



Gemma Marfany y Maria Soley

¿Por qué envejecemos?

**La respuesta de la ciencia a una vieja
preocupación humana**



Índice

Prólogo	9
¿Es inevitable envejecer?	
1. La vejez es aquello que nadie quiere pero que todos desean . .	13
2. Biología del envejecimiento	41
3. ¿Tenemos un reloj biológico?	93
4. Las hormonas a lo largo de la vida	121
5. Enfermedades asociadas al envejecimiento	159
¿Se puede retrasar el envejecimiento?	
6. Comer bien para vivir más y mejor.	241
7. Ejercicio físico para envejecer más lentamente	267
8. <i>Mens sana in corpore sano...</i> , <i>et facies bella?</i>	291
¿Podemos ser inmortales?	
9. El futuro ya está aquí	311
10. ¿Es la ciencia la piedra filosofal?	319

CAPÍTULO 3

¿Tenemos un reloj biológico?

Cuando miramos a una persona, sea mayor o pequeña, inconscientemente hacemos un cálculo de su edad y no solo la categorizamos como niño, adolescente, joven, de mediana edad o vieja, sino que, además, podemos establecer una franja de edad y pensamos: «debe de tener unos 10 años», «no llega a los 20», «está en torno a los 40» o, incluso, «tiene entre 70 y 80 años». Lo cierto es que no solemos equivocarnos por mucho ya que tenemos muy interiorizada la relación de muchos parámetros del desarrollo de los humanos, como la altura, la redondez o la expresividad de la cara, así como otras características que reflejan el paso del tiempo una vez llegados a la edad adulta, con el uso, el mal uso y la acumulación de daño en los tejidos, como por ejemplo la pérdida de elasticidad y firmeza de la piel, la ralentización de movimientos y reflejos, la aparición de arrugas y canas... Nuestro cerebro procesa toda esta información y nos permite llegar a una conclusión sobre la edad de la persona en cuestión. Así pues, quizá no sea tan descabellado pensar que las células y los organismos también tienen maneras de procesar la información de su estado, «leyendo e interpretando» varios parámetros internos, infiriendo en qué estado se encuentran y qué edad celular tienen; es decir, cuánto tiempo hace que viven o les queda de vida, y reaccionar en consecuencia. Esto es lo que veremos en este capítulo.

Una de las teorías más defendidas por algunos gerontólogos es que hay una programación genética que determina la progresión y el tempo del envejecimiento y la muerte en los individuos. Las preguntas que nos podemos plantear son, por lo tanto: ¿existe un «reloj biológico» que mide y cuenta el tiempo que una célula o un organismo lleva viviendo?; ¿es verdad que cuando nacemos tenemos una «cuerda» determinada y que, si no hay sobresaltos ni accidentes previos, moriremos cuando se nos acabe? O dicho de otro modo, ¿estamos predestinados a morir en un tiempo determinado?

Aunque esta cuestión parezca filosófica, no lo es. De hecho, la verdad es que sí se puede considerar que los organismos eucariotas tenemos un reloj biológico (en realidad, varios, como veremos ahora). Lo que es discutible y argumentable es qué mide realmente este reloj, ya que puede medir tanto el tiempo que hemos vivido como el que nos queda por vivir, y no son medidas con el mismo significado. Como en muchas otras ocasiones, este fenómeno depende sobre todo de la especie que estamos estudiando. Además, existen relojes que infieren cuánto tiempo ha pasado a partir del daño acumulado en la célula. Esto significa que estos relojes podrían «estar engañados» e ir acelerados (si hay un exceso de daño) o retrasados (si ha habido alguna protección contra este).

RELOJES DE ARENA, DE SOL Y DE CUERDA

Dado que ya hemos establecido la analogía con los relojes, podemos seguir utilizándola un poco más para averiguar qué tipo de relojes tenemos los organismos eucariotas. Al igual que los diseñados por los humanos, los relojes biológicos pueden medir diversas y variadas unidades de tiempo, las cuales no son sinónimas ni intercambiables, aunque todas sean relevantes para la supervivencia del organismo y, por tanto, incidan en su longevidad.

