

EL FUTURO DEL ENVEJECIMIENTO

Dr. JOSÉ DAVIDOW. Servicio de Clínica Médica – Sanatorio IPAM.

*“Out, out, brief candle! Life’s but a walking shadow”
William Shakespeare*

¿Por qué envejecemos?. Esta pregunta es, seguramente, muy antigua y ha permanecido sin respuesta. Tal vez, finalmente, algunas estén surgiendo.

Por primera vez el foco de la investigación se aleja del estudio de las enfermedades de la vejez y se aplica al estudio del envejecimiento en sí mismo. El enfoque “una enfermedad por vez” está siendo sucedido por el esfuerzo en descifrar los misterios de la senescencia y de esa forma reducir el impacto de aquellas enfermedades y prolongar la vida humana, saludable y vigorosa más allá del límite actual.

En agosto del 2001 se realizó una mesa redonda, en la Universidad de California, en Los Ángeles, para discutir un amplio temario acerca del envejecer y evaluar la posibilidad que, en unas pocas décadas la biotecnología pudiera revertir los procesos claves de la senescencia. Esta reunión fue continuación de una previa realizada en Oakland en octubre del 2000, titulada “Estrategias para la ingeniería de la senescencia limitada” (Strategies for engineered negligible senescence. SENS).

La reunión realizada en Los Ángeles fue denominada SENS 2. Como resultado de SENS 1 se publicó en Annals of the New York Academy of Sciences un artículo con el título “Time to talk SENS, Critiquing the immutability of human Aging” (11).

La conclusión central de dicha publicación era que existe una posibilidad substancial de que, en un plazo de 10 años, pueda rejuvenecerse un animal de laboratorio, y en las décadas siguientes aplicar esta tecnología en humanos.

En SENS 2 además de tratarse diversos aspectos biológicos se discutieron los aspectos éticos, sociales y políticos de esta posibilidad.

ENFERMEDAD VS. ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento no es una enfermedad y el conocimiento de las causas de las enfermedades de la vejez no aportará mucho al conocimiento de las causas del envejecimiento.

Existen cuatro criterios para distinguir el envejecimiento de la enfermedad (8):

1. Todo animal adulto que alcanza su tamaño máximo envejece.
2. Este proceso ocurre en todas las especies animales (hay pocas excepciones).
3. Ocurre en todas las especies después de la etapa reproductiva.
4. Ocurre en todas las especies, fuera de su medio natural y protegidas de predadores y escasez de alimentos.

EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO. FACTOR PRINCIPAL DE RIESGO DE ENFERMAR Y MORIR

La posibilidad de morir disminuye con rapidez después del nacimiento, alcanza un mínimo en la pubertad y luego vuelve a ascender exponencialmente a partir de los 28 años. (Ley de Gompertz).

Esta curva alcanza su límite alrededor de los 75 años para los varones y 80 años para las mujeres. Este número constituye el promedio de vida (expectativa de vida) en los países desarrollados, donde las condiciones sanitarias, vivienda, educación y atención médica son óptimas. El tiempo máximo de vida (máximo potencial de vida) para la especie humana se considera cercano a los 120 años.

La mujer que más larga vida ha tenido, con datos fehacientes, fue la francesa Jeanne Calment, que falleció en Arlés, a los 122 años y 164 días, en 1997.

El varón más viejo fue Christian Mortensen, en 1998 fallece a los 115 años en San Francisco, EE.UU.

Durante la mayor parte de la existencia de la especie humana, el potencial de vida fue muy corto, debido a accidentes, enfermedades y predadores, y no sobrepasaba los 30 años. En la antigua Roma ocurría lo mismo.

En 1796, todavía era de 24 años, un siglo después llegaba a los 48 años.

A principios de 1900 había alcanzado los 50 años, debido a la mejoría en las condiciones sanitarias.

Durante el siglo XX se produce un espectacular avance de la expectativa de vida, alcanzando a fin de siglo los valores actuales. El progreso se debió principalmente al tratamiento y prevención de las infecciones, reducción de la mortalidad infantil y algún impacto, ya a fines de siglo, de otras terapéuticas.

Este aumento de la expectativa de vida ha resultado en una “compresión de la mortalidad”, hacia el final de la vida.

Es en esta etapa donde el proceso de envejecimiento genera las condiciones para enfermar y morir.

Para las 5 principales causas de muerte en personas mayores de 65 años, en comparación con las de 25-44 años se incrementan las posibilidades de padecerlas en la siguiente escala: (1) (USA)

- Cardiovasculares 92 veces
- Cáncer 43 veces
- Stroke > 100 veces
- Pulmonares crónicas > 100 veces
- Influenza y Neumonía 92 veces

Tomando todas las enfermedades en conjunto la posibilidad de morir a los 80 años es 500 veces mayor que a los 20 años (38).

