

EL BINOMIO ENVEJECIMIENTO/ENFERMEDAD:
RESPUESTAS DESDE LA BIOGERONTOLOGÍA

*Lección inaugural pronunciada por la
Profª. Dra. Dña. María Ángeles Peinado Herreros,
Catedrática de Biología Celular de la Universidad de Jaén,
en el acto Académico celebrado el 25 de septiembre de 2019,
con ocasión de la Solemne Apertura del Curso Académico 2019-2020,
presidida por el Rector Magnífico de la Universidad de Jaén
Prof. Dr. Juan Gómez Ortega*

MARÍA ÁNGELES PEINADO HERREROS

EL BINOMIO ENVEJECIMIENTO/
ENFERMEDAD:
RESPUESTAS DESDE LA
BIOGERONTOLOGÍA

2019



UNIVERSIDAD DE JAÉN

© Universidad de Jaén
© Autor

Publicaciones de la Universidad de Jaén
Vicerrectorado de Proyección de la Cultura, Deportes y Responsabilidad Social

ISBN
978-84-9159-257-0

Depósito Legal
J 701-2019

Impreso por
Gráficas La Paz

Impreso en España

Printed in Spain

A Teo, Ada, Abril y Mauro

Sr. Rector Magnífico de la Universidad de Jaén,
Excelentísimas e Ilustrísimas autoridades,
Queridas compañeras y compañeros, amigos
Señoras y Señores.

*Alegrémonos pues,
mientras seamos jóvenes.
Tras la divertida juventud,
tras la incómoda vejez,
nos recibirá la tierra.*

(.....)

*Nuestra vida es corta,
en breve se acaba.*

*Viene la muerte velozmente,
nos arrastra cruelmente,
no respeta a nadie.*

(.....)

Supongo que muchos de los presentes habrán identificado el texto que acabo de leer. Se trata de la traducción al castellano de dos estrofas del *Gaudeamus Igitur*, el himno universitario que entonamos los miembros de la comunidad universitaria en los actos académicos más solemnes y emblemáticos de la institución.

Se trata de un himno cuya letra se remonta al siglo XIII, aunque su música no aparece documentada hasta el siglo XVII¹. Tampoco su nombre inicial era el de *Gaudeamus igitur*, que tiene un significado centrado en la “alegría de la juventud”. Muy al contrario, su denominación original

era: *De brevitae vitae, es decir* “Sobre la brevedad de la vida”, un título probablemente más acorde a su contenido, aunque bien es cierto que el himno concluye abandonando el tono dramático de las primeras estrofas y acaba entre ¡vivas a la universidad! y alusiones a valores como la amistad, la generosidad, la fraternidad o la prosperidad. De hecho, este tono más festivo, queda recogido en una de las estrofas finales, que viene a decir:

*¡Viva nuestra sociedad!
¡Vivan los que estudian!
Que crezca la única verdad,
que florezca la fraternidad
y la prosperidad de la patria.
Viva también el Estado,
y quien lo dirige.
Viva nuestra ciudad,
y la generosidad de los mecenas
que aquí nos acogen.*

Este tono positivo y vitalista es el que me gustaría trasladar hoy en esta lección inaugural. Porque si bien la vida es breve, lo cual resulta más evidente a medida que los cabellos pintan canas y tomamos plena conciencia de la trayectoria vital en la que todos los seres vivos estamos obligatoriamente enrolados, también es cierto que el conocimiento científico, surgido en la era de las tecnologías que nos ha tocado vivir, empieza a dar algunas respuestas al mito de la eterna juventud en su más amplia acepción. Y ese antiguo himno trasladado a la actualidad, se rige hoy día por parámetros muy distintos a los de la época en la que surgió. Y, por ejemplo, en clave de expectativa de vida, es evidente que los 120 años de hoy seguramente resultan mucho menos breves que los 35-40 que regían hace unos siglos.

Agradecimientos

Pero antes de entrar de lleno en los contenidos de la lección, permítanme un breve capítulo de agradecimientos que iniciaré con un reconocimiento, eso sí en clave biológica, a una institución con vida propia y a la que auguro una amplísima longevidad. Me estoy refiriendo a nuestra universidad, la cual desde que comenzó su andadura ha sido capaz no solo de crear conocimiento y de trasmitirlo formando excelentes profesionales, sino también de impulsar el desarrollo y la innovación de nuestro territorio. Corrían los años 80 y por entonces los estudios universitarios en Jaén aún era un embrión de apenas unas cuantas células; un embrión bilaminar constituido por el Colegio Universitario y las diferentes Escuelas Universitarias de Jaén y Linares. Pero, como cualquier embrión que se precie, y más aún sí como este contaba con una genética excepcional, se convirtió en trilaminar. Ahora sus células se dividían sin tregua e iniciaban movimientos que acabarían consolidando una institución única que desde entonces no ha hecho más que crecer y que finalmente fue alumbrada en el año 93. Una universidad que a sus 25 años recién cumplidos se ha convertido en la realidad que nos acoge. Mil gracias a todas las personas e instituciones que la hicieron posible; su dedicación y trabajo ha contribuido, sin duda, a lograr una sociedad más libre, justa y rica en valores.

Gracias Rector por el honor que ha supuesto para mí impartir esta lección inaugural, pues me da la oportunidad de brindar un merecido homenaje a todos mis compañeros, los que ya recorrieron su trayectoria vital en nuestra universidad y los que nos encontramos en distintos puntos del camino. Los que se fueron y los que vendrán.