«Dime si ya es de día»

Uno de los relojes biológicos más fáciles de entender es el que informa al organismo si es de día o de noche. Dado que vivimos en un planeta que gira sobre su eje, lo cual hace variar la «cara» que muestra al Sol, tenemos alternancia de días y noches, y esto ha sido así desde mucho antes que la vida surgiera en la Tierra. Los organismos vivos adquirieron pronto —evolutivamente hablando— mecanismos para saber si había irradiación solar, bien fuera para aprovechar la energía de su luz (por ejemplo, para realizar la fotosíntesis),¹ para moverse de manera orientada² o para protegerse del exceso de radiación ultravioleta.³

A medida que los organismos evolucionaron hacia una mayor complejidad, algunos órganos se especializaron en la captación de diferentes ondas electromagnéticas (como la luz visible).⁴ Los primeros órganos de esta clase, los más sencillos, son los llamados ocelos; más adelante aparecieron los ojos más complejos. Al mismo tiempo surgió la especialización: organismos que son básicamente activos de día, otros que solo lo son de noche y, por supuesto, algunos animales cuya actividad es independiente de la irradiación, ya que sus condiciones de vida se encuentran muy alejadas de la luz solar (como por ejemplo los que viven en fosas abisales o cuevas, los parásitos internos, etc.). La gran mayoría de los organismos, sin embargo, necesitaban un órgano que no solo fuera capaz de captar la luz, sino que se encargara de acoplar toda la actividad corporal al ritmo que impone la rotación de la Tierra y que genera el cambio de día y noche, lo que denominamos ritmo circadiano. En los animales, este órgano se llama glándula pineal y se

¹ La fotosíntesis no solo la realizan las plantas verdes; también hay numerosas bacterias y otros microorganismos que la llevan a cabo, y algunos emplean pigmentos diferentes de la clorofila.

² El movimiento guiado por la luz se denomina fototropismo y puede ser positivo (si el organismo va hacia la luz) o negativo (si se aleja).

³ La luz ultravioleta es uno de los componentes de la luz solar que daña las proteínas y lípidos y lesiona el ADN celular.

⁴ Paralelamente se desarrollaron estructuras que interpretaban esta información.

considera que tiene un origen evolutivo muy ancestral. Lo más interesante de ella es que recibe e interpreta la intensidad de la luz solar y produce como respuesta una hormona, la melatonina, que presenta receptores en el resto de los tejidos del cuerpo y que provoca respuestas hormonales y de adaptación del metabolismo al ciclo diario (véase capítulo 4, «Hormonas»).

Podríamos considerar que la glándula pineal y la producción de melatonina son el eje central de nuestro control diario, un reloj de arena al que, cuando se le acaba la arena, hay que darle la vuelta para recomenzar el ciclo, una y otra vez, tal como sucede con los ritmos circadianos. Parece evidente, por lo tanto, que este tipo de reloj solo indica en qué momento del día nos encontramos, aunque no parece que tenga nada que ver con el tiempo que hemos vivido. Veremos, sin embargo, que, al menos en los humanos, la melatonina se desregula con la edad y su producción disminuye; por otra parte, hablaremos de cómo su suministro puede tener ciertos efectos anti-envejecimiento y protectores de la actividad celular (véase capítulo 4).

Hay otros relojes biológicos «de arena», es decir, que regulan períodos cíclicos que acaban y vuelven a empezar. El tiempo que miden es variable y, generalmente, también dependen de ciclos hormonales más o menos complejos. Un claro ejemplo lo encontraríamos en el ciclo reproductor de muchos animales, entre los que cabe citar el ovulatorio-menstrual de las mujeres.

«¿Mejor morir de pie que vivir de rodillas...?»

Sin embargo, existen otros relojes que, más que el tiempo que pasa, miden actividades o circunstancias que dependen del tiempo o que se acumulan debido a él, como el daño celular. Dentro de este tipo de relojes encontraríamos la mayoría de los llamados puntos de control (*checkpoints*, en inglés), unas moléculas que actúan como sensores y controladores del estado de la célula. Se trata de unos pequeños centros de mando que deciden cuándo se tiene que replicar y dividir la célula, en qué momento debe descansar, cuánto ha de repararse y también en qué momento está tan dañada que la única

solución viable para el cuerpo es que muera y, si es posible, sustituirla. Vemos, por tanto, que hay múltiples procesos que deben regularse y que hay que comprobar que funcionen correctamente,⁵ lo cual condiciona la gran cantidad de moléculas que actúan como puntos de control. En un organismo pluricelular, si se produce una situación límite en que una célula pierde el control y comienza a dividirse sin tener en cuenta cuál es su función, lo cual compromete la vida de todo el organismo, los puntos de control la detectan y activan la muerte celular programada. Se sacrifican células individuales dispensables para conservar el organismo con vida. Mejor morir que vivir de rodillas... Vemos cómo ligaríamos esto con las teorías evolutivas del *soma desechable* que hemos introducido en el primer capítulo.