Las causas de estos dramáticos cambios en la morbilidad no se comprenden con total precisión, pero parece obvio que el deterioro de tejidos y órganos, generado por el proceso de la senescencia constituye el contexto de esta situación.

El verdadero progreso en el control de estas patologías vendrá de un mayor conocimiento y por ende modificación terapéutica del proceso mismo de envejecer. Si el cáncer y las enfermedades cardiovasculares fueran eliminadas, algunas estimaciones biodemográficas sugieren que la expectativa de vida podrá prolongarse, alrededor de 10 años sin mejorar el potencial de vida máximo. (2)

Un modelo matemático predice que, si los participantes del estudio Framingham, hubieran podido mantener los niveles de varios factores de riesgo, en los de un adulto sano de 30 años, podrían haber alcanzado una edad promedio de 99.9 en mujeres y 97 años en hombres. (2)

Para vivir más sería necesario detener tempranamente, o revertir el proceso de envejecimiento.

Características del envejecimiento

Hasta la etapa reproductiva y desde la concepción el ser vivo ordena prolijamente sus moléculas. Al no existir ventaja alguna en conservarlo cuando se ha reproducido, comienza a desordenarse.

Se define al envejecimiento como un síndrome caracterizado por cambios, deletéreos, progresivos e irreversibles que afectan las moléculas (DNA, lípidos y proteínas), células, tejidos y órganos del cuerpo.

Las enfermedades de la vejez, cardiovasculares, cáncer, osteoporosis, Alzheimer, . deben distinguirse del envejecimiento en sí, aunque el proceso de envejecer favorece su aparición.

Los cambios propios del envejecer son otros, la menopausia, la disminución de la capacidad vital, pulmonar, de la función renal, la sarcopenia, etc. (Cuadro 1).

Cuadro 1

ASPECTOS DEL ENVEJECIMIENTO

1. **Aumento de la mortalidad:** (En el siglo XIX Gompertz describió el aumento exponencial de la mortalidad con el tiempo de vida). En 1995 (en USA) la mortalidad en edades de 25-44 años fue de 189/100.000, para los mayores de 65 años 5.069/100.000. Un aumento de 22 veces (1).

2. Cambios en la composición de los tejidos:

Sarcopenia y Osteopenia

Aumento del tejido adiposo

Depósitos celulares de lipofuscina

Glicosilación de proteínas y lípidos

Inestabilidad del DNA.

Lesiones del DNA mitocondrial

Mutaciones. Alteraciones de la transcripción y de la síntesis de proteínas .

3. Disminución progresiva de la capacidad fisiológica:

Filtrado glomerular

Capacidad vital

Frecuencia cardíaca máxima

Niveles hormonales

Tiempos de reacción

4. Incapacidad para responder adaptativamente a los estímulos externos y mantener la homeostasis.

5. Vulnerabilidad incrementada a las enfermedades.

Mecanismos y causas

La mayor parte de los investigadores concuerdan en que, a diferencia del desarrollo, proceso altamente programado y coordinado el envejecimiento es estocástico y no determinístico. Es un fenómeno que aparece en un medioambiente protegido (libre de predadores, escasez, accidentes, etc.) como resultado de un fracaso en la homeostasis. Las hipótesis evolucionistas argumentan en contra de la existencia de genes que causen envejecimiento o determinen el potencial de vida, si bien hallazgos recientes contradicen este punto de vista (42).

La regulación genética podría involucrar lo que se ha llamado el potencial esencial de vida, es decir el desarrollo hasta la madurez sexual y el traspaso de los genes a la próxima generación.

Lo que ocurra después con el organismo, exceptuando quizás los primeros años de vida de la cría, le resulta indiferente a la evolución.

Se han propuesto muchas teorías acerca del envejecimiento, pero lo que sabemos acerca de los cambios y procesos moleculares involucrados es controversial y en muchos casos no suficientemente probado., de aquí que mas que teorías seria oportuno llamarlas hipótesis. La diversidad de las especies estudiadas, el diferente potencial de vida de cada especie, la enorme complejidad de los factores medioambientales que pueden afectar el estudio, hacen difícil el conocimiento.

HIPOTESIS DE LA SENESCENCIA:

- 1. Evolucionista**
- 2. Genética**
- 3. Estocásticas**

a) Stress oxidativo

b) Glicosilación

4. Neuroendocrina

5. Del límite telomérico

6. Otras

a) Errores catastróficos (deterioro progresivo por alteraciones en la transcripción y mutaciones) (Orgel) (46).

b) Eje mitocondrial lisosómico (Brunk y Terman) (40).

c) Teoría de la confiabilidad de los sistemas (reliability theory) (Gavrilov y Gavrilova) (39).

d) La “reductive hot spot” hipótesis. (de Grey)

Todas ellas reflejan aspectos parciales del envejecimiento y todas se sostienen en datos experimentales. Falta una teoría unificadora, si es que realmente existe un fenómeno común.