También me gustaría hacer una dedicatoria especial a los diferentes equipos de gobierno en los que he participado y que personalizo en el que fue primer director electo del Colegio Universitario, Pedro Alejandro Ruiz Ortiz y en el Rector Manuel Parras Rosa. A mis compañeros del departamento de Biología Experimental y a los miembros del Grupo de Investigación que dirijo, con los que, además de compartir a lo largo de muchos años un trabajo desafiante y satisfactorio, me une una sincera amistad. Finalmente, un merecido recuerdo para mi familia: mis padres, José María y María Dolores; mi esposo Manuel y mis hijos Manuel y Ángela. Todos ellos han hecho posible el milagro de que mi profesión se convierta en mi pasión.

Y ahora sí, entrando ya en materia, en los siguientes minutos intentaré exponer resumidamente las respuestas que ofrece a día de hoy la Biogerontología al enigma del envejecimiento y a sus patologías asociadas. Además, señalaré aquellos aspectos en los que se han llevado a cabo aportaciones científicas al tema por parte de nuestro Grupo de Investigación.

Conceptos básicos sobre envejecimiento y enfermedades asociadas.

Comenzaré definiendo algunos conceptos básicos, empezando por el del propio envejecimiento. Así, y según la Organización Mundial de la Salud (OMS), *el envejecimiento es la consecuencia de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, a un aumento del riesgo de enfermedad y finalmente a la muerte.* La propia definición revela una clave importante del proceso: su origen biológico, un aspecto sobre el que viene trabajando nuestro Grupo de Investigación desde hace bastantes años ^{2, 3, 4}.

Siguiendo con las definiciones, continuaremos con la de Gerontología, *que es la ciencia que estudia el envejecimiento.* Ahora bien, cuando la Gerontología se centra en los *mecanismos biológicos del envejecimiento* se habla de Biogerontología.

Por otra parte, dadas las relaciones entre envejecimiento y enfermedad crónica, también dedicaré unos segundos a hablar de la Geroscienza, que corresponde a la *ciencia que relaciona envejecimiento y enfermedad.* A nadie se le escapa que hoy día el envejecimiento es un factor de riesgo para determinadas enfermedades crónicas como la diabetes, el cáncer, la artrosis, las enfermedades cardiovasculares o las enfermedades neurodegenerativas; recíprocamente estas enfermedades aceleran el proceso de envejecimiento, siendo las causantes de la mayor parte de las muertes en el mundo. Así, por ejemplo, se sabe que el 30% de las personas mayores de 85 años padecerán algún tipo de cáncer y que un porcentaje aún mayor sufrirán algún tipo de enfermedad cardiovascular y/o degenerativa⁵. En este sentido existen dos

conceptos íntimamente relacionados, pero muy diferentes, que permiten contextualizar el binomio envejecimiento/enfermedad crónica. Me refiero a la “esperanza de vida” y al “estado de salud”; de hecho, a través de los siglos la esperanza de vida ha ido variando en función de la capacidad del hombre para mantener su estado de salud.

El problema social del envejecimiento

Hasta principios del siglo XX la esperanza de vida media era bastante baja debido a que los decesos se producían mayoritariamente en el periodo infantil por causa de malnutrición e infecciones. Hoy día, por el contrario, gracias al descubrimiento de los antibióticos, las vacunas y las mejores condiciones de vida (al menos en los países occidentales), la esperanza de vida se ha multiplicado de forma exponencial. De hecho, los mayores índices de mortalidad se producen hacia las etapas finales de la vida, siendo las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento la causa más frecuente de los fallecimientos que se registran en la actualidad⁶. Este cambio de paradigma ha propiciado también el crecimiento de la población envejecida^{7,8}, lo cual, unido a la baja natalidad existente en los países occidentales configura un panorama desconcertante e incierto que hace tambalearse el estado del bienestar del que gozamos en los países desarrollados⁹. Basten algunos datos de la OMS para ilustrar el problema: entre 2015 y 2050, el porcentaje de los habitantes del planeta mayores de 60 años casi se duplicará, pasando del 12% al 22%; además, en 2020, el número de personas de 60 años o más será superior al de niños menores de cinco años. Concretamente en nuestro país, aunque según la fuente consultada los datos varían ligeramente, la esperanza de vida de los españoles está en torno a los 84 años, ocupando los primeros puestos mundiales en longevidad. Ello implica que desde los 60-65 años, que corresponde a la edad media de jubilación, la Seguridad Social deberá encargarse del pago de las pensiones a la población jubilada durante más de 20 años de media por cotizante; y todo ello, sí durante ese periodo medio de tiempo, no se producen enfermedades incapacitantes que incrementen los costes correspondientes¹⁰.

Los planteamientos anteriores ponen en el punto de mira la necesidad de investigar sobre el proceso de envejecimiento, y ello ha llevado a identificar una serie de estrategias por parte del Grupo de Interés en Gerociencia (GSIG) del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos¹¹. Tales estrategias se pueden resumir en tres grandes grupos. Primero: el conocimiento de los

mecanismos biológicos inherentes al envejecimiento. Segundo: la búsqueda de las interacciones entre envejecimiento y enfermedad. Y tercero: el desarrollo de nuevas terapias de salud sostenible que aumenten la esperanza de vida.

Precisamente, el trabajo de nuestro Grupo de Investigación (BIO 184) a lo largo de los últimos años se ha centrado en la primera de estas estrategias, y más concretamente en el estudio de “las bases celulares y moleculares del envejecimiento y la hipoxia cerebral”. Concretamente, hemos estado investigando sobre los mecanismos responsables del deterioro que lleva a la pérdida neuronal, tanto por efecto del envejecimiento fisiológico como tras diferentes patologías hipóxicas, entre ellas el ictus isquémico. En cualquier caso, nuestro objetivo final ha sido, y sigue siendo, la búsqueda de dianas terapéuticas capaces de limitar el daño hipóxico al cerebro. Estamos convencidos de que avanzar en el conocimiento de estos temas, representa no solo una cuestión de salud, sino también una contribución necesaria para la resolución de un problema de enorme calado tanto social como económico.

