¿Es absolutamente inevitable envejecer?

Posted on 1 de octubre de 1998 by Laureano Castro Nogueira - Miguel Angel Toro Ibanez

La muerte, una de las escasas certidumbres del ser humano, si no la única, ocupa un lugar preferente en muchas teorías filosóficas y religiosas y es objeto de un amplio debate en la investigación biológica moderna. Uno puede morir por accidente o por muerte violenta pero, si este no es el caso, es inevitable que uno se muera «de viejo». El envejecimiento o senescencia, en las especies animales, incluida la humana, se percibe en general como algo negativo, ya que se refiere a la disminución paulatina del control sobre nuestro propio organismo, a la pérdida de fertilidad y a un deterioro de casi todos los aspectos de nuestra *performance* biológica y de nuestra apariencia física. La vejez posee, además, importantes connotaciones emocionales y médicas y plantea un buen número de interrogantes científicos, la mayoría de ellos todavía no resueltos. En los últimos años, la estructura demográfica de los países desarrollados ha cambiado hacia una distribución en la que más del 20% de la población es mayor de 65 años. Las implicaciones sociales, económicas y políticas de este cambio se han reflejado en una creciente financiación de la investigación científica sobre estos temas y también en el aumento de un mercado poco escrupuloso que explota el miedo a la vejez ofreciendo toda clase de promesas más o menos milagrosas para retrasarla. El mercado editorial no es una excepción y continuamente aparecen libros sobre estos temas, una buena parte de los cuales carece de la más mínima fundamentación científica.

No sucede esto, desde luego, con ninguno de los cinco libros que se incluyen como referencias. Los dos primeros –el de S. N. Austad y el de J. J. Medina– están dirigidos a un público amplio, mientras que los otros tres, escritos por varios autores, se dirigen a especialistas y pueden considerarse como textos de consulta. El libro de Austad, conocido investigador en este campo, constituye una excelente obra de divulgación científica. Además de proporcionar una información valiosa, resulta ameno y, en muchas ocasiones, divertido, gracias a las anécdotas divertidas o curiosas que cuenta de los protagonistas. Para aquellos lectores que no puedan enfrentarse a su lectura por razones de idioma, el libro de J. J. Medina es una buena alternativa para informarse sobre esta materia. Es también un texto riguroso y de fácil lectura, aunque quizás excesivamente enfocado hacia aspectos médicos y fisiológicos.

El volumen de Investigación y Ciencia –edición española de la conocida Scientific American– lo configuran, como era previsible, una selección de artículos bastante técnicos a cargo de especialistas de primera fila. Los temas tratados están relacionados con la biología molecular y esa especialización es quizá su único inconveniente, ya que deja a un lado otros asuntos de

interés. En una línea similar, se mueve el más reciente de todos ellos, titulado *El problema del envejecimiento*. El libro, escrito por un grupo de investigadores españoles relacionados de una u otra forma con este campo, incluye un estudio sobre la incidencia de algunas enfermedades en la vejez y un análisis histórico sobre la gerontología. Aunque en parte se solapa con el anterior, los dos se complementan mutuamente. El último de los libros mencionados, *Between Zeus and the Salmon*, cuyo título contrapone la inmortalidad de los dioses (Zeus) a la vida de un animal que sufre una rápida senescencia (el salmón), recoge las ponencias de una reunión de biólogos y demógrafos celebrada en Washington en 1996, en las cuales se pasa revista también a un amplio abanico de temas, pero con un enfoque más evolutivo y poblacional. A continuación, haremos referencia a un conjunto de cuestiones, presentes de una u otra forma en estos libros, que constituyen el núcleo principal de las polémicas más recientes en torno a la biología del envejecimiento.

¿ES POSIBLE LA INMORTALIDAD?

La cuestión de por qué envejecemos no es en absoluto trivial. El envejecimiento del cuerpo no es similar al envejecimiento de un coche o de un lavavajillas, ya que, a diferencia de estos últimos, los organismos son sistemas abiertos en los que los materiales están continuamente renovándose. Antes de que finalice la digestión de una buena comida, parte de los componentes de los alimentos se han incorporado ya a nuestra sangre y a nuestras células. Una persona vieja lo es, fundamentalmente, porque es menos eficiente en este proceso de renovación. Sin embargo, no existe *a priori* una objeción biológica a la inmortalidad. No es impensable un organismo que fuese capaz de mantener esa renovación de forma permanente de manera que, hasta que una causa accidental terminase con su vida, viviese sin envejecer. La idea de la eterna juventud se ha convertido en un mito, pero es un mito que necesita discutirse científicamente y que no puede zanjarse sin más por el hecho de serlo.

