

Actas de Reuniones Clínicas

Medwave. Año IX, No. 11, Noviembre 2009. Derechos Reservados.

Biología del envejecimiento: aspectos biológicos y evolutivos

Autor: Felipe Salech⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Instituto de Ciencias Biomédicas Universidad de Chile, Santiago, Chile

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2009.11.4261>

Ficha del Artículo

Citación: Salech F. Biología del envejecimiento: aspectos biológicos y evolutivos. *Medwave* 2009 Nov;9(11) doi: 10.5867/medwave.2009.11.4261

Fecha de publicación: 1/11/2009

Resumen

Este texto completo es la transcripción editada y revisada de una conferencia dictada en el marco de las reuniones clínicas del Servicio de Pediatría del Complejo de Salud San Borja-Arriarán. La publicación de estas actas científicas ha sido posible gracias a una colaboración editorial entre Medwave y el Servicio de Pediatría. El jefe de Servicio es el Dr. Francisco Barrera y el coordinador de las Reuniones Clínicas es el Dr. Luis Delpiano.

Introducción

Esta presentación se dividirá en dos partes. En la primera se hablará del proceso biológico de envejecer y se analizarán conceptos evolutivos relacionados con genes y envejecimiento. En la segunda se describirá lo que se conoce actualmente sobre los mecanismos del envejecimiento: subcelulares, celulares, relación intercelular, medio ambiente.

La expectativa de vida del ser humano ha aumentado en forma notable en los últimos doscientos años; Chile no es una excepción y actualmente su cifra es similar a la de países desarrollados, como Japón o Estados Unidos, lo que contrasta con su producto interno bruto que es más propio de un país subdesarrollado. El aumento de la expectativa de vida se asocia a la baja en la tasa de natalidad para dar origen al actual paradigma demográfico de envejecimiento de la población, que hace que el gráfico de número de individuos por grupos etarios ya no parezca una *pirámide poblacional*, sino un *rascacielos poblacional*.

El envejecimiento es el principal factor de riesgo para la gran mayoría de las enfermedades que determinan morbimortalidad en la población y es un predictor de mortalidad importante en los hospitales: la probabilidad de fallecer en el curso de una hospitalización de un paciente mayor de 70 años es superior a 40% y llega a 70% en pacientes mayores de 95 años. A esto se agrega el costo e impacto en términos de morbimortalidad de una serie de patologías asociadas, a medida que aumenta la edad. Se sabe que el gasto en salud aumenta casi exponencialmente a medida que aumenta la edad y que esto se debe sólo en parte al costo de los medicamentos y consultas médicas: la mayor parte del incremento en el

gasto se explica por la necesidad de cuidados de largo plazo de los adultos mayores discapacitados. Por esto es fundamental enfrentar el proceso del envejecimiento con el objetivo de prevenir la discapacidad, de ahí la importancia del estudio de la biología del envejecimiento (1).

Proceso biológico de envejecer

Es muy conocida la analogía que establece que si toda la historia del planeta Tierra se comprimiera en un día, el hombre aparecería sobre la faz de la tierra recién durante el último minuto y los eventos históricos modernos, en los últimos segundos. En este contexto no sería posible medir la fracción infinitesimal que ocupa el envejecimiento en la historia de la humanidad, ya que es el problema o proceso evolutivo más reciente que ésta ha enfrentado. El envejecimiento es un fenómeno muy raro en la vida salvaje, como lo demuestran los estudios realizados en ratones en su hábitat silvestre en Australia y África, en los que se observó que 90% de los animales muere antes del año de vida y 70% durante los primeros seis meses de vida, lo que contrasta con los dos años que viven los mismos ratones en un laboratorio. Esto demuestra que el fenotipo del envejecimiento aparece en medios protegidos. La vida parece estar orientada solamente para la juventud y la fertilidad y no para el envejecimiento, lo que explica muchas de las características asociadas al fenotipo.

