

ENVEJECIMIENTO Y GENÉTICA

ENVEJECIMIENTO Y SU RELACIÓN CON LA GENÉTICA

Recientemente se están desarrollando gran cantidad de estudios para combatir el envejecimiento en los humanos de modo que podamos vivir una vida mas longeva. Uno de los mayores investigadores que capitanea investigaciones de esta temática es Aubrey de Grey, famoso gerontólogo inglés que trabaja en estudios estrategias para la senescencia negligible ingenierizada. Estos, son un conjunto de técnicas para rejuvenecer el cuerpo humano y que este pueda parar de envejecer.

Aubrey de Grey está desarrollando unas técnicas que podrían llegar a añadir 30 años mas a nuestra longevidad actual y con el desarrollo exponencial que puede haber en este campo el investigador sostiene la teoría que aquella persona que va a vivir 1000 años o mas ya ha nacido.

Una de las teorías del envejecimiento postula que el cuerpo humano envejece como efecto secundario o colateral de estar vivo, es decir de tener un metabolismo que nos mantenga vivos. Este metabolismo es el que tiene efectos secundarios como envejecer. Estos efectos secundarios se acumulan y serán los que crearan patologías. Actualmente respecto al envejecimiento y al intento de retrasarlo encontramos dos enfoques: el enfoque de los gerontólogos y el enfoque de los geriatras. Los gerontólogos actúan intentando evitar la acumulación de efectos secundarios para que estos no provoquen la enfermedad o el envejecimiento, para que este aparezca mas tarde en el tiempo. Los geriatras, en cambio, intervendrán una vez la patología o el envejecimiento ya sea evidente para intentar retenerlo y que este no avance mas. Ambos casos son poco eficaces puesto que estos efectos secundarios siempre aparecen y aumentan en número a medida que el tiempo pasa creando las patologías y el envejecimiento. También son poco eficaces a causa de que no tenemos un gran conocimiento sobre el metabolismo, que es el elemento que crea los efectos secundarios y a través del cual los podríamos parar.

Para intentar comprender como se podrá expandir la vida con estas nuevas técnicas debemos introducir el concepto de daño que serian esos efectos secundarios causados por el metabolismo que darán lugar a una enfermedad. Este daño es continuo durante toda nuestra vida e incluso existe antes del nacimiento porque es un efecto secundario inevitable del metabolismo. Aunque este, sea causado por el metabolismo no es parte de él, cuyo concepto es útil porque nos ayuda a aclarar los conceptos anteriormente explicados sobre geriatras y gerontólogos. Los gerontólogos intentaran que la aparición de este daño sea en bajas cantidades, es decir inhibir la tasa a la cual el metabolismo provoca el daño, de modo que este no se acumule y no provoque enfermedades. Los geriatras intentaran retener el desgaste en el organismo producido por el daño, es decir las patologías. Explicado de este modo se ve mas claramente que ambos enfoques son inútiles puesto que el daño aparece y se acumula creando enfermedades de todos modos.

Con el concepto de daño podemos concebir un nuevo enfoque que es el enfoque de la ingeniería, este no intervendrá en ningún proceso puesto que su función es reparar los daños que se crean continuamente dentro de un organismo. Con este enfoque no podemos reparar todos los daños producidos, pero si que podemos mantener el nivel

de daño dentro de unos límites para que este no sea patológico. Estos límites no son abstractos sabemos que existen puesto que hay gran cantidad de enfermedades que solo aparecen a partir de una determinada edad como causa del daño acumulado hasta ese momento que causa una patología.

El concepto de daño hasta ahora si que es abstracto aunque este se puede clasificar, tal y como haremos a continuación. Encontramos muchas partes del metabolismo que interfieren en el proceso de envejecimiento creando gran cantidad de enfermedades y patologías relacionadas con la edad. Sin embargo, los daños o efectos secundarios que causaran estas enfermedades y son producidos por el metabolismo los podemos dividir en siete tipos: pérdida de células o atrofia de estas, células resistentes a la muerte, mutaciones nucleares y epimutaciones, mutaciones en el DNA mitocondrial, crosslinks en proteínas y residuos no funcionales dentro o fuera de las células. Estos siete tipos de daño serán los que pueden crear patologías. Esta clasificación tiene lógica biológica, porque podemos ver que los daños se producen en moléculas de larga vida puesto que si se dieran en moléculas de vida corta estas se podrían destruir y el daño desaparecería. Esta lista se estableció hace varios años y actualmente ya se pueden reparar algunos daños en ratones, estas correcciones dentro de un tiempo se podrían implementar en humanos.