Bases biológicas y teorías sobre el envejecimiento

Centrándonos en las bases biológicas del envejecimiento, los estudios llevados a cabo en modelos muy simples como la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, invertebrados como el nematodo *Caenorhabditis elegans*, insectos como la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y también diferentes especies de roedores (modelos animales más cercanos al humano), han contribuido notablemente al conocimiento del envejecimiento, estando hoy claro que el proceso se sustenta sobre una base genética, pero modulada muy activamente por el ambiente. Así, las manipulaciones genéticas y medioambientales practicadas sobre estos modelos, han conseguido alargar la esperanza de vida de las especies mencionadas, permitiendo, además, la creación de mutantes resistentes a enfermedades crónicas relacionadas con la edad. Estos estudios han abierto grandes expectativas, siendo claves para lograr un mayor conocimiento de los cambios fisiopatológicos ligados al envejecimiento. También, el estudio de los síndromes progeroides en humanos, así como las bases moleculares de determinadas enfermedades como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las neurodegenerativas han aportado una valiosa información que ha venido a sumarse al actual conocimiento sobre el tema⁴.

Haciendo un poco de historia, he de mencionar que en la segunda mitad del siglo XX se emitieron una serie de teorías que trataban de explicar las causas del envejecimiento. Entre las más destacadas caben mencionar: la teoría de los radicales libres^{12,13}, la teoría mitocondrial¹⁴, y finalmente la teoría del acortamiento de los cromosomas¹⁵. Sus bases argumentales responden respectivamente al impacto deletéreo de los radicales libres sobre las macromoléculas, al daño y deterioro mitocondrial por efecto del continuo metabolismo oxidativo que deben llevar a cabo las células para mantener su actividad, y, por último, al efecto producido por el acortamiento de los telómeros que corresponden a los extremos de los cromosomas.

Las causas que sostienen estas y otras teorías no son únicas o aisladas, sino que están íntimamente relacionadas. Por ello, en la actualidad es más común el análisis del proceso, como ocurrió en 2000 con el cáncer, sobre la base de los denominados pilares básicos, marcas distintivas (*hallmarks*) o factores responsables del envejecimiento. En este sentido, un artículo aparecido en la revista *Cell* en 2013, sistematizaba y resumía por primera vez dichas marcas, en una revisión muy acertada y completa de Carlos López-Otín y colaboradores (2013)¹⁶. Concretamente, los autores identificaron hasta 7 pilares o marcadores del envejecimiento, cuya disfunción conduce al organismo al estado degenerativo e inflamatorio que caracteriza el proceso.

Los 7 pilares o marcadores que sustenta el envejecimiento

Los autores mencionados¹⁶, clasifican estos 7 pilares del envejecimiento en tres grandes grupos, que afectan a los distintos niveles de organización de los metazoos, y que denominaron respectivamente como primarios, antagonistas e integradores.

Los pilares primarios son los que intervienen en primer lugar. Actúan a nivel molecular e incluye a su vez dos tipologías. La primera de ellas corresponde al “daño genético”, es decir se centra en las agresiones sufridas por las moléculas que integran los genes, fundamentalmente el ácido desoxirribonucleico (ADN), que es la molécula portadora de la información genética. La segunda tipología de marcador primario es la “pérdida de la proteostasis”, es decir la pérdida del equilibrio homeostático del conjunto de las proteínas que integran la célula. Este marcador resulta de suma importancia, pues precisamente las proteínas son los sillares y herramientas que utilizan las células para configurar su estructura y afrontar

sus funciones vitales. La actuación deletérea de ambos tipos de marcadores primarios tiene un carácter altamente negativo y ocasiona un tipo de daño acumulativo que con el tiempo conduce a las células de los metazoos (entre los que nos encontramos los humanos) a expresar fenotipos senescentes.

Los pilares antagónicos incluyen el tercero, cuarto y quinto de los marcadores del envejecimiento; actúan a nivel subcelular y afectan a orgánulos como la mitocondria provocando no solo “disfunción mitocondrial” y, por tanto, un daño al principal sistema productor de energía de las células, sino también alteraciones de determinados procesos metabólicos que afectan al “sistema sensor de nutrientes y de factores de crecimiento”. Los pilares antagónicos que acabamos de mencionar son la base de actividades vitales de la célula, como su crecimiento y división, por ello su alteración implica serios riesgos para el conjunto del organismo. Además, estos marcadores son de carácter hormético, es decir, pueden provocar efectos contrarios dependiendo de la dosis a la que actúen. Así, a baja concentración inducen una respuesta adaptativa de efectos beneficiosos para las células, pero cuando aumentan su concentración o frecuencia, su actuación se transforma en deletérea. En este caso también, un desequilibrio en ambos marcadores contribuye a la formación de fenotipos celulares senescentes, siendo precisamente la “senescencia celular” el tercer tipo de marcador antagónico.

Finalmente, los pilares integradores incluyen los dos últimos marcadores del envejecimiento y son el resultado de la actuación de los anteriores, pues aparecen cuando el daño producido por marcadores primarios y antagónicos no puede ser compensado por los mecanismos normales que mantienen la homeostasis celular y, por tanto, el equilibrio del organismo en su conjunto. Esta descompensación se traduce en procesos inflamatorios e inmunológicos adversos que afectan a órganos y sistemas y, por tanto, al conjunto del individuo que acaba mostrando los síntomas característicos del envejecimiento. De forma general, los marcadores antagónicos incluyen el “agotamiento de células madre”, además de la lógica “alteración de la comunicación intercelular”, al no ser sustituidas las células perdidas por efecto de la senescencia.

