

MANIPULACIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA

DOCTORA DÑA. CONSUELO BOTICARIO BOTICARIO
Académica Correspondiente de la Real Academia de Doctores de España

DOCTORA DÑA. MARÍA CASCALES ANGOSTO
Académica de Número de la Real Academia de Doctores de España

INTRODUCCIÓN

El estudio de los mecanismos básicos del envejecimiento ha experimentado un gran avance en las dos últimas décadas y ha hecho difícil ignorar el tema de si las intervenciones biomédicas para posponer sustancialmente el envejecimiento son científicamente posibles. Recientes descubrimientos en la ciencia del envejecimiento indican que la esperanza de vida puede ser alterada por manipulación genética, nutricional o farmacológica en organismos tales como levaduras, gusanos, moscas y ratón. El tema es abundante en afirmaciones opuestas, tales como que la vida no puede alargarse por encima de un límite (120-125 para la especie humana), pero las predicciones en 1990 afirmaban que la disminución en el ritmo de muertes no alcanzaría los niveles requeridos para que la esperanza de vida en el nacimiento excediera los ochenta y cinco años. Sin embargo, las mujeres japonesas han sobrepasado ya ese límite y la esperanza de vida en los países desarrollados propone que superaremos los ochenta y cinco años en 2050. ¿Podrá la ciencia liberarnos de las ataduras que parecen establecer límites a la vida humana?

En los pasados ochenta se descubrió que mutaciones en determinados genes pueden ampliar la vida en el nematodo *Caenorhabditis elegans*. Con este descubrimiento el envejecimiento empezó a ser visto como modulable por métodos usados para manipular el desarrollo y la enfermedad. Hoy en día, cientos de genes mutantes pueden incrementar la longevidad en organismos que van desde la levadura (*Saccharomyces cerevisiae*), nematodos (*Caenorhabditis elegans*), la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) hasta el ratón (*Mus musculus*). La mayoría de estos genes actúa sobre vías evolutivamente conservadas que regulan el crecimiento, el metabolismo energético, la alimentación y la reproducción. Entre estos se incluyen genes que codifican componentes de la vía señalizadora insulina/factor de crecimiento insulínico (IIS), la vía objetivo de la rapamicina (TOR) y la cadena de transporte electrónico mitocondrial (Figura 1). En la mayoría de los casos, la ampliación de la expectativa de vida ocurre cuando la actividad de estos componentes disminuye, lo que reduce el daño somático e incrementa el mantenimiento y reparación.

La mayoría de mutaciones que promueven la longevidad se han descubierto con mutágenos o RNA de interferencia, que descubren funciones genéticas inactivadas o disminuidas. Muchas mutaciones que promueven la longevidad simulan la restricción dietética (dieta hipocalórica sin malnutrición), que se ha demostrado que alarga la vida en roedores. La restricción de la dieta incrementa la longevidad en muchas especies, levaduras, nematodos, arañas y perros. Aunque los fenotipos de dieta restringida a menudo se solapan con aquellos otorgados por amortiguación de las vías pro-envejecimiento, en algunos casos la restricción dietética ejerce efectos sinérgicos con las mutaciones que promueven la longevidad, indicando que la dieta restrictiva puede actuar independientemente. La apreciación que la esperanza de vida es flexible o moldeable y se encuentra bajo la influencia de genes que favorecen el crecimiento y la procreación, despierta el interés de encontrar moléculas que se dirijan a las vías afectadas por la restricción dietética o las mutaciones que promueven el envejecimiento. Se han identificado compuestos prometedores en este sentido, aunque ninguno ha mostrado todavía efectos importantes sobre la esperanza de vida en humanos. La mayoría, sin embargo, se encuentra en pruebas clínicas para tratar enfermedades relacionadas con la edad, como diabetes y cáncer. El que las mutaciones en las vías evolutivamente conservadas puedan alargar la vida en organismos experimentales, es un paso de mucha trascendencia con directa aplicación sobre los efectos que trae consigo la edad avanzada.

COMPLEJIDAD DE LAS DIFERENTES ESPECIES ESTUDIADAS

Es cierto que los estudios en levaduras, nematodos y moscas han sido de una enorme utilidad para avanzar en el conocimiento de las bases evolutivas y mecánicas del envejecimiento humano. La respuesta de los organismos más simples, puede no ser predictiva cuando la complejidad se eleva o cuando la fisiología se desvía de los humanos de manera significativa. El impacto de la complejidad se muestra en la vía señalizadora de la insulina. Los invertebrados tienen un solo receptor que une ligandos tipo insulina o IGF-1. Las mutaciones que mitigan parcialmente esta señalización alargan la vida de nematodos y moscas. Sin embargo, los mamíferos tienen receptores diferentes para la insulina y el IGF-1, con funciones que se solapan. El factor insulínico IGF-1 controla principalmente el crecimiento, mientras que la insulina regula el metabolismo. En mamíferos, la señalización defectuosa de la insulina causa resistencia a la insulina y diabetes. La señalización defectuosa del IGF-1 causa rotura proteica y degeneración muscular, y la sobreexpresión de IGF-1 reduce la disfunción cardíaca asociada a la edad y mejora la regeneración muscular. No obstante, la señalización reducida de insulina, específicamente en tejido adiposo, o la señalización reducida de IGF-1 en todo el animal, alarga la vida en ratones. Por tanto, la modulación de vías señalizadoras, específicas del tejido, puede retrasar el envejecimiento en humanos.

