

## PERSPECTIVAS FUTURAS DEL ESTUDIO DE LA LONGEVIDAD

1. Conceptos y relaciones
2. Nuevos enfoques
3. Límites de la esperanza de vida
4. El presente
5. Perspectivas futuras
  - 5.1 Niveles globales
    - 5.1.1 Modelos animales
    - 5.1.2 Biomarcadores
    - 5.1.3 Ingesta calórica
    - 5.1.4 Sistema inmunológico
  - 5.2 Procesos celulares y genético-moleculares
    - 5.2.1 Estrés oxidativo
    - 5.2.2 Apoptosis
    - 5.2.3 Telómeros y telomerasa
    - 5.2.4 Genes
    - 5.2.5 Sir2 y cromatina
    - 5.2.6 Proteasoma
  - 5.3 Biotecnología y Medicina
    - 5.3.1 Objetivos genómicos
    - 5.3.2 Terapia celular
    - 5.3.3 Clonación y Terapia génica
    - 5.3.4 Medicina Predictiva
6. Consideración final

## 1 Conceptos y relaciones

El envejecimiento es un proceso fisiológico, genéticamente modulado, que tiene lugar continua y progresivamente desde el nacimiento hasta la muerte de cada ser vivo. En el hombre se traduce en un conjunto de alteraciones moleculares, genéticas, celulares, tisulares y orgánicas que afectan a su morfología, fisiología y comportamiento.

El progreso del envejecimiento se asocia a una mayor propensión para enfermar y sufrir ciertos deterioros fisiológicos. Sin embargo, no siempre vejez es sinónimo de estado físico deteriorado y los humanos nacemos con el sueño de la inmortalidad por lo que la actitud de la humanidad hacia el envejecimiento suele ser ambivalente. En la mitología griega nos encontramos con la petición que una madre hace a la diosa Hera para que conceda a sus dos hijos el mayor regalo que pueda hacerles la divinidad. Así ocurre y los jóvenes mueren instantáneamente, jóvenes y vigorosos, evitando los achaques posteriores propios de las edades avanzadas. Por el contrario, en las antiguas tradiciones japonesas, chinas confucianas así como en nuestra Biblia, es frecuente encontrar referencias a la vida como un bien preciado interpretándose como un don divino el hecho de alcanzar edades avanzadas venerables.

Conviene insistir en los diferentes significados de los conceptos esperanza de vida y longevidad (ciclo vital). El primero es el tiempo, establecido estadísticamente, que una persona de cierta edad vivirá si permanecen las mismas condiciones existentes de mortalidad (situación médico-sanitaria, hábitos de vida, etcétera). Al finalizar ese periodo existirá un 50% de posibilidades de que haya ocurrido el fallecimiento y otro 50% de que permanezca viva. Por ello, se puede hablar de  $e_0$  (esperanza de vida al nacer) o de  $e_x$  (esperanza de vida a los  $x$  años), por lo que para una persona determinada que permanece viva, en cada momento, la suma de su edad y de su correspondiente esperanza de vida, se va incrementando conforme transcurre su vida. Es evidente que la esperanza de vida no depende de los condicionamientos individuales sino de los colectivos de la población considerada y, de modo especial, de las circunstancias externas: nivel socio-económico-cultural (calidad y hábitos de vida), alimentación o cuidados médico-sanitarios.

En cuanto a la longevidad o ciclo vital es un parámetro que define la máxima duración posible de la vida para los individuos de la especie considerada. Por ello, más que de los factores externos depende de los internos, de los genéticamente relacionados. En los últimos siglos y, posiblemente, ello ocurre desde la Prehistoria, la longevidad humana parece haber permanecido estable con valor próximo a los 120 años. En contraste con ello en poco más de un siglo la esperanza de vida se ha duplicado en muchos países y circunstancias, sobre todo los desarrollados e industrializados en cuyo contexto está situado nuestro país y será, asimismo, al que nos referiremos siempre.

## 2. Nuevos enfoques

Hasta ahora, cualquier actuación al respecto se limitaba a las propias de la Medicina curativa y/o Preventiva y a la mejora de las condiciones y hábitos de vida, que con ser importantes sólo podía n estar destinadas a modificar y mejorar la esperanza de vida pero no se disponía de herramientas adecuadas que pudiesen influir sobre la longevidad o sobre el propio proceso de envejecimiento.

Actualmente se están abriendo nuevas e importantes perspectivas. Los avances científicos nos están permitiendo descubrir más nítidamente lo que podríamos describir como rostro molecular del envejecimiento, es decir, la naturaleza de muchos de los mecanismos que subyacen en el conjunto ya citado de alteraciones moleculares, genéticas, celulares, tisulares y orgánicas que caracterizan al envejecimiento, lo que, antes o después, posibilitará las acciones concretas que permitan modificar la velocidad y evolución del proceso.

Más aún. Los recientes avances de la Biología y Genética moleculares, el progreso del Proyecto Genoma Humano y los sucesivos pasos desde la Genética a la Genómica y Proteómica nos abren nuevos horizontes. Una primera posibilidad es la de conocer y controlar la expresión de nuestros genes. Otra, cuando lo permita el desarrollo de la Terapia Génica, la posibilidad de modificar lo más íntimo de nuestro patrimonio biológico, nuestros genes, a fin de corregir defectos o modular procesos. Otra posibilidad será la de la adecuada aplicación de la emergente Medicina Predictiva. Tras localizar los riesgos individuales de sufrir enfermedades impulsoras o asociadas al envejecimiento, antes de que sean sintomáticas, podrán tomarse medidas farmacológicas, nutritivas o de hábitos de vida que eviten o retrasen su aparición aumentando los años de vida.

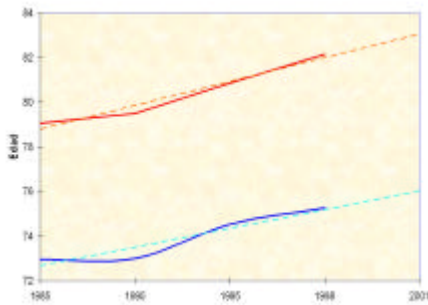
Si siempre es arriesgado realizar predicciones lo sería mucho más el intentar adelantar las características de los futuros avances científicos que incidirán importantemente en el control del envejecimiento y la longevidad. Hoy por hoy, carecemos de los conocimientos que pudieran permitirnos establecer unas relaciones acertadas causa-efecto entre envejecimiento (o longevidad) y el variado conjunto de alteraciones que le acompañan. Tampoco conocemos con suficiente precisión cuáles son las interrelaciones existentes entre sí para los diferentes factores biológicos y ambientales que condicionan el proceso del envejecimiento.

### **3.Límites de la esperanza de vida**

Diversas investigaciones realizadas, entre otras, sobre amplios grupos de población y sobre gemelos univitelinos han llegado a la conclusión de que alrededor del 25-30% de los factores condicionantes de la duración de la vida están genéticamente determinados, mientras que los restantes 70-75% guardan una estrecha relación con los hábitos de vida: actitud mental positiva, ricas relaciones humanas, aceptación de las propias limitaciones, hábitos saludables de alimentación, actividad física, etcétera (de Benedittis, 2001; Cournil y Kirkwood, 2001; Haveman-Nies y col, 2002).

Aunque, hasta ahora, no hemos podido incidir sobre los genes, es cierto que, desde el inicio del siglo XX, las mejoras operadas en los países desarrollados se han traducido en aumentos espectaculares de la esperanza de vida de sus habitantes y de la proporción de sus centenarios. Escogiendo una muestra de 11 de esos países, en el periodo transcurrido desde 1950 a 1980 se ha elevado desde el 5% al 8% el porcentaje de incremento anual en su número de centenarios (Vaupel y Jeune, 2000). La población actual de centenarios ya se estima en un 0,25% y las proyecciones para el año 2050 multiplican este porcentaje por un factor entre 10 y 40 veces mayor. Según el Dr. Vaupel, del Max Planck Institute for Demographic Research, un tercio de los varones y la mitad de las hembras que nacen actualmente en los países desarrollados vivirán cien o más años.

Estos datos son un reflejo del notable incremento de la esperanza de vida desde la mitad del siglo XIX hasta la actualidad, cuya representación gráfica da lugar a curvas hiperbólicas como la de la figura, que se refiere a los valores españoles.



Año 1982

$e_0$  de hembras españolas: 82,2 años

$e_0$  de varones españoles: 75,3 años

Son varias las características comunes de la evolución de  $e_0$  en los países desarrollados:

- La esperanza de vida de las mujeres suele superar a la de los hombres en un porcentaje del 5-10%
- La diferencia entre ambos valores, expresada en forma de años, tiende a incrementarse a lo largo del tiempo
- El aumento en los  $e_0$  de varones y hembras no solo se mantiene en los últimos años sino que las correspondientes extrapolaciones indican que seguirá haciéndolo también en los próximos.