Esta teoría sobre el envejecimiento en el que este es producido por un proceso acumulativo de daños causados por el metabolismo es una de las teorías sobre el envejecimiento y es la que defiende Aubrey de Grey. Sin embargo, encontramos otro tipo de teorías sobre el envejecimiento que sostienen que este es un proceso controlado y programado por diversos mecanismos y que por tanto se encuentra bajo un control genético directo. Actualmente las teorías sobre el envejecimiento se encuentran divididas en los dos grupos explicados anteriormente, a pesar de que ninguna de ellas puede integrar completamente todos los datos experimentales de los que se dispone, de modo que actualmente se esta considerando la posibilidad que el proceso del envejecimiento este controlado por diferentes mecanismos.

Aún no conocemos todos los factores genéticos que pueden condicionar la longevidad, es decir el máximo de tiempo que un individuo de una especie puede llegar a vivir en el mejor de los casos y en las mejores condiciones ambientales. Lo que si conocemos es que estos genes pueden favorecer la longitud de vida (tiempo concreto que vive un individuo) de un individuo de diferente forma. Eso es debido a los diferentes alelos de los genes humanos. De este modo podemos decir que cada individuo tiene unos condicionantes genéticos que veremos reflejados en nuestra longitud de vida a pesar que la longevidad humana sea de 120 años.

Con referencia a genética y envejecimiento deberemos de diferenciar dos conceptos diferentes pero relacionados: la genética de la longevidad y la del envejecimiento. En la genética de la longevidad hablamos de los genes que influyen en esta como aquellos que controlan la estabilidad del DNA cuya degeneración conlleva la muerte celular y con acumulación la muerte del organismo. Unos genes de esta categoría especialmente importantes son aquellos que controlan el acortamiento de los telómeros. La longitud de los telómeros disminuye cada vez que la célula se reproduce dividiéndose en dos (2 excepciones, en las células reproductoras y en las células cancerosas). Hay gran cantidad de estudios para intentar remediar este problema del acortamiento de los telómeros, de algunos de estos trabajos hablaremos

a lo largo del trabajo. En la genética del envejecimiento hablamos de todos los genes que desintoxican el cuerpo de modo que eliminan aquellas sustancias que al acumularse pueden provocar la degeneración de las células creando de este modo los signos más visibles del envejecimiento como podría ser el incremento de las arrugas. Estas sustancias tóxicas las genera el propio cuerpo debido al metabolismo, son aquellos efectos secundarios del metabolismo que provocaran los daños de los que hemos hablado anteriormente. Según los alelos de nuestros genes estos síntomas del envejecimiento se presentaran con mayor o menor visibilidad.

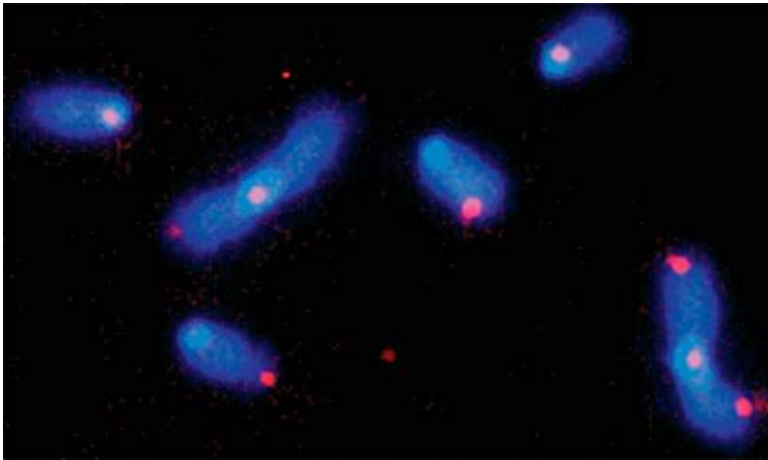
También es de gran importancia la interacción de los genes con el ambiente puesto que este y sus condiciones puede variar la expresión de unos genes u otros. El estrés es uno de estos casos en los que el ambiente interaccionará con la genética y tendrá un efecto en el envejecimiento. Con un enfoque biológico podemos definir el estrés como cambio externo o interno del organismo que provoca una respuesta del organismo para adaptar al individuo a esta nueva situación. Esta respuesta consistirá en diferentes cambios fisiológicos como la liberación de catecolaminas que producen un incremento del flujo sanguíneo y de la oxigenación del tejido y también mayor tensión muscular. Si la situación de estrés es breve no habrá más cambios fisiológicos pero si el estrés se prolonga los cambios producen inflamación de diferentes tejidos, esta acelera el proceso de envejecimiento celular. Los genes de cada individuo provocan que cada persona perciba de forma diferente una misma situación de modo que el nivel de estrés de un organismo no solo dependerá del ambiente.