El impacto de la complejidad se demuestra por interacciones de dos familias de proteínas que modulan la longevidad: los factores de transcripción forkhead (FOXO) y el regulador silenciador de la información (SIR) proteínas desacetilasas (sirtuinas). Las proteínas FOXO (DAF-16 en nematodos), se requieren para la ampliación de la vida conferida por mutación de la vía señalizadora de la insulina, y la sobreexpresión de SIR2 se sabe que incrementa la vida en levaduras y nematodos. Algunas proteínas FOXO inician la muerte celular inducida por estrés (apoptosis), que elimina células

dañadas o disfuncionales. Las proteínas FOXO activan también la defensa antioxidante y los genes que facilitan la reparación del DNA. FOXO es desacetilada por el ortólogo de SIR2, SIRT2, la sirtuína humana, la cual incrementa la resistencia al estrés oxidativo y la parada del ciclo celular, dependiente de FOXO, pero inhibe la apoptosis también dependiente de FOXO. SIRT1 también desacetila la proteína p53 supresora de tumores, atenuando su actividad transcripcional y suprimiendo la apoptosis inducida por estrés y la senescencia celular.

La magnitud de la ampliación de la longevidad es un factor digno de ser tenido en cuenta. Así, el amortiguamiento genético de la vía de señalización de la insulina duplica la vida en los nematodos, y la incrementa en diez veces en caso de una mutación en esta vía. En moscas, sin embargo, las mutaciones en un solo gen de la vía señalizadora de la insulina o de otra vía promotora del envejecimiento, alarga la vida solo en un 25-30%. En ratones, las mutaciones inactivadoras en los genes *Pou1f1*, *Prop1*, o del receptor de la hormona del crecimiento (que reduce las señales IGF-I) incrementa la vida un 40%, mientras que las mutaciones que afectan directamente a la vía señalizadora de la insulina la amplían sólo un 20% o menos.

Así, la reducción de la vía señalizadora insulina/IGF puede incrementar de manera sustancial la vida en los nematodos, pero en grado mucho menor lo hace en modelos experimentales más complejos como moscas o ratones. Se conoce poco acerca de los mecanismos responsables de estas diferencias entre las especies, pero si se sabe que dentro de las especies cuenta mucho el origen genético, el medio ambiente, el sexo, etc. Por ejemplo, la ampliación de la vida en la mosca “chico” depende de la concentración de alimento. En moscas transgénicas, la sobreexpresión de la superóxido dismutasa humana en las neuronas motoras, produce efectos beneficiosos en la longevidad, que varían considerablemente entre los diez genotipos silvestres ensayados, como también por el sexo. Aunque es posible que no se hayan definido aún las condiciones óptimas para la regulación de las vías conservadas del envejecimiento en organismos más complejos que el nematodo, otras características hacen que los nematodos tengan que ser considerados aparte, debido a las circunstancias siguientes:

- a) Muchas de las mutaciones iniciales de longevidad identificadas en estos gusanos afectan un estado de desarrollo alternativo denominado *dauer*, que suspende la reproducción y altera el metabolismo. La hibernación, estado que suspende temporalmente el metabolismo y reproducción de los mamíferos, nunca dura más que la expectativa de vida, en contraste con el estado *dauer*.
- b) La respiración aeróbica es menos crítica para los nematodos que para las moscas o los mamíferos. Esto puede explicar por qué el RNA de interferencia explora el incremento de vida en los nematodos identificando múltiple genes que codifican subunidades de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. La regulación de estos genes puede incrementar la esperanza de vida al reducir la función mitocondrial y sus subproductos tóxicos. En mamíferos una regulación similar produciría efectos letales.

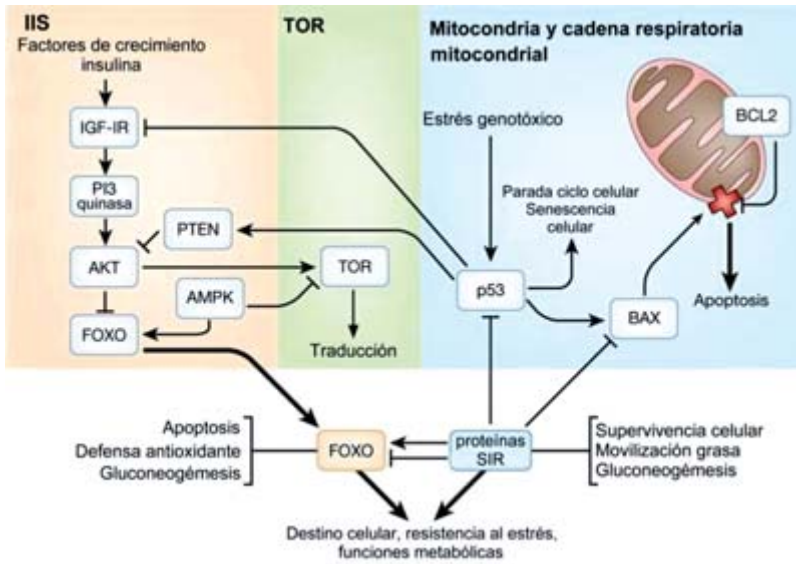


Figura 1. Vías pro-envejecimiento potencialmente conservadas, interconexiones y posibles objetivos de intervención. Se muestran tres vías principales IIS, TOR y mitocondria. Las actividades pro-envejecimiento de estas vías están conservadas entre las especies, con sensores de energía, tales como AMPK, como eje potencialmente importante en las redes complejas que las integran. Sin embargo, es importante percibir diferencias potenciales entre las especies. La mayoría de las deficiencias en la cadena respiratoria son letales o causan enfermedades en humanos, pero pueden alargar la vida en los nematodos o en la levadura. En mamíferos, la mitocondria juega un papel importante en la señalización de la apoptosis, lo cual puede acelerar o retardar el envejecimiento, dependiendo del tipo celular. Muchas señales de longevidad convergen en miembros de las familias FOXO y sirtuínas, los cuales pueden interactuar. Las proteínas SIR pueden activar o reprimir a FOXO. También, los efectos de FOXO y SIR2 en las células pueden ser beneficiosos (elevando las defensas antioxidantes) o perjudiciales (apoptosis), y pueden promover o no la supervivencia del organismo. En mamíferos, SIRT1 amortigua la apoptosis por reprimir a FOXO y por prevenir la oligomerización de BAX en la membrana externa de la mitocondria, la cual desencadena la permeabilización de la membrana y la salida al citosol de los factores apoptogénicos solubles, tales como el citocromo c. La apoptosis puede ser beneficiosa en el aspecto que elimina las células dañadas y previene el cáncer, o puede ser perjudicial al eliminar de manera indiscriminada células irremplazables como las neuronas (Vigj y Campisi, 2008, con modificaciones).