En relación con las perspectivas futuras deberemos intentar responder a la pregunta ¿Existe un límite cercano para los valores de la esperanza de vida?. Algunos expertos, como el profesor Leonard Hayflick, de la Universidad de California, San Francisco, son conservadores al respecto (Hayflick, 2001), considerando que el mayor margen de maniobra para incrementar la esperanza de vida consistiría en la, por ahora improbable, erradicación de las enfermedades que actualmente arrebatan un mayor número de años de vida. Ello significarían 2,5 años en el caso del cáncer y 12 años para las enfermedades cardiovasculares por lo que, en su opinión, el posible aumento de  $e_0$  queda restringido a unos 15 años más de los actuales. De índole parecida son las previsiones realizadas en diversas ocasiones por el profesor Jay Olshanski, de la Universidad de Illinois, Chicago (Olshanski, 1990, 1991) en el sentido de considerar la cifra de 85 años como límite superior razonable de  $e_0$  en un futuro a medio plazo.

Sin embargo, otro buen número de investigadores son más optimistas al respecto (Wilmoth y col, 2000; Oeepen y Vaupel, 2002). Para alcanzar sus conclusiones se basan en consideraciones como las siguientes:

- Siempre se ha superado cualquier límite establecido en el pasado para  $e_0$ . Como ejemplo más lejano podemos remontarnos a los 64,75 años establecidos en 1928 (Dublín, 1928) mientras que otro más cercano sería la afirmación, en 1990, por Olshanski (Olshanski, 1990) de que  $e_{50}$  no podría superar el valor de 35, es decir, una duración total de 85 años para las personas vivas de 50 años. Sólo seis años después, en 1966, las mujeres japonesas ya habían rebasado ese límite.
- Los análisis más rigurosos y recientes de las diversas curvas de crecimiento examinadas indican que todavía no se están alcanzando las mesetas.
- En el caso de las mujeres, se puede contrastar que, desde 1840 a la actualidad se sigue dando un aumento constante y lineal en su valor de  $e_0$  de 2,5 años por cada década transcurrida.
- En los varones se producen circunstancias parecidas, aunque con un menor grado de aumento.
- Una moderada proyección futura daría el resultado de que, en mujeres, se puede alcanzar un valor de  $e_0 = 100$  años a mediados del presente siglo.

## 4. El presente

Las promesas sobre la prolongación de la juventud y de la longevidad o sobre la posibilidad del rejuvenecimiento vienen acompañando permanentemente la historia de la humanidad. Ello, combinado con los trascendentales avances científicos que están teniendo lugar, sobre todo los biomédicos, ha conducido en algunas ocasiones recientes a que se difundan y alimenten variadas expectativas al respecto.

Ante ello, tres destacados especialistas mundiales en envejecimiento y longevidad, recientemente, decidieron redactar un informe, que fue respaldado inmediatamente por más de medio centenar de conocidos científicos (Olshansky y col. 2002). Los autores principales eran el profesor S. Jay Olshansky, el profesor Leonard Hayflick y el profesor Bruce A. Carnes. Bajo el título "The Truth about Human Aging" la revisión intentaba resumir la situación actual de aspectos tales como longevidad, esperanza de vida, inmortalidad, antioxidantes, telomerasa, hormonas anti envejecimiento, restricción calórica, edad biológica, papel de los genes, hábitos de vida, reemplazamiento de tejidos, ingeniería genética, medicina anti envejecimiento, etcétera. Aunque algunas de sus consideraciones finales son opinables y ciertamente conservadoras, por su claridad y contundencia podrían resaltarse en forma de un decálogo como el siguiente:

1. Las discusiones sobre la posibilidad de una hipotética inmortalidad hay que situarlas fuera del contexto científico.
2. Cabe esperar que la esperanza de vida no supere los 90 años en el transcurso del siglo XXI, salvo que se produzcan inesperados avances científicos fundamentales.
3. No existe ningún método científico establecido que permita conocer la "verdadera edad biológica" de una persona.
4. No hay ninguna hormona cuya administración, que en todo caso debe realizarse bajo control médico, haya demostrado reducir, interrumpir o revertir el envejecimiento.
5. El efecto de las dietas hipocalóricas en humanos no está bien establecido y su posible eficacia estaría modulada por la cuantía elevadísima de restricción calórica necesaria, lo que significaría efectos importantes sobre la calidad de vida.
6. Actualmente no es posible llevar a cabo ningún rejuvenecimiento, ni existe ninguna medicina con efecto anti envejecimiento real.
7. Los, por otra parte, saludables suplementos dietéticos de antioxidantes no tienen demostrado un efecto directo contra el envejecimiento.
8. La Medicina geriátrica, actualmente, no combate directamente al envejecimiento sino a sus efectos.
9. El desarrollo de terapias génicas y la sustitución de órganos y tejidos que retrasen o reviertan el envejecimiento son posibilidades lejanas cuya evaluación práctica es difícil de realizar actualmente.
10. Los estilos de vida saludables, aunque no inciden directamente sobre el proceso del envejecimiento, ayudan a conseguir mayores expectativas de vida al retrasar o evitar las enfermedades relacionadas con la edad.

## 5. Perspectivas futuras

Una vez establecido el punto de partida, y con el riesgo de incurrir en errores importantes ahora podemos intentar realizar algunas reflexiones sobre la previsible evolución, desarrollo y consecuencias en algunas de las múltiples facetas relacionadas con el envejecimiento, la longevidad y su regulación. La aproximación la centraremos en los aspectos biológicos, descartando los sicosociales y otros.

## 5.1 Niveles globales

**5.1.1 Modelos animales.** Aunque buena parte de sus investigaciones sobre el envejecimiento las ha realizado en levaduras el profesor S. Michal Jazwinski de la Louisiana State University opina que los modelos animales nos pueden enseñar casi todo respecto a los factores que lo ocasionan y que controlan la longevidad (Jazwinski, 2000).

Un ejemplo significativo lo constituye el gusano nematodo *Caenorhabditis elegans*. Sirvió para localizar la primera mutación genética ligada a un aumento de la longevidad y, posteriormente, su utilidad ha sido enorme en numerosas investigaciones, habiéndose localizado en el mismo más de 50 mutaciones que conducen a un aumento de longevidad (Kenyon, 1993; Aboobakeer, 2000; Herndon, 2002). Los procesos de envejecimiento en humanos y otros animales derivan en pérdidas de función. Por ejemplo, perdemos masa muscular con la edad. Estudios detallados de los cambios celulares que tienen lugar durante el envejecimiento del nematodo han llevado a la conclusión de que, al igual que los humanos, sufre un progresivo deterioro muscular cuyo estudio nos proporcionará valiosa información sobre el mismo proceso ocurrido en humanos (Kirkwood, 2002).

Por ello, los modelos animales, aparte de las investigaciones directas sobre los mecanismos del envejecimiento, son y serán muy útiles para la comprensión y tratamiento de las diferentes enfermedades que producen un acortamiento de los años de vida. En el próximo futuro, como ejemplo de la primera aproximación (mecanismos del envejecimiento) se podría considerar la profundización en la investigación sobre los mecanismos de la restricción calórica. Como la restricción calórica parece conducir a una mejor sensibilidad hacia la insulina ello podría jugar un papel importante en la reducción de una de las principales enfermedades relacionadas con la edad, la diabetes de tipo 2.

En cuanto a enfermedades asociadas al envejecimiento en las que los modelos animales pueden resultar de gran utilidad las más evidentes serían las cardiovasculares o la osteoartritis.

Otra aproximación diferente será la identificación e investigación de formas animales con anómalas longevidades elevadas comparadas con las de otros animales de tamaño y fisiologías parecidos, lo que podría ayudar a descifrar las razones de ese aumento de longevidad o enlentecimiento del envejecimiento. Un reciente ejemplo propuesto al respecto es el del pequeño roedor sudafricano *Heterocephalus glaber*, una especie de rata pelada que puede tener 100 descendientes anuales, con un tamaño semejante al del jerbo o rata del desierto, pero con una longevidad 6 veces mayor, pudiendo superar los 26 años (Sherman y Jarvis, 2002).

**5.1.2 Biomarcadores.** La edad cronológica, el número de años de una persona, frecuentemente no es un buen indicador del avance del proceso de envejecimiento. ¿Existen o se podrán desarrollar biomarcadores del envejecimiento?. Con seguridad se puede responder negativamente a la primera parte de la pregunta. La respuesta a la segunda parte es más compleja.