HIPOTESIS EVOLUCIONISTA

Esta hipótesis predice (41):

1. Es improbable que existan genes específicos para el envejecimiento.
2. El envejecimiento no está programado, resulta de la acumulación progresiva de daño molecular debido a escasa inversión en mecanismos reparadores. La longevidad está controlada por los genes que regulan la reparación y las defensas (reparación del DNA, defensas antioxidantes).
3. Pueden existir genes deletéreos, que han escapado la fuerza de la selección o pleiotrópicos, que sólo manifiestan su acción en edades tardías. Múltiples genes contribuyen al genotipo senescente, algunos propios del individuo, (se los ha llamado privados) y otros compartidos por poblaciones o especies (públicos).

HIPÓTESIS GENÉTICA

La comparación entre especies parece sugerir que existe un determinante genético de la longevidad (Cuadro 2). Un elefante vive 10-20 veces más que un ratón, pero ambos tendrán el mismo número de latidos cardíacos, (30 por minuto el elefante y 300 por minuto el ratón) y ambas especies tienen un potencial metabólico similar (Kcal usadas por gramo de peso corporal por tiempo de vida), de aproximadamente 200 Kcal. Entre los mamíferos este número es muy similar, en el hombre se da una excepción, con un potencial metabólico de 800 Kcal. Los pájaros tienen un potencial metabólico de 1000 a 1500 Kcal.

La longevidad de las especies está relacionada con el peso corporal y más estrictamente con el peso del cerebro. Algunas especies de peces, tortugas y anfibios aparentemente no envejecen o lo hacen muy lentamente (negligible aging) (8).

Estudios en organismos primitivos han comenzado a dar un mapa de genes y caminos genéticos que regulan el paso del envejecimiento y que parecen conservarse desde las levaduras a los metazoos.

Estudios en *Saccharomyces Cerevisiae* han demostrado que un gen involucrado en el “Silenciamiento” de la cromatina puede ser un regulador clave del envejecimiento. Silenciamiento es un proceso por el cual regiones enteras de cromosomas que involucran muchos genes son inactivadas para la transcripción (SIR 2, SIR 3, SIR 4) (42).

En organismos multicelulares, *C. Elegans*, *Drosophila* y ratones una mutación que involucra un gen único extiende notablemente la longevidad. Este gen regula factores relacionados con la expresión de insulina/IGF-1 (daf 2). Estos animales viven más y se conservan notablemente saludables (42).

Diversas mutaciones que alargan la vida también confieren resistencia al stress oxidativo.

A la inversa, mutaciones que aumentan el daño oxidativo reducen la longevidad.

CUADRO 2

LONGEVIDAD DE DISTINTAS ESPECIES (7)

Seres humanos (Homo Sapiens)	122 años
Tortuga de Galápagos (Testudo Elephantopus)	106 años
Elefante Indi (Elephas maximus)	81 años
Chimpancé (Pan Troglodytes)	59 +
Caballo (Equus Caballus)	50
Águila real (Aquila Crisaetus)	48
Perro (Canis familiaris)	20
Ratón doméstico (mus musculus)	3

HIPÓTESIS ESTOCÁSTICAS **POR RADICALES LIBRES DEL O₂**

Los radicales libres son moléculas o átomos altamente reactivos, que al no ser neutralizados por los sistemas antioxidantes protectores, pueden fijarse y dañar la estructura de ácidos nucleicos, lípidos y proteínas.

En los sistemas biológicos los radicales libres del O₂ son los más importantes, en particular el superóxido, y el radical hidróxilo.

El metabolismo oxidativo normal es la fuente principal del anión superóxido. Hasta el 2% del O₂ ingresado en las mitocondrias escapa sin ser procesado totalmente, dando hasta 2×10^{10} moléculas de O⁻₂ y H₂O₂ por célula y por día (en la rata) (9).

Otras fuentes de RL son la P450 reductasa, xantino-oxidasa, oxidasa del NADPH, lipooxigenasa y ciclooxigenasa. Las respuestas inmunes por fagocitos producen superóxido, hidróxilos, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso.

Existen numerosas fuentes exógenas de RL: humo de tabaco, ácidos grasos, metales, radicales orgánicos (3). Agentes físicos productores de radicales libres incluyen radiaciones gamma y ultravioleta.