LA TELOMERASA

Cuando hemos definido la genética de la longevidad hemos hablado de genes que contribuyen a la estabilidad del DNA destacando aquel que controla el acortamiento de los telómeros cada vez que una célula se reproduce. Respecto a este gen se han hecho gran variedad de estudios, en este trabajo vamos a destacar las investigaciones de María Blasco. María Blasco es una bióloga española que posteriormente se doctoró en Bioquímica y Biología molecular y actualmente dirige el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

Los estudios de esta investigadora se han centrado en la enzima telomerasa, esta es una enzima formada por un complejo de proteínas junto a ácido ribonucleico. Este conjunto tendrá una actividad polimerasa permitiendo alargar los telómeros. Esta enzima en humanos solo se expresa en las células de línea germinal, tejido fetal y células madre poco diferenciadas. En las células somáticas que se producen después del nacimiento la enzima se reprime de modo que habrá un acortamiento del telómero cada vez que la célula se reproduzca.

Los telómeros son las partes finales de los cromosomas y son esenciales en ellos porque les protegen de la degradación y de otras actividades como serían la fusión y la recombinación. Estos están formados por DNA repetido (repeticiones de la secuencia TTAGGG) con una secuencia única en el genoma y esta servirá de anclaje para las shelterinas. Las shelterinas son unas proteínas específicas de los telómeros que ejercerán la función protectora de estos. Las múltiples repeticiones de la secuencia TTAGGG que se encuentra a los telómeros disminuyen con las divisiones celulares, de modo que las shelterinas no se pueden unir a ellas y no puedan ejercer la función de protección de los cromosomas. Esta disminución de los telómeros ocurre de forma asociada al envejecimiento y se ha podido demostrar que es a causa de este.



Cromosomas mostrando sus telómeros

De este modo parece que a medida que pasan las generaciones los telómeros deberían seguir acortándose hasta desaparecer y no podrían ser transmitidos a las futuras generaciones. Sin embargo esto no es así puesto que gracias a la enzima telomerasa se pueden transmitir los genes durante generaciones y las especies se mantienen. Esta enzima tiene capacidad de alargar los telómeros de novo en los primeros estadios del desarrollo embrionario y después de cumplir esta función embrionaria en los tejidos adultos se silencia (por unos mecanismos todavía desconocidos) de modo que

los telómeros empezaran a acortarse.

La ausencia de telomerasa significará un acortamiento de los telómeros y por tanto un proceso de envejecimiento fisiológico pero esta enzima también es de vital importancia en la aparición de células tumorales. Cuando se produce un tumor las células tumorales lo que harán será reactivar la telomerasa de modo que se escapan del envejecimiento del organismo y se pueden dividir de forma indefinida.

Se han encontrado relación entre la esperanza de vida de los seres humanos y la longitud de sus telómeros observando que en aquellos humanos que por mutaciones en la telomerasa nacen con telómeros de menor tamaño viven menos. Esta menor longevidad de vida suele ser debida a la pérdida prematura de la capacidad de regeneración de los tejidos. También se ha podido observar que la longitud de los telómeros actúa de forma predictiva en los casos de muerte por enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular o por infecciones, cabe recordar que estas son las causas de fallecimiento más frecuentes asociadas al envejecimiento.

También se ha podido encontrar una relación entre la longitud de los telómeros y la aparición de alteraciones de tipo hematológico, intestinal o neuronal, eso es debido a que si hay ausencia de telomerasa va a haber un acortamiento progresivo de los telómeros y aquellos que son críticamente cortos harán que las células madre no regeneren más los tejidos, cosa que causará patologías degenerativas.