Aunque en los últimos 15 años se han realizado muchas investigaciones para la búsqueda de biomarcadores, lo cierto es que no se ha podido encontrar o idear ningún biomarcador del envejecimiento que fuese moderadamente útil. Entre las dificultades principales se encuentran: a) Las inherentes al propio concepto de biomarcador; b) El relativo desconocimiento sobre el significado y mecanismos del envejecimiento; c) El solapamiento entre envejecimiento y enfermedades, ambos productores de modificaciones corporales y de limitaciones en la duración de la vida.

Por ello, no es de extrañar que muchos investigadores sean críticos respecto a la posibilidad de encontrar o idear biomarcadores del envejecimiento, un proceso que no es homogéneo y que no ocurre a una única velocidad. En cualquier caso, la búsqueda sobre biomarcadores se ha dirigido en muy diversas direcciones: genes, hormonas, células, comportamiento, etcétera.

La tomografía computerizada se ha utilizado para monitorizar cambios cerebrales con el envejecimiento, tales como la disminución en el volumen de las células cerebrales. Como muestra diferente se puede citar la de la longitud de los telómeros como un biomarcador potencial del envejecimiento celular. Pero la situación es compleja y basta con señalar que el efecto de la longitud del telómero en el envejecimiento no es el mismo en las diferentes partes del cuerpo.

En todo caso, en el futuro, aunque no se logre encontrar el biomarcador de envejecimiento ideal, sin duda las investigaciones servirán para encontrar aproximaciones parcialmente útiles y para comprender mejor las complejidades del proceso.

**5.1.3 Ingesta calórica.** Hace casi 70 años, en la Universidad de Cornell, el equipo de Clive M. McCay sometió a unas ratas experimentales a una dieta hipocalórica comprobando que la longevidad de los animales se incrementaba en un 33% pasando de los 3 a los 4 años (McCay, 1934). Desde los años 30 ha quedado demostrado que una dieta hipocalórica, equilibrada nutritivamente, incrementa la longevidad y prolonga el estado de buena salud, disminuyendo las enfermedades, en una amplia variedad de seres vivos ensayados, desde protozoos a arañas, peces, roedores y otros animales (Weindruch y Walford, 1988). La restricción calórica posiblemente sea el único mecanismo que es capaz de incrementar la longevidad en un amplio rango de especies y su efecto suele interpretarse como una consecuencia, más o menos directa, de la disminución del estrés oxidativo que acompaña a los procesos metabólicos aerobios.

De ahí el interés de profundizar en el conocimiento de los efectos de la ingesta hipocalórica sobre la longevidad. Los avances en este campo prometen ser muy rápidos ya que gracias a las modernas técnicas de la Biología molecular se acumulan algunos resultados de gran interés que confirman la conexión entre este proceso y los diversos factores que se suelen relacionar con el envejecimiento. Recientemente, (Planchar 2002), usando *Drosophila melanogaster* como organismo modelo sometido a una dieta hipocalórica, con técnicas de "microarray" de genes, se realizó en diversos tejidos un análisis de los niveles de transcripción genética relacionados con una amplia variedad de funciones biológicas y procesos que son afectados por el envejecimiento y la dieta. Se comprobó que con el envejecimiento no se da una desregulación genética generalizada sino que se asocian cambios dinámicos específicos, aumentando o disminuyendo la expresión, en el 23% de todos los productos transcripcionales.

Otras investigaciones, realizadas o en curso de realización, han atribuido un papel importante de los efectos de la restricción calórica a su acción sobre el sistema de señalización IGF-1 y a una disminución de la masa grasa. Recientemente, se ha demostrado que un efecto parecido al causado por la dieta hipocalórica, con incremento de la longevidad, se puede producir en ratones que carezcan del receptor de insulina específico de tejido graso, posiblemente porque se altera la vía de señalización de la insulina (Blüher, 2003).

Es evidente que las perspectivas futuras de las investigaciones sobre los efectos de las dietas hipocalóricas se ofrecen muy prometedoras en resultados, incluso a corto plazo,

por lo que, previsiblemente, nos van a permitir dilucidar las relaciones existentes entre los diversos mecanismos que subyacen en el complejo fenómeno del envejecimiento. Otro punto a dilucidar será el relativo a la existencia o no de diferencias cuando el inicio de la dieta hipocalórica se realiza a diferentes edades del animal.

La extrapolación, en humanos, del proceso de las dietas hipocalóricas, si es que diese lugar a resultados semejantes a los obtenidos en otras especies, significaría recortar la ingesta calórica habitual en un 30% para pasar desde unas 2500 calorías diarias a unas 1750.

En el futuro, la solución podría encontrarse en lo que se conoce como restricción calórica mimetizada, tema sobre el que viene trabajando desde mediados de los noventa, entre otros, un grupo investigador procedente del Centro de Gerontología de los Institutos Nacionales de la Salud americanos (Lane y col., 1998). Su objetivo inicial consistió en buscar la existencia de alguna molécula que imitara los efectos fisiológicos de la ingesta hipocalórica aunque se continuase realizando una ingesta calórica normal.

En la bibliografía existen antiguas citas de la 2-D-desoxiglucosa (2DG) como una potencial sustancia anticancerosa en roedores dotada, también, de efectos hipoinsulinémicos. A partir de ahí, el grupo de Lane comprobó que la 2DG podía imitar muchos aspectos de la restricción calórica en animales. La 2DG bloquea alguna etapa temprana de la glicolisis reduciendo el consumo de glucosa y dando lugar a una serie de efectos que también tienen lugar en la restricción calórica: temperatura corporal más baja, menor peso, en el ayuno menores niveles de glucosa y de insulina, retraso de enfermedades asociadas con la edad (incluyendo el cáncer), mayor eficacia de la apoptosis, etcétera.

Desafortunadamente la 2DG presenta un gran inconveniente ya que, aunque es segura a bajos niveles, se convierte en un producto tóxico para algunos animales al superar un cierto umbral de concentración o, a veces, al ser suministrada durante largos periodos de tiempo. Como se encuentran cercanos los umbrales respectivos de dosis útil y de efectos contraproducentes, ello impide su uso generalizado y, sobre todo, su aplicación en humanos.

Por tanto, es evidente que un futuro campo prometedor de investigación consistirá en la búsqueda y estudio de sustancias seguras que imiten los efectos de la restricción calórica.

**5.1.4 Sistema inmunológico.** Es bien conocido que el sistema inmunitario experimenta modificaciones y deterioros importantes con el envejecimiento, en un proceso denominable como inmunosenescencia, lo que favorece una mayor incidencia de infecciones, autoinmidades y cánceres (Aspinall, 2000). Nuevamente, se ha de plantear el problema de la investigación de la relación causa-efecto.

En ratón se ha descrito un modelo que relaciona el estado inmunitario de cada animal con la duración de la vida del mismo, es decir, con su envejecimiento más o menos prematuro, comprobándose la relación directa entre una buena función de las células T y una mayor longevidad (Viveros, 2001).

Uno de los aspectos futuros de mayor interés en las investigaciones sobre el papel del sistema inmunológico en el envejecimiento es su estrecha conexión con el neurológico y el endocrino (sistema neuroinmunoendocrino), así como con la dieta y el ejercicio. Algunas de estas relaciones han sido revisadas recientemente (de la Fuente, 2003), con

la propuesta de un esquema de interrelaciones en las que el envejecimiento se acelera con el estrés o desequilibrio oxidativo (desequilibrio entre radicales oxigenados y antioxidantes). El ejercicio físico y la nutrición (antioxidantes, restricción calórica) favorecen el equilibrio oxidativo que a través del sistema neuroinmunoendocrino logra el mantenimiento homeostático propio de la salud y favorecedor de la longevidad. Por el contrario, el desequilibrio oxidativo favorece el proceso de envejecimiento así como el deterioro homeostático que incrementa la morbilidad y mortalidad.

En cualquier caso, es previsible que se intensifique el esfuerzo investigador destinado a aclarar todo este cúmulo de relaciones recíprocas así como los mecanismos precisos mediante los cuales tienen lugar.

## **5.2 Procesos celulares y genético-moleculares**

**5.2.1 Estrés oxidativo.** Un metabolismo aerobio acarrea la obligada consecuencia de la formación y participación de especies reactivas oxigenadas (ROS), entre ellas los radicales libres oxigenados. Hace más de 40 años que se señaló que los diversos daños producidos por estos radicales podían ser no sólo causa del envejecimiento sino de variadas enfermedades degenerativas como arterioesclerosis, cánceres y desórdenes de inmunodeficiencia. Como la reactividad de las ROS puede afectar a prácticamente todas las moléculas y localizaciones celulares, incluyendo genes y mitocondrias, no es de extrañar que el estrés oxidativo, tras más de cuatro décadas de intensas investigaciones, se haya convertido en el factor que subyace y se relaciona con todo el resto de factores asociados al envejecimiento previamente citados o que se irán citando posteriormente (Lin, 2002).