Por tanto, resulta evidente la relación entre los diferentes grupos de marcadores del envejecimiento y los diferentes niveles de organización de los metazoos. Así, los primarios y antagónicos actúan a nivel molecular y subcelular, y son los que disparan a los integradores, que al intervenir

a nivel de tejidos, órganos y sistemas, reflejan el deterioro propio de la senescencia a nivel de organismo ⁴.

Seguidamente haré un resumen de los marcadores mencionados, siguiendo la clasificación de López-Otín y colaboradores¹⁶.

El daño genético

El daño genético, primer marcador del envejecimiento, corresponde a cambios deletéreos que se producen en el genoma con el paso del tiempo, tanto por efecto de factores extrínsecos (tóxicos ambientales, fármacos, radiaciones ultravioleta, etc.) como intrínsecos (radicales libres, electrófilos, u otros metabolitos con actividad biológica). Estos factores provocan mutaciones y cambios en la expresión de los genes, pudiendo actuar de forma diversa. Una primera modalidad se produce mediante daños directos a las moléculas de ADN, las cuales alteran su secuencia de nucleótidos y, por tanto, el propio código genético. La segunda modalidad se produce debido a daños que afectan a la integridad de los cromosomas, incluyendo acortamiento de telómeros y daños a la arquitectura del núcleo. En cuanto a la tercera, se trata de agresiones que provocan cambios denominados epigenéticos, que si bien no afectan directamente a la estructura de las moléculas de ADN ni a la conformación de los cromosomas, si afectan a la expresión de los genes; además, estos cambios epigenéticos son permanentes y capaces de transmitirse a la descendencia celular.

Existen mecanismos naturales para la reparación de estos daños al genoma que normalmente actúan de forma continuada salvaguardando la integridad del mismo. Sin embargo, cuando el daño inferido se acumula en exceso, por efecto del paso del tiempo o por la alta intensidad del estímulo, las mutaciones o los cambios inducidos en la expresión de los genes, terminan por ser irreparables. En estas circunstancias, el daño genético no reparado debería saldarse con la muerte de las células mutadas; ello evitaría su propagación por el organismo y, por tanto, la posible instauración de un proceso patológico, por ejemplo de carácter cancerígeno. Por tanto, para el caso de células dañadas genéticamente o mutadas, el proceso de muerte celular, que ocurre de forma natural en diferentes etapas a lo largo de la vida del individuo, se puede considerar beneficioso. No obstante, si la muerte celular asociada a la senescencia sobrepasa un cierto umbral, puede llegar a provocar una pérdida celular incontrolada e irreparable, que si bien

evita el cáncer, puede conducir a una enfermedad degenerativa. Por ello, el proceso de muerte celular en sus diferentes variantes se puede considerar un mecanismo protector, pero siempre que esté perfectamente regulado; de hecho, debe actuar de forma que el organismo elimine células dañadas, pero conserve la salud. Un daño genético excesivo acabará probablemente afectando a este equilibrio.

El acortamiento de los telómeros, es decir el acortamiento de los extremos de los cromosomas tras cada división celular, es otro mecanismo que se ha desarrollado para evitar divisiones excesivas y/o incontroladas de las células, particularmente de las mutadas. Por tanto, este mecanismo limita la posibilidad de desarrollo de un cáncer, pero a cambio también puede limitar la regeneración de órganos y tejidos. Incidiremos más adelante sobre este tema cuando hablemos de senescencia celular y regeneración tisular mediante progenitores o células madre.

Pérdida de la Proteostasis

El segundo de los marcadores sobre el que se sustenta el proceso de senescencia es la pérdida de la proteostasis. La proteostasis es un acrónimo de las palabras proteína y homeostasis. Conceptualmente se refiere al balance de todos los mecanismos y vías que permiten el mantenimiento de un proteoma equilibrado y sano en células y tejidos. Por tanto, los orgánulos y vías que controlan la biosíntesis, el destino y la degradación de las proteínas están involucradas en el mantenimiento de la proteostasis. Una proteína comienza por ser ensamblada a partir de aminoácidos en los ribosomas. Posteriormente, diferentes chaperonas moleculares asisten a su correcto plegamiento y el sistema de endomembranas participa en su control de calidad y etiquetación; su transporte se realiza con arreglo a diferentes mecanismos altamente regulados en donde el citoesqueleto también participa para ayudarlas a alcanzar su destino final en la célula o fuera de ella. Finalmente, puede ser necesaria su degradación; para ello la célula cuenta con el proteosoma o la vía lisosómica. Todos estos eslabones son diferentes estaciones de una compleja red que en conjunto se ha dado en llamar red proteostásica (*proteostasis network*). Por tanto, del correcto funcionamiento de esta red depende el equilibrio de las proteínas, que son los sillares que forman las células y las herramientas que controlan su metabolismo. Ni que decir tiene que las células dañadas genéticamente

no pueden controlar el funcionamiento de esta red y que, por tanto, una pérdida de la proteostasis, podrá tornar cualquier célula senescente.

La propia estructura ribosomal controla la calidad de los péptidos que se producen en los ribosomas, evitando la producción de proteínas aberrantes. Posteriormente, la asistencia al plegamiento de las proteínas por parte del chaperonoma (red de chaperonas, chaperoninas y co-chaperonas) añade un nuevo sistema de control que hace que las proteínas alcancen su estructura final. No obstante, para el mejor funcionamiento del sistema, existe un tercer eslabón o punto de chequeo para detectar proteínas aberrantes y, en su caso, llevarlas a su degradación. Este último control lo ejercen los sistemas denominados ubiquitina-proteosoma y lisosoma-autofagia.