Si pudiéramos activar la telomerasa los telómeros se podrían rejuvenecer y de este modo se aumentaría la capacidad de regeneración de los tejidos y se retrasaría su envejecimiento. En ratones se ha podido ver que la activación de la telomerasa hace que estos animales vivan un 40% más de lo normal y en tejidos humanos en cultivo se ha observado que activar la telomerasa inmortaliza la mayoría de células; esto no significa que en humanos el incremento sea el mismo ni que la telomerasa inmortalice todas las células. Aunque no solo podría ser positivo activar la telomerasa sino que también será positivo inhibirla en el desarrollo de células tumorales para de este modo

evitar posible cánceres. De hecho diferentes fármacos inhibidores de la telomerasa se usan en estudios en humanos en pacientes con cáncer y estos estudios siguen en desarrollo porque estos fármacos son poco tóxicos.

Actualmente aún no se ha intervenido en la longevidad de ningún ser humano modificando sus genes aunque sí se ha hecho en gusanos o ratones. Aunque aún no se ha hecho nunca gracias a la terapia génica en humanos se podrían determinados introducir genes en determinados órganos y en un tiempo determinado de modo que se podrían curar o prevenir diferentes enfermedades como el alzhéimer, el párkinson o la anemia aplásica.

Aunque en humanos todavía no se han introducido genes en el ser humano, lo que sí que se hace actualmente es aplicar un activador de la telomerasa como un elemento nutricional. Este compuesto activador se purifica a partir de una planta. Aunque se subministre este activador otros fármacos que podrían activar de forma más potente la telomerasa aún están en desarrollo.

Como se ha dicho anteriormente la inactivación de la telomerasa hará que las células madre no regeneren tejidos, este hecho podría ser uno de los grandes causantes del envejecimiento del organismo, es por ello que actualmente son un campo de estudio muy importante y de gran interés saber cuáles son los mecanismos de envejecimiento de las células madre.

CONCLUSIÓN

Muchos más científicos están investigando este campo relacionado con el envejecimiento desarrollando fármacos y nuevas técnicas en la medicina para que los humanos podamos vivir más y con mayor calidad de vida. Aunque la recerca en este campo sea también muy polémica por los grandes cambios sociales, culturales y económicos que puede sufrir la sociedad si estos se desarrollan con éxito siempre debemos tener en cuenta que se trata de salud y de evitar la enfermedad retardándola el máximo tiempo posible. De este modo se ganará en calidad de vida y en longevidad, además de intentar conseguir un tratamiento eficaz contra enfermedades que actualmente no tienen cura.

BIBLIOGRAFIA

BLASCO, María. Entrevista realizada el 13 de noviembre de 2015. Entrevistador: BOLLAND, Enrique. “*Vamos a conseguir alargar la juventud*”. España. *EL PAÍS*. [en línea]. Disponible en Internet a: < http://ccaa.elpais.com/ccaa/2015/11/13/valencia/1447416336_672228.html >

BLASCO, María. Entrevista realizada el 12 de abril de 2015. Entrevistador: IZQUIERDO, José María. “*El futuro va a retrasar todas las enfermedades*”. España. *EL PAÍS*. [en línea]. Disponible en Internet a: < http://elpais.com/elpais/2015/04/08/eps/1428494270_672825.html >

BLASCO, María. Entrevista realizada en septiembre de 2010. “*Los seres humanos que nacen con los telómeros mas cortos debido a mutaciones en la telomerasa viven menos*”. España. *Lychnos, cuadernos de la fundación general CSIC*. [en línea]. Disponible en Internet a: < http://www.fgcsic.es/lychnos/es_es/publicaciones/lychnos_02 >

BUENO TORRENS, David. “*Genética y envejecimiento*”. Universitat de Barcelona Dossier: estrategias antiedad. Páginas de 40-42. [en línea]. Disponible en Internet a: < http://www.ub.edu/geneticaclass/davidbueno/Articles_de_divulgacio_i_opinio/Altres/genetica-envejecimiento.pdf >

De GREY, Aubrey, *Can we end aging?*. EEUU; California, Palm Springs: TEDMED Talks. 2009. [en línea]. Disponible en Internet a: < <http://www.tedmed.com/talks/show?id=7136> >

De GREY, Aubrey. “*La cantidad de dinero estúpido que se invierte en alzhéimer i cáncer es patético*”. Entrevista realizada el 10 de abril de 2016. Entrevistador: JAR, Núria. España. *La Vanguardia*. [en línea]. Disponible en Internet a: < <http://www.lavanguardia.com/ciencia/quien/20160408/40984027912/aubrey-de-grey-envejecimiento-inmortal.html> >