Sin embargo, transcurridas más de cuatro décadas de intensas investigaciones, aún nos encontramos en la infancia del proceso de comprensión de los daños oxidativos y del papel de los antioxidantes en el fenómeno del envejecimiento.

Es de esperar, por tanto, que prosigan y se intensifiquen investigaciones básicas encaminadas a conocer los mecanismos íntimos de los daños ocasionados por el estrés oxidativo y el modo en que repercuten en las diferentes funciones celulares o cuál es la relación exacta que guardan con el conjunto de modificaciones que acompañan al envejecimiento. Otro punto de interés es comprender por qué se producen frecuentemente diferencias importantes entre los datos obtenidos en el laboratorio, en células cultivadas, y los derivados de investigaciones epidemiológicas.

Si el envejecimiento está tan íntimamente ligado al estrés oxidativo de nuestras células ello obligará a reforzar dos grandes líneas de investigaciones. Por una parte aclarar la participación de nuestros genes en el mantenimiento de unos niveles adecuados de antioxidantes fisiológicos y, también, si la escasez de algunos de tales antioxidantes facilitará la expresión clínica de ciertas enfermedades genéticas.

### **5.2.2 Apoptosis.**

La apoptosis o muerte celular programada es un proceso fisiológico, regulado genéticamente, que juega un papel importante en los organismos multicelulares por su participación en el mantenimiento del equilibrio necesario entre los procesos de proliferación, diferenciación y muerte celulares. Buena parte del conocimiento de los componentes moleculares que intervienen en la muerte celular programada y de sus

respectivas funciones se han obtenido de las investigaciones realizadas sobre el nematodo *C. elegans*, aunque en los mamíferos también se han descubierto proteínas con funciones homólogas (Thornberry y Lazebnik, 1998). En el desarrollo normal del *C. elegans* un 12% de sus 1099 células sufren apoptosis y de los 14 genes relacionados con el proceso, dos de ellos, *ced-3* y *ced-4* son esenciales para el proceso, mientras que el *ced-9* protege a las células supervivientes.

En humanos, las proteasas caspasas presentan gran homología con el producto del gen *ced-3*, la proteína apaf-1 (factor activador de proteasas apoptóticas) presenta homología con el producto del gen *ced-4*, mientras que las diversas proteínas bcl2 son homólogas al producto del gen *ced-9*.

Es indudable que a lo largo del envejecimiento se produce una desregulación del proceso apoptótico, pero la estrecha relación existente entre ambos procesos por sí sola no sirve para aclarar su posible relación causa-efecto. Tal desregulación puede encontrarse también en relación con los mecanismos moleculares de lucha contra el cáncer, por lo que, el posible uso práctico de activadores o inhibidores de la apoptosis podría contemplarse en un horizonte todavía bastante lejano.

**5.2.3 Telómeros y telomerasa.** Nos limitaremos a comentar únicamente las perspectivas existentes en relación con la posible participación de estos sistemas en el control del envejecimiento.

Parecen existir, al menos tres mecanismos primarios del acortamiento de los telómeros: 1. Incompleta finalización de la replicación; 2. Degradación de la proteína codificada por el gen hnRNP C; 3. Estrés oxidativo. La relación entre ellos está aún por aclarar completamente.

A menos de 20 años del descubrimiento del sistema telómero-telomerasa y a poco más de 10 años del establecimiento de la conexión entre envejecimiento y acortamiento acentuado de los telómeros sigue sin conocerse bien si el factor crítico es la longitud telomérica media o la apertura del bucle estructural que desencadena la cascada de señalización que finalmente conduce a la interrupción del ciclo celular. En el aspecto práctico comienzan esperanzadoras consecuciones como las obtenidas por la empresa biotecnológica Geron, en colaboración con la Texas Southwestern University, con la regulación de la expresión de la telomerasa en cultivos celulares humanos capaces de efectuar más de 200 divisiones celulares sin riesgos de malignizaciones (Jiang y col., 1999).

En todo caso, sigue abierta la discusión sobre el papel de los telómeros en la limitación y predicción de la longevidad celular, aunque algún experto en el tema como Robert Weinberg haya llegado a afirmar que la dotación telomérica humana, regulada sería suficiente para poder alcanzar los 200 años de longevidad (Stewart y Winberg, 2002).

Aunque la investigación sobre telómeros y telomerasa se puede considerar todavía en sus fases iniciales del conocimiento ya obtenido se deriva un gran caudal de posibilidades. En una perspectiva hacia el futuro, entre las más razonables de ellas, se situaría el logro de aplicaciones concretas dirigidas a la prevención y el tratamiento de ciertos cánceres, con su correspondiente repercusión positiva en el aumento del valor de la esperanza de vida (Blasco, 2002)

Una de esas aplicaciones podría ser el desarrollo de pruebas diagnósticas de actividad telomerasa que permitiesen predecir o identificar a las células cancerosas en sus estadios iniciales así como también ayudasen a controlar la eficacia de los tratamientos instaurados. Dentro de este campo, otra línea atractiva de investigación es la de la obtención de sustancias que controlen o inhiban a la telomerasa y que sean utilizables médicamente, en tratamientos tempranos de cánceres o, de un modo más futurista, sobre personas identificadas con predisposiciones para el desarrollo de algunos tipos de tumores cancerosos. Más lejana e hipotética nos parece lograr controlar los incrementos de la actividad telomerasa en tejidos específicos dañados o enfermos a fin de conseguir una mayor vida de los mismos o su regeneración.

**5.2.4 Genes.** En 1990, en *C. elegans* y en levadura *Sacharomyces*, comenzaron a identificarse genes cuyas mutaciones afectaban notablemente su longevidad (Kenyon, 1993, Hekimi, 2001). Desde entonces varias decenas de genes, en diversas especies, se han identificado, se han aclarado las funciones moleculares de las proteínas que codifican y se han intentado relacionar con mecanismos aceleradores del envejecimiento, incrementadores de la longevidad o con enfermedades que, a su vez, afectan al envejecimiento o la duración del ciclo vital.

En la tabla siguiente se resumen algunas intervenciones genéticas en diferentes organismos que dan lugar a incrementos de su longevidad (Ilcusa, 2002).

GEN	ORGANISMO	AÑO y FUNCION	EFEECTO: e <sub>o</sub>
vHaRAS	Levadura	1990-Oncogén	Modula
lag1	Levadura	1994-Camino señalizador ceramida	Mutación: +
sir2	Levadura	2000-Histona deacetilasa NAD dependiente	Sobreexpresión: +
daf2	Nematodo	1995-Receptor Insulina/IGF-1	Mutación: +
age1/daf23	Nematodo	1990-PI-3-quinasa	Mutación: +
daf16	Nematodo	1997-Factor transcripción	Expresión: +
tkr1	Nematodo	2000-Tirosina quinasa	Sobreexpresión: +
InR	Drosophila	2001-Receptor Insulina/IGF-1	Mutación: +
chico	Drosophila	2001-Sustrato receptor insulina	Mutación: +
mth	Drosophila	1998-Proteína transmembrana	Pérdida función: +
indy	Drosophila	2000-Proteína transportadora dicarboxilato	Pérdida función: +
SOD-1	Drosophila	1999-Superóxido dismutasa Cu/Zn	Sobreexpresión: +
p66shc	Ratón	1999-???	Mutación: +
pit1/prp1	Ratón	2001-Participa en desarrollo pituitaria	Mutación: +
ghr/bp	Ratón	2000-Receptor hormona crecimiento	Pérdida función: +

Aunque las investigaciones genéticas sobre organismos modelos son muy importantes para permitir profundizar en los mecanismos básicos de los procesos la investigación de los genes homólogos en humanos todavía no ha producido resultados relevantes.

Las evidencias experimentales muestran que las mutaciones somáticas se incrementan con la edad de un modo exponencial. Lo mismo sucede con la actividad poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1) pero, como siempre, queda sin resolver la clásica polémica de las relaciones causa-efecto.

Una aproximación genética que puede dar buenos frutos es la investigación sobre los características y regulación de los genes de personas que alcanzan edades avanzadas,

siendo los mejores candidatos aquellos genes relacionados con el metabolismo lipídico que pueden dar lugar a una más baja colesterolemia, una mayor concentración sérica de HDL o cuáles son los alelos más favorables del gen de la apolipoproteína E.