El stress oxidativo daña el DNA, tanto los RL endógenos como exógenos modifican bases del DNA y producen alteraciones en la cadena. Los RL producen más de 30 diferentes DNA aductos, todos potencialmente mutagénicos. La liberación de RL endógenos produciría 10^4 mutaciones por día. (9).

Las enzimas reparadoras remueven gran parte de las lesiones, pero no todas las bases dañadas son eliminadas y se acumulan con la edad. Cuando una rata llega a la vejez (2 años) acumula 2.000.000 de lesiones en el DNA por célula. En el ser humano los linfocitos del anciano presentan mutaciones que son 9 veces más numerosas que en el joven.

El DNA mitocondrial acumula (en ratas) 10 veces mayor daño que el nuclear, probablemente por la cercanía con la producción de superóxido en la cadena respiratoria y la ausencia de mecanismos protectores.

El organismo se defiende reciclando las mitocondrias, lo cual es un proceso limitado, las mitocondrias recicladas pasan a los lisosomas que las degradan con progresivo incremento de ese pigmento no degradable y fluorescente, llamado lipofuscina.

Los RL también dañan los lípidos, peroxidando las membranas celulares y mitocondriales y la LDL haciéndola apetecible para los fagocitos. Inactivan múltiples enzimas y oxidan las proteínas (3), (9).

Los fagocitos, que operan por medio de un shock oxidativo contra bacterias, parásitos o células infectadas, liberando (NO) O₂, H₂O₂ y OCL⁻ podrían contribuir, en las infecciones crónicas a la aparición de cáncer, dada la reconocida relación entre cáncer e inflamación crónica (esquistosomiasis, clonorquiasis, helicobacter pilori) (10).

También se ha relacionado a los RL con varias enfermedades de la vejez como Parkinson y Alzheimer y otras de etiología menos precisa como la Esclerosis Lateral Amiotrófica y la Enfermedad de Huntington. Los pacientes que padecen hemocromatosis están más sujetos a padecer cáncer, y enfermedades cardiovasculares, ya que el hierro promueve la generación de RL de los peróxidos (R. de Fenton) (10).

Senescencia celular y stress oxidativo

Diversos estudios señalan que los RL influyen en el desarrollo de fenotipo senescente. Fibroblastos humanos cultivados en medios pobres en O₂ viven más tiempo. Si la tensión de O₂ se incrementa los cultivos viven menos y los telómeros se acortan más rápidamente.

La teoría de los RL se ha visto notablemente complicada por el hallazgo de que los RL son además agentes de señalamiento con múltiples funciones celulares. De allí alguna descripción de los RL como “espada de 2 filos” (10) necesarios y desfavorables a la vez.

La obesidad incrementa notablemente el stress oxidativo (13) lo cual podría explicar algunas patologías asociadas a la misma.

Si el stress oxidativo interviene en el envejecimiento, una mayor tolerancia al mismo deberá extender la longevidad. Sosteniendo esta presunción, varias modificaciones genéticas, en *Caenorhabditis Elegans*, *Drosophila* y ratones, que confieren mayores defensas antioxidantes han demostrado incrementar la longevidad de dichas especies.(12).

Múltiples datos experimentales y epidemiológicos sugieren efectos favorables de los antioxidantes naturales de la dieta, así como de su suplementación, confiriendo efectos protectores y preventivos, mejorando la posibilidad de alcanzar el promedio de vida óptimo (48).

La extensión de la longevidad se ha alcanzado en especies animales con antioxidantes sintéticos, miméticos de superóxido dismutasa y catalasa (14) y con N-acetilcisteína y melatonina (48).

La farmacología precisa de las intervenciones antioxidantes, aun nos elude, como lo demuestran las contradicciones que se observan en la literatura (12).

HIPÓTESIS DE LA GLICOSILACION

Curiosamente, uno de los agentes ofensivos de la integridad de nuestras moléculas es la glucosa. En su disposición habitual, la d-glucopiranososa, como anillo cerrado, es notablemente estable y poco reactiva, razón por la cual, probablemente la evolución la eligió como combustible. En este rol circula abundantemente por el organismo .

Sin embargo puede volverse dañina a través de su transformación en los que se han llamado “productos avanzados de glicosilación” (AGE’s), por un proceso químico, intrincado y primitivo, que no requiere catálisis enzimática y depende solamente de la temperatura y la abundancia de reactantes (16).

Este proceso se produce espontáneamente en todos los seres vivos, animales e incluso vegetales. Como AGE, la glucosa se vuelve un pegamento que vuelve los tejidos inelásticos. Provoca también en las arterias, inflamación, con hipertrofia del músculo liso y cambios precursores de ateroma (16-17).

Afecta a proteínas y a todas las macromoléculas biológicas, lípidos y ácidos nucleicos.

