de la capacidad de reparación en trabajadores de construcción	96 trabajadores de construcción y 96 sujetos control.	Micronucleos, daño al ADN por ensayo cometa y evolución del gen XPD.	Se observa en grupo control y en los trabajadores una disminución de daño al ADN después de los 40 años, así como un aumento de la inhibición de la capacidad de reparación con forme aumenta el daño al ADN.
Mota et al. (2010) <sup>95</sup>	Determinar la influencia del	66 hombres entre 19 y 59	Daño al ADN, actividad mitocondrial I	Encontraron que la relación entre

	ejercicio aeróbico y la relación del daño al ADN y la edad	años que practicaran ejercicio.	y II y producción de peróxido de hidrogeno.	la edad y el daño al ADN va en aumento conforme aumenta la edad.
Yilmaz et al. (2012) <sup>96</sup>	Determinar el daño al ADN en células mamarias en sujetos lactando.	30 mujeres entre 20 y 35 en 2 semanas pos-parto.	Daño al ADN	No se encontró una relación significativa entre el daño al ADN y la edad.
Cheng et al. (2013) <sup>97</sup>	Evaluar la asociación entre el daño genético y polimorfismo de la glutatión S-transferasa.	56 trabajadores expuestos a polibutaldehído.	Cambios de cromátide, citoquinesis por micronucleos, diferentes polimorfismos de la glutatión transferasa.	Se observó en la relación de los grupos de edad con forme a los micronucleos es mayor en el grupo de 40 años y más.
Mille-Løhr r et al. (2015) <sup>98</sup>	Examinar la asociación entre la edad y la actividad de reparación del daño oxidativo al ADN.	1019 sujetos de entre 18-83 años de Copenage.	Daño al ADN por medio de ensayo cometa, actividad de reparación del ADN	La actividad de reparación se ve dificultada conforme la edad en un 0.65% por año.

#### **IV. Planteamiento del problema**

El envejecimiento es un proceso complejo en el cual se involucran vías de señalización y factores de transcripción, los cuales se asocian con la longevidad.

El envejecimiento no está planificado, esto quiere decir que no existe una regulación genética para dar inicio al envejecimiento. Por lo que se considera un proceso estocástico en el cual existen numerosos cambios que obedecen esencialmente al azar. Si bien entendemos que existen una gran variedad de teorías que tratan de explicar este proceso, en muchas de ellas se plantea la idea de modificaciones estructurales del ADN.

De igual forma la teoría de los RL propone que el daño oxidativo que reciben las biomoléculas (entre ellas el ADN) y la disminución de la actividad antioxidante, son los principales factores que originan el envejecimiento, también se conocen diversos estudios en los cuales se observa que conforme aumenta la edad el daño oxidativo aumenta dependiendo de los estilos de vida, enfermedades y exposición a diversos factores físicos en diversos grupos de estudio.

Sin embargo, la información científica disponible no es del todo concluyente, poco se sabe acerca del daño que recibe la molécula de ADN durante el proceso de envejecimiento en condiciones saludables de vida, por lo cual es necesario conocer cómo evolucionan la alteraciones al ADN durante el proceso de la vida.

Es por ello que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la relación del daño al ADN con el proceso normal del envejecimiento humano?

## **V. Hipótesis**

**VI.** Tomando en cuenta las evidencias científicas sobre la relación del daño al DNA con el proceso normal del envejecimiento humano, suponemos que se observará un incremento estadísticamente significativo del daño al ADN conforme avanza la edad.

## **VII. Objetivos**

### **VI.1. Objetivo General**

- Determinar la relación entre el daño al ADN con el proceso normal del envejecimiento humano.

## **VIII. Material y métodos**

### **VII.1. Tipo de estudio y universo de estudio**

Se realizó un estudio transversal y comparativo en una muestra a conveniencia de 112 sujetos sanos, dividida en los siguientes grupos: (i) n= 41 jóvenes de 18 a 25 años, (ii) n= 40 adultos de 26 a 59 años (iii) n= 31 adultos mayores de 60 y más años, bajo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

## VII.2. Criterios de inclusión y exclusión:

Jóvenes	Adultos.	Adultos mayores.
Clínicamente sanos.	Clínicamente sanos.	Clínicamente sanos.
Entre los 18 y 25 años	Entre los 26 y 59 años	Mayores de 60 años
Sin ingesta de antioxidante	Sin ingesta de antioxidante	Sin ingesta de antioxidante
Ambos sexos	Ambos sexos	Ambos sexos
Sin adicción	Sin adicción	Sin adicción
No sedentarios	No sedentarios	No sedentarios
Consentimiento informado firmado	Consentimiento informado firmado	Consentimiento informado firmado

## VII.3. Consideraciones éticas

Los individuos que aceptaron participar en este estudio firmaron una carta de consentimiento informado. (Anexo 1.)

## VII.4. Clasificación de las variables

### VII.4.1. Variable independiente

- Grupo de edad

### VII.4.2. Variable dependiente

- Daño al ADN

### VII.5. Operacionalización de variables

Variables	Definición	Nivel de Medición	Categoría
Daño al ADN. Ensayo cometa	Cuantifica el daño al ADN de manera independiente en cada célula de una población, mediante la detección de rompimientos de cadenas sencillas de ADN.	Cuantitativa continua	Longitud de la cola del cometa medida en $\mu\text{m}$
Edad	Edad que refiere el sujeto en el momento del estudio	Cuantitativa continua	Años cumplidos

### VII.6. Recursos:

Para la realización del proyecto se requirió de equipo especial, así como reactivos y personal capacitado para la toma de muestra y medición de las pruebas especiales. Que fueron administrados por el laboratorio de gerontología de la UMIEZ.

## **VII.7. Material**

Equipo para químicas Selectra junior

Equipo para biometrías hemáticas

Equipo para ensayo cometa

Espectrofotómetro

Kit para toma de muestra sanguínea (tubo marca vacutainer, torundas, camisas ligadura, algodón y agujas)

Cuestionario de estilo de vida (Anexo 2)

## **VII.8. Toma de muestra**

Se les tomó muestras sanguíneas en tubos al vacío con heparina como anticoagulante para la medición del daño al ADN y tubos al vacío sin anticoagulante para química de 6 elementos. Las muestras se tomaron entre 7-9 am con ayuno de 8 horas.

## **VII.9. Técnicas bioquímicas**

### **Electroforesis unicelular alcalina (ensayo cometa)**

Fundamento: La electroforesis unicelular alcalina (ensayo cometa) es una técnica que permite cuantificar el daño al ADN de manera independiente en cada célula de una población, mediante la detección de rompimientos de cadenas sencillas de ADN.

Procedimiento: Se obtuvo sangre total venosa. Se prepararon microgeles en portaobjetos esmerilados con 3 capas de agarosa: la primera capa con agarosa regular 1 %, la segunda y tercera capas son de agarosa de bajo punto de fusión 0,5 %. En la capa central se colocó las células sanguíneas con la agarosa de bajo punto de fusión. Los geles se depositaron en una solución de lisis (NaCl 2,5 M, EDTA 100 mM, Tris 10 mM, NaOH 0,25 M, Tritón 1 %, DMSO 10 %, pH 10) durante 2 h a 4 °C. Posteriormente, se sumergieron en la solución de

electroforesis alcalina (NaOH 300 mM, Na<sub>2</sub>EDTA 1 mM, pH 13) por 20 min. Después se corrió la electroforesis a 300 mV y 25 mA, por 20 min. Una vez terminado el proceso, los geles se enjuagaron con etanol 3 veces por 5 min, se tiñeron con bromuro de etidio (0,1 g/mL) y se observó bajo microscopio de fluorescencia, se cuantificó el daño al ADN como la longitud de la cola del cometa medida en  $\mu\text{m}$ .

