

¿POR QUÉ ENVEJECEMOS?

Dra. Dña. María CASCALES ANGOSTO.

Académica de Número de de la Sección de Farmacia de la Real Academia de Doctores de España.

¿Es porque lo llevamos en nuestros genes o porque sufrimos el desgaste del tiempo y de las agresiones externas?

Hoy en día los investigadores se decantan por la segunda opción. Un ser vivo es un ente individual y diferenciado que necesita gran cantidad de energía para sobrevivir en un medio ambiente adverso. Los mecanismos implicados en el mantenimiento de la supervivencia se van deteriorando a medida que transcurre la edad. No parece que exista un programa genético que se ponga en marcha a determinada edad para conducirnos a la vejez y la muerte, simplemente nuestros mecanismos genéticos de reparación van perdiendo eficacia con la edad.

En los últimos años se han identificado muchos factores ambientales y rutas metabólicas reguladas por genes que contribuyen a retardar o acelerar el envejecimiento. La capacidad oxidativa de las especies reactivas de oxígeno, los daños al DNA por estas mismas especies, por radiaciones o por agentes químicos, la excesiva producción de energía por las mitocondrias, la hiperactividad de la hormona del crecimiento, un aporte excesivo de grasas y carbohidratos, etc., son elementos relacionados con el envejecimiento. Los especialistas en genética están empezando a vislumbrar conexiones entre diferentes mecanismos y han demostrado que existe una familia de genes maestros que rige gran parte de estos procesos cuya modulación podría

conducir a una significativa elevación de la máxima duración de la vida humana.

Parece ser que lo más eficaz para alargar la vida de un organismo es hacerle pasar algunas penalidades, entre ellas se encuentra la restricción calórica de la ingesta. Los gusanos *C. elegans* cuando se someten a privaciones dietéticas entran en una especie de letargo, ralentizan su crecimiento, posponen la reproducción y activan genes relacionados con los mecanismos reguladores de los daños al DNA y otras macromoléculas celulares esenciales, con lo que consiguen vivir más. Este régimen en situaciones de emergencia (estrés) conlleva un aumento de la vida individual a costa de la capacidad reproductora.

El estímulo de estos genes reparadores y protectores es lo que consigue aumentar la longevidad. Estos genes pertenecen a una familia genética que expresa las sirtuínas, proteínas que actúan regulando la actividad de otros genes relacionados con las defensas celulares, reparación de daños, producción de energía y la muerte celular programada (cuya activación acelera el envejecimiento). Las sirtuínas, especialmente la SIR2, necesitan NAD para su activación, compuesto que se produce en mayores cantidades en situaciones de estrés.

La *restricción calórica*, que supone la reducción del 35% de las calorías de la dieta normal, es un medio para alargar la vida y mejorar la salud. En un principio se creyó que los efectos beneficiosos de este régimen restrictivo, se debían a la reducción de la tasa de producción de energía por la mitocondria, con la consiguiente disminución de ROS, pero ahora se sabe que esto no es cierto, que la principal acción de la restricción calórica es estimular la síntesis y la actividad de las sirtuínas. La restricción calórica



LONGEVIDAD Y CALIDAD DE VIDA

hace que las mitocondrias reduzcan su actividad anaerobia generadora de NADH (fermentación), y aumente su respiración (O_2), lo que produce NAD. Al aumentar el cociente NAD/NADH se activa la síntesis de sirtuínas. Además, la restricción calórica y otras situaciones de estrés, actúan también activando un gen cuyo producto elimina la nitotina, un inhibidor de la actividad de las sirtuínas.

El resveratrol, sustancia que se encuentra en las frutas y en el vino tinto, tiene una fuerte capacidad antioxidante y es un activador de las sirtuínas. Tanto la restricción calórica como el aporte de resveratrol aumentan la vida en un 30%, pero solo si poseen un gen determinado de la familia de las sirtuínas. Por tanto, son las sirtuínas las responsables de la modulación de los cambios que conducen a una mayor longevidad. El suministro de resveratrol hace que las moscas *Drosophila* vivan más, sin necesidad de pasar hambre y sin reducción de la fertilidad, ambos efectos indeseables de la restricción calórica.

La lucha contra el envejecimiento y las enfermedades degenerativas se centra ahora en aquellas sustancias que estimulan la actividad de las sirtuínas. Se está consiguiendo establecer relaciones entre las sirtuínas y otros procesos básicos, tales como el metabolismo de las grasas y el de los carbohidratos. Gran parte de las alteraciones en el metabolismo de estas sustancias son la base de muchas enfermedades asociadas al envejecimiento. Está demostrado que otra sirtuína, la Sirt1, es un regulador central de aquellas vías metabólicas en hígado, músculo y tejido adiposo, que son sensibles al cociente NAD/NADH celular.

Uno de los indicadores con los que cuenta el organismo para evaluar la disponibilidad del alimento es su reserva de grasas. Por tanto, una escasez de grasa puede

actuar como agente desencadenante de la expresión de los genes de la familia sirtuínas. Los ratones genéticamente modificados para almacenar menos grasas, aunque estén alimentados ad libitum, tienden a vivir más. En este caso Sirt1 actuaría regulando el almacenamiento de grasas en respuesta a la dieta y su activación podría permitir luchar, no solo en contra del envejecimiento sino también contra enfermedades metabólicas tales como la diabetes tipo 2, que se asocia con un exceso de grasas. Además Sirt1 actúa como regulador de la generación de insulina e IGF1, cuya concentración influye también en la longevidad.

Otro proceso causante de muchos daños (artritis, trastornos cardiacos, enfermedades neurodegenerativas, etc.) es la inflamación. Se ha comprobado que Sirt1 inhibe el complejo proteico que promueve la respuesta inflamatoria. El resveratrol activa también a Sirt1 y consigue el mismo efecto. También la sirtuína se relaciona con la telomerasa. Las sirtuínas están implicadas en la casi totalidad de los procesos relacionados con el envejecimiento.

¿Serán las sirtuínas los elixires de juventud?