DE QUÉ MANERA PUEDEN EXTRAPOLARSE ESTOS AVANCES A LA ESPECIE HUMANA

Aunque el conocimiento de las vías pro-envejecimiento que se han identificado en organismos experimentales supone un punto importante de comienzo para tratar de aplicarlo a la vida humana, hay que profundizar aún en muchos aspectos y determinar primero si es posible que estas vías puedan modular el envejecimiento en nuestra propia especie. Una propuesta inicial es identificar asociaciones entre los polimorfismos en genes conservados y la longevidad humana. La longevidad humana extrema está controlada genéticamente por la elevada oportunidad que muestran los humanos centenarios para vivir más de cien años. Hasta aquí, sin embargo, los estudios no han llevado a ninguna conclusión debido a que no fueron conseguidos en su totalidad o debido a una mezcla en la población control. Los intentos realizados para asociar los

genes candidatos con la longevidad humana extrema, han identificado variantes en genes del metabolismo de las lipoproteínas que aparecen sobreexpresados en centenarios. También se ha detectado la existencia de variantes en genes segregados que codifican FOXO1 y FOXO3 y se asocian con supervivencia de ochenta y cinco años o más, y en mujeres se han encontrado variantes en genes que reducen la señalización insulina/IGF1, asociadas con supervivencia larga. Recientemente, se ha observado en centenarios la sobreexpresión de mutaciones heterocigóticas en el gen *IGF-1R*, que reducen de manera notable la actividad del IGF-1R.

Aunque estos resultados son, sin duda, muy prometedores en el estudio del envejecimiento humano, se necesita investigar con mayor profundidad para confirmar que los humanos y los organismos utilizados como modelos experimentales, utilizan vías similares moduladoras de la longevidad. Incluso si estas vías están conservadas en el *Homo sapiens*, su variación natural no actúa sobre la ampliación de la vida tanto como lo hacen las mutaciones generadas en los nematodos. Es posible que la complejidad del organismo ejerza alguna influencia y limite de alguna manera todo lo que puede alargarse la vida por manipulación de las vías metabólicas o también que debamos esperar a conocer otros estratos de control en animales más complejos. En la predicción del alargamiento de la vida en humanos, es importante recordar que las respuestas son aún desconocidas. El alargamiento de la vida en los modelos experimentales estudiados supone, en cierta manera, unos datos obtenidos con la utilización de un artefacto, pues ninguno de los animales de laboratorio, considerados de tipo silvestre, tiene la diversidad genética de las verdaderas cepas silvestres, pues el laboratorio no es su *habitat* natural. Por ejemplo, se ha demostrado que la restricción dietética no eleva la longevidad de manera sustancial en algunos ratones silvestres. Por tanto, la crianza de animales de laboratorio ha de ser seleccionada para conseguir una respuesta resistente a la restricción dietética. Dos estudios longitudinales de restricción dietética en mono *rhesus* se iniciaron en los últimos ochenta y los resultados obtenidos sugieren que la restricción dietética mejora la salud, detectándose en estos monos menor grasa corporal, mayor sensibilidad a la insulina y lípidos circulantes favorables, pero no ha habido aún evidencia alguna que demuestre que la restricción dietética alarga la vida como sucede en los roedores de laboratorio. Además, en monos y por extensión en humanos, alguno de los beneficios obtenidos con la restricción de la dieta, tal como los bajos niveles de IGF-I, pueden disminuir el riesgo de cáncer, aunque también pueden incrementar el riesgo de fracturas osteoporóticas. Por tanto, es necesario reducir la señalización IGF-I al principio del estado adulto para prevenir el cáncer, pero incrementarla en edades posteriores para prevenir enfermedades no cancerosas. ¿Podemos esperar intervenciones dirigidas a la vía señalizadora insulina/IGF1, incluso con regulación espacio/temporal, para alargar la vida en el mismo grado que ocurre en modelos simples? Entre los efectos pro-longevidad del amortiguamiento de la señalización insulina/IGF1, está la activación de la resistencia al estrés. La respuesta al estrés es superior en células de especies de larga vida que en las de vida más corta. En estas últimas, existen suficientes oportunidades para intensificar los mecanismos protectores, mientras que en las especies de vida larga, existen menos. Además, es obvio que la fisiología humana difiere de la de la levadura y los nematodos, aunque quizás menos obvias son las diferencias entre ratón y humano. Hay que tener presente que muchas terapias anti-cáncer tienen éxito en ratones, pero no en humanos. Además, los efectos colaterales de los fármacos, que afectan vías fisiológicas complejas, son ya un problema. Por ejemplo, la transferencia de los inhibidores de proteínas por ésteres del colesterol, desarrolla un incremento en lipo-

proteínas de alta densidad, lo cual eleva el riesgo de enfermedad cardiovascular. Antes de que podamos evaluar el impacto potencial de intervenciones para incrementar la vida humana sustancialmente, necesitamos comprender las causas primarias del envejecimiento, que conducen a la pregunta ¿por qué envejecemos?

