



© Miguel Lorenzo

SEXE I LONGEVITAT: PER QUÈ LES DONES VIUEN MÉS QUE ELS HOMES?

Consuelo Borràs Blasco

SEX AND LONGEVITY: WHY WOMEN LIVE LONGER THAN MEN. MITOCHONDRIA ARE A MAJOR SOURCE OF FREE RADICALS IN CELLS. IN FEMALE RATS, THEY GENERATE HALF AS MUCH PEROXIDE AS THOSE IN MALE RATS. THIS DOES NOT OCCUR IN OVARECTOMIZED ANIMALS. ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY PREVENTS THE FALL IN GLUTATHIONE LEVELS WHICH OCCURS IN OVARECTOMIZED ANIMALS. THIS IS DUE TO FEMALES BEHAVE AS DOUBLE TRANSGENIC OVER EXPRESSING ANTIOXIDANT ENZYMES. MOREOVER, 16S RRNA EXPRESSION, WHICH DECREASES SIGNIFICANTLY WITH AGING, IS FOUR TIMES HIGHER IN MITOCHONDRIA IN FEMALES THAN IN MALES OF THE SAME CHRONOLOGICAL AGE. THESE FACTS PROVIDE MOLECULAR EVIDENCE TO EXPLAIN THE DIFFERENT LIFE SPAN IN MALES AND FEMALES.

■ DIFERÈNCIA DE LONGEVITAT ENTRE MASCLES I FEMELLES

Un dels majors èxits del segle XX és l'augment de l'esperança de vida en la nostra espècie. A Europa, aquesta s'ha duplicat entre 1900 i 1992. En tots els casos l'esperança de vida de les dones supera la dels homes. És més, el percentatge de diferència de longevitat entre aquests dos sexes és major en aquelles èpoques en què la mortalitat és deguda fonamentalment a malalties associades a l'envelliment. De fet, a Espanya el 1900, l'esperança de vida per als homes era de 33,7 anys i per a les dones de 35,1, és a dir, un 3,8% superior en les dones. El 1992, l'esperança de vida

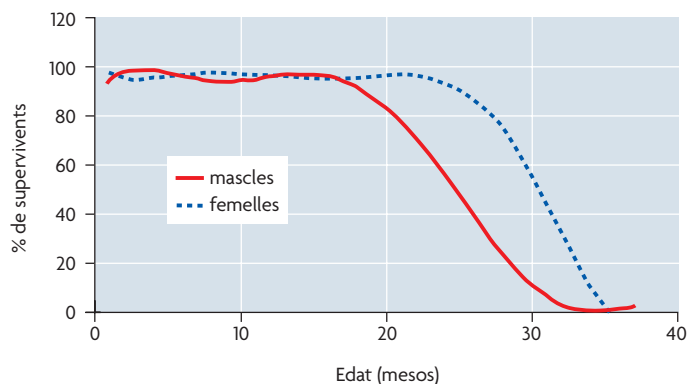


Figura 1. Corba de supervivència de rates Wistar mascles i femelles. Les rates femelles viuen més que els mascles. Aquests dos sexes van ser establats sota condicions estàndard a la Facultat de Medicina de la Universitat de València.

dels homes era de 73,7 anys, mentre que la de les dones era de 83,8, la qual cosa suposa un 9,9% més en les dones.

La base de la diferència d'esperança de vida entre homes i dones encara no s'ha aclarit. Aquest fenomen no és atribuïble exclusivament a diferències sociològiques, ja que també es produeix en altres espècies. En el nostre laboratori, les rates Wistar femelles mostren una vida mitjana un 16% superior a la dels mascles, a pesar que aquests dos sexes estan sotmesos a les mateixes condicions de vida (figura 1).

Les diferències de longevitat entre mascles i femelles tenen una base biològica: els estrògens suposen un avantatge per a la supervivència de les femelles, ja que indueixen l'expressió d'enzims antioxidants, i això les protegeix de l'estrès oxidatiu, i per tant les confereix una major longevitat.

