

La influencia de los **GENES** en el **ENVEJECIMIENTO**



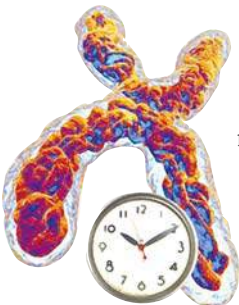
Nancy Monroy Jaramillo y María Elisa Alonso Vilatela

Los estudios con gemelos idénticos han permitido ponderar el papel sustancial que juegan los genes en el proceso de envejecimiento. Entre otras cosas, aquí se narra cómo algunos están directamente asociados con la longevidad extrema, o cómo la mutación de otros puede causar envejecimiento prematuro.

El envejecimiento es un proceso progresivo, intrínseco, multifactorial e irreversible que, con el tiempo, ocurre en todo ser vivo a consecuencia de la interacción entre la genética del individuo y su medio ambiente.

Diferentes observaciones indican que el envejecimiento tiene un componente genético sustancial. Entre otras: 1) que para una especie dada, parece existir un límite máximo a su esperanza de vida; 2) el hecho de que los gemelos genéticamente idénticos suelen vivir aproximadamente el mismo número de años; 3) la existencia de genes que, cuando sufren mutaciones, causan síndromes de envejecimiento prematuro, y 4) la asociación de ciertos genes con la longevidad extrema.

Las especies de plantas y animales, incluyendo al humano, tienen esperanzas de vida muy diferentes. (Evolutivamente hablando, la *esperanza de vida* es el tiempo requerido para cumplir con una reproducción exitosa y la continuación de las generaciones de una especie.) De hecho, la probabilidad de morir en el humano se duplica cada ocho años, después de alcanzar el pico máximo de la edad reproductiva. Digamos que la evolución nos ha canjeado la inmortalidad por un proceso reproductivo exitoso.



Los estudios con gemelos permiten ponderar cuánta influencia tienen los genes respecto al medio ambiente, y demuestran que la esperanza de vida en humanos tiene 35 por ciento de heredabilidad. La sobrevivencia de los padres también se correlaciona con la de sus hijos, pero se observan



diferencias de género. En promedio, las mujeres viven más que los hombres, y en edades extremas se observa que 85 por ciento de las personas centenarias son mujeres.

En conjunto, los aspectos evolutivos y genéticos del envejecimiento sugieren que la especie humana está diseñada para vivir 45 años; luego, el azar determina los siguientes 15 años, y es hasta entonces (alrededor de los 60 años) cuando los factores genético-familiares trabajan con el azar. Finalmente, nuestros sistemas de mantenimiento y reparación se debilitan, y esto determina cuándo y cómo envejeceremos y moriremos. Este escenario demuestra que aun dos gemelos idénticos podrían envejecer de manera distinta, debido a la participación de factores ambientales.

Evolución y envejecimiento

Debido a que, en etapas posteriores a la reproductiva, un individuo ya no está sujeto a la presión selectiva, el envejecimiento puede verse como un subproducto de la evolución. Visto así, la selección natural bajaría de dos maneras: *a*) en nuestra contra, acumulando genes dañinos en etapas post-reproductivas, o *b*) acumulando genes con utilidad reproductiva, pero que resultan nocivos en edades avanzadas. Otra alternativa sería que la evolución hubiera fallado en proveer de genes “útiles” a los individuos añosos. Ejemplos de genes útiles para la reproducción, pero nocivos en la vejez, en el humano, son las mutaciones en los genes de las proteínas llamadas *presenilinas* y en el precursor de la proteína amiloide. Ambos genes son importantes en la aparición de la enfermedad de Alzheimer, primera causa de demencia en adultos mayores. Es posible que, en el curso de la evolución, estas mutaciones no hayan sido eliminadas por la selección natural simplemente porque los individuos no vivían lo suficiente para expresarlas.

Una de las estrategias para identificar posibles genes involucrados en el envejecimiento

es el examen del genoma completo de individuos centenarios. Se estima que puede haber de cientos a miles de ellos.

Síndromes progeroides o de envejecimiento prematuro

Los síndromes progeroides son enfermedades hereditarias raras que producen un envejecimiento precoz y acelerado. Algunos síndromes progeroides, como el de Werner, son causados por defectos en diversos sistemas que mantienen la integridad del material genético. Por el contrario, el síndrome de Hutchinson-Gilford, o progeria infantil, se origina por defectos en componentes de la envoltura nuclear de las células. El estudio de estas enfermedades también ha facilitado la identificación de posibles genes relacionados con el envejecimiento.

Telómeros, envejecimiento y cáncer

Nuestros genes se localizan dentro del núcleo de las células, en moléculas de doble hebra de ADN (ácido desoxirribonucleico) llamadas cromosomas.

Los extremos de los cromosomas se denominan *telómeros*, y son tramos de ADN repetitivo, con varios miles de copias de módulos de seis “letras” (TTAGGG). Los telómeros se han comparado con la punta de plástico que tienen las agujetas de los zapatos, porque su función es proteger, estabilizar y prevenir que se adhieran unos a otros los extremos de las moléculas de ADN lineales. Los telómeros también hacen posible que las células se dividan sin perder información genética, y guardan algunos secretos sobre cómo envejecemos y cómo adquirimos cáncer.