No solo produce trastornos mecánicos y daño obstructivo sino que perturba las funciones celulares a través de receptores específicos: RAGE,s. Estos son receptores de la superficie celular miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas y se expresan en endotelios, músculo liso, macrófagos, mesangio y neuronas (36).

El proceso se produce en el interior de todos los organismos, incrementándose cuando se elevan las concentraciones de glucosa. Una parte importante de AGE,s proviene de la dieta (16-18-19).

La teoría de la glicosilación propone que las modificaciones estructurales así creadas son significativas influencias en el desarrollo de patologías del envejecimiento y en especial de la diabetes.

La albumina glicosilada está elevada en el suero de los diabéticos. Puede inducirse nefropatía diabética por la administración intravenosa de albúmina glicosilada, que se transporta a

los glomeraulos donde contribuye a la expansión mesangial y a engrosamiento de la basal (19). Las neurofibrillas del Alzheimer contienen pirralina y pentosidina que son productos finales de las reacciones de Maillard (34-35).

QUIMICA DE LA GLICOSILACION,(REACCION DE MAILLARD)

Comienza con la apertura de la α -D-glucopiranososa, dando origen a una molécula lineal, con un grupo aldehído en uno de sus extremos. Este aldehído se combina rápidamente con los grupos amino de las proteínas, dando lugar a un complejo llamado base de Schiff, las bases de Schiff se reestructuran en “productos de Amadori”.

Los médicos están familiarizados con un producto de Amadori, la hemoglobina glicosilada, en la cual la glucosa se ha unido a la cadena beta de la hemoglobina, dando la Hb A_{1c}. Fue la primera sugerencia de la existencia de este proceso, que se confirmó luego con una larga lista, que incluye las proteínas del cristalino, el colágeno, las membranas celulares y los ácidos nucleicos.

La glicación progresa hacia productos más complejos y más irreversibles, culminando en una elaborada y duradera matriz (16).

Además de los AGE,s creados internamente ,arriban al organismo los contenidos en los alimentos. La dieta puede ser la mayor fuente de AGE,s, de lo ingerido el 10% se absorbe, un tercio se elimina por la orina, dos tercios quedan en los tejidos..(17,19).

El contenido de AGE.s de la dieta no depende de su contenido de azúcar, sino del método de cocción (16).

La investigación de sustancias capaces de reducir o eliminar los efectos de la glicosilación, (amadoriasas), prometen contribuir notablemente a retardar el proceso de envejecimiento (17) (16).

HIPÓTESIS NEUROENDOCRINA

Esta teoría propone que la disminución funcional de las neuronas y sus secreciones hormonales asociadas son centrales en el proceso de envejecer.

Debido a que el sistema neuroendócrino regula el desarrollo temprano, la pubertad y el metabolismo, cambios en este sistema deberían tener profundos efectos.

Algunas evidencias experimentales abonan esta teoría. La hipofisectomía, seguida de reemplazo hormonal extendió la vida de los ratones.(22).

La reducción de la transmisión dopaminérgica es más notable en razas de ratones de vida corta. El deprenyl, conserva el sistema dopaminérgico y prolonga la longevidad (23). En general y con el envejecimiento se produce disminución de los niveles hormonales. Se ha intentado revertir el envejecimiento humano con hormona del crecimiento, esto provoca un cambio notable en los sujetos tratados, pero los resultados a largo plazo son desalentadores.

Como se ha señalado la modificación genética que afecta las funciones insulino similares promueve la longevidad en nematodos, moscas y ratones (24).

TELOMEROS Y ENVEJECIMIENTO

Uno de los experimentos más famosos de la biogerontología fue el que realizaron Hayflick y Moorhead, observando que cultivos de fibroblastos humanos tenían un número finito, limitado, de divisiones celulares, alrededor de 50, entrando luego en reposo senescente.

Este límite de divisiones, aparentemente programado genéticamente, se denomina “límite de Hayflick”.(21)

Las secuencias de seis bases (TTAGGG) que se encuentran en los extremos de los cromosomas humanos, los telómeros, pierden una parte en cada división celular. La longitud remanente de los telómeros es un buen indicador de las divisiones que restan.

Las células germinativas (y las neoplásicas), producen telomerasa, para reconstituir la parte perdida de cada telómero.

Hay buena correlación entre la longevidad y el número de Hayflick de cada especie. Los ratones, viven tres años y tiene un límite de 15 divisiones, las tortugas de Galapagos, que viven 175 años, pueden dividirse 150 veces.

En el momento de la concepción el telomero humano tiene unas 10000 bases (1666TTAGGG). En el momento del nacimiento su longitud se ha reducido a la mitad.