Una buena parte de las enfermedades causantes de la disminución de los años de vida tienen condicionamientos poligénicos indirectos. Por ello, son estos genes de influencia indirecta, es decir, los asociados a una mayor vulnerabilidad para sufrir determinadas enfermedades, los que más nos pueden interesar en un futuro inmediato. Para ello, lo ideal es trabajar con grupos de poblaciones genéticamente lo más aislados posibles. Un ejemplo concreto de ello es el de los judíos Ashkenazi. Entre ellos se encuentran relativamente abundantes algunos genes con efectos negativos, como los de la enfermedad de Tay-Sachs o los BRCA asociados a un mayor riesgo de cánceres de mama y ovario. Pero, por otra parte, un cierto número de miembros de ese grupo étnico alcanzan edades muy avanzadas, por lo que su estudio genético y el de sus descendientes puede rendir resultados interesantes.

Otro campo en el que se necesita profundizar y aclarar la relación que tiene con el envejecimiento es el de los daños al ADN y los diferentes mecanismos específicos existentes para su reparación. Existen datos que apuntan a que la capacidad de reparación se relaciona con la duración del ciclo vital. También, de que los mecanismos reparativos pierden eficacia con el envejecimiento y que su participación es importante dentro de la responsabilidad global genética en el proceso (de Boer, 2002). Otros datos a confirmar indican que el polimorfismo de los genes que promueven la reparación del ADN dañado puede condicionar de modo notable la eficacia de la reparación así como que la enzima PARP-1, que requiere  $NAD^+$  como sustrato está relacionada con el sistema BER (Base Excision Repair, reparación por excisión de base). Más futuribles serían las investigaciones que pudieran producir frutos en forma de desarrollo de tratamientos que reduzcan los daños al ADN o que promuevan la eficacia de su reparación.

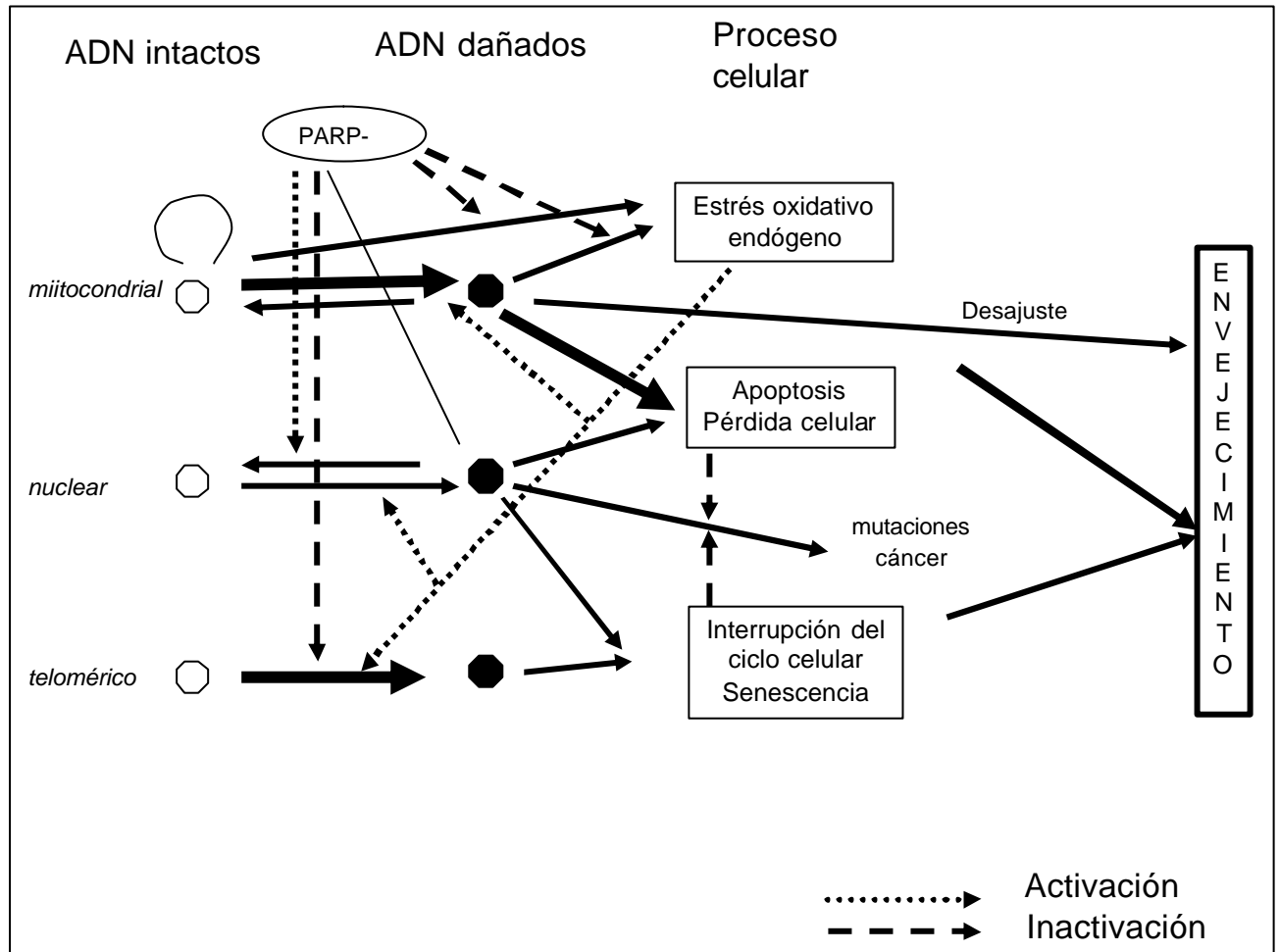
En las mitocondrias, con escasez de maquinarias reparadoras del ADN dañado, se desarrollan los procesos básicos del metabolismo oxidativo y de la producción de ROS, por lo que merecen una atención especial las alteraciones genéticas de los genes nucleares que codifican a enzimas mitocondriales especialmente las antioxidantes y de los mitocondriales que total o parcialmente portan la información codificadora de importantes funciones mitocondriales como son algunos componentes de la cadena respiratoria. Además, la transmisión exclusivamente materna del ADNmt podría relacionarse con el peso relativo de las herencias paterna y materna en el fenómeno del envejecimiento.

Las mitocondrias con ADNmt dañado muestran un aumento en especies ROS y alteraciones en el proceso respiratorio de obtención de energía. El ADNmt dañado, se acumula con la edad. Aunque el porcentaje de ADNmt mutante parece ser bajo (<2%), sin embargo existen células individuales que contienen un alto porcentaje de algunas mutaciones que al superar un límite crítico (alrededor del 80%) hacen aparecer el defecto bioquímico.

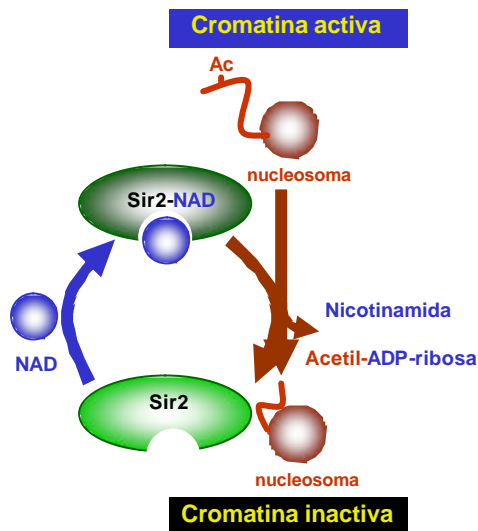
La inactivación y mutación controlada de los genes nucleares y mitocondriales proporcionará informaciones valiosas respecto a los desórdenes neurodegenerativos asociados al funcionamiento mitocondrial o en relación con enfermedades como cardiomiopatías asociadas al envejecimiento. Por ejemplo, el desarrollo de modelos de ratones con genes defectivos de superóxido dismutasa (SOD) produce vulnerabilidades patológicas muy parecidas a ciertas enfermedades neurodegenerativas humanas mientras que, en *Drosophila*, la superexpresión de SOD en células nerviosas incrementa

su longevidad un 40%, mientras que la eliminación de SOD produce muertes prematuras, fenómeno que desaparece si en estos modelos animales se vuelve a expresar una actividad SOD normal. Por ello, un campo de interés inmediato será comprobar la posibilidad de realizar aproximaciones experimentales de este tipo en animales superiores.

En la figura adjunta se intenta hacer un resumen de los diferentes procesos que afectan a las alteraciones genéticas y están relacionados con el envejecimiento o la longevidad aunque, globalmente, cabe esperar que los próximos años sean muy fructíferos para poder comprender e integrar las observaciones existentes en un cuerpo de doctrina unificador.



**5.2.5 Sir2 y cromatina.** Los recientes avances en el conocimiento de los genes Sir y sus proteínas (sirtuinas) están abriendo nuevas e interesantes perspectivas investigadoras. Sir2 se encuentra presente en casi todos los seres vivos existiendo una relación directa entre una mayor expresión de Sir2, un menor metabolismo energético y un aumento en la longevidad (Starai y col., 2002, Lin, 2002).