Solo para apuntar cómo funciona este tipo de «reloj», hablaremos brevemente de la que se considera la molécula de control más importante: la proteína p53,⁶ también conocida como el guardián del genoma. La proteína p53 es uno de los centros de mando que comprueba continuamente cómo se encuentra la célula, si está vieja y lesionada o si, por el contrario, todo va sobre ruedas y funciona correctamente. La cantidad de informaciones que convergen en la p53 hace que su regulación sea muy compleja. Según los datos que recibe y el estado de la célula en que se encuentra, la activación de la p53 tiene unas consecuencias u otras. En este sentido, actúa como un conmutador que puede activar una gran cantidad de procesos diferentes. Uno de ellos se activa cuando la situación de la célula se vuelve insostenible o peligrosa para el resto del organismo. Entonces, la p53 actúa como cronómetro, determina que la célula ya es demasiado vieja o está demasiado lesionada para continuar funcionando e inicia la cuenta atrás que marca el tiempo de vida que le queda, y desencadena toda una serie de procesos que llevan a la apoptosis o muerte celular programada. Por lo tanto, la p53 pue-

⁵ Cuanto más complejo es el organismo, más necesario es disponer de un mayor número de controles internos.

⁶ Llamada así porque pesa 53.000 daltons o una —unidades de masa atómica—, es decir, aproximadamente 53.000 veces lo que pesa un átomo de hidrógeno.

de decidir en qué momento debe morir una célula —haciendo que se suicide—, como cuando existe un exceso de lesiones en el ADN. Para entender su funcionamiento, pondremos un ejemplo.

Habitualmente, las agresiones al ADN se producen por el propio proceso metabólico celular, pero también debemos tener en cuenta otras causadas por agentes mutágenos externos. Uno de estos agentes es la luz ultravioleta, que, como hemos dicho, forma parte de la luz solar y que, por tanto, nos está atacando continuamente. Las células más atacadas son las de la piel, ya que actúan como barrera del exterior. Al igual que en una ciudad fronteriza que recibe ataques continuamente, el castillo debe organizar varios niveles de defensa, las células de la piel también tienen muchas estrategias de defensa. La primera es una barrera de contención que evita que el enemigo (la luz UV) llegue al castillo: se construyen murallas y se rodean de un foso. Este es el papel que corresponde a la melanina, un pigmento que las células de la piel producen cuando se sienten agredidas por los rayos ultravioletas. La melanina protege de la luz UV y actúa como pantalla de rechazo. Sin embargo, siempre hay un pequeño porcentaje de rayos agresores que atraviesan la capa de melanina externa y dañan el ADN. Entonces, se ponen en funcionamiento los mecanismos de reparación, al igual que en un castillo ocupado se producen luchas en los pasillos para evitar su rendición.

Los seres humanos presentan una gran variabilidad en la cantidad de melanina que tienen en la piel y esto determina sus distintas tonalidades de pigmentación. Los humanos que tienen la piel clara sintetizan poca melanina y, por tanto, tienen una limitada defensa de barrera contra la radiación solar. Entonces, ¿qué sucede si la exposición se prolonga excesivamente, como por ejemplo cuando pasamos demasiado tiempo en la playa y no nos protegemos lo suficiente del sol? Pues que las lesiones son tantas y tan extendidas que la célula se encuentra absolutamente superada y sus mecanismos de defensa no son suficientes. Las lesiones y las mutaciones se acumulan de tal forma que ponen en peligro su funcionamiento correcto, e incluso

en muchos casos podría convertirse en una célula potencialmente cancerosa. Antes de que esto suceda, la célula dañada reconoce que sus lesiones no tienen curación y lo hace mediante la p53. A partir de este momento, esta proteína pone en marcha toda clase de mecanismos de apoptosis, o muerte celular programada, y la célula se suicida antes de poner en peligro todo el organismo. Dado que la luz UV ha irradiado muchas células, todas responden de la misma manera y mueren en masa y, por tanto, también se descamarán de la misma manera; se separa toda una capa fina de piel y decimos que nos «pelamos». La próxima vez que nos «pelemos» por exceso de exposición al sol, ya sabremos que el reloj molecular de nuestras células dérmicas ha detectado demasiadas lesiones y las ha hecho suicidarse todas a la vez para evitar males mayores más adelante.