Els estrògens posseeixen un efecte cardioprotector, actuen com a antioxidants *in vitro* i s'ha postulat que podrien ser agents protectors enfront de la malaltia d'Alzheimer. No obstant això, encara que hi ha molts estudis sobre el paper dels estrògens en la prevenció de malalties relacionades amb l'envelliment, el seu mecanisme d'acció encara no s'ha investigat.

■ ESTRÈS OXIDATIU MITOCONDRIAL EN MASCLES I FEMELLES

Hi ha moltes teories sobre l'envelliment. Una de les més rellevants és la teoria dels radicals lliures pro-





posada per Harman el 1956 que afirma que aquests estan implicats en el dany cel·lular que acompanya l'envelliment i les malalties que s'hi relacionen. Aquesta teoria es recolza en els experiments que mostren que la sobre-expressió d'enzims antioxidants, catalasa i superòxid dismutasa, prolonga la vida de la mosca *Drosophila melanogaster*. A més, hi ha una relació entre la producció mitocondrial de peròxids i la longevitat dels mamífers.

Les mitocondries constitueixen la font principal de radicals lliures de les cèl·lules i els danys produïts pels radicals lliures durant l'envelliment se centren fonamentalment en els components mitocondrials.

L'estrès oxidatiu mitocondrial en els mascles és superior al de les femelles, la concentració de peròxid d'hidrogen en les mitocondries hepàtiques i cerebrals aïllades de mascles és superior a l'existent en les de les femelles i els nivells de glutatió reduït, un antioxidant endogen, són majors en les mitocondries dels mascles. El nostre grup ha demostrat que, com a conseqüència d'aquest major estrès oxidatiu en els mascles, el seu DNA mitocondrial està fins a quatre vegades més oxidat que el de les femelles i això s'associa amb una menor longevitat, i també ha demostrat que l'oxidació del glutatió mitocondrial

durant l'envelliment i l'apoptosi (mort cel·lular programada) està precisament relacionada amb el dany oxidatiu del DNA mitocondrial.

■ L'OVARIECTOMIA INCREMENTA L'ESTRÈS OXIDATIU EN LES FEMELLES. LA REPOSICIÓ HORMONAL AMB ESTRÒGENS PREVÉ AQUEST AUGMENT

L'extirpació quirúrgica dels ovaris en rates incrementa la producció de peròxids per les mitocondries hepàtiques, fins a assolir els nivells produïts per les mitocondries dels mascles. El tractament de les rates ovariectomitzades amb estradiol reverteix els nivells de peròxids als produïts per les rates no ovariectomitzades (figura 2).

Així mateix, els nivells de glutatió reduït en mitocondries hepàtiques disminueixen després de l'ovariectomia i tornen als valors normals quan s'administren estrògens.

Tot això demostra que els estrògens disminueixen la producció mitocondrial de peròxid d'hidrogen i augmenten els nivells de glutatió reduït i per

tant representen un paper protector molt important contra el dany oxidatiu mitocondrial associat a l'envelliment.

«ELS ESTRÒGENS REPRESENTEN UN PAPER PROTECTOR MOLT IMPORTANT CONTRA EL DANY OXIDATIU MITOCONDRIAL ASSOCIAT A L'ENVELLIMENT»

■ ELS ESTRÒGENS INDUEIXEN L'EXPRESSIÓ DE GENS DE LONGEVITAT

La dosi diària d'estrògens recomanada en humans és molt baixa perquè manifeste un efecte antioxidant directe. Per això, ens vam plantejar que els estrògens actuaven com a antioxidants de manera indirecta, per mitjà de la inducció de l'expressió d'enzims antioxidants i estudiarem els enzims antioxidants manganoso-superòxid dismutasa (Mn-SOD) i glutatió peroxidasa (GPx). L'expressió gènica i l'activitat d'aquests enzims són majors en mitocondries hepàtiques de femelles que en les dels mascles de la mateixa edat (figura 3), el que pot explicar la menor taxa de producció de peròxids. Orr i Sohal van demostrar, l'any 1994, que la sobreexpressió de SOD o catalasa tota sola no augmenta la vida mitjana, però sí que ho aconsegueix la sobreexpressió d'ambdós enzims conjuntament.