En cada división celular, los telómeros se acortan: pierden de 30 a 200 letras (pares de bases) del ADN de sus extremos. Normalmente, las células pueden dividirse de 50 a 70 veces, mientras sus telómeros van acortándose progresivamente. Cuando están muy cortos, la célula ya no puede dividirse, envejece y finalmente muere. Por ejemplo, la longitud de los telómeros de las células sanguíneas humanas va de 8 mil letras, al nacer, a mil 500 en edades avanzadas. En algunas células cancerosas, una mutación reactiva la enzima llamada *telomerasa*, que evita que los telómeros se acorten, y como consecuencia se produce una célula inmortal, que continúa dividiéndose indefinidamente. En cultivos celulares de cáncer de mama y de próstata, se ha logrado bloquear la actividad de la telomerasa, incitando a las células tumorales a morir. Pero existen otros riesgos en este tipo

de tratamientos, ya que al bloquear la telomerasa alteramos procesos como la fertilidad, la producción de células sanguíneas e inmunitarias y la cicatrización de heridas.

Sin embargo, si se frenara el acortamiento de los telómeros humanos, nuestra esperanza de vida se incrementaría en 10 o quizás hasta 30 años. Tampoco se sabe si el acortamiento de los telómeros es una señal –como el cabello gris– o un factor adicional que contribuye al envejecimiento. En un individuo mayor de 60 años, el riesgo de muerte se duplica cada ocho años: una persona de 68 años presenta dos veces más riesgo de morir en un año que una de 60 años. En un estudio con personas mayores de 60, se encontró que las diferencias en el tamaño de los telómeros contribuyeron con 4 por ciento de esa diferencia. Y mientras que la intuición nos dice que la gente de más edad tiene mayor riesgo de muerte, solamente otro 6 por ciento de éste se debe a la edad cronológica. Cuando se combinan factores como la longitud de los telómeros, la edad cronológica y el género, esos factores contribuyen con el 37 por ciento de la variación en el riesgo de morir después de la edad de sesenta años.

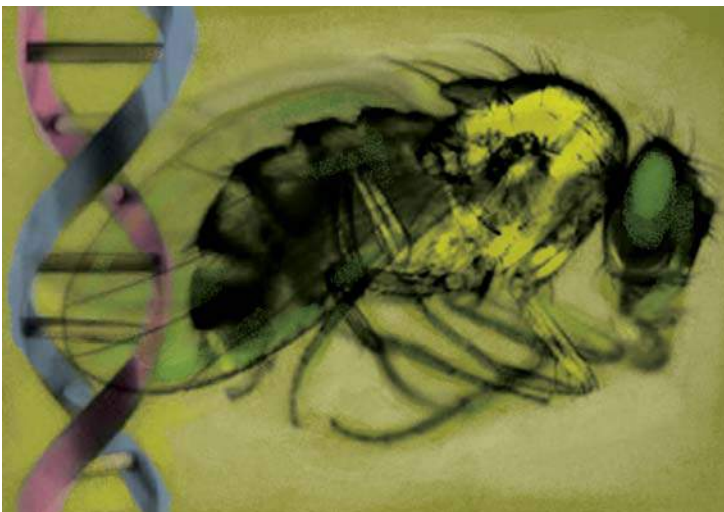
Entonces, ¿qué causa el otro 63 por ciento del riesgo? Una causa importante del envejecimiento es el *estrés oxidativo*, es decir, el daño al ADN, proteínas y lípidos (grasas) ocasionado por sustancias oxidantes (que contienen oxígeno y son altamente reactivas). Las sustancias oxidantes se producen cuando respiramos, y también cuando existen procesos inflamatorios e infecciosos, y al consumir alcohol y cigarrillos. En un estudio de laboratorio se expusieron gusanos a dos sustancias que neutralizan el efecto de los oxidantes, y ello incrementó la esperanza de vida en 44 por ciento.

Otro factor de envejecimiento es la *glucosilación*. Esta reacción sucede cuando la glucosa del azúcar que consumimos se une a nuestras moléculas de ADN, proteínas y lípidos, lo que les impide realizar sus tareas. El problema empeora conforme envejecemos, ocasionando una mala función en nuestros tejidos, enfermedades y finalmente, la muerte. Esto explica por qué la restricción calórica (dietas con bajo contenido de calorías) en la alimentación extiende la esperanza de vida de organismos de laboratorio.

Rutas que regulan el envejecimiento

Sabemos que durante el envejecimiento el daño se acumula a todos los niveles. Así, parte de la investigación al respecto se enfoca al estudio de los genes de las enzimas del sistema de defensa antioxidante de la célula. En organismos modelo, se ha demostrado su participación en el incremento de la esperanza de vida. Por ejemplo, un aumento en la expresión de las enzimas antioxidantes superóxido-dismutasa y catalasa extiende la esperanza de vida en la mosca de la fruta y en el gusano *Caenorhabditis elegans* en 33 y 44 por ciento, respectivamente.