#### **VII.10. Análisis estadístico**

Los datos se analizaron utilizando medidas descriptivas, promedio y desviación estándar (DE), correlación y prueba de análisis de varianza (ANOVA de una vía). Para todas las pruebas se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significancia estadística. Para tal efecto se utilizó el programa estadístico SPSS15.0.

## IX. Resultados

### VIII.1. Características clínicas y bioquímicas de la población de estudio

En el cuadro VIII.1. se muestran la media  $\pm$  la desviación estándar de las medidas antropométricas, la tensión arterial, el sexo, y los parámetros bioquímicos, por grupo de edad, en donde los valores son significativamente más bajos en el promedio del índice de masa corporal (IMC), la tensión arterial sistólica (TAS) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en el grupo de jóvenes respecto a los de adultos y adultos mayores (AM) ( $p < 0.05$ ). Así mismo, los AM mostraron concentraciones significativamente más altas de glucosa (AM,  $103 \pm 10$  vs jóvenes,  $94 \pm 11$ ; adultos,  $90 \pm 12$ ,  $p < 0.05$ ) y colesterol (AM,  $181 \pm 37$  vs jóvenes,  $163 \pm 24$ ; adultos,  $173 \pm 31$ ,  $p < 0.05$ ). No obstante en el caso de los triglicéridos fueron los adultos los que presentaron concentraciones más altas (adultos,  $198 \pm 146$  vs. AM,  $142 \pm 46$ , jóvenes,  $113 \pm 58$ ,  $p < 0.05$ ).

### VIII.2. Daño al ADN por grupo de edad.

La media y desviación estándar del daño al ADN observado por grupo de edad, se muestra en la figura VIII.1. Al respecto se encontró un incremento estadísticamente significativo de daño al ADN conforme aumenta la edad (jóvenes,  $18.47 \pm 2.5$ ; adultos,  $20.70 \pm 3.3$  vs. AM,  $26.13 \pm 7.29$ ,  $p < 0.0001$ ).

### VIII.2. Daño al ADN por grupos de edad.

Para fines de un mejor análisis estadístico del daño al ADN por intervalos de edad, se dividió la población de estudio en los siguientes grupos de edad: (i) jóvenes de 18-25 años,  $n = 45$  (ii) adultos jóvenes 26-44 años,  $n = 40$  (iii) adultos maduros 45-59 años,  $n = 11$  (iv) AM de 60-69 años,  $n = 7$  (v) AM de 70 años y más,  $n = 13$ .

Los resultados de este análisis se presentan en la figura VIII.2., en donde se observa un aumento estadísticamente significativo en el daño al ADN conforme avanza la edad hasta el grupo de edad de 60 a 69 años ( $p < 0.05$ ), sin embargo al comparar el promedio de daño al ADN entre los grupos de AM, se encontró una disminución estadísticamente significativa en el grupo  $\geq 70$  años (60 a 69 años,  $27.019 \pm 5.74$  vs.  $\geq 70$  años,  $24.82 \pm 9.93$ ,  $p < 0.05$ ).

### **VIII.3. Daño al ADN en $\mu\text{m}$ por persona.**

En la figura VIII.3 se presenta el daño a la molécula del ADN en micrómetros en cada uno de los sujetos de la población de estudio, en donde observamos que los jóvenes y los adultos presentan menor variabilidad en el daño al ADN. En este sentido, el valor más alto que se presentó fue de  $18 \mu\text{m}$  para los jóvenes y de  $27 \mu\text{m}$  para los adultos, mientras que en los AM esta variabilidad aumenta presentándose sujetos con valores hasta de  $43 \mu\text{m}$ .

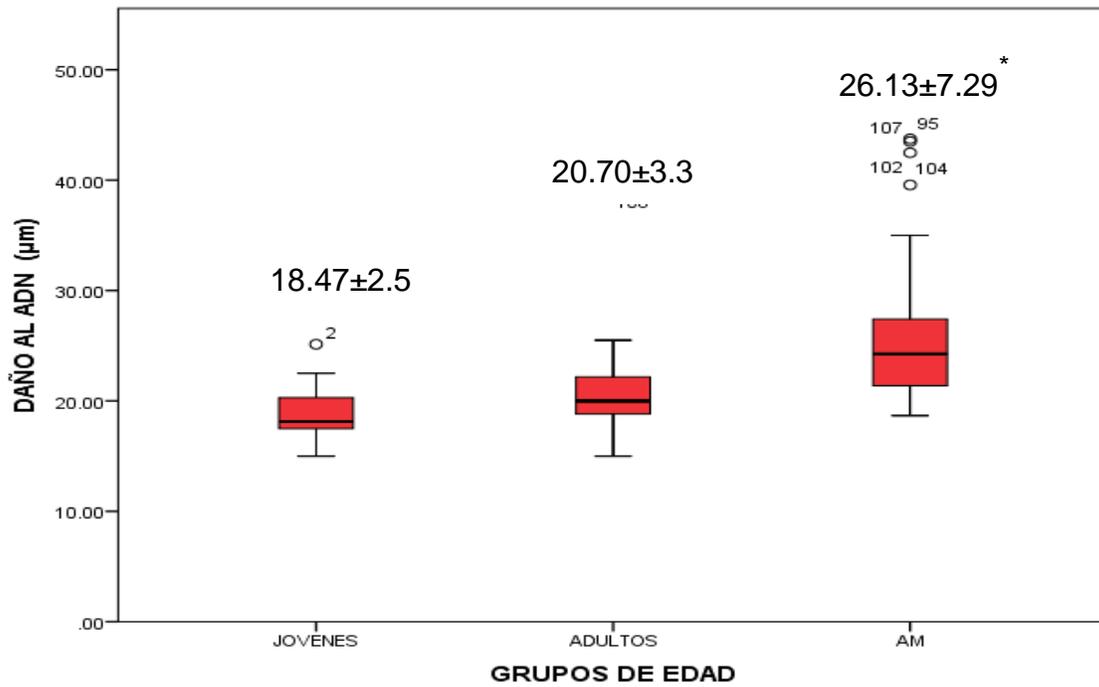
Finalmente se llevó a cabo un análisis de correlación entre la edad y el grado de daño, observando una relación con una  $r = 0.523$  ( $p < 0.0001$ ) (cuadro VIII.2).

**CUADRO VIII.1. Características clínicas y bioquímicas de la población de estudio por grupo de edad**

Variable	Jóvenes n=41	Adultos n=40	Adultos mayores n=31
Edad (años)	21 ± 2	42 ± 10	69 ± 4
Sexo			
Femenino	28 (68%)	32 (80%)	15 (48%)
Masculino	13 (32%)	8 (20%)	16 (42%)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23 ± 5*	29 ± 3	27 ± 4
TAS (mm Hg)	109 ± 12*	114 ± 11	118 ± 11
TAD (mm Hg)	73 ± 8	74 ± 9	74 ± 10
Glucosa (mg/dL)	94 ± 11	90 ± 12	103 ± 10**
Colesterol (mg/dL)	163 ± 24	173 ± 31	181 ± 37**
Triglicéridos (mg/dL)	113 ± 58	198 ± 146 <sup>†</sup>	142 ± 46
HDL (mg/dL)	48 ± 11*	53 ± 12	56 ± 18