Todos los eslabones mencionados, que normalmente funcionan eficazmente en las células, permiten el mantenimiento de un proteoma sano y una mayor longevidad, como se ha demostrado en la rata topo desnuda, cuyo extraordinario proteoma le permite vivir 10 veces más que otros roedores de similares características. De hecho, las células que no son capaces de mantener un proteoma sano, por el fallo de alguno de los eslabones mencionados, acumulan proteínas aberrantes que acaban destruyendo las células y provocando un proceso patológico; se trata de proteopatías que se manifiestan como enfermedades neurodegenerativas bastante conocidas y generalmente ligadas al envejecimiento. Baste mencionar como ejemplos la acumulación de β -amiloide en la enfermedad de Alzheimer, de α -sinucleína en la de Parkinson, o de huntingtina en la de Huntington.

Disfunción mitocondrial

La disfunción mitocondrial es el tercero de los grandes marcadores del envejecimiento, y se debe fundamentalmente al daño oxidativo que provoca el funcionamiento continuado de la cadena respiratoria mitocondrial a lo largo del tiempo. La cadena respiratoria está constituida por una serie de transportadores de electrones que están asociados a la membrana interna mitocondrial, siendo dicha cadena la principal responsable de generar la energía necesaria para mantener las actividades de la célula. Los electrones que fluyen por la cadena, ocasionalmente pueden escapar a nivel de alguno de los transportadores que la integran, generando especies reactivas deletéreas que impactan sobre las moléculas celulares dañando a la propia mitocondria y al conjunto de los orgánulos y estructuras que integran la

célula. Existen diferentes sistemas reparadores responsables de bloquear estas especies reactivas de forma natural, fundamentalmente las enzimas antioxidantes, pero su actuación pueden no ser suficientemente eficaz y se produce un desgaste que daña a las células provocando senescencia y/o enfermedad.

Un daño oxidativo de este tipo, también ocurre como consecuencia de los procesos de hipoxia, es decir de falta de oxígeno en el entorno celular. De hecho, la falta de oxígeno, que es el último eslabón de la cadena respiratoria mitocondrial y, por tanto, el sumidero de los electrones transportados, origina que estos no puedan ser neutralizados y que acaben formando especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que son altamente nocivas. La isquemia es una patología que cursa con falta de oxígeno y que ocurre, por ejemplo, tras un infarto de miocardio o un ictus; en ambos casos, se produce una interrupción del flujo sanguíneo que deja sin oxígeno una parte del corazón o del cerebro. En los individuos viejos, el deterioro del sistema vascular lleva a un mayor riesgo de isquemias, que, por tanto, juegan un importante papel en el proceso de envejecimiento.

Además, cabe señalar que el daño oxidativo desencadenado por la hipoxia también conduce a daño genético y a desequilibrio del proteoma. Por ello, es interesante conocer cómo tienen lugar estos cambios y cómo podrían evitarse o revertirse. Este planteamiento es el que ha movido a nuestro grupo a trabajar sobre el tema en los últimos años. En este sentido, sabemos que un daño oxidativo o mitocondrial moderado, como el que puede ocurrir en un tipo de envejecimiento no patológico, puede llegar a inducir la expresión de proteínas protectoras, tanto a nivel de reparación de genoma, como de reforzamiento de la red proteostática; además, en el envejecimiento tiene lugar la activación de las defensas antioxidantes, un planteamiento al que hemos contribuido desde la Universidad de Jaén^{17, 18, 19, 20}. Por tanto, nuestros trabajos sobre envejecimiento y estrés oxidativo y nitrosativo han venido a reforzar el concepto de hormesis para estos marcadores de envejecimiento y daño hipóxico, y, por tanto, su activación a pequeña escala podría contribuir a un tipo de precondicionamiento conducente a un mejor pronóstico de las patologías de carácter hipóxico-isquémico^{21, 22}.

Otra forma de afrontar el daño oxidativo provocado por el envejecimiento y/o la hipoxia es mediante el empleo de terapias antioxidantes; así, determinados compuestos, como la metformina (que se usa como terapia

para diabéticos) o el reverastrol (que se extrae de la piel de la uva y se comercializa como antioxidante), neutralizan las especies reactivas de oxígeno y otras moléculas electrofílicas dañinas e inducen la expresión de enzimas antioxidantes. Otros compuestos antioxidantes, como la melatonina o los flavonoides, resultan bastante eficaces como sumideros de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en envejecimiento e hipoxia, un aspecto a cuyo conocimiento también viene contribuyendo nuestro grupo en los últimos años²³. En esta misma línea, hemos observado que los polifenoles presentes en el aceite de oliva virgen confieren protección al organismo; concretamente, uno de sus componentes minoritarios, el hidroxitirosol, ha demostrado poseer una magnífica capacidad antioxidante en modelos de hipoxia y Parkinson^{24, 25, 26, 27}. Al estudio de los efectos positivos sobre la longevidad, de otros antioxidantes como la quercitina, en combinación con dietas saludables y ejercicio físico, también han contribuido algunos de los miembros de nuestro Grupo de Investigación^{28, 29}.