Sin embargo, no debemos olvidar que, como la penetración de la luz UV disminuye con el grosor de la piel, aunque mueran las capas más externas, las interiores, pese a que no se suiciden, también han sufrido muchas lesiones y, como consecuencia de ello, mutaciones (véase capítulo 2). Estas últimas se acumulan y dan lugar a células envejecidas prematuramente. Por ello, la piel de las personas de tonalidad clara que toman mucho el sol envejece más rápidamente; recordémoslo, pues, a la hora de exponernos en el exterior y mostrémonos generosos a la hora de untarnos con protector solar.

Podemos pensar que, afortunadamente, la p53 nos vigila, pero incluso los relojes fallan. Muchas de las lesiones en las células expuestas afectan a esta proteína, lo que hace que pierda su función y, entonces, es como si tuviéramos un reloj de sol en un mundo permanentemente nocturno. Con la p53 mutada no tenemos guardián del genoma, no nos funciona el reloj y la célula queda fuera de control, sin hacer caso de lo que le pide el resto del organismo. Por ello, el exceso de sol genera una acumulación de mutaciones, lo cual puede causar cáncer de piel, como por ejemplo un melanoma. La gran mayoría de los tumores cancerosos tienen el gen de la proteína p53 mutado y, de hecho, la inactivación de la mayoría de los relojes biológicos es

un fenómeno muy común en el cáncer. Sin reloj, las células no saben qué hora es y no saben cuándo toca morir.

«Nuestro reloj de cuerda es preciso e implacable»

Los organismos eucariotas, desde la levadura hasta los vertebrados, tienen su ADN repartido en cromosomas lineales.⁷ Estos tienen extremos, que denominamos telómeros (del griego *telos*, ‘extremo o final’, y *meros*, ‘unidad o parte’; figura 3-1). Evolutivamente

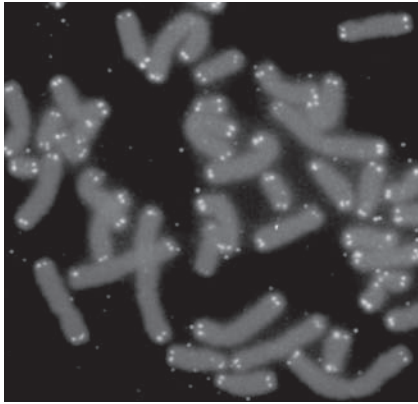


Figura 3-1. Visualización de los telómeros al microscopio óptico mediante hibridación in situ fluorescente. Los cromosomas son los palitos grises y los telómeros, los puntitos brillantes en los extremos.

hablando, la adquisición de cromosomas lineales supuso solucionar un nuevo reto molecular respecto a los cromosomas circulares, gracias precisamente a la existencia de extremos en el ADN, ya que los circulares, en cambio, no tienen ninguno.

El problema de los telómeros se presenta cuando se produce la división celular, ya que en este proceso se han de copiar (técnicamente, replicar) los cromosomas. Dadas las características de la maquinaria celular replicativa, el ADN se puede replicar sin problemas, salvo en sus extre-

mos, donde siempre quedará un pequeño trozo sin copiarse. A nivel celular esto significa que se replica todo el cromosoma sin incidentes, a excepción de un pequeño fragmento de los telómeros. Lo que esto implicaría a lo largo de los ciclos de replicación sería que, a medida que la célula se multiplicara (es decir, replicara su ADN y lo repartiera a sus células hijas), se iría perdiendo progresivamente ADN por los extremos de los cromosomas. Esto

⁷ En los procariotas, como las bacterias, el ADN se dispone en un cromosoma circular.

sería del todo incompatible con la transmisión fidedigna de la información genética que implica la vida, además de implicar que los cromosomas serían inestables; no obstante, los seres vivos se reproducen y sus células se dividen. Esta aparente paradoja debe tener una solución, que implicó la incorporación a la replicación de una nueva actividad sobreimpuesta que permite la replicación específica de los telómeros mediante la acción de una enzima particular y única llamada telomerasa, que es la responsable de la generación y el mantenimiento de la secuencia telomérica. Todos los telómeros tienen una secuencia particular formada por repeticiones de ADN, que se localizan al final de los cromosomas y cuya función es proteger el genoma y aportarle estabilidad, haciendo de «almohada» durante la replicación y evitando la pérdida consiguiente de ADN en los extremos. Veamos cómo funciona la telomerasa.