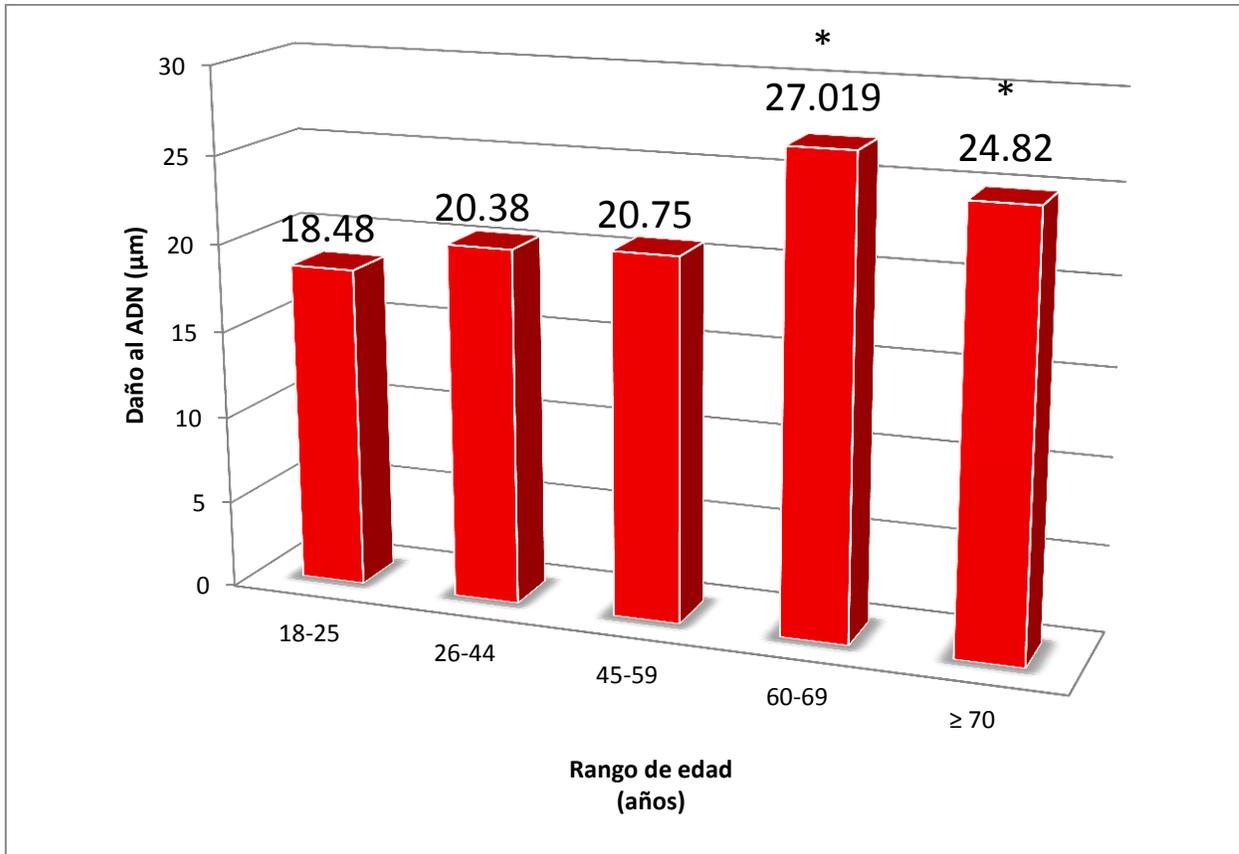
IMC: índice de masa corporal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, HDL: lipoproteínas de alta densidad, Prueba ANOVA \* p<0.05 adultos, adultos mayores vs jóvenes, \*\* p<0.05 jóvenes, adultos vs adulto mayores, † p<0.005 adultos vs jóvenes, adultos mayores.

Figura VIII 1. Daño al ADN por grupo de edad. En la gráfica se observa un aumento estadísticamente significativo en el promedio del daño al ADN en el grupo de AM respecto a los grupos de jóvenes y adultos.



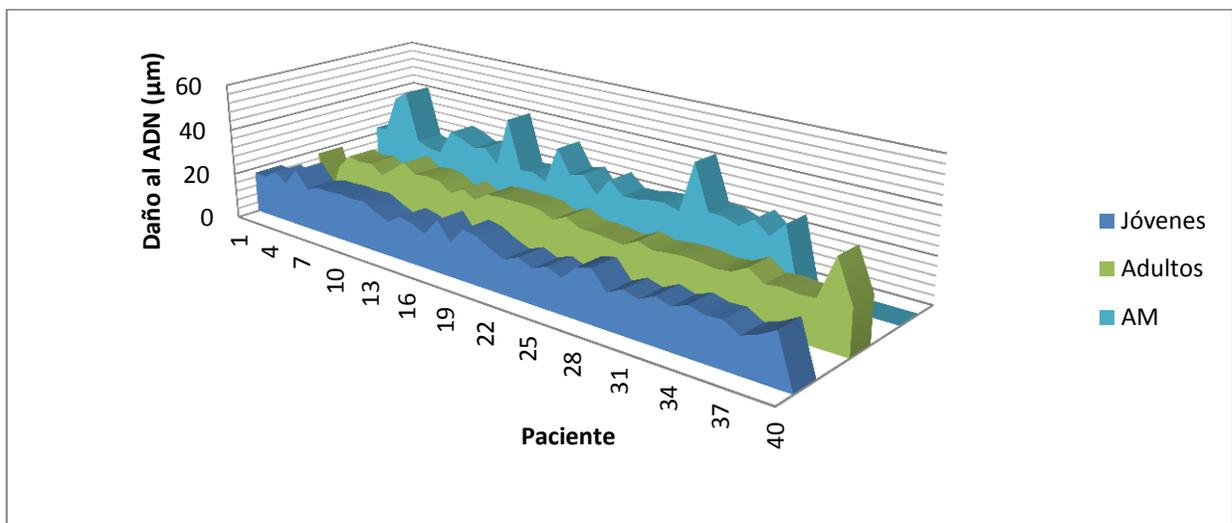
ANOVA de una vía,\* p<0.0001 jóvenes, adultos vs adulto mayores.

Figura VIII.2. Daño al ADN por grupos de edad.



(i) Jóvenes de 18-25 años,  $n=41(18.48\pm 3.25)$ ; (ii) adultos jóvenes de 26-44 años,  $n=24(20.38\pm 2.75)$ ; (iii) adultos maduros de 45-59 años,  $n=13(20.75\pm 1.70)$ ; (iv) AM de 60-69 años,  $n=17(27.01\pm 5.74)$ ; (v) AM  $\geq 70$  años,  $n=17(24.82\pm 9.93)$ . Se observó un incremento estadísticamente significativo de daño al ADN conforme aumenta la edad hasta los 69 años, sin embargo al comparar el daño al ADN entre los grupos de AM se observa una disminución estadísticamente significativa del daño en el grupo de AM  $\geq 70$  años. **Prueba ANOVA \*  $p < 0.05$  grupos de 18-25, 26-44, 45-59 años vs grupos 60-69 y  $\geq 70$  años.**

Figura VIII.3. Daño al ADN en  $\mu\text{m}$  por persona.



La gráfica muestra una gran variabilidad del daño en los grupos de jóvenes y adultos, en contraste con el grupo de AM en el que podemos observar que el daño es más homogéneo y constante.

Figura VIII.4. Correlación entre daño al ADN y edad del individuo en la población de estudio.