Sir2 es una histona deacilasa que rompe el  $\text{NAD}^+$  hasta nicotinamida y ADP-ribose y simultáneamente extrae acetilo de histonas y de proteínas relacionadas con el metabolismo energético, originando acetil-ADP-ribose, provocando que el nucleosoma se empaquete y se inactive la cromatina a través del silenciamiento de la transcripción genética. Sirt1 es la versión humana de Sir2 y p53 (gen supresor de tumores) es sustrato de Sirt1. Como al inhibir p53 se evita apoptosis o muerte celular y se favorece la supervivencia celular en condiciones de estrés, ello abre otro nexo interesante de unión entre envejecimiento y cáncer.

La relación con la restricción calórica parece que se establece porque ese proceso incrementa la producción de sirtuinas que favorecen la conversión enzimática de acetato en acetilCoA, incrementando la respiración celular.

**5.2.6 Proteasoma.** La proteólisis intracelular es esencial para la regulación de muchos procesos metabólicos de gran importancia: recambio proteico, degradación de proteínas alteradas, transducción de señales, tráfico de proteínas, control del ciclo celular, exocitosis, endocitosis mediada por receptor, respuestas inmunológicas y al estrés o activación de la transcripción génica. Por ello, cualquier alteración de las funciones proteolíticas celulares puede afectar sensiblemente al desarrollo y duración de la vida celular. No es de extrañar, pues, que uno de los factores característicos que acompañan el envejecimiento sea el de la acumulación de proteínas dañadas, consecuencia de la acción de los ROS en los procesos oxidativos (Szweda y col. 2002).

Un adecuado recambio proteico es esencial para preservar las funciones celulares y, entre las diversas posibilidades de proteólisis intracelular existentes la más importante es la de la degradación por el proteasoma. La acumulación de las proteínas modificadas puede ser debida a un aumento del daño oxidativo producido por los ROS, a la pérdida de la actividad del proteasoma, o a la combinación de ambos. La pérdida de eficacia del proteasoma con el envejecimiento es un hecho comprobado, pero no existe todavía un mecanismo bien delineado que aclare el mecanismo de este proceso en el que, al menos parecen participar varios factores: expresión del proteasoma, alteraciones y sustituciones de algunas de sus subunidades y formación de proteínas entrelazantes inhibitorias (Sitte, 2000; Keller, 2000; Carrard y col., 2002).

También es necesario profundizar en los sistemas proteolíticos lisosomales para los que tampoco existe todavía una idea clara de la naturaleza de sus modificaciones con el envejecimiento. Posiblemente ello justifique otras posibilidades como la que intenta relacionar la disminución de la degradación proteica en la senescencia con procesos macroautofágicos y autofágicos mediados por chaperonas (Ward, 2002).

Existen indudables relaciones, cuya naturaleza concreta permanece sin aclarar, entre la actividad del complejo proteasoma y ciertas enfermedades degenerativas (Davies, 2001), la protección neuronal contra los ROS (Weih y col, 2001), la inhibición del proteasoma con la estimulación de proteínas de choque térmico como la HSP90 (Conconi, 1998), su modulación por el ejercicio físico (Radak, 1999) o por la restricción calórica (Radak, 2002).

Como muestra de la interrelación de todos los factores citados indicaremos que, al menos en *Caenorhabditis elegans* el factor de transcripción HSF-1, que regula la respuesta de choque térmico también se relaciona con el envejecimiento, de modo que existe una relación directa entre los niveles de expresión de HSF-1 y la longevidad (Hsu,2003). Aún más sobre tal interrelación: HSF-1, en compañía del factor de transcripción DAF-16, afecta al receptor daf-2–insulina/IGF-1 activando la expresión de genes específicos, entre los que se incluyen algunos que codifican a pequeñas proteínas de choque térmico que promueven la longevidad y dificultan procesos relacionados con el envejecimiento como el peor funcionamiento del proteasoma o el incremento de la agregación proteínica por expansión de poliglutamato.

Es, pues, esperable que pronto se diluciden algunos aspectos interesantes, todavía sin aclarar, sobre la participación de los sistemas proteolíticos intracelulares en los procesos de envejecimiento.

### **5.3 Biotecnología y Genómica.**

El término Biotecnología abarca un amplio número de aspectos biomédicos que se pueden relacionar estrechamente con la longevidad y el envejecimiento. Buen ejemplo de ello serían las diversas intervenciones realizadas en un reciente Workshop sobre Envejecimiento Saludable y Biotecnología, celebrado en Tokio, bajo los auspicios de la OECD (OECD Workshop, 2000).

La finalización de la secuenciación del genoma humano acaba de marcar un importante hito dentro de los ambiciosos objetivos del Proyecto Genoma Humano (PGH). Aunque aún permanece la controversia sobre el papel respectivo de los genes y del ambiente sobre el envejecimiento, la duración de la vida y la longevidad de los individuos, no hay duda de que a nivel celular la longevidad está determinada genéticamente de modo esencial, aun cuando existan otras influencias no genéticas que afectan al posible número máximo de replicaciones celulares (daño oxidativo, radiaciones, etc.).

El PGH, con la secuenciación de los genomas de seres vivos más sencillos que el hombre ya está proporcionando una información que será muy útil para entender el proceso del envejecimiento de todos los seres vivos, incluido el hombre. En *Caenorhabditis elegans*, por ejemplo, la modificación de los genes daf-2 y daf-16, relacionados con la vía de señalización de la insulina consiguió, en el laboratorio, aumentar la longevidad del nematodo entre 2 y 5 veces. Y, en la mosca *Drosophila*, la mutación del conocido como gen Matusalén consiguió un aumento del 35% de su longevidad. Recientemente, se han identificado más de 50 mutaciones genéticas en *C. elegans*, todas las cuales conducen a un incremento de la longevidad (Herndon, 2002). Al comentar el trabajo en la revista Nature se afirmaba que constituía un jalón histórico en el avance hacia la comprensión científica de los profundos secretos del proceso del envejecimiento (Kirkwood, 2002).

Sin duda, los humanos poseemos estructuras genéticas mucho más complejas que las de los organismos citados pero no podemos olvidar una de las principales enseñanzas del PGH: compartimos gran parte de nuestros genes con otras formas inferiores de vida.

**5.3.1 Objetivos genómicos.** Un sistema biológico complejo es mucho más que un mero “saco de moléculas” (Collins y col. 2003). Conocer y controlar los mecanismos básicos que regulan el envejecimiento y la longevidad es una, sin duda muy importante, de las innumerables metas biológicas que la genómica. Por tanto, con carácter posiblemente

previo a una adecuada interpretación o actuación sobre procesos biológicos complejos como envejecimiento y longevidad parcialmente determinados genéticamente será necesario que se produzcan algunos grandes y esperables avances básicos genómicos como algunos que se citan a continuación:

1. La identificación de los componentes estructurales y funcionales codificados del genoma humano. Muy posiblemente, una buena proporción de la porción del 97-98% de nuestro genoma no codificante posea una importancia funcional por ahora desconocida. Catalogar y caracterizar los elementos funcionales del genoma, sobre todo los reguladores genéticos, es otra gran tarea inmediata. Los cambios epigenéticos, como la metilación y remodelado de la cromatina son ejemplos de procesos que necesitan una mayor comprensión.
2. El conocimiento detallado de la organización de las redes genéticas y de las vías proteínicas, aclarando como contribuyen a los fenotipos de células y organismos. Las interconexiones e influencias entre los complejos sistemas de genes y proteínas deben ser muchos más complejas que los problemas hasta ahora abordados por la Bioquímica o la Biología Molecular.
3. El desarrollo de una precisa comprensión de la variación heredable en el genoma humano en relación con los polimorfismos de nucleótidos simples. Conocemos bastantes correlaciones fenotípicas entre rasgos y causas monogénicas pero la mayoría de los fenotipos y de los procesos, incluyendo el del envejecimiento son mucho más complejos, con componentes poligénicos.
4. Desarrollar sistemas que permitan interpretar y aclarar las participaciones genéticas y no genéticas en las enfermedades y procesos degenerativos.
5. Descubrir los sistemas de identificación de variantes genéticas que contribuyan a una mejor salud y resistencia a la enfermedad, lo que en el caso que nos ocupa significaría un freno al envejecimiento así como una mayor longevidad.
6. Desarrollar aproximaciones genómicas encaminadas a la predicción de la susceptibilidad a deterioros y enfermedades y, también, de la respuesta individualizada a los medicamentos.
7. Aplicar los conocimientos que se adquieran para desarrollar nuevos y potentes agentes terapéuticos.

Cuando los avances genómicos permitan la manipulación genética de los mecanismos del envejecimiento habrá que plantearse si existen o no razones biológicas evolutivas para la senescencia y los límites de ciclos celulares, así como evaluar sus posibles repercusiones futuras (Glannon 2002).