Sistema sensor de nutrientes y de factores de crecimiento

El sistema sensor de nutrientes y factores de crecimiento es el cuarto de los marcadores que se ve implicado en el proceso de envejecimiento. Dicho marcador está integrado por una serie de rutas moleculares que pueden alterarse diferencialmente con el paso del tiempo según el estilo de vida de los individuos y su estado de salud. El sistema, que se encargan de regular actividades tan importantes para la célula como la síntesis de proteínas, el ciclo celular, la replicación del ADN, la autofagia o la respuesta al estrés, responde a los niveles que alcanzan en el entorno celular determinados nutrientes de origen exógeno, como la glucosa o los aminoácidos. Lógicamente, estos niveles dependen de la calidad y cantidad de los alimentos consumidos en la dieta y de su metabolización por las células del organismo. En este sentido, se conoce que los beneficios sobre la longevidad y la salud de las dietas restrictivas (es decir con poco contenido calórico)³⁰ son debidos al efecto que ejercen dichas dietas sobre las rutas moleculares que integran esta cuarta marca distintiva del envejecimiento.

Solo mencionaré, para que les suenen, que el sistema sensor de nutrientes y factores de crecimiento lo integran dos rutas moleculares principales: la ruta de la insulina (IGF1/AKT/mTOR) y la de las sirtuinas (AMPK/Sirtuina/PGC1). La primera de ellas está relacionada con la regulación de

los niveles de glucosa en sangre y la segunda, con una serie de señalizadores celulares que se activan a partir de cambios epigenéticos, provocados a su vez por unas enzimas con actividad deacetilasas que actúan sobre las histonas presentes en los cromosomas. Estas enzimas, denominadas sirtuinas pueden inducir cambios epigenéticos, que como ya hemos comentado anteriormente, acaban afectando a la expresión de los genes y, por tanto, al comportamiento celular.

Senescencia Celular

Para introducirnos en el quinto de los pilares del envejecimiento, la senescencia celular, aclararemos previamente que las células especializadas de órganos y tejidos de los metazoos (por ejemplo: las neuronas, las células musculares o los hepatocitos) son células posmitóticas, es decir células que durante el desarrollo del individuo ya se dividieron para formar tejidos y órganos, tomando la decisión de dejar de dividirse y proliferar para diferenciarse y especializarse. Se trata, por tanto, de células muy especializadas que permanecen metabólicamente activas por largos periodos de tiempo, pero que cuando actúan sobre ellas los marcadores primarios y antagónicos del envejecimiento ya mencionados, pueden convertirse en células senescentes que son altamente peligrosas para el organismo en su conjunto.

Como hemos venido exponiendo, el envejecimiento y sus enfermedades asociadas provocan un incremento de células senescentes en órganos y tejidos. Estas células se caracterizan porque cambian su aspecto y pierden funcionalidad; además, pueden tornarse peligrosas sí por efecto del daño soportado se transforman y desdiferencian para iniciar el camino de la proliferación y, por tanto, de la tumorigenesis. Más aún, su secretoma, es decir el conjunto de sustancias que se segregan al medio, se caracteriza por la presencia de las llamadas citoquinas inflamatorias³¹; estas sustancias difunde a la economía del organismo provocando un estado inflamatorio característico del envejecimiento, el denominado inflamasoma, que también se manifiesta en enfermedades típicamente asociadas al envejecimiento, como son la artritis y la artrosis.

Para paliar los efectos adversos de las células senescentes, el organismo cuenta con una serie de mecanismos protectores que propician su eliminación. De hecho, cualquier célula del organismo que se torne

senescente por efecto del envejecimiento o la enfermedad, intentará poner en marcha procesos de autoeliminación como la autofagia o incluso un tipo de suicidio celular programado denominado apoptosis. Ambos procesos producen mínimos efectos colaterales, y junto al sistema inmune, que retira los restos celulares sobrantes, mantienen a raya la población de células senescentes en individuos sanos. Desafortunadamente, en el envejecimiento y sus enfermedades asociadas, la capacidad ejecutiva de estos procesos reparadores está muy mermada, lo cual, unido al proceso de inmunosenescencia, que también caracteriza estos estados, conduce a una situación final de incremento de la población celular senescente con todas las consecuencias negativas que ello acarrea³².

Agotamiento de progenitores

El agotamiento de progenitores es el sexto de los marcadores del envejecimiento. Para entender su papel hay que señalar que cuando las células senescentes presentes en individuos viejos son eliminadas, estas deberían ser reemplazadas de inmediato gracias a la proliferación y posterior diferenciación a ritmo óptimo de progenitores o células madre que se encuentran presentes en todos los tejidos para ejercer su cometido en el proceso de reparación. En este contexto, se sabe que el binomio envejecimiento/enfermedad implica un agotamiento de la capacidad proliferativa de estas células madre, las cuales cambian sus propiedades y las del nicho celular en el que se encuentran. Se ha descrito que el daño al ADN y el acortamiento de telómeros, marcadores del envejecimiento ya analizados, impide la proliferación controlada de progenitores, de forma que acaban agotándose impidiendo el rejuvenecimiento tisular y orgánico.

En este sentido, uno de los tratamientos antienvjecimiento que se ha postulado recientemente es la terapia celular con progenitores de diferente etiología según el órgano o tejido a regenerar; bien es cierto que en la práctica aún parece una meta lejana, pero los resultados de la intensa investigación realizados hasta la fecha son esperanzadores y cada día aparecen nuevos hallazgos que refuerzan esta vía. Sirva como ejemplo el hallazgo de la implicación de los miRNAs, un tipo particular de ácidos ribonucleicos, en la reprogramación de las células progenitoras, pues se ha demostrado que actúan sobre estas manteniendo su pluripotencialidad y su capacidad de diferenciación³³. En este sentido, la expectativa que abre la posibilidad de edición del genoma, una tecnología a la que ha contribuido el científico

español Francisco J. Martínez Mojica³⁴, también representa una vía cuya exploración en temas de envejecimiento y enfermedades asociadas va a dar mucho que hablar en los próximos años.