ASPECTOS EVOLUTIVOS DEL ENVEJECIMIENTO

De acuerdo con Dobzhansky, «nada en biología tiene sentido excepto cuando se considera a la luz de la evolución»; por tanto, lo mismo ocurre con el envejecimiento. La mayor parte de los científicos aceptan que el envejecimiento es el resultado del mayor peso de la selección natural sobre la supervivencia y la reproducción en edades tempranas, que sobre el vigor en edades tardías. Este declinar relacionado con la edad en la fuerza de la selección natural, articulado por Medawar, se debe a la elevada mortalidad causada por peligros externos. Cuando estos peligros hacen que sea rara la supervivencia en individuos de avanzada edad, la selección natural favorece variantes genéticas que promueven el crecimiento y reproducción tempranos. En ambientes menos peligrosos, la supervivencia se eleva y las variantes genéticas que promueven el mantenimiento somático se pueden propagar. Por lo tanto, la expectativa de vida específica de las especies está determinada por la compensación entre mantenimiento somático, crecimiento y reproducción tempranas (Figura 2). Por ejemplo, los genes que aseguran una respuesta inmune poderosa a la infección, promueven la supervivencia temprana, pero más tarde contribuyen a la inflamación, un fenotipo relacionado con la edad y riesgo de desarrollar muchas enfermedades.

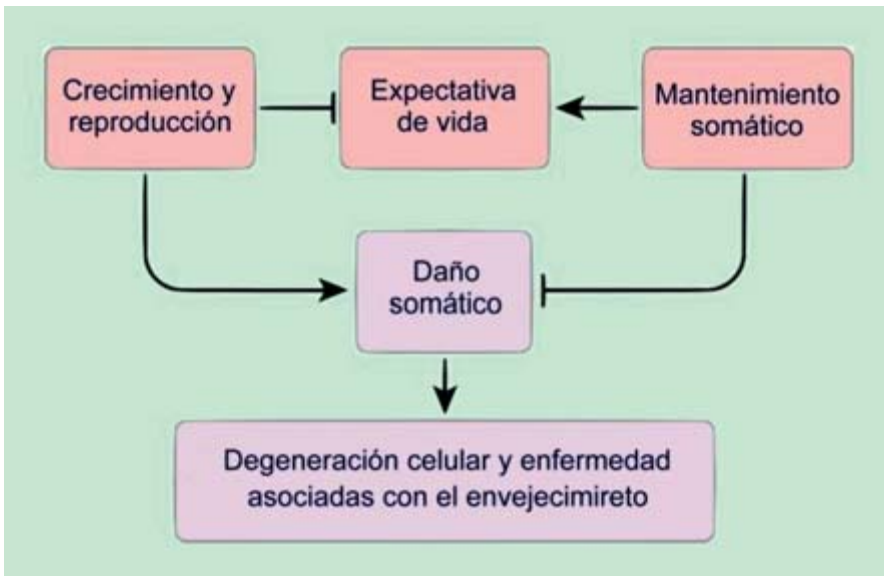


Figura 2. El equilibrio entre el mantenimiento somático, el crecimiento y la reproducción es lo que determina la expectativa de vida. De acuerdo con la teoría del soma desechable, los organismos han de comprometerse entre la asignación de la energía para crecimiento y reproducción o para el mantenimiento somático y la reparación (Vijg y Campisi, 2008).

Es un hecho reconocido que las grandes diferencias en la longevidad surgen como resultado de la evolución. Consideremos la diferencia en longevidad entre nematodos (semanas) y mamíferos (años), o incluso entre ratones (3 años) y humanos (100 años). ¿cómo se consiguieron estas diferencias?, ¿desechando las vías pro-envejecimiento o creando nuevas vías que aseguraran la longevidad?

La notable conservación entre las vías conocidas que modulan la longevidad y la similitud entre los organismos, tales como ratones y humanos en la estructura y organización genómica, argumenta frente a esta posibilidad. Por supuesto que algunas vías no conservadas y únicas pueden aún no estar descubiertas, pero es más probable que la longevidad fuese conseguida por cambios sutiles en muchos genes en el curso de la evolución, no por mutaciones únicas con grandes efectos, los cuales a menudo elevan la esperanza de vida a costa de la reproducción o la supervivencia en condiciones de estrés. Si es así, las intervenciones que se dirigen a un único gen o incluso a una única vía no pueden alargar la longevidad hasta el grado conseguido por selección natural. Esto no debe disuadir la búsqueda de intervenciones farmacológicas, pero más bien recalca como la superficialidad de nuestro conocimiento acerca de la comparación de mecanismos evolutivos puede obstaculizar severamente los esfuerzos en esta área. A pesar de un consenso general respecto a las bases evolutivas de *por qué envejecemos*, todavía conocemos apenas las causas primarias del envejecimiento y su relación con la enfermedad, la cual es generalmente la causa de la muerte.

