

Vivir más y mejor. La cooperación de la ciencia a la longevidad humana

María del Carmen Naranjo Gutiérrez

Introducción

El hombre siempre ha perseguido vivir más y mejor. Esto, como es lógico, se ha traducido en que el punto de mira de la ciencia ha ido variando a lo largo del tiempo, según las necesidades de cada momento.

Hasta mediados del siglo XIX, la estructura por edad de la población tenía la forma de una pirámide cuya ancha base estaba constituida por un gran número de niños pequeños. En el vértice se encontraban las pocas personas que vivían más allá del período reproductivo de su vida adulta.

Esta estructuración derivaba de unas tasas anuales de mortalidad elevadas, que se debían, sobre todo a las enfermedades infecciosas y parasitarias. Estas tenían una especial incidencia entre los más jóvenes, fundamentalmente entre los recién nacidos. Y dado que los alumbramientos resultaban muy peligrosos, la mortalidad entre las parturientas era también alta.

La única forma de superar esta limitación era que el número de nacimientos compensara con creces el de fallecimientos. Para las mujeres era normal dar a luz siete o más hijos en el curso de una vida. Las altas tasas de fecundidad eran parte de un exitoso patrón de supervivencia que reflejaba una serie de favorables adaptaciones evolutivas conseguidas por los humanos.

La combinación de limitaciones y de adaptaciones evolutivas resultó en una tasa de crecimiento media que, por lo menos hasta mediados del siglo XIX, se situaba justo por encima de cero.

Sólo un pequeño segmento de la población vivió alguna vez lo bastante como para afrontar los decrementos fisiológicos y las enfermedades que acompañan a la edad avanzada.

Es por esto que los avances en medicina, higiene y salud pública se dirigieron principalmente a establecer un control sobre las tasas de mortalidad que derivaban de las enfermedades infecciosas y parasitarias y sobre la mortalidad maternal.

Desde entonces, las cosas han cambiado mucho. A medida que han ido disminuyendo los riesgos de muerte de enfermedades infecciosas y parasitarias la edad media de la población ha ido creciendo. Y mientras en 1900 las personas de 65 años o más suponían menos del 1% de la población mundial, se estima que para el año 2050 alcanzarán casi la quinta parte de ésta (fig. 1).

Este envejecimiento de la población, está provocando un profundo replanteamiento en los sistemas sociales y económicos, además de avivar el interés sobre las causas del envejecimiento y las enfermedades asociadas a él.

Las enfermedades relacionadas con el envejecimiento o senescencia, son tanto enfermedades mortales (cardiopatías, cáncer, accidentes cerebrovasculares, etc.) como degenerativas (osteoporosis, Alzheimer, deterioros sensoriales, etc.). El continuar aumentando la esperanza media de vida (venciendo las principales causas de muerte) podría prolongar el tiempo durante el cual las enfermedades degenerativas se pueden manifestar. De esta forma lo único que estaríamos consiguiendo es pasar más tiempo incapacitados cuando somos viejos.

Por ello el objetivo perseguido debe ser, además de una esperanza de vida mayor, que la adopción de estilos de vida mejores y los avances en la tecnología médica nos permitan comprimir la mortalidad y la invalidez a un muy corto período de tiempo, cercano al límite biológico de la vida humana. Para esto, primero hemos de dilucidar cuáles son las causas del envejecimiento.

Causas del envejecimiento. Hipótesis

¿Por qué envejecemos y, en definitiva, por qué se deteriora nuestro cuerpo y muere de manera inevitable?

Actualmente, las hipótesis sobre las causas del envejecimiento abundan: La senescencia se debería al estricto cumplimiento de un programa genético que nos conduce a la muerte; o bien a las alteraciones fortuitas del ADN o de algunas enzimas indispensables para el funcionamiento del organismo; obedecería a cambios en los niveles hormonales, a un declive del sistema inmunitario, a la actividad inexorable de moléculas extremadamente reactivas y potencialmente destructivas (como son los radicales libres de oxígeno, ...etc).

Lo único que admiten todos los autores es que el envejecimiento lo motiva más de una causa. Y cada vez son más las pruebas de que intervienen múltiples procesos paralelos (muchos de ellos controlados genéticamente), que se combinan entre sí para provocar la decrepitud definitiva.

Veamos ahora con más detalle cada una de estas hipótesis:

1) La senescencia estaría programada en los genes.