En este contexto es importante no confundir longevidad con envejecimiento. Se habla de especies o individuos longevos a aquellos que viven un gran número de años; en cambio, aunque no existe un consenso absoluto sobre la definición de envejecimiento, en general se lo entiende como *el proceso biológico universal (que afecta a todo el*

organismo) y progresivo de pérdida de función, asociado a disminución de la fertilidad y aumento de la probabilidad de morir a medida que pasa el tiempo (2).

En la siguiente imagen se ilustran las principales teorías del envejecimiento que se manejan en la actualidad. Las teorías no estocásticas proponen que el envejecimiento sería la continuación del proceso de desarrollo y diferenciación que se ha llevado a cabo según unas normas predeterminadas y correspondería a la última etapa dentro de una secuencia de eventos codificados en el genoma, dentro de un *Programa de Envejecimiento*. Las teorías estocásticas plantean que los procesos que condicionan el envejecimiento ocurrirían de un modo aleatorio y se irían acumulando en el transcurso del tiempo como consecuencia de las agresiones procedentes del medio ambiente, hasta alcanzar un nivel incompatible con la vida. En el gráfico de funcionalidad del organismo en función del tiempo se observa un periodo corto de desarrollo, que en el ser humano corresponde a la infancia y la adolescencia, seguido por el periodo de madurez o mantención y después por un periodo de declinación. Si cada individuo se representa por un punto alrededor de las líneas se observa en el desarrollo inicial y en la madurez la dispersión es pequeña, mientras que en la etapa de declinación la dispersión es mucho mayor, lo que explica la gran variabilidad de fenotipos de envejecimiento (Fig. 1).

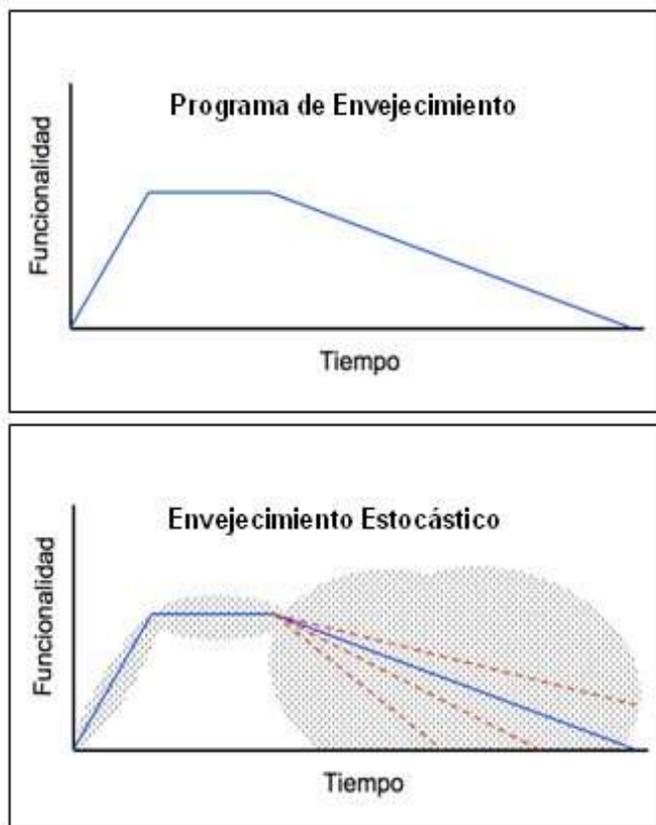


Figura 1. Teorías del envejecimiento.

Conceptos evolutivos, genes y envejecimiento

Considerando que el fenotipo de envejecimiento es muy raro en la vida silvestre y que puede existir un programa que determine cómo va a envejecer cada individuo, sea escrito en los genes o que se organice en algún momento de la vida, se ha planteado una serie de teorías acerca del proceso de envejecimiento que se pueden agrupar en tres categorías:

- La teoría de las mutaciones acumulativas.
- La teoría del cuerpo desechable.
- La teoría del antagonismo pleiotrópico.

