



INVESTIGA I+D+i 2017/2018

GUÍA ESPECÍFICA DE TRABAJO SOBRE “¿LONGEVIDAD ETERNA?” Orientación biológica

Texto de D. Jesús Ávila

Octubre de 2017

Nota de la organización

Como podrá el participante notar, el tema de longevidad eterna tiene aspectos muy diferentes que pueden resultar de interés. Por este motivo se ha decidido publicar dos documentos introductorios, uno relativo a los aspectos biológicos y otro a los aspectos demográficos. Agradecemos a los dos expertos que colaboran en este tema, los Doctores Jesús Ávila del Instituto de Biología Molecular y Vicente Rodríguez del Centro de Ciencias Humanas y Sociales sus aportaciones a un tema tan complejo.

Introducción

A lo largo de la vida los seres vivos nacen, se desarrollan, se reproducen y mueren. Cada ser vivo tiene un ciclo de vida determinado, hay seres que viven días y otros, como muchas plantas (árboles), su ciclo de vida es muy largo. En el caso del ser humano, hasta al menos mediado el siglo XIX, la vida media podría estar entre los 30 y los 40 años, aunque había personas, en aquella época (y otras anteriores), más longevas, el promedio de edad era el indicado. Con la mejora de las prácticas médicas

como cirugía, higiene, vacunación, antibióticos, etc... la vida media se ha ido alargando y ahora se dice que el ser humano nace, se desarrolla, se reproduce, envejece y muere. En un reciente trabajo (Cell 2016 167, 915-932) se muestra un dibujo (Figura 1) indicando las diferentes etapas en la vida de un ser humano. Este trabajo tratará sobre Envejecimiento y Longevidad, y una posible diferencia entre ambos términos se puede encontrar en el hecho de que a una misma edad, en el envejecimiento existen más problemas de funcionamiento, mientras que la longevidad puede entenderse como la existencia de una mejor calidad de vida. El trabajo pretende analizar el envejecimiento desde dos puntos de vista, el social y el biológico.

Esta parte del resumen va a enfocar, fundamentalmente, los aspectos biológicos del envejecimiento.

Etapas de la vida

Todo empieza con una sola célula, el cigoto, que contiene los genes maternos y paternos que han sido heredados por el que será el nuevo ser humano. Los genes de este ser humano van a tener una gran importancia en las diferentes etapas de la persona, incluyendo la fase de envejecimiento .

Recambio celular y envejecimiento

El cigoto es una célula que se divide para formar dos células, que se vuelven a dividir formando cuatro células y así, sucesivamente, hasta formar un individuo con 10^3 o hasta con 10^4 células (depende de lo grande que sea). Para dar lugar al individuo adulto, las células se han dividido (proliferado) y se han diferenciado en diferentes tipos celulares para formar diferentes tejidos y órganos.

Al igual que los seres vivos tiene una vida media, las diferentes células tienen también una vida media, que puede ser diferente de tipo a tipo celular. Algunas las recambiamos cada cierto tiempo, fundamentalmente en lo que conocemos como periferia de nuestro cuerpo, es decir todo aquello que no es sistema nervioso central.

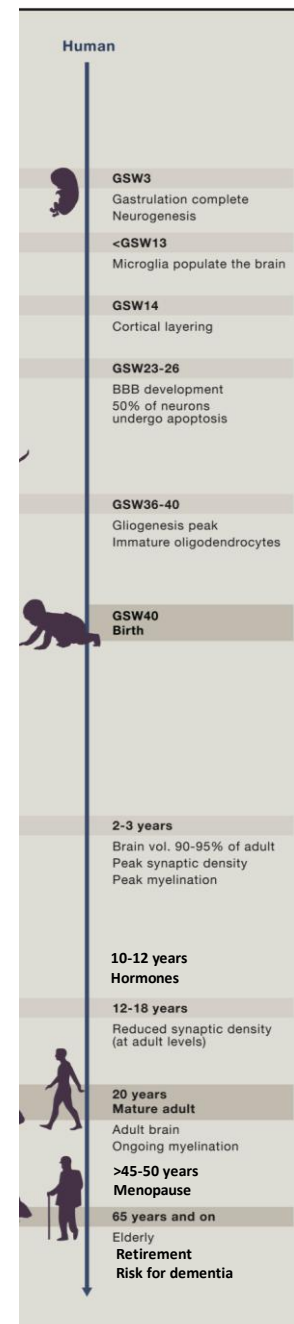
Así, a lo largo de la vida, las células que componen la piel, el intestino, los huesos, ... van recambiándose, mientras que la mayoría de las células del sistema nervioso central pueden tener la misma vida que la del individuo que las contiene, sin recambiarse.