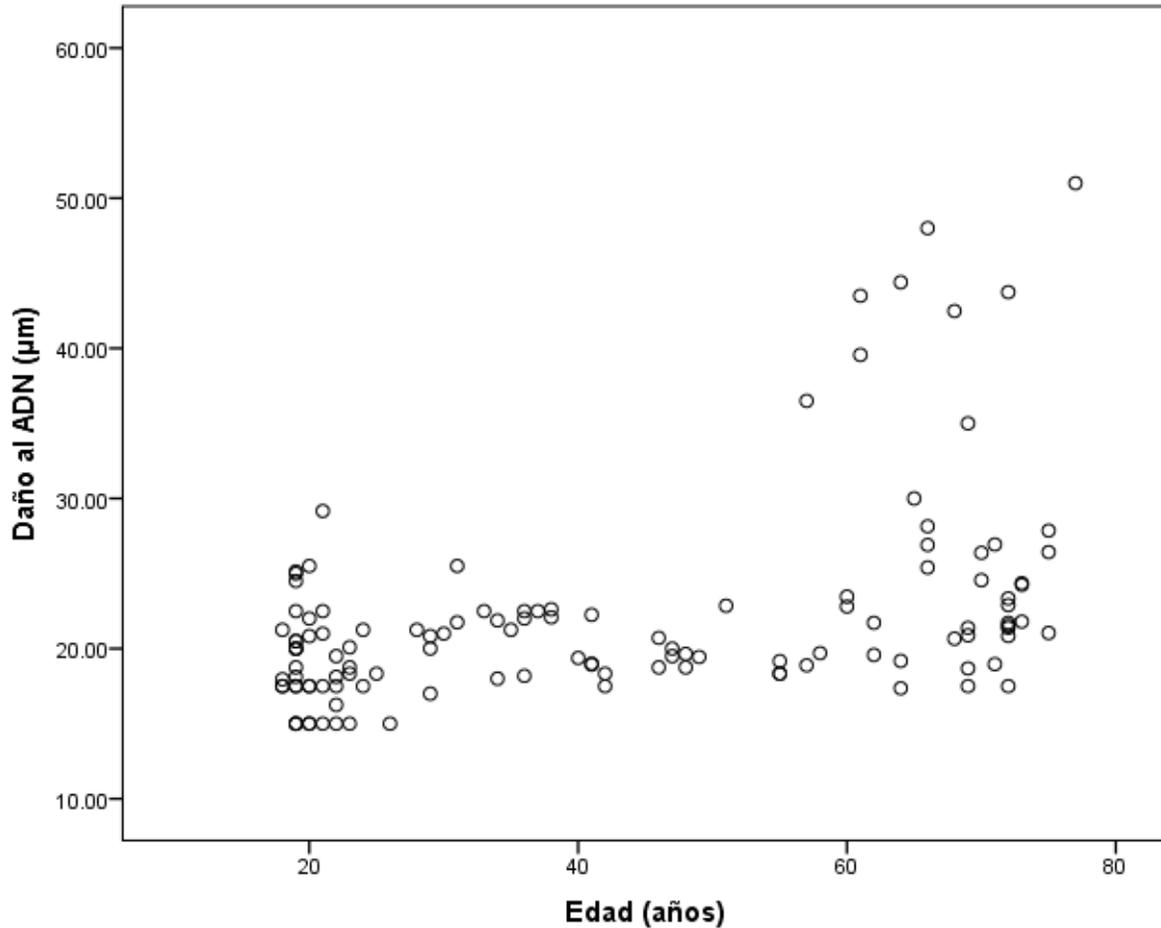


Figura de correlación entre el daño al ADN con respecto a la edad en individuos sanos, presentando un valor de  $r=0.523$ ,  $p=0.0001$ .

## X. Discusión

Recientemente el estudio sobre el envejecimiento se ha expandido rápidamente, estimulado por el aumento de ancianos en la población, el alargamiento de la vida humana y la calidad de vida, entre otros aspectos.

Actualmente en México se han realizado estudios de proyección en donde se reporta que la población de adultos mayores para el año 2050 será de un 21.5%, lo cual representa un reto para el sector salud debido a que la transición demográfica se acompaña de una transición epidemiológica, en donde la prevalencia e incidencia de las enfermedades crónico no transmisibles (ECNT) como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial sistémica, las enfermedades cardiovasculares, la insuficiencia renal y el cáncer, entre otras, desplazan a las enfermedades infecciosas, ocupando los primeros lugares de morbimortalidad.<sup>1-7</sup>

Así mismo, en los últimos años se ha relacionado el estrés oxidativo (EOx) y el daño al ADN con la incidencia de las ECNT vinculadas con el proceso de envejecimiento, observando en algunos estudios que durante el proceso de envejecimiento, el daño a las biomoléculas por las especies reactivas de oxígeno se incrementa reflejándose en niveles altos de EOx y como consecuencia un aumento en la incidencia de ECNT en la vejez.<sup>17-30</sup>

Por otro lado, se han generado una serie de teorías que intentan explicar el fenómeno del envejecimiento, sin embargo, se ha observado que no existe sólo una causa sino que es multifactorial, considerando la complejidad del proceso.<sup>19,20</sup>

Con respecto a esto, Harman en 1956 expresó la teoría de los radicales libres la cual se basó en las observaciones de que el envejecimiento es un fenómeno biológico universal y los factores que contribuyen en este proceso se encuentran

presentes en cada organismo vivo.<sup>23</sup> Esta hipótesis presenta al radical hidroxilo y el peróxido como principales factores durante el proceso de envejecimiento. Esta hipótesis, más tarde se extendería a las mitocondrias, ya que son los únicos orgánulos, además del núcleo, que contienen su propio ADN.<sup>44</sup>

En este sentido, el ADN mitocondrial (ADNmt) humano es una molécula circular de doble cadena de 16,6 kb que codifica 11 ARNm que dan lugar a 13 subunidades del sistema de fosforilación oxidativa.<sup>99</sup> La cadena respiratoria mitocondrial es un sitio importante de producción de especies reactivas de oxígeno (ERO's) en la célula y, por lo tanto, se ha sugerido que las mitocondrias son los principales objetivos del daño oxidativo. Esto condujo a un replanteamiento de la teoría de radicales libres por Harman,<sup>100,101</sup> en la teoría mitocondrial de radicales libres del envejecimiento, esta considera mutaciones del ADNmt como el evento primario iniciador en el proceso de envejecimiento. La teoría de radicales libres mitocondriales postula que el envejecimiento es causado por la toxicidad de ROS iniciando un círculo vicioso por el cual el ADNmt y otros constituyentes mitocondriales conducen a la disfunción de la cadena respiratoria, lo que a su vez genera una mayor generación de especies reactivas de oxígeno (ERO's) que facilita el daño al ADNmt y así crear un deterioro autoamplificador. Esta teoría proporciona una conceptualización diferente y ha estimulado diversos descubrimientos en la función mitocondrial y el envejecimiento, sin embargo, este modelo también ha sido ampliamente debatido.<sup>102</sup>

Como se ha expuesto anteriormente, Harman en su teoría propuso que en el fenómeno del envejecimiento, se establece un incremento de RL durante este proceso, lo cual desencadena un desequilibrio en el sistema antioxidante, creando un estado de EOX, este estado genera una gran problemática para el sistema entre los cuales se destaca el daño a biomoléculas y la presencia de enfermedades crónico degenerativas como el Alzheimer, diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis, aterosclerosis, cáncer, entre otros.<sup>44,77</sup> Asimismo, existen factores que favorecen la generación de RL, estos pueden ser resultado de procesos

fisiológicos como es el metabolismo de los alimentos, así como factores físicos como el tabaco, medicamentos, la respiración, radiaciones UV, alcoholismo entre otros.<sup>17,28,40-42</sup>

Debido a lo anterior, los organismos están expuestos a una gran cantidad de RL, que pueden generar EOX, sumado a esto se menciona que el envejecimiento per se va a provocar un aumento de ERO's, generando EOX, sin embargo los resultados al respecto aún son controversiales, por lo que sigue siendo de interés científico la evaluación de algunos productos de daño oxidativo como los lipoperóxidos (LPO), el daño oxidativo al ADN y algunos compuestos enzimáticos y exógenos con el fin de establecer una mejor percepción de la relación entre el EOX y el envejecimiento.<sup>22,60-63</sup>