En realidad, aunque el envejecimiento es una propiedad de la mayor parte de las especies animales, es bien conocido que muchas plantas y microorganismos pueden considerarse virtualmente inmortales. Cada vez que una bacteria se divide comienza una nueva generación y así sucesivamente. Las plantas que se reproducen de forma clonal están formadas por numerosos ejemplares interconectados. Algunos pueden morir y ser reemplazados, pero el clon como tal es auténticamente inmortal. Se conocen algunos clones de plantas que han sobrevivido más de 15.000 años.

En los organismos de reproducción sexual, incluida nuestra especie, las células reproductoras –óvulos y espermatozoides– son de alguna manera inmortales, ya que los gametos de nuestros padres, tras un sinnúmero de divisiones, acaban dando lugar a nuestros gametos que a su vez darán lugar a los gametos de nuestros hijos y así sucesivamente. De hecho,

hasta los años sesenta se aceptaban las ideas de A. Carrel sobre la inmortalidad celular. Carrel consideraba que aunque los animales mueren inevitablemente, las células que los componen pueden sobrevivir indefinidamente mantenidas en un cultivo celular e, incluso, afirmaba haber mantenido un cultivo de células del corazón de un pollo durante décadas. Hoy sabemos que esto no es cierto: una célula normal mantenida en cultivo se divide un número definido de veces (el denominado límite de Hayflick) y después muere.

Más recientemente, y esto constituye uno de los descubrimientos más excitantes en el campo de la biología celular, se ha demostrado que este proceso de envejecimiento celular está relacionado con los telómeros. Reciben este nombre los extremos de los cromosomas, constituidos por secuencias de ADN sin información genética que se repiten miles de veces. Cada vez que una célula se divide, los cromosomas no pueden replicarse completamente hasta sus extremos, con lo que se van haciendo cada vez más cortos y, al llegar a un tamaño crítico, desencadenan el fin de la división celular.

Sin embargo, como ya hemos mencionado, las células reproductivas necesitan ser inmortales y, para ello, han de activar un gen, que en las demás células está bloqueado, mediante el cual fabrican una enzima, la telomerasa, cuya función es recuperar el tamaño de los cromosomas en cada generación, y así consiguen una capacidad de proliferación sin límite. El interés médico que han despertado estas investigaciones es enorme, ya que si, de manera imprevista, se activa la telomerasa en una célula normal, ésta termina por transformarse en una célula cancerosa.

EL ENVEJECIMIENTO Y LA TEORÍA EVOLUTIVA

El envejecimiento plantea una paradoja a la teoría de la evolución por selección natural. Si el envejecimiento reduce la contribución genética de los individuos a las futuras generaciones, la selección natural debería actuar en su contra. La primera explicación de tipo darwinista la dio A. R. Wallace, contemporáneo de Darwin y co-descubridor de la teoría de la evolución por selección natural. Razonó que el envejecimiento podría ser un carácter beneficioso para el grupo porque permite eliminar a los individuos de más edad y, de este modo, evita la competencia con los más jóvenes por unos recursos limitados.

El biólogo alemán del siglo XIX A. Weismann introdujo la distinción entre «soma» y «línea germinal» que permitió formular nuevas explicaciones. Este autor propuso que el óvulo fecundado es el punto de partida de dos procesos independientes. El primero conduce, mediante división y diferenciación celular sujeta a la acción de influencias ambientales, a la formación del «cuerpo individual» o «soma» que es de naturaleza mortal. El segundo permite, también mediante división celular, la formación de la línea germinal, que dará lugar

a los gametos que, a su vez, formarán la siguiente generación. Esta línea germinal es potencialmente inmortal y está libre de influencias ambientales. Con esta distinción crucial Weismann no sólo dinamita la posibilidad de la herencia lamarckiana de los caracteres adquiridos, sino que establece la posibilidad de que el envejecimiento «somático» sea una consecuencia indirecta de la acción de la selección natural en favor de determinadas características de la «línea germinal».