Si los telomeros son una especie de reloj, cuyo acortamiento lleva a envejecer, podría pensarse que la longevidad se prolongaría añadiendo telomerasa a las células somáticas. Una experiencia con fibroblastos humanos, induciendo en ellos telomerasa, demostró que superan el límite de Hayflick en 20 divisiones y se mantienen saludables.(22).

OTRAS HIPOTESIS

Existen numerosas, tienen sustento experimental y merecerían considerarse en una presentación más extensa que la que nos ocupa, comparten en alguna medida aspectos de las ya expresadas. Mencionaremos la vieja teoría de Orgel (46) de los “errores catastróficos”

La del “eje mitocondria-lisosoma” de Brunk y Terman,(40), y la teoría “de la confiabilidad de los sistemas” (reliability theory) de Gavrilov y Gavrilova (39)

Gavrilov y Gavrilova han presentado un convincente trabajo que relaciona la longevidad en humanos con el mes de nacimiento (47).

SOBRE LA INMUTABILIDAD DEL ENVEJECIMIENTO EL PARADIGMA DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA

En 1933 Clyde McCay (25), por primera vez reportó los efectos de la restricción de calorías en la extensión de la vida de las ratas. McCay reportó además que era notable la reducción de la presencia de tumores en los animales restringidos. Treinta años más tarde Morris Ross estudio sistemáticamente la incidencia de tumores, crecimiento y longevidad en condiciones de restricción calórica (28).

Esto finalmente llamo la atención de la comunidad científica y los trabajos de Walford, Weindruch y Masoro (29,30,31) establecieron sólidamente este paradigma de la investigación biogerontológica y por primera vez se genero un atisbo de posibilidad de modificar el proceso de la senescencia.

La restricción de calorías en la dieta retarda todos los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento y es el único método conocido para extender la vida y reducir la incidencia de tumores y otras enfermedades asociadas a la vejez (31).

Los efectos de la RC son intensos y han sido reportados en todas las especies estudiadas desde las levaduras hasta los primates (37).

Se realiza reduciendo entre un 30 y un 50% el consumo ad libitum de calorías. Si se inicia tempranamente se logra una duplicación de la longevidad de la especie considerada.

Todavía no se conoce con precisión el mecanismo por el cual opera. Se ha postulado una drástica disminución del stress oxidativo, observándose reducción de todos los parámetros de daño molecular de los oxidantes. Mejora la respuesta inmune. Disminuye el número de mitosis en los tejidos, (reducción de tumores) (9) (50).

Se observa mejoría del aprendizaje y de la memoria y se incrementa la producción de factores neurotróficos (25). Disminuye la vulnerabilidad del tejido nervioso a la injuria y la enfermedad, protegiendo a los animales en modelos de enfermedad de Alzheimer y Parkinson. Estimula la producción de nuevas neuronas y aumenta la plasticidad sináptica (26)

Genera intensos cambios en el metabolismo glucídico, se reduce la glucemia y la resistencia a la insulina, de este modo interfiere también con los procesos de glicosilación.

En ratones de 100 días la expectativa de vida es de 625 días, bajo restricción calórica se extiende a 1250 días, llegando muchos de ellos a 1800 días.

La limitación calórica en humanos iniciada a edad similar, si estos datos fueran extrapolables, implicaría alcanzar una vida saludable hasta los 180 años.

Actualmente se están realizando experiencias en primates, que por su cercanía genética con el homo sapiens podría aportar pruebas del funcionamiento de la RC en humanos (32).

Un aspecto menos explorado es el de la restricción de proteínas en la dieta, e incluso la de algunos aminoácidos, con resultados algo similares a los de la RC (50) aunque no idénticos.

En 1991, accidentalmente se produjo una experiencia de restricción calórica en humanos. El proyecto BIOSPHERE 2, implicaba que ocho sujetos vivirían en aislamiento durante 2 años en el ambiente cerrado de la Biosfera. Por errores de cálculo se vieron sometidos a una drástica reducción en las calorías de su dieta, sin carencias en los nutrientes básicos.

Los parámetros biológicos estudiados en estos sujetos, (entre ellos se encontraba Roy Walford) mostraron una notable similitud con los de los animales sometidos a RC. (33).

Uno de los temas actuales en la investigación de la RC es dar con sustancias o procedimientos que mimeticen los efectos de la restricción calórica, dado la segura dificultad de aplicarla en humanos, excepto unos pocos altamente motivados. (37). Al respecto cabe señalar que en Estados Unidos existe la Calorie Restriction Society, a la que puede accederse por Internet y cuyos miembros se someten voluntariamente a RC, intercambiando datos y experiencias en su foro.

CONCLUSIONES

La perspectiva de disminuir, retardar o revertir los fenómenos del envejecimiento está en el horizonte. Los avances que han surgido de la experimentación en el contexto de los distintos enfoques teóricos lo hacen posible.