En este marco, con el envejecimiento los individuos presentan una disminución relativa de sus funciones biológicas, desde un nivel multisistémico hasta a un nivel molecular, al respecto en la investigación realizada observamos alteraciones metabólicas y sistémicas conforme aumenta la edad de los individuos, esto nos permite observar que en el humano, a un nivel multisistémico se genera una disminución de la reserva homeostática relativa a cambios metabólicos, propiciando una acumulación de agregados proteicos y lipídicos. Según Martin et. al. (2007) existe un deterioro general en la estructura y función de todos los órganos, vinculado con el envejecimiento, lo cual limita las capacidades fisiológicas reflejándose en el aumento de los marcadores bioquímicos en los adultos mayores.<sup>103</sup>

Con respecto al daño causado por los RL al ADN, la determinación de la migración de éste por ensayo cometa en linfocitos de sangre periférica es utilizada como marcador confiable de daño oxidativo, dado que algunos autores han observado que durante el envejecimiento se elevan los marcadores de EOX y por ende el daño oxidativo a la molécula del ADN. Sin embargo, no todos los estudios

concluyen lo mismo por ello nos centramos en el estudio del daño que recibe la molécula de ADN, en personas sanas con estilos de vida saludables, en diferentes etapas de la vida. Con respecto a los resultados del estudio, se observó un incremento del daño al ADN conforme aumenta la edad, estos resultados son congruentes con lo reportado en otras investigaciones. En este sentido, Betii et al. (1994), observó un aumento del daño al ADN relativo a la edad en linfocitos en fumadores.<sup>87</sup> Asimismo, Mendoza-Núñez et al., observaron resultados similares respecto al incremento de daño al ADN conforme aumenta la edad en una población de adultos mayores.<sup>30</sup> Entre los estudios que han observado resultados similares se pueden destacar el realizado en células espermáticas humanas por Wyrobek et al. (2006) y Schmidet al. (2007), así como el que se llevó a cabo en modelos animales Fraga et al. (1990). y Hamilton et al. (2001).<sup>91-95</sup>

Por otro lado, Humphreys et al. (2007) han observado un incremento de 8-OHdG durante el envejecimiento, como marcador de daño y reparación al ADN durante este proceso, lo que aunado a lo encontrado por King et al.(1997), en un estudio en el cual se observó una capacidad de reparación del ADN de los mayores a 75 años equiparable a los valores encontrados en el grupo de entre los 35 a 39 años, y Mendoza-Nuñez (2010) en donde observó menor daño al ADN en mujeres mayores, nos permitiría explicar los resultados obtenidos en la población estudio, en donde observamos que a partir de los 70 años disminuye el daño al ADN.<sup>92,104-</sup>

105

Esto probablemente se deba a un conjunto de eventos, que surgen como respuesta del organismo al exponerse a algún factor estresante, para mantener el equilibrio homeostático, o a la hormesis que es un fenómeno en el cual se favorece la reparación del daño al ADN, al encontrarse concentraciones bajas de RL. Estos dos fenómenos probablemente se encuentren interaccionando de forma eficiente durante todo el proceso de envejecimiento, manteniendo así la estabilidad de la molécula del ADN, lo que supondría que los individuos que no manejan estos dos mecanismos de manera adecuada posiblemente no sobrevivan

después de los 70 años. Sin embargo no hay una razón para suponer que los mecanismos de prevención en las personas adultas difieran en principio de los más jóvenes. El organismo posee un sistema antioxidante que ayuda a contrarrestar el daño oxidativo, entre los cuales se encuentran las enzimas y las vitaminas, que evitan que se genere este tipo de daño, es por ello que sumado a lo anterior, tener un estilo de vida saludable, en el cual incluyan ejercicio regular, evitar el alcoholismo y el tabaquismo, aunado a una dieta balanceada, permitan tener un menor daño al ADN después de los 70 años.<sup>21,53,106-108</sup>

Finalmente al analizar el daño al ADN de manera individual, pudimos corroborar que a medida que aumenta la edad aumenta el daño al ADN, siendo el grupo de los adultos mayores en donde se presenta mayor daño, pero a su vez una mayor discrepancia, ya que en éste se encuentran sujetos con un alto grado de daño al ADN sin ser los de mayor edad (de 60 a 69 años) mientras que los más viejos presentaron menor daño. Esto nos permitiría apoyar la hipótesis que durante el envejecimiento pudiese presentarse el mecanismo llamado hormesis, que ayudaría a mantener la integridad de la molécula del ADN durante este proceso, lo que concuerda con lo observado en los resultados por Mendoza-Nuñez et. al. (1999) en los cuales se muestra una disminución del daño al ADN después de los 70 años.<sup>30</sup>

Es importante resaltar que conocer la variabilidad del daño al ADN durante el envejecimiento nos permitiría entender la relación entre éste y las enfermedades crónico-degenerativas de carácter multifactorial, para de esta manera poder plantear estrategias que contribuyan a mantener la integridad de esta molécula y con ello prevenir y controlar la presencia de enfermedades crónico no transmisibles de mayor prevalencia en la vejez. En este sentido, como lo postula la Gerociencia, al manipular los factores que contribuyen junto con el envejecimiento a generar daño al ADN, en paralelo se retrasaría la aparición de los trastornos asociados con la edad.<sup>109</sup>

## **XI. Conclusión**

### **Hipótesis**

Tomando en cuenta las evidencias científicas sobre la relación del daño al DNA con el proceso normal del envejecimiento humano, suponemos que se observará un incremento estadísticamente significativo del daño al ADN conforme avanza la edad.

### **Conclusión**

- Nuestros hallazgos sugieren que conforme aumenta la edad el daño al ADN es significativamente mayor.
- Nuestros resultados sugieren que a partir de los 70 años probablemente exista a una mejor capacidad de reparación del ADN, reflejándose en un menor daño en esta molécula.

## XII. Perspectivas

- Es conveniente el ampliar el tamaño de muestra procurando una proporción más equilibrada entre ambos sexos, esto con el fin de que los resultados permitan establecer conclusiones de mayor peso.
- Se debe de completar el estudio con la evaluación de otros marcadores de daño al ADN, como 8-hidroxiguanosina y capacidad de reparación, así mismo, evaluar otras variables, como son la exposición a contaminantes ambientales, dieta, lugar de residencia, entre otros, para determinar la relación de estos con el daño al ADN.
- Es conveniente el realizar estudios longitudinales que nos permitan el entender las variaciones de daño al ADN, en las últimas etapas de la vida.