EL FENOTIPO SENESCENTE Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD

El énfasis que dedicamos a la expectativa de vida puede distraernos del propio envejecimiento. En nematodos y moscas, se conoce mucho de genes que determinan la vida media, pero poco acerca de cómo mueren estos animales. Esto se debe a la complejidad de los fenotipos senescentes y a nuestra limitada capacidad para definir el fenotipo en contraste con la relativa facilidad con que se define el genotipo. Existen notables similitudes entre las especies, pero también marcadas diferencias. Por ejemplo, las placas amiloides en el cerebro y las placas ateroscleróticas en los vasos sanguíneos son características de envejecimiento humano, pero son virtualmente carentes en ratón. Incluso en el examen de fenotipos compartidos se pueden descubrir diferencias. Por ejemplo, la cifosis (curvatura espinal) está causada por osteoporosis en humanos, pero puede deberse a otras causas en ratón. Incluso los fenotipos senescentes, desde el pelo gris hasta la susceptibilidad al cáncer, varían entre individuos humanos, y entre razas de ratones. Un fenotipo prominente relacionado con la edad en humanos y ratones, ausente en nematodos y moscas, es el cáncer. El cáncer surge en tejidos renovables, de los cuales carecen los invertebrados. El cáncer se considera, a veces, como opuesto a la vejez porque conlleva crecimiento más vigoroso. Además la senescencia celular, el cese irreversible del crecimiento, se ha considerado como un modelo de envejecimiento *in vivo*, pero ahora se conoce como una respuesta supresora tumoral al estrés. Las células senescentes aumentan con la edad en ratón, en primates no humanos y en humanos, pero comprenden solo una fracción de células en los tejidos renovables. La senescencia celular puede ser otra estrategia evolutiva, así como suprime el cáncer en fases tempranas, puede promover el envejecimiento al agotar las células madre o alterar sus nichos. Las células senescentes secretan citoquinas inflamatorias y otras moléculas que alteran el microambiente tisular y pueden estimular el crecimiento de células y proteger las mutaciones preneoplásicas. Por otra

parte el incremento en la senescencia celular y la disminución del potencial proliferativo, puede también explicar la disminución en la incidencia del cáncer a edades muy avanzadas (más de 80 años). Así que, la senescencia celular puede actuar como carcinógeno o como anti-carcinógeno.

Poco se sabe de los fenotipos senescentes y las causas de muerte en el *C. elegans*. El sistema nervioso está notablemente preservado, pero los nematodos viejos muestran movimientos más lentos, ritmo más lento de bombeo faríngeo (debido al deterioro del músculo, similar a la sarcopenia humana) y un incremento en lipofucsina. Es digno de destacar que existe una amplia variabilidad en la degeneración relacionada con la edad entre animales genéticamente idénticos y células del mismo tipo en un individuo. Esto refuerza el papel potencialmente importante de eventos estocásticos en el envejecimiento. También en *Drosophila* se sabe poco acerca de la edad y las causas de muerte. A pesar de ello, este organismo está emergiendo como un poderoso modelo de enfermedades humanas relacionadas con la edad, tal como la enfermedad de Parkinson. Las moscas viejas también padecen sarcopenia y acumulan lipofucsina, de manera que estos rasgos pueden ser fenotipos senescentes universales. Las moscas sufren también síntomas de disfunción cognitiva, síntoma que comparten con ratones y humanos.

¿Podemos distinguir entre envejecimiento y enfermedad? La respuesta es difícil, depende de la enfermedad y cómo su mecanismo se relaciona con el envejecimiento intrínseco, que son los cambios relacionados con la edad, no determinados por factores externos o predisposición genética. Enfermedades como la anemia falciforme causada por una mutación hereditaria en el gen de la β -globina, aparece en edades jóvenes con constricción vascular y mayor riesgo de infección, pero es también común en ancianos. Debido a que estos fenotipos se manifiestan dentro del campo de la selección natural, la anemia falciforme no es una enfermedad relacionada con el envejecimiento, ya que sus causas tienen poco que ver con la edad. Tal distinción mecanística es mucho más difícil para enfermedades de desarrollo tardío. Muchos distinguirían una degeneración vascular fatal de una benigna aparición de pelo gris, sin embargo, ambos fenotipos tienen la misma causa: el envejecimiento intrínseco. Por otra parte, mecanismos diferentes pueden producir el mismo fenotipo relacionado con la enfermedad en edades avanzadas. Por ejemplo, el envejecimiento intrínseco de las células endoteliales puede contribuir a la aterosclerosis, como hacen las mutaciones o los polimorfismos en genes que codifican el receptor de la lipoproteína de baja densidad o ApoB. Las estatinas pueden rebajar el colesterol y suprimir la aterosclerosis en individuos con elevado riesgo, con receptor de lipoproteínas de baja densidad o alelos ApoB, pero no puede prevenir el envejecimiento intrínseco de las células endoteliales.

Las enfermedades son la causa principal de muerte entre los humanos de edad avanzada. Arteriosclerosis, diabetes, demencia, osteoporosis, osteoartritis y cáncer son patologías prominentes y responsables de la mortalidad de individuos de edad. Entre los ancianos que escapan a estas enfermedades, la causa de muerte es a menudo desconocida. Sin embargo, como las interacciones entre los fenotipos senescentes son complejas, la muerte natural puede ser considerada como enfermedad oculta. Por ejemplo, atrofas sutiles de los tejidos, neuropatías o derrames microvasculares pueden ocultar la muerte de ancianos sometidos a estrés. No está claro si una intervención con éxito en una enfermedad manifiesta mejorará el envejecimiento intrínseco ampliando así la vida media de manera significativa.

El envejecimiento está influenciado por factores genéticos y ambientales que pueden estar relacionados o no con el envejecimiento intrínseco. Independiente de los mecanismos posibles del envejecimiento intrínseco, los alelos que promueven el envejecimiento penetran la línea germinal en tanto en cuanto sus efectos adversos se manifiestan lo suficientemente tarde como para crear una diversidad de factores de riesgo genéticos. Incluso entre organismos endogámicos, por ejemplo, en gemelos humanos monocigóticos, la diversidad genética ocurre en células somáticas por mutación y epimutación en edades muy tempranas. De igual manera, el medioambiente o el estilo de vida (luz solar, tabaco) puede acelerar el envejecimiento intrínseco en tejidos específicos. Es posible que los individuos de longevidad extrema, 100 o más años, sean aquellos que consiguen escapar a los riesgos genéticos y ambientales. Esta posibilidad está apoyada por el ritmo desacelerado en la mortalidad vista en edades avanzadas en poblaciones de invertebrados y humanos, lo que indica la supervivencia de muy pocos individuos frágiles. Una cuestión permanece: ¿cómo estos supervivientes que escapan a los riesgos genéticos y ambientales que eliminan individuos mediante enfermedad, sucumben al envejecimiento intrínseco. A la pregunta si existe realmente un mecanismo de envejecimiento intrínseco que afecte a cada célula o a cada tejido, tendremos que investigar cuáles son sus bases.