Las nuevas investigaciones se centraran probablemente en una mayor comprensión de los aspectos genéticos de la senescencia y de la cada vez más sólida teoría del stress oxidativo como causa de las lesiones moleculares del envejecer.

En su proyecto para la creación de un "Instituto de Gerontología Biomédica" el biólogo teórico de Cambridge, Aubrey de Grey propone algunos proyectos de investigación e ingeniería del envejecimiento que resultan sumamente provocativos (43, 44, 45).

1) Introducción de los 13 genes que codifican el DNA mitocondrial en el núcleo celular, para tornar inofensivas las mutaciones del DNA mitocondrial (propuesto por Hoeben, 1993)

2) Aumentar la capacidad hidrolítica de los lisosomas para remover los restos metabólicos no degradables (ej. Lipofuscina). (de Grey, 2002)

3) Eliminar la capacidad de generar telomerasa por las células somáticas, compensando con siembra de células progenitoras autólogas, previniendo así el cáncer. (de Grey, 2000).

4) Remoción por destrucción apoptótica de las células senescentes, para eliminar sus efectos tóxicos, (Campisi, 1995),

5) Ruptura de las ligaduras interproteicas, (cross linking) para restaurar las propiedades de la matriz extracelular. (Cerami, 1996). Un compuesto activo y probado en ensayos fase 1 y 2 es el ALT711, de la empresa Alteon, esta amadoriosa no ha llegado a ensayo en fase 3. Otras sustancias investigadas son la piridoxamina y la aminoguanidina (49).

Estos proyectos son sin duda extraordinariamente ambiciosos, su concreción puede parecerse remota, pero indican algunas direcciones en que avanza el pensamiento humano en procura de traspasar el límite de su condición biológica.

REFERENCIAS

- Rosemberg, H.M., Ventura, S.J., et al. "Births and deaths. United States. 1995". Monthly Vital Statistic Report 1996, 45:31-33.
- Roush, W.. "Live long and prosper?". Science, 1996, 273:42-46
- Beckmann, K.B., Ames, B.N. "The free radical theory of aging matures" Physiol.Rev., 1998, 78:547-581.
- Pak, K.B., Herbst, A. Et al." Mitochondrial DNA mutations as a fundamental mechanism in physiological decline associated with aging". Aging Cell , 2003, 2:1-7.
- Kirkwood, T.B.: "Human Senescence". Bioessays, 1996, 1009-1016.
- Hughes, K.A., Charlesworth, B.: "A genetic analysis of senescence in D rosophila", Nature. 367:64-66.
- Kirkwood, T.: "El fin del envejecimiento", Tusquets, 2000, 80-81.
- Hayflick, L. : "The future of aging", Nature, 2000, 408:267-269.

Ames,B,Shigenaga,M.,Hagen,T.,:"Oxidants,antioxidants and the degenerative diseases of aging"PNAS,1993,90:7915-7922.

Martin,K.,Barret,J.C.:"Reactive oxygen species as double edged swords in cellular processes",BELLE,2002,1:10-13.

deGrey,A.,Ames,B.,Andersen,J.K.,Bartke A.,Campisi,J.,Heward,C.B.,McCarter,RJ.,Stock,G.:Time to talk SENS,critiquing the immutability of human aging,"Ann.NY.Acad.Sci. 2002,959:452-62.

Finke,T.,Holbrook,N.,"Oxidants,oxidative stress and the biology of aging",Nature,2000,408:239-241.

Keaney,J.,Larson,M.,et al.,"Obesity and systemic oxidative stress."Atheroscl.Thrombosis and Vascular Biology,2003,24: 723-26.

Melov,S. et al."Extension of life span with catalase superoxide dismutase mimetics"Science 2000,289:1567-1569.

Rong,Y.,et al."EUK134 a superoxide dismutase catalase mimetic,prevents oxidative stress and attenuates kainate induced neuropathology" PNAS 1999,96:9897-9902.

Vlassara,H."Intervening in atherogenesis,lessons from diabetes" Hosp.Practice,2000,35:25-39.

Yong,ML,Steffes,M."Prevention of cardiovascular and renal pathology of aging by the advanced glycation inhibitor aminoguanidinePNAS 1996,93:3902-07.

Uribarri,J,Peppam. Et al."Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive AGE products in renal failure patients" J.Amer.Soc.Nephrol. 2003,14:728-731

Koschinsky,T, et al."Orally absorbed reactive glycation end products (glycotoxins).An environmental risk factor in diabetic nephropathy" PNAS 1997,94:6474-79

Hayflick,L.,Moorhead,PS.,"The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains" Exp. Cell Res. 1965, 37:614-636.