### XIII. Referencias

1. Consejo Nacional de Población (CONAPO) [Internet]. México: CONAPO; c2018 [actualizada 19 de Abril 2018; consultado 20 de Abril del 2018]. Disponible en:  
[http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones\\_Datos](http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos)
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) [Internet]. México: INEGI; c2018 [actualizada 17 de Abril 2018; consultado 20 de Abril del 2018]. Disponible en: <http://www.beta.inegi.org.mx/temas/estructura/>
3. Pérez V, Sierra F. Biology of aging. Rev Med Chil. 2009; 137(2):296-302.
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) [Internet]. México: INEGI; c2018 [actualizada 20 de Abril 2018; consultado 20 de Abril del 2018]. Disponible en:  
<http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
5. González CA y Ham-Chande R. Funcionalidad y salud: una tipología del envejecimiento en México. Salud pública Mex. 2007;(49) Suppl 4:448-458.
6. Semsei L. on the nature of aging. Mechanisms of Ageing and Development Debrecen, Hungaria. 2000; (117):93-108.
7. Sánchez-Rodríguez M, Mendoza-Núñez VM. Envejecimiento, enfermedades crónicas y antioxidantes. México: Facultad de estudios superiores Zaragoza, UNAM; 2003;5-87.
8. Morales M, Anzola PE, Galinsky D. Aspectos biológicos del envejecimiento. La atención de los ancianos: Un desafío para los años noventa. Washington: OPS Publicación Científica; 1994;(546):45-56.
9. Organización de Naciones Unidas. Reunión sobre envejecimiento. Kiev, URSS: ONU; 1979.
10. Organización de Naciones Unidas (ONU) [Internet]. México: ONU; c2018 [actualizada 20 de Abril 2018; consultado 20 de Abril del 2018]. Disponible en: [http://www.un.org/es/events/pastevents/ageing\\_assembly2/](http://www.un.org/es/events/pastevents/ageing_assembly2/)

11. Organización de las Naciones Unidas (ONU). Departamento de Asuntos Económicos y Sociales, División de Población 2013[Internet].  
Perspectivas Mundiales Demográficas: Revisión 2012.
12. Consejo Nacional de Población. *Proyecciones de la Población de México 2010-2050*[Internet]. México, CONAPO, 2013.
13. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). *XI Censo General de Población y Vivienda*[Internet], 1990. México, INEGI, 1992.
14. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). *Estadísticas de mortalidad, 2012*. Consulta interactiva de datos. México, INEGI, 2012.
15. Consejo Nacional de Población (CONAPO) [Internet]. México: CONAPO; c2015 [actualizada 19 de Septiembre 2015; consultado 20 de Octubre del 2015]. Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/mortalidad/Mortalidadxcausas\\_80\\_07.pdf](http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/mortalidad/Mortalidadxcausas_80_07.pdf)
16. Elena Zuñiga, Daniel Vega. envejecimiento de la población en México: reto del siglo XXI [Internet]. México; CONAPO; c2004 [actualizada 19 de Enero 2014; consultado 21 de Febrero del 2015]. disponible en: <http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/enveje2005/enveje00.pdf>
17. Sánchez MAR, Mendoza VMN. Envejecimiento, enfermedades crónicas y antioxidante. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, México: UNAM; 2003. 5-7p, 59-62p.
18. Weinert BT, Timiras PS. Physiology of aging. Invited Review: Theories of aging. *J Appl Physiol*. 2003; 95(4): 1706-1716.
19. Pardo GA. Consideraciones generales sobre algunas de las teorías del envejecimiento. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2003 Ene; 22 (1): 58-67.
20. Gaviria DA. Envejecimiento: teorías y aspectos moleculares. *Rev Med Risaralda*. 2007 Nov; 13(2): 1-6.
21. Novoa JL, Rodríguez-Puyol D. Mecanismos de envejecimiento celular. *Nefrología*. 1997; 27(3): 15-22.
22. Harman D, MD, PhD. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1955 Jul; 11(2): 298-300.
23. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat Res*. Sep 1992; 275(3): 257-266.
24. Elejalde Guerra. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos Antioxidantes. *An. Med. Interna*. Jun 2001;18(6): 326-335.
25. De Haven. Oxidative stress & free radical damage. 1<sup>er</sup>. *Innovativeskincare: Innovativeskincare*; 2007
26. Pardo Andreu. Consideraciones generales sobre algunas de las teorías del envejecimiento. *Rev. Cubana Invest Biomed*. Jun 2003; 22(1): 58-67
27. Bruce R. Troen, M.D. The biology of aging. *The Mount Sinai Journal of Medicine*. Jun 2003; 70(1): 7-13
28. Elvir Mairena. Radicales Libres, Alcoholismo y Daño Hepático. *Revista Médica Hondureña*. 1994; 62: 76-82.

29. Hardman D. the aging process. *Proc Natl Acad Sci.* 1981; 78(11):7124-7128.
30. Mendoza N. V. M., y Retana U. R. Estrés oxidativo e inflamación. México D.F.: UNAM DGAPA; 2009. 31-45p.
31. González-Torres, MC, Betancourt-Rule, M, Ortiz-Muñiz, R. Daño Oxidativo y Antioxidantes. *Bioquímica* [Internet]. 2000;25(1):3-9. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57611797001>
32. Toshikazu Yoshikawa, Yuji Naito. What Is Oxidative Stress?. *Journal of the Japan Medical Association.* Kyoto Prefectural University of Medicine. 2002; 45(7):271-276.
33. Victor Thannickal, Barry Fanburg. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* Dic 2000. 279: 1005–1028.
34. Alamuri P, Maier RJ. Methionine sulphoxide reductase is an important antioxidant enzyme in the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol*, 2004; (53):1397–1406.
35. Norma López Díaz-Guerrero, María Concepción Gutiérrez Ruiz, Edith Cortés Barberena, Alejandro Zentella Dehesa, Mina Konigsberg Fainstein. Daño al ADN y niveles de radicales libres en fibroblastos de ratones jóvenes y viejos. *Rev Cubana Invest Biomed* 2003. 22(2):109-16.
36. Carmody RJ, Cotter TG. Signalling apoptosis: a radical approach. *Redox Rep.* 2001;(6):77–90.
37. Jang HH, Surh YJ. Protective effects of resveratrol on b-amyloid induced oxidative PC12 cell death. *Free Radic Biol Med.* 2003;(34):1100–1110.
38. Pidder Jansen-Dürr, Heinz D. Osiewacz. Healthy ageing: a question of stress, damage and repair. *European Molecular Biology Organization.* 2002;.(3): 1107 - 1228
39. Jian-Hua Chen, Halesy C N, Ozanne S E. DNA damage, cellular senescence and organismal ageing: causal or correlative?. *Nucleic Acids Research*, 2007; 35,(22) 7417–7428.
40. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source biochemistry and role in human. *Am J Med*, 1991;91 Suppl 3:14s-22s.
41. Drögue W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, 2002;82:48-80.
42. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119:598-620.
43. Chesseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49:481-493.
44. McCord JM, PhD. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108: 652-659.
45. Halliwell B, Cross CE. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. *Environ Health Persp* 1994; 102(10):5-12.
46. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicalsm transition metal and diseas. *Biochem J* 1984; 219: 1-14.

47. Martínez GM. Especies reactivas del oxígeno y balance redox, parte I: aspectos básicos y principales especies reactivas del oxígeno. *Rev Cubana Farm* 2005; 39(3): 1-11.
48. Tomris Ozben. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants. Pathological and physiological significance. *Nato Asi Series*. Antalya Turkey. 1997.
49. Rodríguez Capote K, Céspedes Miranda E. Estrés oxidativo y envejecimiento. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". *Revista cubana Invest Biomedic*. 1999; 18(2):67-76
50. Mattson M. Roles of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in obesity, the metabolic síndrome, and associated vascular and neurodegenerative disorders. *Exp Gerontol* 2009;44(10):625-633.
51. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell B* 2007; 39: 44-84.
52. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *RBEJ* 2005; 28(3): 1-21.
53. Venereo GJ. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cubana Med Milit* 2002; 31(2): 126-133.
54. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Mizani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin chem* 2006; 52(4): 601-623.
55. Monaghan P, Metcalfe BN, Torres R. Oxidative stress as a mediator of life history trade-offs: mechanisms, measurements and interpretation. *Ecology letters* 2009; 12: 75-92.
56. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin chem* 1995; 41:1819-1828.
57. Knight JA. Free radicals: their presence in biological systems. In: free radicals, antioxidants, aging and disease. Washington: AACC Press 1999; p. 21-43.
58. González-Torres MC, Betancourt-Rule M, Ortiz-Muñiz R. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímica* 2000; 258(1):3-9.
59. Kehrler PJ. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology* 2000; 149: 43-50.
60. Stadtman ER. Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: Biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radical Bio Med* 1990; 9:315-325.
61. Stadtman ER Protein oxidation and aging. *Science* 1992;257:1220-1224.
62. Vilar-Rojas C, Guzman-Grenfell AM, Hicks JJ. Participation of oxygen-free radicals in the oxido-reduction of proteins. *Arch Med Res* 1996;27:1-6.
63. Alex A. Freitas, Joao P. de magalhaes. A review and Appraisal of the DNA Damage theory of ageing. *Mutation Research* 2011; 728: 12-22.