BASES DEL ENVEJECIMIENTO INTRÍNSECO

El envejecimiento implica numerosos cambios funcionales y estructurales, de los cuales muchos afectan la supervivencia. Un proceso universal de envejecimiento intrínseco puede explicar los fenotipos senescentes comunes entre los animales. Una de las características compartidas por todas las especies estudiadas hasta la fecha es el acumulo de lesiones somáticas no reparadas. Así, el envejecimiento intrínseco se sustenta en el acumulo de varios tipos de lesión y en errores aleatorios en procesos de información (Figura 3). La atenuación de tal daño puede explicar la longevidad conferida por mutaciones que amortiguan los procesos metabólicos normales. Además, los sistemas de defensa que mantienen el daño bajo control, pueden diferir la eficacia entre las especies, dictando su vida media. Causas prominentes de daño somático incluyen las especies reactivas de oxígeno (ROS) y los azúcares reductores. Las ROS, los subproductos de la respiración y otros procesos metabólicos pueden lesionar al DNA, proteínas y lípidos. Los azúcares reductores reaccionan con otros carbohidratos y con los grupos amino de las proteínas, dando lugar a productos terminales de glicosilación avanzada (AGE), muy difíciles de degradar.

Los AGE se acumulan en estructuras proteicas de larga vida, tales como el colágeno y la elastina. Los AGE incrementan la rigidez de los vasos sanguíneos y las articulaciones y alteran la función del riñón, corazón, retina y otros órganos. Las intervenciones que eliminan el daño pueden contrarrestar los efectos adversos de las ROS y los AGE, y posponer el envejecimiento indefinidamente. Sin embargo, el daño a las macromoléculas se manifiesta de muchas formas y muchas de ellas no han sido aún identificadas. Además, no sabemos sus contribuciones relativas al envejecimiento intrínseco o cómo pueden interaccionar varios componentes en el espectro de lesiones. Parece más eficaz eliminar las moléculas dañinas en vez del daño mismo. Sin embargo, algunas moléculas dañinas son cruciales para la función normal de la célula. Dos ejemplos son la glucosa, que no puede ser eliminada totalmente, y las ROS, que son moléculas señalizadoras.

El intento de decidir entre los efectos beneficiosos o perjudiciales de algunas moléculas ha de complicar las estrategias dirigidas al alargamiento de la longevidad, neutralizándolas. Un intento similar pueden ser los procesos celulares que nos defienden contra el cáncer. La regeneración de los tejidos eleva el riesgo de cáncer al elevar la posibilidad de adquirir mutaciones o epimutaciones en el DNA, las cuales ocurren frecuentemente en cada organismo como consecuencia de errores durante la replicación o reparación de un DNA lesionado. Los mecanismos supresores de tumores eliminan células que adquieren un determinado grado de lesión (apoptosis) o previenen permanentemente su proliferación (senescencia). Estas respuestas, sin embargo, pueden causar atrofia tisular y pérdida de la función y capacidad regenerativa del órgano (Figura 3). En principio, el trasplante de células madre puede contrarrestar los efectos adversos de estas respuestas a la lesión.

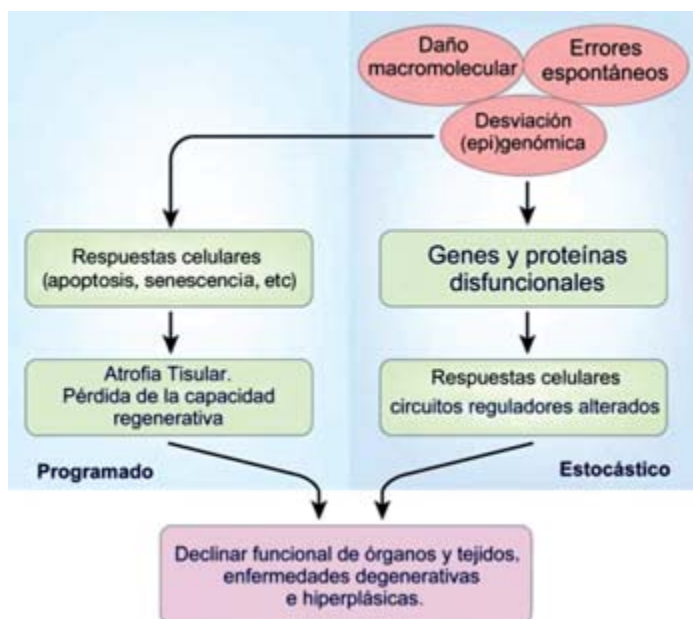


Figura 3. Las causas del envejecimiento intrínseco. Aunque estocástico en naturaleza, las causas del cáncer implican mecanismos programados y al azar.

Cuando el nivel de lesión no es lo suficiente elevado para producir una respuesta apoptótica o de senescencia, aparece una situación difícil de establecer: el acumulo gradual de cambios aleatorios en el DNA o en proteínas que convierten el tejido en un mosaico celular. Tales cambios estocásticos pueden reajustar genes reguladores y de manera aleatoria alterar los perfiles de expresión genética en una célula. Estos cambios pueden comprometer la función tisular sin producir respuestas celulares inmediatas (Figura 3). La desviación de la regulación genética sería difícil de corregir y podría incluso ocurrir en células madre *in vivo* o *ex vivo* durante la expansión celular para terapia de trasplante. Además, las vías de desarrollo, que son esenciales para la buena disposición durante la infancia o la reproducción, pueden ser deletéreas en tejidos adultos. Por ejemplo, vías que conducen la morfogénesis ductal en la glandula mamaria en el desarrollo o en la preñez pueden promover hiperplasia ductal en la glándula mamaria madura, predisponiendo al cáncer.