La teoría de las mutaciones acumulativas plantea que, como el envejecimiento no está sometido a la presión de la selección natural, hay una serie de genes que producen detrimento del sujeto y que se manifiestan en la vida tardía, después de la fase reproductiva y por ello no se seleccionan, de modo que la naturaleza no ha sido capaz de "limpiar" los genes que se asocian a fenotipos perjudiciales. La teoría del cuerpo desechable, que se elaboró hace alrededor de treinta años, plantea que los organismos son máquinas cuya única finalidad es transmitir genes y fenotipos a las generaciones subsecuentes, por lo tanto todos los mecanismos que permiten mantener al organismo vivo y en buenas condiciones para este efecto, incluyendo la maquinaria de reparación celular y limpieza de daños, funcionan solamente durante la etapa fértil de la vida, después de la cual ya no tiene sentido gastar energía y luchar contra la entropía para mantenerlo y por eso aparece el fenotipo de envejecimiento y decae la sobrevivencia. La teoría del antagonismo pleiotrópico establece que pueden existir genes muy favorables para la etapa inicial, pero que a largo plazo se asocian a un fenotipo negativo y detrimental. El mejor ejemplo es el de los genes relacionados con el almacenamiento de energía a través de la acumulación de grasa en el organismo, que permite a los individuos defenderse del frío y del hambre en su etapa joven hasta alcanzar la fertilidad necesaria para transmitir el gen, pero a medida que transcurre el proceso de envejecimiento se asocian a un fenotipo negativo (2).

Los estudios más relevantes efectuados en seres humanos sobre los genes asociados al envejecimiento se han enfocado en grupos de personas portadoras de un fenotipo de envejecimiento favorable, con mejor sobrevivencia, menor mortalidad cardiovascular o mayor longevidad; sin embargo, no se ha logrado encontrar un gen o un grupo de genes que claramente se asocian a un mejor fenotipo de envejecimiento. Es probable que estén involucrados los genes de la familia APO, que regulan las lipoproteínas, los genes relacionados con interleuquinas involucradas en la inflamación y los que codifican para ciertas moléculas reguladoras del metabolismo de la glucosa. Los estudios están limitados por el escaso número de pacientes o de familias, pues es muy difícil establecer grupos comparativos entre individuos con envejecimiento exitoso y no exitoso debido a que este último se define por una enfermedad.

En 1997 se descubrió el gen *Klotho*. Un grupo de científicos que estaba estudiando canales de sodio mediante mutagénesis insercional produjo por error un fenotipo de ratón que se desarrollaba normalmente hasta el segundo mes de vida, que corresponde a la adultez, pero después presentaba un fenotipo muy similar al del envejecimiento humano, con osteoporosis, calcificación vascular, aterosclerosis y disminución de la supervivencia. Este fenotipo se produjo por la mutación de un único gen y lo más interesante es que una vez que lograron clonar este gen y generar un ratón que lo sobreexpresara, el animal adquirió la capacidad de vivir más tiempo, alrededor de dos años y medio, equivalentes a 180 años en el ser humano. Posteriormente se descubrió que gran parte del fenotipo del ratón que no tiene *Klotho* se debe a una alteración importante del metabolismo calcio fósforo y es posible recuperar parcialmente este fenotipo limitando las dosis de vitamina D, calcio y fósforo en la dieta del animal, lo que sugiere que es el vínculo con el metabolismo calcio fósforo, más que el gen mismo, lo que determina el fenotipo. En el caso del ratón que sobreexpresa el gen los resultados no se han podido replicar, de modo que hay dudas acerca de este resultado. Otro dato curioso es que la tasa de fertilidad del ratón que sobreexpresa *Klotho* y que por lo tanto tiene mayor

longevidad, es menor que la tasa del fenotipo salvaje; aunque no hay una explicación para esto se puede pensar que a la naturaleza no le interesa que los individuos vivan mucho tiempo, quizás porque ocupan los recursos de los más jóvenes, pero esto es absolutamente teórico (3, 4).

Referencias

1. Spillman BC, Lubitz J. The effect of longevity on spending for acute and long-term care. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1409-15. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Kirkwood TB, Austad SN. Why do we age? *Nature*. 2000 Nov 9;408(6809):233-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997 Nov 6;390(6655):45-51. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, et al. Suppression of aging in mice by the hormone *Klotho*. *Science*. 2005 Sep 16;309(5742):1829-33. Epub 2005 Aug 25. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.