64. Chen JH, Hales, Ozanne SE. DNA damage, cellular senescence and organismal ageing: causal or reactive?. *Nucleic Acids Res* 2007; 35(22):7417-1428
65. Lizcano FL. Fundamentos moleculares en medicina. Manual Moderno. Bogotá (Colombia): Universidad de la Sabana; 2005. p. 18-32.
66. Richter C, Park Jeen-Woo, Ames BN. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA extensive. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6465-6467.
67. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J* 1996; 313:17-29.
68. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7915-7922.
69. Kowaltowski A, Vercesi AE. Mitochondrial damage induced by conditions of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1999;26463-471.
70. Van Houten B, Woshner V, Santos JH. Role of mitochondrial DNA in toxic responses to oxidative stress. *DNA Rep* 2006;5:145-152.
71. Cabel DC, Raffoul JJ, GE Y, Van Remmen H, Matherly LH, Heydari AR. Age-related loss of DNA repair response following exposure to oxidative stress. *J Gerontol* 2006;61A:427-434.
72. Aust AE, Eveleigh JF. Mechanisms of DNA oxidation. *Proc Soc Exp Biol Med* 199;222:246-252.
73. Sohal SR, Weindruch R. oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 1996;273:59-63.
74. Decuyper-Debergh D, Piette J, Van de Vorst A. Single oxygen-induced mutations in M13 lacZ phage DNA. *The EMBO J* 1987; 6(10): 3155-3161.
75. Caino MC, Meshki J, Kazanietz MG. Hallmarks for senescence in carcinogenesis: novel signaling players. *Apoptosis* 2009;14(4):392-408.
76. Shokolenko I, Venediktova N, Bochkareva A, Wilson GL, Alexeyev MF. Oxidative stress induce degradation of mitochondrial DNA. *Nucleic Acids Res* 2009; 37(8): 2539-2548.
77. Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr* 2003; 133(Suppl.3): 933S-940S.
78. Maynard S, Schurman SH, Harboe C, Souza-Pinto NC, Bohr VS. Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. *Carcinogenesis* 2009; 30(1): 2-10.
79. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation and disease. *FASEB J* 2003; 17: 1195-1214.

80. Croteau DL, Bohr VA. Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cell. *J Biol Chem*. Oct 1997; 272 (41): 25409-25412.
81. Miquel J, Binard R, Fleming JE. Role of metabolic rate and DNA repair in *Drosophila* aging: implication for the mitochondrial theory of ageing. *Exp Gerontol*. 1983; 18(2):145-159.
82. Hayflick L. Theories of biological aging. *Exp gerontol*. 1985; 20: 257-266.
83. Gutteridge JMC. Free radicals and aging. *Rev Clin Gerontol*. 1994;4:279-278.
84. Nussey DH, Pemberton JM, Pilkington JG, et al. Life history correlates of oxidative damage in a free-living mammal population. *Funct Ecol*. Jun 2009; 23(4): 809-817.
85. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. Nov 2000; 408:239-247.
86. Cesar G, Fraga, Mark K, JW Park, et al. Oxidative damage to DNA during aging: 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. *Proc. Nadl. Acad. Sci*. Jun 1990; 87(12):4533-4537.
87. Cecilia Betti, Tania Davini, Liliana Gianness, et al. Microgel electrophoresis assay (comet test) and SCE analysis in human lymphocytes from 100 normal subjects. *Mutation Research*. May 1994;307(1):323-333.
88. Patrizia Mecocci, Giorgio Fano, Stefania Fulle, et al. Age-dependent increases in oxidative damage to dna, lipids, and proteins in human skeletal muscle. *Free Radical Biology & Medicine*, Feb 1999; 26(3) :303–308.
89. Michelle L. Hamilton, Holly Van Remmen, Jessica A. Drake, et al. Does oxidative damage to DNA increase with age?. *PNAS*. Ago 2001; 98(18) :10469-10474.
90. A. J. Wyrobek, B. Eskenazi, S. Young, et al. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. *PNA*. 2006; 102(25) :9601-9606.
91. Schmid TE, B. Eskenazi, A. Baumgartner, et al. The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. *Human Reproduction*. Ene 2007; 22(1):180–187.
92. Humphreys V, Richard M. Martin, Brian Ratcliffe, et al. Age-related increases in DNA repair and antioxidant protection: A comparison of the Boyd Orr Cohort of elderly subjects with a younger population sample. *Age and Ageing*. Sep 2007; 36(5): 521–526.
93. Huachun Weng, Zuquan Weng, Yuquan Lu, et al. Effects of cigarette smoking, XRCC1 genetic polymorphisms, and age on basal DNA damage

- in human blood mononuclear cells. *Mutation Research*. Sep 2009; 679(1): 59–64.
94. Sudha Sellappa, Shibily Prathyumnan, Vellingiri Balachandar, et al. DNA Damage Induction and Repair Inhibition Among Building Construction Workers in South India. *Asian Pacific J Cancer*. 2010; 11: 875-880.
95. Paula Mota, Francisco M. Peixoto, Jorge F. Soares, et. al. Influence of aerobic fitness on age-related lymphocyte DNA damage in humans: relationship with mitochondria respiratory chain and hydrogen peroxide production. *AGE*. Sep 2010;32(3):337–346.
96. Bayram Yilmaza, Suleyman Sandalb, Habibe Ayvaci, et al. Genotoxicity profiles in exfoliated human mammary cells recovered from lactating mothers in Istanbul; relationship with demographic and dietary factors. *Mutation Research*. Dic 2012; 749(1): 17– 22.
97. Xuemei Chenga, Tianliang Zhangb, Jing Zhao, et al. The association between genetic damage in peripheral blood lymphocytes and polymorphisms of three glutathione S-transferases in Chinese workers exposed to 1,3-butadiene. *Mutation Research*. Ene 2013; 750(1): 139–146.
98. Mille Løhr, Annie Jensen, Louise Eriksen, et. al. Association between age and repair of oxidatively damaged DNA in human peripheral blood mononuclear cells. *Mutagenesis*, Sep 2015; 30(5): 695–700.
99. Larsson NG, Clayton DA. Molecular genetic aspects of human mitochondrial disorders. *Annu Rev Genet*. Dec 1995; 29: 151–78.
100. Harman D. The biologic clock: the mitochondria?. *J Am Geriatr Soc*. Abr 1972; 20: 145–152.
101. Miquel J, Economos AC, J. Fleming, et. al. Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol*, Jun 1980; 15(6): 575–91.
102. Kelly DP. Cell biology: ageing theories unified. *Nature*. Feb 2011; 470: 342–3.
103. Martin GM, Bergman A, Barzilai N. Genetic Determinants of Human Health Span and Life Span: Progress and New Opportunities. *PLOS Genetics*. 2007; 3(7): 1121-1130.
104. C.M King, H.E Bristow-Craig, E.S Gillespie, et. al. In vivo antioxidant status, DNA damage, mutation and DNA repair capacity in cultured lymphocytes from healthy 75- to 80-year-old humans. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. Jun 1997; 337 (1); 137-147.
105. Mendoza-Núñez, Beristain-Pérez, Pérez-Vera, et. al. Age-Related Sex Differences in Glutathione Peroxidase and Oxidative DNA Damage in a Healthy Mexican Population. *Journal Of Women’s Health*. 2010; 19(5): 919-926.