OTRAS CONSIDERACIONES

Cada vez hay más certeza acerca de la manipulación de la longevidad por medios farmacológicos, aunque no está claro aún el mecanismo por el cual tales intervenciones actúan. Pequeños compuestos polifenólicos, como el *resveratrol* incrementan *in vitro* la actividad NAD desacetilasa de SIR2, e incrementan la vida media de la levadura, *C. elegans* y *Drosophila*, en una forma que depende de Sir2. También el resveratrol es un potente antioxidante y suprime el daño oxidativo. El resveratrol incrementa la sensibilidad a la insulina y la supervivencia en ratones alimentados con dietas altas en calorías. La rapamicina un antibiótico antifúngico inhibe la vía pro-envejecimiento TOR en células de levadura y humanas. No se sabe si la inhibición de TOR alarga la vida en mamíferos, pero el solapamiento mecanístico con la metformina, un fármaco antidiabético, sugiere que puede ser. La metformina incrementa la sensibilidad a la insulina y reduce la glucosa plasmática y puede alargar la vida al activar la AMPK, y por tanto, inhibiendo la vía TOR y la señalización IGF1. El metabolismo de la glucosa es uno de los objetivos principales para intervenciones pro-longevidad, sobre la base de la evidencia que inhibe vías energéticas que simulan la restricción dietética o inhiben la vía señalizadora insulina/IGF1. Un ejemplo es la 2-desoxi-D-glucosa (2DG), que produce efectos beneficiosos similares a los de la dieta restringida. No se sabe si la 2DG alarga la vida, pero se encuentra ya en pruebas clínicas para tratar tumores sólidos que dependen de la glucólisis para su supervivencia y son sensibles a la 2DG.

Los antioxidantes naturales, como las vitaminas C y E y el beta caroteno, han sido repetidamente probados por su capacidad potencial de ampliar la supervivencia en ratones, pero con resultados poco significativos. En humanos, la elevada ingesta de antioxidantes se relaciona con riesgo disminuido de enfermedades, pero las pruebas clínicas con suplementos en la dieta de vitamina E y beta caroteno fracasaron en la mejora de enfermedades. Agentes sintéticos atrapadores de ROS han sido probados en *C.elegans* y ratones con resultados conflictivos. Los radicales libres atrapadores de electrones, como el fenil *tert*-butil-nitrona (PBN), bloquea o revierte la lesión asociada con una variedad de enfermedades en modelos animales, sin embargo, un derivado de PBN no ha podido ampliar la longevidad en ratones. Por otro lado, ciertos entrecruzamientos de los AGE que pueden ser rotos con agentes químicos, como el haluro de tiazolio y el alagebrium, son solo parcialmente efectivos porque rompen un pequeño subgrupo de estructuras entrecruzadas. Sin embargo, el alagebrium alivió la rigidez cardiovascular en monos y está hoy en pruebas clínicas para trastornos cardiovasculares y diabetes que se asocian con enfermedad renal.

Los rápidos avances en células madre hacen que la terapia de reemplazo sea un prometedor tratamiento, para regenerar tejidos funcionalmente en declive de envejecimiento intrínseco. Como las células madre endógenas muestran declive funcional con el envejecimiento, una opción lógica es diferenciar células pluripotentes, generadas por reprogramación de células somáticas, en células especializadas *ex vivo*. Antes de que estas ideas lleguen a ser una opción real, hay que profundizar mucho más sobre cómo contribuyen las células madre adultas al mantenimiento del tejido durante el envejecimiento, cómo el envejecimiento altera el microambiente (nicho) de las células madre y cómo se mantiene la capacidad regeneradora funcional de las células madre durante la diferenciación y expansión del tejido.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Es un hecho reconocido que la mortalidad declina y la esperanza de vida incrementa en tanto en cuanto el mundo se desarrolla. Antes de 1970, esto era debido a mejoras en la alimentación y en la sanidad (avances en la medicina, vacunas y antibióticos). Después de 1979, la mortalidad declina debido probablemente a la medicina preventiva, estilo de vida, uso rutinario de medicamentos contra la hipertensión y otros fármacos. Es imposible pronosticar si el incremento de estas intervenciones conseguirá disminuir el fenotipo senescente. Sin embargo, existen razones para tener precaución: *Primera*. La intervención farmacológica sobre la base de vías identificadas en modelos experimentales puede ser ilusoria porque las ganancias en longevidad conseguidas en los organismos experimentales, parece que declinan en organismos más complejos. *Segunda*. La expectativa de vida en unos organismos puede ser menos manipulable que en otros. Además el cáncer supone un desafío a la longevidad que es distinto a partir de la degeneración relacionada con la edad y puede ser suprimida por mecanismos que son también pro-envejecimiento. *Tercera*. Se conoce aun poco acerca de cómo operan e interaccionan las vías metabólicas, y cómo los efectos colaterales pueden restringir la efectividad de intervenciones farmacológicas.