Per tant, la major longevitat de les femelles es pot explicar perquè es comporten com a dobles transgè-

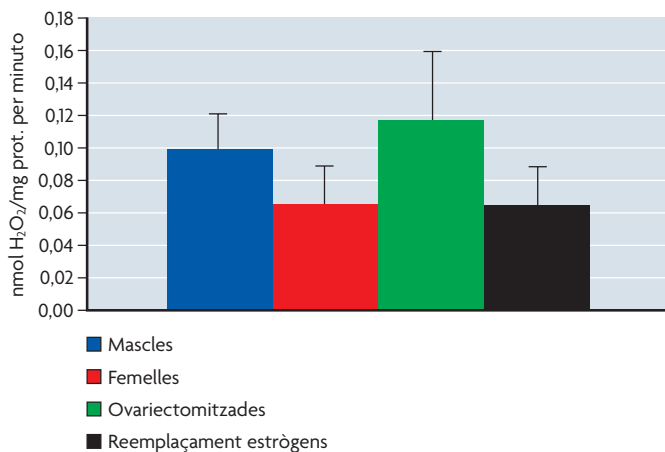


Figura 2. Producció mitocondrial de peròxid d'hidrogen en fetge de mascles i femelles. Efecte de l'ovariectomia i de la reposició hormonal amb estrògens. La generació de peròxid d'hidrogen és major en mitocondries hepàtiques de mascles que de femelles. L'ovariectomia augmenta la producció de peròxid d'hidrogen i aquesta es reverteix per la reposició amb estrògens.

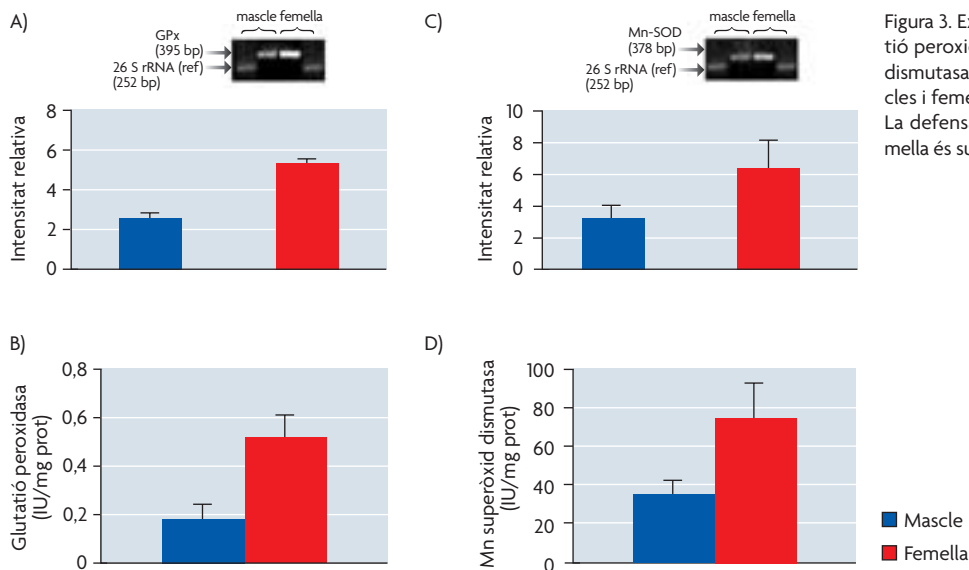


Figura 3. Expressió i activitat de la glutatió peroxidasa (A i B) i la Mn-superòxid dismutasa (C i D) en fetge de rates mascles i femelles.

La defensa antioxidant de les rates femella és superior a la de les rates mascle.

nics, que sobreexpressen els enzims antioxidants glutatió peroxidasa i manganés superòxid dismutasa. A més, la telomerasa –un altre paràmetre relacionat amb la longevitat (vegeu Moltó i Nájera en aquest monogràfic)– és influïda pels estrògens, i les femelles posseeixen una activitat telomerasa superior a la dels mascles.