Esta idea ha sido el embrión de una de las dos teorías hoy dominantes en la explicación evolutiva del envejecimiento, la teoría del «antagonismo pleiotrópico», que fue expuesta en 1957 de modo formal por el biólogo evolucionista G. Williams. Según esta teoría, la senescencia surge como consecuencia de los efectos desfavorables a edades tardías de genes que son favorables a edades tempranas. Si un gen tiene efectos beneficiosos en los individuos jóvenes, cuando la acción de la selección natural es más eficaz, se verá favorecido por ésta aunque tenga efectos negativos a una edad más tardía, cuando la acción de la selección natural es más débil. Imaginemos un gen que aumente el impulso o la atracción sexual en la edad reproductiva a costa de disminuir, por ejemplo, la eficacia del sistema inmune o de los sistemas de reparación, pero de tal manera que este último efecto sólo se manifieste años más tarde. La selección natural aumentaría, de forma inevitable, la frecuencia de dicho gen, ya que favorece al individuo cuando su valor reproductivo es alto aunque le perjudique en una etapa posterior de su vida, cuando su valor reproductivo es menor.

Los modelos matemáticos desarrollados a partir de esta idea indican, de modo inequívoco, que si existieran tales genes, el proceso de senescencia sería inevitable. La evidencia experimental es, como siempre, más controvertida, aunque se ha podido comprobar que en algunos organismos, como la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*, la selección para un aumento de la longevidad tiene como consecuencia una disminución de la fecundidad a edad temprana. Por otra parte, se conocen varios fenómenos que sugieren la existencia de un coste asociado con la reproducción. Así, se sabe que la testosterona, hormona sexual masculina, deprime el sistema inmune, acelera el deterioro arterial y favorece el cáncer de próstata. Los veterinarios no ignoran que la castración de los animales de compañía es una forma de aumentar sus expectativas de vida, ya que disminuye la incidencia de cáncer de mama en las perras y aumenta la resistencia a las enfermedades infecciosas en conejillos de indias. Aunque no creemos que llegue a ser muy popular como método de retrasar la vejez, la castración tiene un efecto favorable sobre la longevidad también en nuestra especie. Por ejemplo, en EEUU era frecuente, hace unos años, la castración de enfermos mentales jóvenes, lo cual incrementaba su vida media en catorce años con respecto a los enfermos no castrados.

La segunda teoría, denominada teoría del «cubo de basura mutacional», argumenta que la selección natural actúa eliminando los genes que disminuyen la capacidad reproductiva, pero este poder se hace cada vez más débil para aquellos genes perjudiciales que se expresan en época tardía. El argumento fue inicialmente señalado por el J. B. S. Haldane en su análisis de la «enfermedad de Huntington». Esta enfermedad, caracterizada por una degeneración nerviosa irreversible, aparece cuando el individuo es adulto –hacia los 40 años– de forma que para entonces éste ha tenido ya la oportunidad de reproducirse y de transmitir la enfermedad que, en término medio, se manifestará en la mitad de sus hijos. Haldane señaló que el mal de Huntington es relativamente frecuente porque, al manifestarse pasado el período reproductivo, la capacidad de la selección natural para eliminarla queda grandemente reducida.

Este argumento ha sido desarrollado posteriormente por P. Medawar, Premio Nobel por sus trabajos sobre la respuesta inmune, y por W. Hamilton, uno de los biólogos teóricos más importantes del siglo. Imaginemos un organismo en el que la senescencia no ocurra. Aunque no haya envejecimiento, la probabilidad *a priori* de que un individuo muera por cualquier causa, infección, predación o accidentes, es mayor cuanto mayor sea el número de años considerado. Parece pues, inevitable, que los genes que expresen sus efectos más tardíamente estarán sometidos a una acción mucho más débil de la selección natural y que, por tanto, alcanzarán una frecuencia más alta. Esto dará origen a una cierta, aunque sea mínima, senescencia. Pero una vez que el proceso de senescencia ha comenzado, la fuerza de la selección natural se verá todavía más debilitada a edad tardía, ya que el valor reproductivo del individuo disminuirá con la edad y, de esta manera, se acumularán más genes deletéreos con efectos tardíos y esto continuará sucesivamente.