El gran número de transacciones genómicas genera errores inevitables, muchos de ellos irreversibles. Existe evidencia que el envejecimiento supone un cambio gradual hacia perfiles más fortuitos, que puede causar fallos en órganos y tejidos que no pueden ser eliminados por intervenciones farmacológicas o biológicas. En teoría las intervenciones pueden ser diseñadas para alterar las redes orquestadas de interacción célula-célula para incrementar la vida. Esto es lo que la evolución ha hecho para producir especies de vida larga. La cuestión es, ¿podemos simular el proceso evolutivo de forma que la senescencia llegue a ser casi insignificante? La respuesta debe ser que no lo sabemos. Aunque no hay razón científica para no esforzarse en curar el envejecimiento, lo mismo que se hace con el cáncer y otras enfermedades, nuestro conocimiento de hoy hace imposible afirmar que un aplazamiento indefinido es factible. Necesitamos en el momento presente intensificar las investigaciones para resolver las dudas que impiden un conocimiento más completo de los mecanismos básicos del envejecimiento y su relación con la enfermedad. Sólo estas consideraciones nos permitirán diseñar estrategias para conseguir aumentar la salud y la esperanza de la vida humana.

ABREVIATURAS

AGE, productos terminales de glicosilación avanzada; AKT, serina treonina quinasa, proteína quinasa B; AMPK, quinasa activada por AMP; BAX, factor apoptogénico; 2DG, 2-desoxi-D-glucosa; FOXO, factor de transcripción de la familia forkhead; IGF1, factor de crecimiento insulínico; IIS, vía señalizadora insulina/IGF1; IGF1R, receptor de IGF1; PI3K fosfoinositol 3 quinasa; PBN, fenil *tert*-butil nitrona; PTEN fosfatasa y homólogo de la tensina; SIR, regulador silente de la información, NAD desacetilasa; ROS, especies reactivas de oxígeno; TOR, objetivo de la rapamicina.

BIBLIOGRAFÍA

- Bartke, A. (2005): Minireview: role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in mammalian aging. *Endocrinology* **146**, 3718-3723.
- Baur, J. A.; Pearson, K. J.; Price, N. L., *et al.*: Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* **444**, 337-342.
- Barzilai, N.; Atzmon, G.; Schechter, C. *et al.* (2003): Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *J Am Med Assoc* **290**, 2030-2040.
- Bluhner, M.; Kahn, B. B., y Kahn, C. R. (2003): Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* **299**, 572-574.
- Boticario, C., y Cascales, M. (2009): ¿Por qué tenemos que envejecer? UNED, Madrid, 225-244.
- Campisi, J., y d'Adda di Fagagna, F. (2007): Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nature Rev Mol Cell Biol* **8**, 729-740.
- Cascales, M. (2009): La ciencia de envejecer con salud. Real Academia de Doctores de España, Madrid.
- Chen, D., y Guarente, L. (2007): SIR2: a potential target for calorie restriction mimetics. *Trends Mol. Med.* **13**, 64-71.
- DeKeizer, P. L. J.; Laberge, R. M., y Campisi, J. (2010) P53: Pro-aging or Pro-longevity *Aging* **2**, 377-379.
- Dirks, A. J., y Leeuwenburgh, C. (2006): C. Caloric restriction in humans: potential pitfalls and health concerns. *Mech Ageing Dev.* **127**, 1-7.
- Dobzhansky, T. (1973): Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *Am Biol Teach* **35**, 125-129.
- Giannakou, M. E., y Partridge, L. (2004): The interaction between FOXO and SIRT1: tipping the balance towards survival. *Trends Cell Biol* **14**, 408-412.
- Harding, C.; Pompei, F.; Lee, E. E., y Wilson, R. (2008): Cancer suppression at old age. *Cancer Res.* **68**, 4465-4478.
- Harper, J. M.; Leathers, C. W., y Austad, S. N. (2006): Does caloric restriction extend life in wild mice? *Aging Cell* **5**, 441-449.
- Herndon, L. A.; Schmeissner, P. J.; Dudaronek, J. M. *et al.* (2002): Stochastic and genetic factors influence tissue-specific decline in ageing *C. elegans*. *Nature* **419**, 808-814.
- Kenyon, C. J. (2005): The plasticity of ageing: insights from long-lived mutants. *Cell* **120**, 449-460.
- Kenyon, C. J. (2010): The genetics of ageing *Nature* **464**, 504-512.
- Kinsella, K. G. (2005): Future longevity-demographic concerns and consequences. *J Am Geriatr Soc* **53**, S299-S303.
- Kirkwood, T. B. (1977): Evolution of ageing. *Nature* **270**, 301-304.
- Lee, E. K., y Gorospe, M. (2010): Minireview: posttranscriptional regulation of the insulin and insulin-like growth factor systems. *Endocrinology.* **151**, 1403-1408.
- Masoro, E. J. (2005): Overview of caloric restriction and ageing. *Mech. Ageing Dev* **126**, 913-922.
- Mattison, J. A.; Lane, M. A.; Roth, G. S., y Ingram, D. K. (2003): Calorie restriction in rhesus monkeys. *Exp Gerontol* **38**, 35-46.
- Medawar, P. B. (1952): An unsolved Problem in Biology (H. K. Lewis).

- Muller, F. L.; Lustgarten, M. S., Jang, Y. *et al.* (2007): Trends in oxidative aging theories. *Free Rad Biol Med* **43**, 477-503.
- Pelosi, L.; Giacinti, C.; Nardis, C., *et al.* (2007): Local expression of IGF-1 accelerates muscle regeneration by rapidly modulating inflammatory cytokines and chemokines. *FASEB J.* **21**, 1393-1402.
- Perls, T.; Kohler, I. V.; Andersen, S., *et al.* (2007): Survival of parents and siblings of supercentenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **62**, 1028-1034.
- Suh, Y.; Atzmon, G., y Cho, M. O., *et al.* (2008): Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA* **105**, 3438-3442.
- Vijg, J., y Campisi, J. (2008): Puzzles, promises and a cure for aging *Nature Rev* **454**, 1065-1071.
- Weindruch, R. (2006): Will dietary restriction work in primates? *Biogerontology* **7**, 169-171.