■ PARÀMETRES D'ENVELLIMENT INDIQUEN QUE LES FEMELLES POSSEIXEN UNA EDAT BIOLÒGICA MENOR QUE ELS MASCLES

L'expressió del gen 16S rRNA mitocondrial disminueix significativament amb l'edat. Aquesta disminució es correlaciona amb la corba de supervivència de la mosca *Drosophila*. A més, l'estrès oxidatiu també causa la disminució de l'expressió del 16S rRNA i l'expressió d'aquest marcador d'envelliment disminueix en els mascles en comparació amb les femelles. Això significa que amb una mateixa edat cronològica, les femelles posseeixen una edat biològica menor que els mascles, és a dir, les femelles són biològicament més joves que els mascles.

■ ELS FITOESTRÒGENS COM A ANTIOXIDANTS

La genisteïna, el fitoestrogen més abundant present en la soja, mimetitzava els efectes antioxidants de l'estradiol. Per això es fa servir en el tractament de diversos símptomes desagradables associats a la menopau-

sa. Estudis en curs en el nostre laboratori demostren que els fitoestrògens posseeixen moltes de les propietats beneficioses dels estrògens, pel que fa a la seua capacitat per a induir gens de longevitat. Això obre una interessant possibilitat d'utilitzar aquests compostos, en compte dels estrògens, per intentar pal·liar efectes desagradables associats a l'envelliment. ☺

BIBLIOGRAFIA

- BORRÀS, C.; J. SASTRE; D. GARCÍA-SALA; A. LLORET; F. V. PALLARDÓ; J. VIÑA (2003): "Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males", *Free Radic. Biol. Med.*, 34: 546-52.
- ESTEVE, J. M.; J. MOMPÓ; J. GARCÍA DE LA ASUNCIÓN; J. SASTRE; J. BOIX; J. R. VIÑA; J. VIÑA; F. V. PALLARDÓ (1999): "Oxidative damage to mitochondrial DNA and glutathione oxidation in apoptosis studies in vivo and in vitro", *FASEB Journal*, 13: 1.055-64.
- GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, J.; A. MILLÁN; R. PLA; L. BRUSEGHINI; A. ESTERAS; F. V. PALLARDÓ; J. SASTRE; J. VIÑA (1996): "Mitochondrial glutathione oxidation correlates with age-associated oxidative damage to mitochondrial DNA", *FASEB Journal*, 10: 333-8.
- HARMAN, D. (1956): "Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry", *J. Gerontol.* 11: 298-300.
- MIQUEL, J.; A. C. ECONOMOS; J. FLEMING; J. E. JOHNSON (1980): "Mitochondrial role in cell aging", *Exp. Gerontol.*, 15: 575-91.
- ORR, W. C.; R. SOHAL (1994): "Extension of Life-Span by Overexpression of Superoxide Dismutase and Catalase in *Drosophila melanogaster*", *Science*, 263: 1.128-30.
- RUIZ-LARREA, M. B.; A. M. LEAL; C. MARTÍN; R. MARTÍNEZ; M. LACORT (1997): "Antioxidant action of estrogens in rat hepatocytes", *Rev. Esp. Fisiol.*, 53: 225-30.
- SASTRE, J.; F. V. PALLARDÓ; R. PLA; A. PELLÍN; G. JUAN; E. O'CONNOR; J. M. ESTRELA; J. MIQUEL; J. VIÑA (1996): "Aging of the liver: Age-associated mitochondrial damage in intact hepatocytes", *Hepatology*, 24: 1.199-205.

Consuelo Borràs Blasco. Departament de Fisiologia, Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València.

**«AMB UNA MATEIXA EDAT
CRONOLÒGICA,
LES FEMELLES SÓN
BIOLÒGICAMENT MÉS
JOVES QUE ELS MASCLES»**