Esto podría deberse a varias causas:

a) El envejecimiento tendría como objetivo destruir el organismo, con el fin de evitar el agotamiento de los recursos disponibles.

Pero este modelo pierde adeptos, en parte porque la mayoría de los animales no sobreviven en su estado salvaje el tiempo suficiente para entrar en la senescencia. Y hasta tiempos no muy lejanos, el hombre moría también muy joven.

b) Los genes del envejecimiento (gerontogenes) se habrían instalado en los cromosomas humanos porque la selección no había podido evitar su difusión. Los alelos perjudiciales persistirían en una especie si sus efectos nocivos no se evidenciaban hasta avanzada ya la edad sexual.

Siguiendo esta línea, George C. Willians propuso en los años 50 que los alelos que devienen destructivos en etapas tardías de la vida (ejerciendo efectos fisiológicos deletéreos) podrían adoptarse fácilmente si comportaban alguna mejora adaptativa en edad temprana. Esta dualidad de efecto se conoce como pleiotropía antagónica. Para esto se

basó en el hecho de que ciertos genes en el organismo son pleiotrópicos, es decir, se encuentran implicados en múltiples procesos biológicos.

Abundando en esta idea, Caleb E. Finch ha comprobado que hormonas normales y otras moléculas reguladoras provocaban trastornos en los propios tejidos donde desarrollaban su acción fisiológica específica. Tales propiedades pleiotrópicas, supone Finch, constituyen una muestra de que el envejecimiento resulta de la actividad de los sistemas nervioso y endocrino y de su mutua interacción.

II) *La hipótesis del soma desechable*¹

El autor sugiere que la mayoría de los animales no han adquirido, a través de la evolución, sistemas de mantenimiento que aseguren su inmortalidad, porque se hubiera derrochado una energía que se invertiría mejor en la reproducción (al existir la probabilidad del riesgo de muerte violenta). Sólo se invertiría en sistemas de protección del soma lo necesario para asegurar el vigor juvenil cuando llegue el período reproductivo (así el hombre se aseguraría una vida de unos 40 años). De esta forma el resto del suministro energético de un organismo puede destinarse a la promoción de una fertilidad óptima.

Según esto, una fracción de las células germinales debería conservar la capacidad de autorrepararse perfectamente, mientras que las células somáticas sólo incluirían cierta capacidad de recuperación. La acumulación de defectos no reparados en células y tejidos desembocaría en la senescencia y al fin en la muerte.

La hipótesis del soma desechable explica la idea que atribuye el envejecimiento a la destrucción causada por moléculas producidas (radicales libres², etc.) y utilizadas (la glucosa³, etc.) en el curso normal de la vida. Estos y otros procesos de desgaste podrían contribuir al envejecimiento si superan la capacidad de nuestros sistemas de prevención y de reparación para combatirlos. Pero esta hipótesis evolutiva no quedará totalmente probada hasta que no se produzca la identificación de los genes que controlan las moléculas que frenan o promueven la senescencia.

III) *Hipótesis desdiferenciadora del envejecimiento.*⁴

A lo largo del tiempo una acumulación gradual de daños moleculares aleatorios podría perturbar la regulación normal de los genes, con la posibilidad consiguiente de poner en marcha una cascada de consecuencias nocivas. Cuando el daño se produce en células somáticas, podría resultar en enfermedad o en senescencia. Los efectos del daño en el caso de células germinales van desde la muerte celular a cambios genéticos que pueden transmitirse a la próxima generación.

Las propensiones hacia la enfermedad y la aptitud para el mantenimiento y la reparación somáticos son probablemente rasgos heredables.

Para dilucidar qué es lo que realmente ocurre, tenemos que basarnos en los estudios moleculares realizados al respecto.

¹ Propuesta en 1977 por T.B.L. Kirwood.

² Según propuso Denham Harman a mediados de los 50.

³ Propuesto por Anthony Cerami.

⁴ De Richard G. Cutler.