La telomerasa es, per se, un rompecabezas, una enzima formada por dos subunidades muy diferentes: por un lado, tiene una subunidad proteica con actividad polimerásica («replicador») del ADN, y por otro, un ácido nucleico, una cadena de ARN que se repliega formando una estructura compleja, cuya función es proporcionar un molde que la subunidad polimerásica podrá replicar. La telomerasa es un tipo muy especial de transcriptasa inversa, una enzima que copia el ARN hacia el ADN, dado que el molde es ARN pero, en cambio, polimeriza ADN. Hace tiempo se creía que esta actividad enzimática estaba restringida solo a virus y a elementos genéticos similares, pero ahora sabemos que, entre otras funciones, es absolutamente esencial para la supervivencia de los cromosomas celulares y que todos los organismos eucariotas la tenemos. Funcionalmente, la telomerasa se engancha a la punta final de los telómeros y es capaz de ir añadiendo ADN. De hecho, su función es ir replicando y copiando en el ADN un trocito de sí misma, una pequeña región de su ARN, que actúa como molde. Y es capaz de repetir esto una y otra vez, y generar regiones de ADN que no codifican para ningún gen, sino que son repeticiones cortas en tándem de una misma secuencia, lo que llamamos repetición telomérica. En los vertebrados, la secuencia

que se encuentra repetida es 5' TTAGGG 3',⁸ y el número de repeticiones teloméricas total depende de la especie. Así, en el ratón hay unas 200 kilobases (200.000 bases, es decir 200.000 nucleótidos o letras) de esta repetición, mientras que en los humanos «solo» hay unas 15 (15.000).

En las levaduras, la telomerasa está siempre activa y, después de cada replicación del cromosoma, actúa para alargar la cantidad de telómero que había quedado reducida por el mismo proceso de replicación, para mantener así un equilibrio entre pérdida y ganancia. En los organismos pluricelulares (como nosotros), la telomerasa puede estar activada en algunos tipos celulares pero no en otros. De hecho, la telomerasa se desactiva en fases relativamente tempranas del desarrollo de los humanos y lo hace en la gran mayoría de los tipos celulares durante el período embrionario; desde ese momento, a medida que las células se replican, la secuencia telomérica se va acortando progresivamente de manera constante. Como hay cierto «colchón» de repeticiones teloméricas iniciales, esta pérdida no afecta de momento la actividad celular. Pero al igual que sucede con un reloj al que hemos dado cuerda, a medida que pasa el tiempo la cuerda restante se acorta. Y esto es lo que pasa con las repeticiones teloméricas; los cromosomas van perdiendo secuencias por ambos extremos, hasta que llega un punto en que la estabilidad y la integridad de la información genética del cromosoma se ven comprometidas. Es entonces cuando las células entran en senescencia replicativa: ya no pueden volver a dividirse. Si lo hicieran, al haber sufrido el acortamiento de los telómeros, su material genético estaría sometido a muchos cambios que podrían llevar la célula a un proceso de crecimiento tumoral.

Entonces actúan los puntos de control celular (o *checkpoints*, como la proteína p53 y otras), que «notan» que la célula ya no podrá funcionar

⁸ 5' y 3' se refieren a la dirección en la estructura del ADN, la cual tiene importancia biológica, ya que la información genética se lee de 5' a 3' (salvando las distancias, es como cuando nosotros leemos de izquierda a derecha).

correctamente, en este caso porque le falta información genética, y que en consecuencia puede convertirse en un peligro para el resto del organismo. Estos puntos de control detectan que la célula ya es senescente y que, por tanto, debe morir, por lo que activan las redes génicas de muerte celular programada. Fijémonos en que, dado que esta pérdida de los telómeros ha sido progresiva y dependiente del número de divisiones celulares, lo que pasa es que a nuestro reloj celular se le ha acabado la cuerda porque aquella célula ya ha vivido lo suficiente. Se trata de un reloj preciso en la contabilidad e implacable en su ejecución que, sin embargo, puede ser engañado en circunstancias que hacen que se acelere todo el proceso. Se ha demostrado que las personas en situación de estrés mantenido y continuado pierden las repeticiones teloméricas más rápido que otras de la misma edad que no han vivido estresadas de manera constante. Aunque todavía no se conocen las razones, sí se ha observado que las células de las personas más estresadas generan más radicales oxidativos y que los mecanismos de reparación pueden verse afectados, lo que causa, en conjunto, una menor capacidad de respuesta celular al daño y una aceleración en la pérdida del «colchón» telomérico, y, en definitiva, provoca un envejecimiento prematuro de las células.