Otras rutas asocian metabolismo y envejecimiento. Un ejemplo son las mutaciones de



Aun dos gemelos idénticos
podrían envejecer
de manera distinta,
debido a la participación
de factores ambientales

los genes *Sir* (*reguladores silentes de información*) en levaduras, que prolongan la longevidad por mecanismos epigenéticos (control de la expresión de los genes). Las proteínas *Sir* son proteínas unidas al ADN en los cromosomas (desacetilasas de histonas) que los modifican para silenciar genes cuando hay escasez de energía.

SIRT1 es una versión humana, y el gen *p53*, supresor de tumores, es su sustrato. Como al inhibir a *p53* se evita la *apoptosis* o muerte celular, y se favorece la supervivencia celular en condiciones de estrés, ello relacionaría envejecimiento y cáncer. En la mosca, los genes *mth* (*methuselah*, Matusalén; la Biblia dice que vivió 969 años y murió precisamente cuando estaba por comenzar el diluvio) e *Indy* (*I'm not dead yet*, "todavía no me muero") extienden la longevidad cuando hay restricción moderada de energía.

Aunque es difícil creer que la acción de un solo gen tenga grandes efectos sobre la esperanza de vida de un organismo, en 1993 se publicó un trabajo donde la mutación de un solo gen en *C. elegans*, le permitía vivir el doble de tiempo, comparado con los gusanos silvestres. El gen responsable se llama *daf-2*, y la proteína producida por su equivalente en el humano, DAF-2, corresponde a una variedad de los receptores de la hormona insulina. Este gen está altamente conservado en la evolución, y regula numerosos procesos, incluyendo la resistencia al estrés, al metabolismo y al desarrollo.

Si el alimento es abundante y existen niveles bajos de estrés, se activan genes que mantienen el crecimiento y la reproducción. Al contrario, en condiciones adversas, las actividades genéticas que se activan son las de mantenimiento y protección celular, para extender la vida del organismo. Estos genes responden a múltiples señales fisiológicas y ambientales. Una de ellas es la restricción calórica en la dieta, que extiende la longevidad en muchas especies, desde levaduras hasta primates. Consiste en una reducción en el consumo de glu-



cosa, grasa y proteínas de la dieta, pero sin caer en la desnutrición, y consiste en una reducción del 10 al 50 por ciento respecto a los niveles en que los mamíferos se alimentan *ad libitum*. En los humanos, la restricción calórica reduce la presencia de factores de riesgo para diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer.

La ruta TOR (*target of rapamycin*, "blanco de rapamicina") es otra vía relacionada con longevidad, que monitorea aminoácidos. Se descubrió que al administrar rapamicina a ratones se producía un aumento en la esperanza de vida, que inhibe la ruta TOR. La rapamicina se usa como supresor del sistema inmunitario en pacientes de trasplante y en ciertos cánceres. Sin embargo, se desconoce cómo produce su efecto anti-envejecimiento.

Aunque el flujo de la información genética es del ADN al ARN (ácido ribonucleico) y de éste a las proteínas, existen ARNs funcionales que no se traducen en proteína y se denominan "ácidos ribonucleicos no codificantes". Éstos pueden prolongar la esperanza de vida o inhibir a moduladores del envejecimien-

to, y también participan en enfermedades relacionadas con la edad (cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares).

Es muy probable que en los próximos años se describan otras rutas gerontogénicas (causantes de envejecimiento) que, junto con las ya identificadas, permitirán el descubrimiento de blancos terapéuticos para fármacos contra enfermedades asociadas con la edad, y nos ayudarán a envejecer con mejor calidad de vida.

Nancy Monroy Jaramillo es química farmacéutica bióloga egresada de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Ha trabajado en el estudio de enfermedades genéticas humanas por más de diez años. Estudió la maestría en el Posgrado en Ciencias Biológicas en la UNAM. Realizó una estancia de investigación en el Institute of Génétique et Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) de Estrasburgo, Francia. Actualmente es investigadora del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y estudia el doctorado en Ciencias Biológicas en la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM). Su área de investigación es el estudio de las enfermedades neurodegenerativas.

nancy97@servidor.unam.mx

María Elisa Alonso Vilatela es médica genetista egresada de la Facultad de Medicina de la UNAM, y estudió la especialidad en Genética Humana en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición. Es jefa del Departamento de Neurogenética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, profesora y tutora de la Maestría en Ciencias Médicas de la UNAM, y miembro del Sistema Nacional de Investigadores.

elisaav@servidor.unam.mx

Lecturas recomendadas

Fontana, L., L. Partridge y V. D. Longo (2010), "Extending healthy life span—from yeast to humans", *Science*, vol. 328, pp. 321-328.

Pardue, M. L. y G. DeBaryshe (2009), "Telomeres in cell function: cancer and ageing", *Encyclopedia of life sciences*, JohnWiley & Sons.