Estudios experimentales

Estudios con drosophila melanogaster

Michael Rose y su equipo, después de cruzamientos sucesivos de hembras y machos longevos, han conseguido poblaciones de *Drosophila melanogaster* que viven el doble de lo normal. Se trata de moscas superiores, más robustas que cualquier otra de su misma edad y mejor equipadas para resistir el estrés. Ya viejas, muchas de ellas siguen siendo más fuertes que las jóvenes normales. El grupo ha comenzado a estudiar los alelos, o variantes de genes que puedan explicar las diferencias existentes, y ya han identificado uno. Comparando las proteínas sintetizadas por los insectos normales y los experimentales, vieron que muchos de los longevos producen una versión extraordinariamente activa de la enzima antioxidativa superóxido dismutasa. Estas enzimas del citoplasma de las células (presentes en otros organismos también; entre ellos el hombre), defienden contra el daño oxidativo, al neutralizar el superóxido (un radical libre muy dañino). De esto se deduce que las moscas normales envejecen antes porque sus defensas frente a los radicales libres no son tan eficaces.

La superóxido dismutasa es uno de los muchos factores que influyen en la celeridad de su envejecimiento. También se ha comprobado que las moscas longevas son más resistentes a la privación del alimento porque almacenan más grasa.

Estudios con caenorhabditis elegans

El grupo de Thomas E. Johnson ha conseguido prolongar la vida de la especie provocando mutaciones genéticas al azar. Actualmente está centrado en la identificación de los genes que se expresan de forma diferente en los grupos normales y en los longevos.

En 1988 anunció que la mutación del gen *age-1* aumentaba el período de vida media del nematodo en un 70%. Los mutantes producen niveles elevados de enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa citoplásmica y catalasa) y son más resistentes al paraquat, herbicida que induce la generación del radical superóxido. Como la mutación del gen *age-1* parece inactivar el gen, dejando de producirse la proteína, sería la eliminación de dicha proteína lo que provoca el incremento de la producción de antioxidantes. Es posible entonces que sean las proteínas normales las que inhiban la producción de esas sustancias. Johnson considera que la inhibición es un efecto no deseado de alguna función pleiotrópica todavía por descubrir.

Estudios con saccharomyces cerevisiae

Michael Jazwinski investiga la senescencia en la levadura de la cerveza. Ha identificado varios genes que prolongan su vida: así *LAG1*, que es más activo en las células jóvenes que en las viejas. Al inducir una actividad *LAG1* extra, después del declive normal de su expresión, se le alarga la vida hasta un tercio. Y lo que es más importante, las células que llevan el gen extra-activo no se tornan inmortales (como ocurre con las células cancerosas de organismos pluricelulares); sino que se mantienen jóvenes durante un período más prolongado. Aunque Jazwinski desconoce cuál puede ser la función de la

correspondiente proteína, ha descubierto un gen similar que se expresa en células humanas.

Aunque la función de LAG1 sigue siendo un misterio, los experimentos en los otros dos organismos parecen apoyar la hipótesis de los radicales libres de Harman. Si el daño causado por radicales libres y no reparados fuese una causa del envejecimiento, los animales con una tasa metabólica alta (que queman oxígeno con una relativa rapidez) tendrían que vivir menos que los que consumen oxígeno con más lentitud; ya que los primeros producirían radicales libres con más rapidez. En efecto, el metabolismo basal, o de reposo, de una especie es inversamente proporcional a la duración de su vida (por ejemplo, el ratón tiene un metabolismo mucho más elevado que el hombre y vive unos tres años).

Cutler ha encontrado nuevas razones que apoyan esta idea: las especies longevas (entre ellas el hombre) producen en general más superóxido dismutasa y son más resistentes a la oxidación. El hombre envejecería porque esa protección especial frente a la oxidación sería insuficiente para protegerle indefinidamente.

También se piensa que las moléculas oxigenadas participan en el desarrollo de muchas afecciones de aparición frecuente en el envejecimiento, incluidos el cáncer, la artritis y la arterosclerosis. Son varias las enfermedades en las que están implicados los lípidos oxidados, que se sabe que se acumulan en células viejas.

Algunos de los datos más convincentes proceden, sin embargo, de estudios acerca del ADN y proteínas:

Aunque la mayoría de los genes nucleares estudiados siguen produciendo secuencias aminoacídicas correctas con el paso del tiempo, se ha visto que el ADN mitocondrial sufre una degradación irreversible, con lo que la capacidad de los orgánulos para generar energía declina con la edad. Se sospecha que este daño superior se debe a que las mitocondrias son la fuente principal de radicales libres en el organismo y a que el ADN mitocondrial es más vulnerable a la oxidación (porque carece de histonas y apenas está defendido por enzimas, que escinden y reemplazan los trozos oxidados en el ADN nuclear).