106. Elejalde GJ. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. An Med Interna. Jun 2001; 18(6): 326-335.
107. Fernández JM, Da Silva-Grigoletto, Túnez-Fiñana. Estrés oxidativo inducido por el ejercicio. Rev Andal Med Deporte. Sep 2009; 2(1):19-34.
108. David Gems, Linda Partridge. Stress-Response Hormesis and Aging:“That which Does Not Kill Us Makes Us Stronger”. Cell Metabolism. Mar 2008; 7(3): 200-2003.

## XIV. Anexos

### Anexo 1. Carta de consentimiento informado



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA



#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**PROYECTO:** "Daño al ADN en el proceso del envejecimiento."

#### Antecedente y Objetivo

Estudios recientes demuestran que a medida que los organismos celulares envejecen se encuentra mayor daño al ADN, sin embargo las evidencias científicas en humanos son escasas e inconsistentes.

#### Procedimiento

Se invitarán a personas mayores de edad sanas, sin enfermedades crónicas (**Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial o algún problema de articulaciones**), personas libres de adicciones (**tabaquismo alcoholismo o algún tipo de estupefacientes**), a que participen de manera voluntaria al proyecto. A todas las personas incluidas en el estudio se les realizará pruebas del Estado bioquímico, actividad cardiaca, evaluación de salud (cuestionario) y medidas antropométricas.

#### CONDICIONES PARA INGRESAR AL ESTUDIO

- Edad: mayores de 18 años, sin distinción de sexo.
- Clínicamente sanos, sin enfermedades crónicas (**Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial o algún problema de articulaciones**).
- Personas libres de adicciones (**fumar, beber o algún tipo de estupefacientes**).
- Firmar o poner su huella digital en esta carta de compromiso.

#### Riesgos

No existe ningún riesgo para su salud, las tomas de muestras sanguíneas serán llevadas a cabo por personal experimentado con material nuevo y desechable.

#### Beneficios

Las pruebas **no tendrán ningún costo** y los resultados de química sanguínea y biometría hemática, se les entregarán a los participantes para el control y vigilancia de su estado de salud.

**Confidencialidad**

Toda la información obtenida es **ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL**, por lo que sólo se le proporcionará al participante y a su médico tratante.

**Preguntas**

Toda duda que tenga durante el tiempo que dura la investigación la podrá consultar con su médico tratante y con los participantes de la Unidad de Investigación en Gerontología.

**Derecho a rehusar**

La aceptación a participar en este estudio es enteramente **VOLUNTARIA**, puede decidir abandonar el estudio en el momento que usted lo considere conveniente.

**CONSENTIMIENTO**

DECLARO QUE HE LEÍDO O ME HAN LEÍDO EN PRESENCIA DE UN FAMILIAR RESPONSABLE EL CONTENIDO DEL PRESENTE DOCUMENTO, COMPRENDO LOS COMPROMISOS QUE ASUMO Y LOS ACEPTO EXPRESAMENTE. POR ELLO, MANIFESTO MI DESEO DE PARTICIPAR EN ESTA INVESTIGACIÓN CON TÍTULO: “Daño al ADN en el proceso del envejecimiento.” Y FIRMO VOLUNTARIAMENTE ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos y he recibido una copia de este impreso.

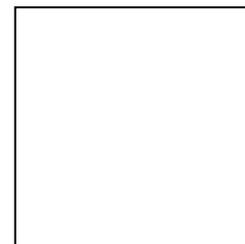
Nombre y firma del participante \_\_\_\_\_

Nombre y firma de un familiar (testigo): \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador: \_\_\_\_\_

Valle de Chalco, Edo. De México a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_.

***En caso de no saber leer y escribir poner huella digital en el cuadro después de haberle leído el documento al participante en presencia del testigo.***



**Anexo 2. Cuestionario estilos de vida**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA**



**CUESTIONARIO DE ESTILOS DE VIDA**

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_  
 Civil: \_\_\_\_\_  
 Lugar de residencia: \_\_\_\_\_

1. Escolaridad máxima \_\_\_\_\_ Años de escolaridad \_\_\_\_\_
2. Ocupación actual \_\_\_\_\_ Antigüedad \_\_\_\_\_
3. ¿Cuánto tiempo hace desde su casa al trabajo o/y escuela? \_\_\_\_\_
4. ¿Cuántas horas al día trabaja o/y estudia? \_\_\_\_\_
5. En general ¿cómo clasificará su estado de salud?

Muy bueno	Bueno	Malo	Muy malo
-----------	-------	------	----------

6. ¿Cómo encuentra su estado de salud comparado con la del año pasado?

Muy bueno	Bueno	Malo	Muy malo
-----------	-------	------	----------

7. Actualmente ¿tiene alguna enfermedad diagnosticada? Sí \_\_\_\_\_  
 No \_\_\_\_\_ ¿Cuánto tiempo hace que le diagnosticaron?(en años y meses) \_\_\_\_\_

8. En las últimas semanas ¿ha presentado alguno de los siguientes síntomas?

Síntoma	Sí	No	Síntoma	Sí	No
Dolor de huesos ,articulaciones o musculares			Boca seca		
Mareos , nauseas			Adormilado durante el día		
Cansancio sin razón aparente			Inflamación abdominal		
Dificultad para dormir			Zumbido de oídos		
Falta de aire al realizar actividad física			Hormigueo en brazos y piernas		
Dolor de cabeza			Pérdida de apetito		
Comer en exceso			Ansiedad		

9. ¿Cuántas horas al día duerme? \_\_\_\_\_

10. ¿Cómo considera la calidad de su sueño?

Muy bueno	Bueno	Malo	Muy malo
-----------	-------	------	----------

11. ¿Consume algún tipo de medicamento o complemento alimenticio? \_\_\_\_\_

12. ¿Cuáles son?:

\_\_\_\_\_

13. ¿realiza ejercicio? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ A veces \_\_\_\_\_

14. ¿Cuántos días a la semana lo realiza? \_\_\_\_\_ ¿Cuántas horas al día? \_\_\_\_\_

15. ¿Qué tipo de ejercicio realiza?

Caminata	Cardiobox	Pesas	Zumba
Correr	Yoga	Natación	Spinning

Otros: \_\_\_\_\_

16. ¿usted fuma? Si \_\_\_\_\_ ¿Cuántos cigarrillos a la semana? \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

17. ¿Desde hace cuánto tiempo fuma? \_\_\_\_\_

18. ¿convive con alguna persona fumadora? \_\_\_\_\_

19. ¿usted consume bebidas alcohólicas? Si \_\_\_ No \_\_\_ ¿Cuántas copas a la semana? \_\_\_\_\_

20. ¿Desde hace cuánto tiempo bebe? \_\_\_\_\_

21. ¿Qué tipo de bebida consume \_\_\_\_\_

22. ¿Cuántas veces al día come? \_\_\_\_\_

23. ¿Qué tipo de comida consume regularmente \_\_\_\_\_

24. ¿Cuántas veces al la semana consume?

Alimento	Veces a la semana
----------	-------------------

Carne roja

Pescado

Pollo

Huevo

Productos lácteos (especifique)

Verduras (especifique que verduras consume más frecuentemente)

Frutas (especifique que frutas consume más frecuentemente)

Productos derivados de semillas (especifique más frecuentemente incluyendo aceites o derivados)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_