Además de lo anterior, hay otras dos consideraciones que deben tenerse en cuenta: 1) la longitud (o cuerda) inicial del telómero, ya que a mayor longitud, más replicaciones posibles, pues la célula tardará más tiempo en notar que es senescente, y 2) todo este punto de control de la edad celular depende de si la telomerasa está activa o no. Respecto al primer punto, la longitud inicial depende de la especie (como ya hemos dicho antes) y, además, es variable entre los individuos. Es decir, hay personas que nacen con más repeticiones teloméricas que otras, lo cual influye en este proceso de senescencia celular. Respecto al segundo punto, no todas las células de nuestro cuerpo son iguales. Para empezar, podemos distinguir las células germinales de las somáticas (figura 3-2). Las primeras son las que generarán los gametos, los óvulos y los espermatozoides, que después de la fecun-

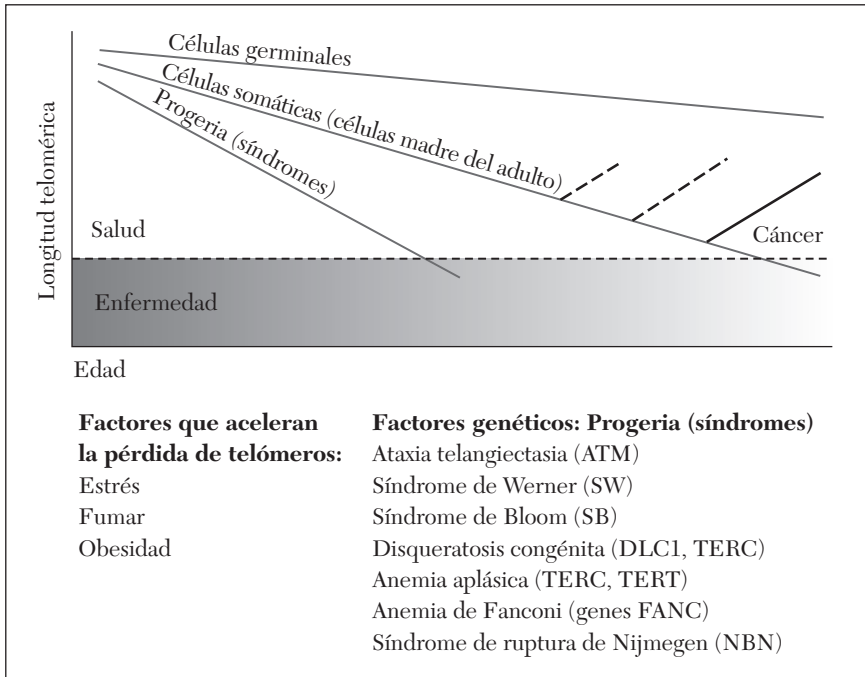


Figura 3-2. La longitud telomérica decrece con la edad en las células somáticas, pero se mantiene en las germinales. Los síndromes que causan progeria incrementan la velocidad con que se pierden los telómeros, lo cual acelera el envejecimiento y la aparición de enfermedades seniles. Las células cancerosas encuentran mecanismos para volver a aumentar o mantener sin pérdida los telómeros. Existen factores ambientales y genéticos, que causan síndromes y patologías graves, que aceleran en gran medida la pérdida de telómeros.

dación originarán un cigoto, es decir, un nuevo organismo. Las células germinales mantienen siempre la telomerasa activa, ya que es vital preservar la información genética para las siguientes generaciones. Podríamos considerar que nuestras células germinales son potencialmente inmortales, ya que saldrán de nuestro cuerpo para dar lugar a un nuevo organismo, que cuando se reproduzca formará un nuevo organismo, y así sucesivamente, y serán nuestra prolongación en el futuro (o al menos, ¡la prolongación y la supervivencia de una parte de nuestra información genética!).