Afectado un número suficiente de orgánulos, las células quedarían ayunas de energía; y cuando se viese afectado un número notable de células de un órgano, su función comenzaría a declinar. Esto parece, según Douglas C. Wallace, coherente con el hecho de que algunas enfermedades crónicas que se suelen presentar en la vejez se hallen relacionadas con el fallo mitocondrial, incluidas las diabetes de instauración tardía y las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer.

También se ha observado que la cantidad de proteínas oxidadas en diversos tipos celulares del organismo humano aumentaban exponencialmente con la edad. Hasta la mitad de las proteínas, incluidas muchas enzimas, de una persona de edad avanzada podrían quedar inactivas por culpa de las alteraciones oxidativas. Tal grado de oxidación conduciría casi con certeza a la senescencia.

Los datos acerca de los radicales libres apoyan la posibilidad de que el envejecimiento sea consecuencia de nuestra incapacidad para enfrentarnos con el desgaste, y no porque *nuestros cromosomas contengan un programa diseñado para destruirnos. Pero la idea de una muerte específicamente programada no se ha descartado por completo, debido sobre todo a los estudios realizados con células cultivadas in vitro.*

Estudios in vitro

En 1961 Leonard Hayflick y Paul S. Moorhead dieron a conocer que los fibroblastos humanos normales cultivados en una placa de petri llevaban escrita la limitación del número de veces que podían dividirse. El estudio de la razón por la que se detiene la proliferación celular puede orientarnos sobre la degradación general del individuo, ya que *in vivo* la capacidad de las células para duplicarse también desciende progresivamente con la edad.

Se dispone de datos que indican que en los cromosomas 1 y 4 existen genes que participan en la pérdida de la capacidad replicativa. Judith Campisi ha descubierto que cuando se silencia definitivamente el gen *c-fos*, los fibroblastos dejan de dividirse.

Carol W. Greider y B. Harley, con sus respectivos colaboradores, han visto que la longitud de los telómeros desciende progresivamente en las células somáticas que se dividen en el organismo, y lo mismo sucede durante el envejecimiento de los fibroblastos en cultivo. Siempre que se produce una nueva copia de ADN se elimina un pequeño fragmento de cada telómero. Estos hallazgos dan a entender que el telómero podría ser el reloj que determina la pérdida de la capacidad proliferativa de las células. Así pues, podría suceder que el organismo entrara en decadencia cuando los órganos pierden su capacidad reparadora de células dañadas.

Estudios en humanos

Observando a personas mayores de 95 años, se ha visto que una gran parte de éstos gozan de mejor salud que muchos octogenarios. Se piensa que podría deberse a que llevan variantes de los genes que reparan los daños que acumulamos a lo largo del tiempo, oponiendo una mayor resistencia a la aparición de las enfermedades que discapacitan y matan a la mayoría antes de los 90 años. A pesar de todo, estas personas achacan su longevidad a llevar una vida sana.

Conclusión

A pesar del extraordinario progreso conseguido en la investigación de las células en cultivo, los radicales libres, los genes determinantes de la longevidad y otras vías promotoras, el proceso de envejecimiento en el hombre continúa siendo algo desconocido. A lo que hay que añadir la confusión provocada por el hecho de que los cambios no ocurran de manera uniforme, ya sea en los individuos o en las células.

Por el momento lo que sí podemos hacer entre todos es contribuir a una sociedad más saludable: favoreciendo por nuestra parte modos de vida que ayuden a la longevidad (ambientes menos estresantes, comida sana, deporte, ausencia de vicios...etc) ; por parte de las empresas, una política en la que la salud sea lo primero (eludiendo envases, aditivos... que provoquen enfermedades); y por parte de la agricultura y ganadería, un sistema controlado donde no tengan cabida fertilizantes, pesticidas, hormonas de crecimiento y engorde...etc que pueden acelerar la aparición de enfermedades asociadas al envejecimiento.

Bibliografía

- Thomas T. Perls: «Ancianos entre los ancianos», *Investigación y Ciencia*. N° 222. Marzo (1995), 74-79.
- Michael R. Rose: «¿Por qué envejecemos?», *Investigación y Ciencia*. N° 197. Febrero (1993), 74- 82.
- S. Jay Olshansky, Bruce A. Carnes y Christine K. Cassel: «Envejecimiento de la especie humana», *Investigación y Ciencia*. N° 201. Junio (1993), 8-15.