### **5.3.2 Terapia celular**

Sin duda, uno de los hechos científicos más destacados del último cuarto de siglo será el de la explosión de conocimientos sobre la obtención y aplicaciones de las células troncales, madre o progenitoras. En ellas, en su utilización para realizar terapia celular radican buena parte de las esperanzas sobre eficaces y pronto avances terapéuticos que puedan combatir un gran número de enfermedades, entre ellas las asociadas más directamente con la pérdida de un mayor número de años de vida.

La totipotencia, pluripotencia o multipotencia de las células troncales de diversos factores, entre ellos su procedencia: fetal-embionario (fetos de abortos naturales, embriones congelados procedentes de bancos de embriones, obtenidos con técnicas de clonación terapéutica, reprogramación genética) o de tejidos (médula ósea, cordón umbilical, otras procedencias)

En principio, las enfermedades neurodegenerativas podrían ser objetos preferentes de técnicas de terapia celular ya que en el sistema nervioso central el envejecimiento está asociado a una progresiva pérdida de función que se ve incrementada en los desórdenes neurodegenerativos como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer (Limke y col., 2002).

Desde que se descubrió que las células de médula ósea de ratones, inyectadas en cerebros de ratones recién nacidos podían producir nuevas neuronas, se han investigado numerosas posibilidades terapéuticas, con células troncales de diversas procedencias utilizadas en variados modelos experimentales animales de enfermedades como, por ejemplo, en líneas celulares de ratas, con células progenitoras mesencefálicas que, en presencia de citoquinas hematopoyéticas, son convertidas en neuronas dopaminérgicas trasplantables en enfermedad de Parkinson (Carvey, 2001).

Las dos principales estrategias de sustitución celular consisten en el trasplante de tejido exógeno o la proliferación de células endógenas. El trasplante puede realizarse directamente o puede ir dirigido a implantar células genéticamente modificadas que secreten factores promotores de la supervivencia y/o proliferación neuronal. En un futuro próximo hay que esperar que se confirmen y extiendan las recientes buenas perspectivas que se están anunciando sobre aplicaciones inmediatas concretas experimentales y/o clínicas de enfermedad de Parkinson, Alzheimer y esclerosis múltiple, gracias a la aplicación cerebral directa de factores como el factor neurotrófico derivado de células gliales, GDNF, o de estructuras moleculares denominadas neurosferas (Gill y col., 2003; Pluchino y col. 2003).

### **5.3.3 Clonación y Terapia génica**

Un factor positivo respecto a la utilización futura de técnicas de clonación para obtener células o tejidos aptos para implantar o sustituir a otros dañados por el propio envejecimiento o por enfermedades asociadas al mismo es la muy reciente demostración de que el límite de Hayflick para los cultivos primarios celulares puede ser revertido a través de la clonación por transferencia nuclear aunque se usen como células selectas como donantes nucleares (Clark y col. 2003). Cuando se utiliza una línea celular, con células donantes escogidas a diferentes edades y con variadas capacidades proliferativas el resultado de la generación de nuevas líneas celulares obtenidas de los correspondientes fetos y animales clónicos fue el de que estas líneas rederivadas poseían la misma capacidad proliferativa y velocidad de acortamiento telomérico que la línea celular primaria inicial.

Las aplicaciones prácticas de la terapia génica, por ahora, son bastante limitadas y las dificultades básicas de las técnicas aún están por resolver, aunque se anuncian prontas nuevas de vectores virales obtenidos mediante Ingeniería genética que pudieran traducirse en nuevas posibilidades.

**5.3.3 Medicina Predictiva.** El vertiginoso y anticipado logro de los objetivos marcados en el Proyecto Genoma Humano hace previsible que en los próximos años y décadas se produzca una acumulación de conocimientos y datos sobre los SNP o polimorfismos de nucleótidos simples. Ello permitirá comenzar a relacionar más precisamente las circunstancias genéticas individuales con la predisposición a contraer enfermedades poligénicas o con la eficacia individual de los tratamientos farmacológicos. Sin duda, ello va a suponer ingentes esfuerzos futuros de investigación para originar los datos, pero más aún para ordenarlos, relacionarlos e interpretarlos. El ejemplo del envejecimiento y la longevidad es uno de los más evidentes que se pueden ofrecer como muestra de la complejidad de los puntos a tratar y resolver.

## 6. Consideración final

No existe gran riesgo de error al predecir que, en el ámbito de los países desarrollados, proseguirá el acercamiento entre los respectivos valores de esperanza de vida y de longevidad en una cuantía discutible pero que podría suponer más de una decena de años respecto a los diferentes valores actuales de las esperanzas de vida condicionados a las diversas circunstancias.

Por otra parte reconociendo que se están realizando múltiples y útiles investigaciones sobre las causas de las enfermedades y de la mortalidad, sin embargo es necesario realizar un gran esfuerzo científico-investigador sobre los mecanismos de envejecimiento y senescencia a fin de que se alcancen los suficientes conocimientos que permitan ser aplicados para mejorar las condiciones del envejecimiento o para incrementar la longevidad.

El desarrollo de la Biología y Genética moleculares están permitiendo que se inicie una nueva y fascinante etapa, la del descubrimiento del rostro molecular de fenómenos tan complejos como el envejecimiento, la longevidad y su interacción, mutua o con multitud de otros procesos celulares y biológicos. En la edad de las ciencias "ómicas" (Genómica, Proteómica, Quinómica, etcétera) ello ayudará a que paulatinamente vayamos conociendo, pudiendo modularlos y modificarlos externamente, no sólo los aspectos genéticos condicionantes sino las diferentes influencias del ambiente, modos de vida, etcétera. Y, todo ello, integrado en el gran objetivo de que la elevación de la esperanza de vida y, eventualmente, de la longevidad, vayan acompañadas del mantenimiento o elevación de la calidad de vida

---

## Bibliografía

- AARP Andrus Foundation  
Is there an Anti-aging Medicine?.  
ILC Workshop Report 2002, Canyon-Ranch, USA,
- Aboobaker AA, Blaxter ML  
Medical significance of *Caenorhabditis elegans*  
Ann Med 2000; 32: 23-30
- Aspinall, R  
Longevity and the immune response  
Biogerontol 2000; 1: 273-278
- Blasco, MA. (2002)  
Mouse models to study the role of telomeres in cancer, aging and DNA repair  
(Review).  
E J Cancer 2002;38, 2222-2228
- Blüher M , Kahn BB & Kahn CR  
Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue  
Science 2003; 299: 572-4

- Carrard G, Bulteau AL, Petropoulos I & Friguet B  
Impairment of proteasome structure and function in aging  
Int J Biochem Cell Biol 2002; 34(11): 1461-74
- Carvey PM, Ling ZD, Sortwell CE, Pitzer MR, McGuire SO, Storch A & Collier TJ  
A clonal line of mesencephalic progenitor cells converted to dopamine neurons by hematopoietic cytokines: a source of cells for transplantation in Parkinson's disease  
Exp Neurol 2001; 171:98-108
- Clark AJ, Ferrier P, Aslam S, Burl S, Denning C, Wylie D, Ross A, de Sousa P, Wilmut I & Cui W  
Proliferative lifespan is conserved after nuclear transfer  
Nat Cell Biol (Published online) 5 May 2003, doi:10.1038/ncb992
- Collins FS, Green ED, Guttmacher AE & Guyer MS  
Nature 2003; 422; 835-847
- Conconi M, Petropoulos I, Emod I, Turlin E, Biville F & Friguet B.  
Protection from oxidative inactivation of the 20S proteasome by heat-shock protein 90  
Biochem J 1998; 333 :407-415
- Cournil A & Kirkwood TBL  
If you would live long, choose your parents well  
Trends in Genetics 2001; 17(5): 233-235
- Davies KJ  
Degradation of oxidized proteins by the 20S proteasome  
Biochimie 2001; 83: 301-310
- de Benedictis G, Tan Q, Jeune B, Christensen K, Ukraintseva SV, Bonafe M, Franceschi C, Vaupel JW, Yashin AI.  
Recent advances in human gene-longevity association studies  
Mechanisms of Ageing and Development 2001; 122: 909-920
- de Boer J, Andressoo JO, de Wit J, Huijmans J, Beems RB, van Steeg H, Weeda G, van der Horst GT, van Leeuwen W, Themmen AP, Meradji M, Hoeijmakers JH.  
Premature Aging in mice; Deficient in DNA repair and transcription;  
Science 2002; 296: 1276-9
- de la Fuente del Rey, M  
Inmunosenescencia, en  
Bioquímica y Fisiopatología del Envejecimiento  
Coordinadores: Cascales M, Cabezas JA, Garcia-Barreno, P  
Instituto de España 2003, Madrid
- Dublin LI  
Health and Wealth, Harper, 1928, New York
- Glannon W  
Extending the human life span  
J Med Philos 2002; 27(3): 355-68