El recambio en las células periféricas se produce al reemplazarse una célula no funcional, que desaparece, por diferentes tipos de muerte celular por otras células, denominadas células madre que tras diferenciarse con la forma de la célula desaparecidas, van a ejecutar su función. El problema es que cada tejido u órgano posee un número limitado de células madre y cuando el nicho de estas células se agota, solo se mantienen las células preexistentes que envejecen, al alargarse su vida media y se van deteriorándose en su morfología y en su función. Este deterioro puede ser más o menos rápido, correspondiendo a un envejecimiento más o menos rápido.

Genes y envejecimiento

Cambios o mutaciones en algunos genes pueden dar lugar a un envejecimiento prematuro. Mutaciones en el gen LMNA que codifica a las proteínas conocidas como laminas A y C (presentes en el núcleo celular) pueden dar lugar al tipo de enfermedad conocida como progeria. La progeria da lugar a un envejecimiento rápido.

Además, acumulación de mutaciones en el genoma, que pueden tener lugar durante la vida (somáticas) pueden favorecer la presencia de un envejecimiento prematuro. Los denominados síndromes de Werner y Bloom son ejemplos de cómo la acumulación de daño en el genoma pueden dar lugar al envejecimiento. Adicionalmente, modificación



(metilación) de los componentes del genoma puede regular el tiempo de aparición del envejecimiento.

Marcadores del envejecimiento celular

Como previamente se ha indicado la falta de recambio celular pueden dar lugar a cambios en la célula que se relacionan con su envejecimiento. En estos cambios están la erosión de los telómeros de los cromosomas, mientras una reducción del tamaño de los nucléolos (estructuras presentes en el núcleo celular) pueden favorecer un alargamiento de la vida celular.

Otro marcador relacionado con el envejecimiento celular es la pérdida de funcionalidad del orgánulo conocido como mitocondria, implicado en facilitar la energía que se requiere para varios procesos metabólicos. Adicionalmente, el recambio de las proteínas presentes en las células se hace mas lento con el envejecimiento celular, por lo que la vida media de las proteínas se hace también más larga y este envejecimiento de las proteínas facilita su modificación y pérdida de función. Entre estas funciones que se alteran están las relacionadas con la comunicación intercelular.

Se puede retrasar o revertir el envejecimiento

El modo de vida de un ser humano, a lo largo de las diferentes etapas de su existencia, está muy relacionado con su modo de envejecimiento, como posiblemente se explicará el envejecimiento humano, desde un punto de vista social. Por otra parte, actualmente se están estudiando posibles métodos para rejuvenecer células envejecidas o, cuando esto no sea posible, suplir con prótesis, los órganos envejecidos y dañados. Respecto al rejuvenecimiento celular, el procedimiento que se está experimentando se basa en la descripción realizada por el Premio Nobel japonés, Yamanaka, indicando que el proceso por el cual el cigoto (ver inicio de este artículo) puede diferenciarse en células específicas, puede ser reversible y que el proceso de diferenciación celular, que acaba en el envejecimiento, puede revertirse en un primer

paso, pudiendo una célula diferenciada envejecida pasar a ser una célula diferenciada rejuvenecida.

Posibles mecanismos diferentes para el envejecimiento de los tejidos periféricos y para el sistema nervioso central

Cabe también indicar, para futuros comentarios, que factores que pueden ser negativos y que pueden favorecer el envejecimiento y falta de funcionalidad en lo que hemos denominado periferia como los niveles de colesterol o la señalización por la insulina, se requieren para el adecuado funcionamiento de las neuronas, dentro del sistema nervioso central.

Finalmente, se ha sugerido, a nivel de rejuvenecimiento del organismo el realizar cambios de algún componente sanguíneo.

Cómo alargar la vida de un ser vivo

Como aspecto complementario a lo indicado anteriormente, queríamos referirnos al uso de modelos invertebrados, como el gusano (*C.elegans*), para estudiar los factores que pueden estar implicados (y con los que podemos experimentar) en el envejecimiento y longitud del tiempo de vida y que fundamentalmente se relaciona con lo que se conoce como restricción calórica.

Por último, acabaremos comentando que el envejecimiento es un factor de riesgo para procesos neurodegenerativos, cáncer o problemas cardiovasculares.

Cuestiones de debate

- Se puede retardar y/o revertir el envejecimiento
- ¿Cómo mantener la calidad de vida en la longevidad?
- ¿Cómo afecta el estrés al envejecimiento?

- ¿Existe relación entre la restricción calórica (comer menos) y ser más longevo?
- ¿Cómo se diferencia el envejecimiento del cerebro y el de otras partes del organismo?

Fuentes de información

- Progeria-Enciclopedia MedlinePlus
(<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001657.htm>)
- López-Otín C et al. (2013) Cell 153, 1194-1217
- Ocampo A et al. (2016) Trends Mol Med 22, 725-738
- New Scientist Enero 2003:
<http://www.newscientist.com/article.ns2id=dn3303>
- Organización Mundial de la Salud. Envejecimiento:
<http://www.who.int/topics/ageing/es>
- Wyss-Coray T (2016) Nature 539, 180-186