Perdida de la comunicación intercelular

En cuanto al séptimo y último de los marcadores del envejecimiento, la alteración de la comunicación intercelular, hay que decir que realmente se trata de una consecuencia de la actuación de los anteriores marcadores. En cualquier caso, hay que subrayar que se ve fuertemente afectado por el desencadenamiento de un estado inflamatorio sostenido en el tiempo, que suele ser más propio de determinadas patologías que se asocian al envejecimiento. Tal es el caso de la enfermedad de Alzheimer, la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo II, el cáncer, la obesidad, la artritis o la artrosis³⁵. Como ya hemos comentado, en estas enfermedades se activan determinados factores que afectan a la transcripción genética y, por tanto, a la expresión de los genes; estos cambios deberían estar orientados a la eliminación de las células dañadas o transformadas, pero la propia etiología de la enfermedad hace que se implementen de forma defectuosa. En consecuencia, las células afectadas, que se transforman en senescentes o cancerígenas, acaban segregando más mediadores de carácter inflamatorio. Esta reacción en cadena, propicia una alteración de la comunicación celular dañando los sistemas endocrino, paracrino y autocrino, afectando así mismo a la comunicación sináptica y al sistema inmune³⁶. Como ya hemos comentado, las dietas restrictivas, los agentes antiinflamatorios y las sirtuinas contribuyen a prevenir o disminuir la inflamación y, por tanto, a frenar el desencadenamiento de estas alteraciones de la comunicación intercelular³⁷.

Conclusiones

Conocidos estos 7 grandes marcadores del envejecimiento, parece evidente que cualquier intervención que permita interferir positivamente con ellos podría ser una diana terapéutica adecuada a la hora de buscar tratamientos que prevengan el envejecimiento y sus enfermedades asociadas. Dicho esto, el conocimiento disponible apunta a un futuro prometedor de la medicina antienvjecimiento para los próximos años, vislumbrándose varios tipos de terapias que podríamos resumir en:

(1) intervenciones farmacológicas y dietéticas, (2) tratamientos activos mediante reprogramación o terapias celulares con células madres, y, en todo caso, (3) la observancia de una actividad física y mental activas en el contexto de un estilo de vida saludable.

Y voy concluyendo como empecé. Ciertamente la vida es breve, y aunque consigamos alargarla como ya hemos hecho en los últimos años, en cómputo de tiempo percibido, siempre seguirá siendo breve. No obstante, el avance imparable de la Gerociencia, al que seguramente asistiremos en los años venideros, va a traer cambios profundos para el binomio envejecimiento/enfermedad. Por ello, y aunque a corto plazo, es evidente que no encontraremos la fuente de la eterna juventud, si es cierto que las personas tardarán más en llegar al envejecimiento, produciéndose un alargamiento de la *infancia y la juventud*, hecho que demógrafos reconocidos ya vienen constatando ³⁸. Por ello, nuestra sociedad debe tomar cartas en el asunto cuanto antes, adoptando medidas que permitan mantener a la población activa durante un mayor lapso de tiempo.

En cualquiera de los casos, y volviendo a la perspectiva biológica, hay que subrayar que la vida no ha sido diseñada para que los individuos perduren eternamente, sino para que mejoren sus genes y los trasmitan como herencia a la descendencia. Ello redundará en beneficio de la especie. Pero esta última aseveración no significa que no debemos trabajar en la búsqueda del bienestar de los individuos. Es lo justo y legítimo. Para ello es importante agrandar nuestro conocimiento; será nuestro legado para las siguientes generaciones.

Acabo con una frase de Sócrates que encierra en sí misma una actitud ante la vida y que es la que he pretendido transmitir con esta lección:

“Solo hay un bien: el conocimiento. Solo hay un mal: la ignorancia”

He dicho.

Referencias

1. https://es.wikipedia.org/wiki/Gaudeamus_igitur
2. Peinado M.A., del Moral M.L., Esteban F.J., Martínez-Lara E., Siles E., Jiménez A., Hernández-Cobo R., Blanco S., Rodrigo, J., Pedrosa J.A. (2000). Aging and neurodegeneration: molecular and celular bases. *Rev Neurol*, 31(11): 1054-1065.
3. Peinado M.A., Rodrigo J., Siles E., Hernández R., Martínez-Lara E., Pedrosa J.A., Del Moral M.L., Regidor J. (2013). Envejecimiento cerebral: desde los cambios macroscópicos a la biología molecular. En "Biogerontología Médica". Biblioteca SEGG. Sastre J., Pamplona R., Ramón J. R., (Eds), ISBN: 978-84-8473-765-0, pp.175-184.
4. Peinado M.A., Blanco S., Hernández R., Martínez-Lara E., Molina F.J., del Moral M.L, Rus A., Siles E., Cañuelo A., Treviño C., Pedrosa J.A. (2019). Bases biológicas del envejecimiento: una mirada desde la Gerociencia. En "Biología Molecular y Celular". Volumen II. Biomedicina. Ciencias Experimentales. Juan Peragón Sánchez, María Ángeles Peinado Herreros (Eds), ISBN: 978-84-9159-188-7, pp. 35-62.
5. <https://f1000.com/prime/reports/b/5/5>
6. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>
7. Gómez Redondo R. M., Maleras R. G., Robles González E. (2007). Envejecimiento, longevidad y salud. Bases demográficas en España. En "Envejecimiento saludable: aspectos biológicos, psicológicos y sociales" (Capítulo 2). Soledad Ballesteros Jiménez (ed.), ISBN 9788479911959, pp. 41-76.
8. Pérez Díaz J. (2010). El envejecimiento de la población española. *Investigación y Ciencia*. Noviembre: 34-42.
9. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>
10. https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Pa%C3%ADses_por_esperanza_de_vida
11. <http://auth.sigs.nih.gov/geroscience/Pages/GSIGSeminars.aspx>
12. Harman D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 11(3): 298-300.
13. Gerschman R. (1962). Man's dependence on the earthly atmosphere. Schaeffer KS, editor. *Proc 1st Symp Submarine and Space Medicine*. New York: MacMillan, pp. 475.
14. Miquel J., Economos A.C., Fleming J., Johnson J.E. Jr. (1980). Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol*, 15(6): 575-591.
15. Hayflick, L. (1985). Theories of biological aging. *Exp Gerontol*, 20(3-4): 145-159.

16. Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6): 1194-1217.
17. Rodrigo J., Fernandez A.P., Serrano J., Peinado M.A., Martinez A. (2005). The role of free radicals in cerebral hypoxia and ischemia. *Free Radic Biol Med*, 1-39(1):26-50.
18. Martínez-Romero R., Cañuelo A., Martínez-Lara E., Hernández R., Del Moral M.L., Pedrosa J.A., Peinado M.A., Siles E. (2006) Aging affects but does not eliminate the enzymatic antioxidative response to hypoxia/reoxygenation in cerebral cortex. *Exp Gerontol*, 41(1): 25-31.
19. Blanco S., Castro L., Hernandez R., Del Moral M.L., Pedrosa J.A., Martinez-Lara E., Siles E. , Peinado M.A. (2007). Age modulates the nitric oxide system response in the ischemic cerebellum. *Brain Res*, 1157: 66-73.
20. Cañuelo A., Siles E., Martínez-Romero R., Peinado M.A., Martínez-Lara E. (2007). Nitric oxide system response to hypoxia/reoxygenation in the aged cerebral cortex. *Exp Gerontol*, 42(12):1137-45.
21. Hernández R., Blanco S., Peragón J., Pedrosa J.A., Peinado M.A. (2013). Hypobaric hypoxia and reoxygenation induce proteomic profile changes in the rat brain cortex. *Neuromolecular Med*, 15(1): 82-94.
22. Peinado M.A. Hernández R., Peragón J., Ovelleiro D., Pedrosa J. A., Blanco S. (2014). Proteomic characterization of nitrated cell targets after hypobaric hypoxia and reoxygenation in rat brain. *Proteomics*, 23;109:309-21
23. Blanco S., Hernández R., Franchelli G., Ramos-Álvarez M.M., Peinado M.A.. (2017). Melatonin influences NO/NOS pathway and reduces oxidative and nitrosative stress in a model of hypoxic-ischemic brain damage. *Nitric Oxide*, 62:32-43.
24. Martínez-Lara E., Peña A., Calahorra J, Cañuelo A., Siles E. (2016). Hydroxytyrosol decreases the oxidative and nitrosative stress levels and promotes angiogenesis through HIF-1 independent mechanisms in renal hypoxic cells. *Food Funct*, 7(1): 540-8.
25. Cañuelo A., Peragón J. (2013). Proteomics analysis in *Caenorhabditis elegans* to elucidate the response induced by tyrosol, an olive phenol that stimulates longevity and stress resistance. *Proteomics*, 13(20): 3064-75.
26. Cañuelo A., Esteban F.J., Peragón J. (2015). Gene expression profiling to investigate tyrosol-induced lifespan extension in *Caenorhabditis elegans*. *Eur J Nutr*, 55(2): 639-650.
27. García-Moreno J.C., Porta de la Riva M., Martínez-Lara E., Siles E., Cañuelo A. (2019). Tyrosol, a simple phenol from EVOO, targets multiple pathogenic mechanisms of neurodegeneration in a *C. elegans* model of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 82:60-68.

28. Casuso R.A., Martínez-López E.J., Hita-Contreras F., Camiletti-Moiron D., Martínez-Romero R., Cañuelo A., Martínez-Amat A. (2014). The combination of oral quercetin supplementation and exercise prevents brain mitochondrial biogenesis. *Genes Nutr*, 9(5): 420.
29. Casuso R.A., Martínez-López E.J., Nordsborg N.B., Hita-Contreras F., Martínez-Romero R., Cañuelo A., Martínez-Amat A. (2013). Oral quercetin supplementation hampers skeletal muscle adaptations in response to exercise training. *Scand J Med Sci Sports*, 24(6): 920-7.
30. Jasper M., Tosti V., Redman L.M. Fontana L. (2017). Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Res Rev*, 39: 36–45.
31. Watanabe S., Kawamoto S., Ohtani N., Hara E. (2017). Impact of senescence associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence associated diseases. *Cancer Sci*, 108(4), pp. 563-569.
32. He S., Sharpless N.E. (2017). Senescence in Health and Disease. *Cell*, 169(6), pp. 1000-1011.
33. Lopez-Leon M., Goya R.G. (2017). The Emerging View of Aging as a Reversible Epigenetic Process. *Gerontology*, 63(5):426-431
34. Xia S., Zhang X., Zheng S., Khanabdali R., Kalionis B., Wu J., Wan W. , Tai X. (2016). An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *J Immunol Res*, 2016, pp. 8426874.
35. <https://www.youtube.com/watch?v=BiI19MBgsAA>
36. Bauernfeind F, Niepmann S, Knolle P.A., Hornung V. (2016). Aging-Associated TNF Production Primes Inflammasome Activation and NLRP3-Related Metabolic Disturbances. *J Immunol*, 197(7):2900-8.
37. Lopez-Lluch G., Navas P. (2016). Calorie restriction as an intervention in ageing. *J Physiol*, 594(8), pp. 2043-2060.
38. Pérez Díaz J. (2010). El envejecimiento de la población española. *Investigación y Ciencia*. Noviembre 2010, pp:34-42.