Bodnar,AG,Ouellette M., et al. "Extension of life span by introduction of telomerase into normal human cells." Science,1998 ,279:349-352.

Denckla,WD. "A time to die", Life Sci. ,1975,16:31-44.

Kitani,K.,Kanai,S., et al. "Chronic treatment with (-) deprenyl prolongs life of male Fischer 344 rats," Life Sci. ,1993,52:281-288.

Tatar M.,Bartke,A.,Antebi,A. "The endocrine regulation of aging by insulin-like signals", Science,2003,299:1346.

Mc Cay.C.M.,Crowell,MF.,Maynard,LA.," The effect of retarded growth upon the length of life and upon the ultimate body size" J. Of Nutrition ,1935,10:63-79.

Duan,W.,Zhihong,G.,Mattson,M., "Brain derived neurotrophic factor mediates an excitoprotective effect of dietary restriction in mice" J. Of Neurochemistry, 2001,76:619-626.

Mattson,M.,Duan,W.,Guo,Z.,"Meal size and frequency affects neuronal plasticity and vulnerability to disease," J. Of Neurochemistry, 2003,84:417-431.

Ross,MH.,"Length of life and nutrition in the rat", J. Of Nutrition, 1967,75:197-210.

Masoro,EJ, " Food restriction in rodents an evaluation of its role in the study of aging"J. Of Gerontology,1988,43:1359-1364.

Weindruch,RH,"Aging in rodents fed restricted diets," J. Of the Amer. Geriatric Soc.,1985,33:125-133.

Walford,R.,Harris,SB.,Weindruch,R.," Dietary restriction and aging,historical phases,mechanisms and current directions." J. Of Nutrition , 1988,117:1650-1654.

Walford,R.,Harris ,S., "The calorically restricted,low fat, nutrient dense diet in Biosphere 2,significantly lowers fasting blood sugar,total white cell count,cholesterol,blood pressure and other physiologic parameters in humans" PNAS, 1992,89:1533-1537.

Ingram,DK.,Cutler,RG., Weindruch,R. Et al." Dietary restriction and aging .The initiation of a primate study." J. Of Gerontology.Biol. Sci., 1990, 45: B148 B163.

Lee,AT.,Cerami,A.," Role of glycation in aging", Ann,NY, Acad. Of Sci.,1992,663:63-70.

35)Bucala,R,Vlassara,H. ,"Advanced glycosilation end products in diabetic renal and vascular disease." Am.J. of Kidney Dis.,1995 26:875-888.

Neeper,M.,Schmidt,AM.,Brett,J., et al."Cloning and expression of a cell surface receptor for glycosilation end products of proteins" J. Of Biol. Chem.,1992, 267:14998-15004,

Weindruch,R,Keenan,KP.,et al."Calorie restriction mimetics", J. Of Gerontology,Series A, 2001, 56:20-33.

Peto,R.,Doll,R.,"There is no such a thing as aging" BMJ., 1977,315:1030-1032

Gavrilov,L,Gavrilova,N.,"The reliability theory of aging and longevity", J. Of Theoretical Biol., 2001. 213:527-541.

Brunk,U.,Terman,A., "The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging" Eur. J. Of Biochemistry. 2002,269:1996-2002.

Kirkwood,TB., Austad,S.,"Why do we age", Nature ,2000, 408:233-238.

Guarente ,L.,Kenyon,C. "Genetic pathways that regulates aging in model organisms", Nature ,2000, 408:255-261.

de Grey,A.D.,"Mitochondrial gene therapy, an arena for the biomedical use of inteins"Trends Biotechnol.,2000, 18:394-399.

de Grey,A.D."B iorremediation meets biomedicine,therapeutic translation of microbial catabolism to the lysosome." Trends Biotechnol. , 2002,20:452-455.

de Grey, AD.,Baynes,J.W., et al. "Is human aging still mysterious enough to be left only to scientists?","BioEssays. 2002, 24:667-676.

Orgel, L.E. "The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance in aging" PNAS, 1963; 49: 571-521.

Gavrilov, L.A.; Gavrilova, N.S. "Season of birth and human longevity". J of Antiaging Medicine, 1999, 2: 365-366.

Golden, T.R ; Hinerfeld, D.A.; Melov, S.: "Oxidative stress and aging: beyond correlation". AGING CELL, 2002, 1: 117-123.

Onorato, J.M.; Jenkins A.J. et.al.: "Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation reactions, also inhibits advanced lipooxidation reactions" J. Biol. Chem. 2000, 275: 21177-21184.

Youngman, L., Jin Young, K. Ames, B.: "Protein oxidation associated with aging is reduced by dietary restriction of protein or calories", PNAS, 1992, 89: 9112-9116.

Puede acceder en: <http://www.gen.cam.ac.uk/sens/index.html>