¿CÓMO RETRASAR LA VEJEZ Y PROLONGAR LA VIDA? LAS CAUSAS PRÓXIMAS DEL ENVEJECIMIENTO

El enfoque evolutivo del envejecimiento sugiere que no existe una única causa, sea celular o molecular, responsable del envejecimiento. Existen procesos importantes –descritos de forma detallada en el libro de Medina– que contribuyen al envejecimiento como, por ejemplo, la destrucción de moléculas debido a la acción de los radicales libres liberados durante el proceso de la respiración o la alteración de ciertas proteínas tras su unión con moléculas de glucosa. Asimismo se han localizado genes, denominados gerontogenes, que afectan a la duración de la vida en organismos tales como levaduras, gusanos y moscas. Se sabe que es posible, mediante selección artificial, crear estirpes de moscas que viven el doble que las moscas normales –nosotros lo hemos conseguido también en nuestro laboratorio con otro insecto: el gorgojo de la harina–.

A pesar de estos avances, todavía estamos lejos de comprender cuáles son los principales factores de los que depende el envejecimiento y cómo podrían atenuarse sus efectos. Parece lógico, sin embargo, que cualquier libro sobre este tema que pretenda tener un mínimo de audiencia no puede escapar a la tentación de incluir una capítulo sobre las posibilidades de prolongar la vida. En este sentido, los libros de Austad y Medina no son una excepción, aunque los autores han preferido, en su deseo de mantener un cierto rigor científico, sugerir algunos consejos razonables antes que proponer un catálogo de remedios milagrosos.

El ejercicio físico es unos de estos consejos, aunque el estudio de sus efectos dista de ser claro. Se ha comprobado que en las ratas los efectos del ejercicio físico dependen de varios factores: si el ejercicio es voluntario o forzado, la edad del animal y su experiencia previa. El ejercicio obligatorio parece ser beneficioso en los individuos jóvenes pero perjudicial en los adultos, mientras que el voluntario parece mejorar la salud de todos los individuos. En los seres humanos, el ejercicio físico, practicado *«in a proponer way»*, tal como sugiere la ambigua expresión inglesa, parece prolongar ligeramente la vida y, sobre todo, aumentar la calidad de la misma en la vejez.

Más claros son los efectos de la dieta en las ratas de laboratorio. La restricción de la cantidad de alimentos –en torno a un 30 ó 40% de lo que comerían si lo hicieran sin ninguna limitación– es un método que disminuye el envejecimiento y prolonga la vida de estos roedores. Parece que el factor crucial es la disminución en el número de calorías más que la composición de la dieta, aunque se ignora cuál es el mecanismo responsable. La restricción en los alimentos afecta también a otro gran número de procesos fisiológicos y puede acarrear, por ejemplo, una disminución del crecimiento, un retraso en la pubertad, la disminución de la temperatura corporal y cambios en procesos hormonales. Dado que no todos estos cambios pueden ser considerados favorables y que la restricción en la dieta tiene el peligro de desembocar en malnutrición, de resultados auténticamente catastróficos, lo único aconsejable en nuestra especie puede ser alertar contra los riesgos de la obesidad.

La última moda parece ser el consumo de agentes antioxidantes: vitaminas A, C y E, melatonina, DHEA (dehidroepiandrosterona) o deprenil. La razón de este consumo radica en que los agentes antioxidantes parecen tener un efecto positivo al anular la acción de los radicales de oxígeno libres. De nuevo es necesario tener en cuenta que la información disponible no es suficientemente clara y, por ello, el mensaje no puede ser muy excitante. Se sabe que frutas y verduras contienen abundantes agentes antioxidantes y reducen el riesgo de algunas enfermedades. Sin embargo, la utilización de estos agentes en grandes dosis ha dado un resultado más bien negativo.

En resumen, y aunque quizá no todos los investigadores compartan esta tesis, la vida no

parece tener un límite predeterminado y su duración puede modificarse tanto por medios genéticos como ambientales. Un debate diferente es determinar si un aumento sustancial de la duración de la vida humana es, en realidad, ética y socialmente deseable.

Autor: VV. AA.

Autor-2: VV. AA.

Autor-3: VV. AA.

Autor-4: JOHN J. MEDINA

Autor-5: STEVEN N. AUSTAD

Edicion: Akal ediciones, Madrid, 1998

Edicion-2: Investigación y ciencia Temas 11, Prensa Científica, Barcelona, 1998

Edicion-3: National Research Council National Academic Press, Washington, 1997

Edicion-4: Crítica, Grijalbo, Barcelona, 1996

Edicion-5: Wiley, Nueva York, 1997

Titulo: El problema del envejecimiento

Titulo-2: Biología del envejecimiento

Titulo-3: Between Zeus and the Salmon

Titulo-4: El reloj de la edad

Titulo-5: Why We Age