- Gill SS, Patel NK, Hotton GR, O'Sullivan K, McCarter R, Bunnage M, Brooks DJ, Svendsen CN, Heywood P  
Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease  
Nat Med 2003; 9:589-95
- Hayflick L,  
The Biological Limits on Human Longevity, presentación oral en:  
Meeting on Human Longevity, AAAS, San Francisco, 2001
- Haveman-Nies A, de Groot L, Burema J, Amorim Cruz JA, Osler M & van Staveren WA  
Dietary Quality and Lifestyle Factors in Relation to 10-Year Mortality in Older Europeans (The SENECA Study)  
Am J Epidemiol 2002; 156:962-968
- Hekimi S, Burgess J, Bussière F, Meng Y & Bénard C  
Genetics of lifespan in *C. elegans*: molecular diversity, physiological complexity, mechanistic simplicity [Review]  
Trends in Genetics 2001; 17:12:712-718
- Herndon L.A.A, Schmeissner P.J., Dudaronek J.M, Brown P.A., Listner K.M., Sakano Y., Paupard M.C., Hall D.H., y Driscoll, M  
Stochastic and genetic factors influence tissue-specific decline in ageing *C. elegans*  
Nature 2002; 419: 808-814
- Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Geloën A, Even PC, Cervera P & Le Bouc Y  
IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice.  
Nature 2003; 421:182-7
- Hsu AL, Murphy CT & Kenyon C  
Regulation of Aging and Age-Related Disease by DAF-16 and Heat-Shock Factor  
Science 2003; 300: 1142-1145
- ILCUSA REPORT ([www.ilcusa.org/\\_lib/pdf/pr20011101.pdf](http://www.ilcusa.org/_lib/pdf/pr20011101.pdf))  
Is there an "Anti-Aging" Medicine?  
(Interdisciplinary Workshop Report of the International Longevity Center USA, in conjunction with Canyon Health Resort, Kronos Longevity Research Institute, and Columbia University College of Physicians and Surgeons Center for the Study of Society and Medicine)  
5th Canyon Ranch-ILC Scientific Workshop, 2002
- Jazwinski SM  
Metabolic control and gene dysregulation in yeast aging  
Ann N Y Acad Sci 2000; 908: 21-30
- Jiang XR, Jimenez G, Chang E, Frolkis M, Kusler B, Sage M, Beeche M, Bodnar AG, Wahl GM, Tlsty TD, Chiu CP.  
Telomerase expression in human somatic cells does not induce changes associated with a transformed phenotype  
Nature Genetics 1999; 21(1): 111-124

- Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA & Verfaillie CM  
Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow  
*Nature* 2002; 418:41-49
- Keller JN, Hanni KB, & Markesbery WR  
Possible involvement of proteasome inhibition in aging: implications for oxidative stress  
*Mech Ageing Dev* 2000; 113:61-70
- Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A & Tabtiang R  
A *C. elegans* mutant that lives twice as wild type  
*Nature* 1993; 366(6454): 461-4
- Kirkwood TB. & Finch C E.  
Ageing: The old worm turns more slowly  
*Nature* 2002; 419: 794-795
- Lane MA, Roth GS, Ingram DK  
2-desoxi-D-glucose feeding in rats mimics physiological effects of caloric restriction  
*J of Anti-Aging Medicine* 1998; 1(4): 327-337
- Limke TL & Rao MS  
Neural stem cells in aging and disease  
*J Cell Mol Med* 2002; 6(4): 475-496
- Lin SJ, Kaeberlein M, Andalis AA, Sturtz LA, Defossez PA, Culotta VC, Fink GR & Guarente L  
Calorie restriction extends *Sacharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration  
*Nature* 2002; 418:344-8
- Luo J, Nikolaev AY, Imai S, Chen D, Su F, Shiloh A, Guarente L, Gu W  
Negative control of p53 by Sir2a promotes cell survival under stress  
*Cell* 2001; 197:137-48
- McCay, CM & Crowell, MF  
Prolonging the life span  
*Sci Month* 1934; 39: 405-414
- OECD Workshop 2000  
Healthy Ageing and Biotechnology  
OECD Publications 2000; Paris
- Olshansky SJ, Carnes BA & Cassel C  
In search of Methuselah: estimating the upper limits to human longevity.  
*Science* 1990; 250: 634-40.
- Olshansky, SJ, Carnes BA & Désesquelles, A  
Demography. Prospects for Human Longevity in an Aging World  
*Science* 2001; 291: 1491-92

- Olshansky, SJ, Carnes BA & Désesquelles, A  
Demography. Prospects for Human Longevity in an Aging World  
*Science* 2001, 291: 1491-92
- Olshansky SJ, Hayflick L & Carnes BA  
The truth about human aging  
*J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57(8):B292-7
- Oeppen J and Vaupel JW  
Broken Limits to Life Expectancy  
*Science* 2002; 296: 1029-1031
- Ooboshi H, Ibayashi S, Takada J, Kumai Y & Iida M  
Brain ischemia as a potential target of gene therapy  
*Exp Gerontol* 2003; 38: 183-187
- Platchar SC, MacDonald SJ, Marguerie R, Certa U, Stearns SC, Goldstein DB & Partridge L  
Genome-wide transcript profiles in aging and calorically restricted *Drosophila melanogaster*  
*Current Biology* 2002; 12: 712-723
- Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, Gritti A, Salani G, Dina G, Galli R, del Carro U, Amadio S, Bergami A, Furlan R, Comi G, Vescovi AL & Martino G  
Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis  
*Nature* 2003; 422: 688-694
- Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Ohno H, Sasvari M, Nyakas C & Goto S  
The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes  
*Free Radic Biol Med* 1999; 27:69-74
- Radak Z, Naito H, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Takahashi R, Cardozo-Pelaez F, Goto S. Related Articles, Links  
Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle.  
*Pflugers Arch.* 2002 Nov;445(2):273-8.
- Radak Z, Takahashi R, Kumiyama A, Nakamoto H, Ohno H, Oakawara T & Goto S  
*Exp Gerontol* 2002; 37: 1423-30
- Sherman P.W. y Jarvis J.U.M  
Extraordinary life spans of naked mole rats (*Heterocephalus glabris*)  
*Journal of Zoology* 2002; 258: 307-311
- Silverberg GD, Levinthal E, Sullivan EV, Bloch DA, Chang SD, Leverenz J, Flitman S, Winn R, Marciano F, Saul T, Huhn S, Mayo M, & McGuire D  
Assessment of low-flow CSF drainage as a treatment for AD: Results of a randomized pilot study  
*Neurology* 2002; 59: 1139-1145.

- Sitte N, Merker K, Von Zglinicki T, Davies KJ & Grune T  
Protein oxidation and degradation during cellular senescence of human BJ fibroblasts, part I and II  
FASEB J 2000; 14: 2495-2510
- Starai VJ, Celic I, Cole RN, Boeke JD & Escalante-Semerena JC  
Sir2-Dependent Activation of Acetyl-CoA Synthetase by Deacetylation of Active Lysine  
Science 2002 ; 298: 390-2392
- Stewart SA, Weinberg RA  
Senescence: does it all happen at the ends?  
Oncogene 2002; 21(4): 627-30
- Szweda PA, Friguet B & Szweda LI  
Proteolysis, free radicals, and aging  
Free Radic Biol Med 2002; 33(1): 29-36
- Thornberry, NA & Lazebnik, Y  
Caspases: enemies within  
Science 1998; 281: 1312-1316
- Vaupel JW. & Jeune B  
The Emergence and Proliferation of Centenarians, en  
Vaupel J.W. & Jeune, B (eds): Exceptional longevity. From prehistory to the present  
Monographs on Population Aging, 2 2000;Odense University Press (electronic edition)
- Viveros MP, Fernández B, Guayerban N & de la Fuente, M  
Behavioral characterization of a mouse model of premature immunosenescence  
J Neuroimmunol 2001; 114: 80-88
- Ward WF  
Protein degradation in aging organism  
Pro Mol Subcell Biol 2002; 29: 35-42
- Weih M, Schmitt M, Gieche J, Harms C, Ruscher K, Dirnagl U & Grune T  
Proteolysis of oxidized proteins after oxygen-glucose deprivation in rat cortical neurons is mediated by the proteasome  
J Cereb Blood Flow Metab 2001; 21:1090-1096
- Weindruch C & Walford RL  
The retardation of aging and disease by dietary restriction  
Charles C. Thomas 1988
- Wilmoth JR  
Demography of longevity: past, present, and future trends.  
Exp Gerontol 2000; 35:1111-29.