



LONGEVIDAD Y CALIDAD DE VIDA

LONGEVIDAD Y CALIDAD DE VIDA

Dr. D. Benjamín FERNÁNDEZ RUIZ.

Académico de Número y Presidente de la Sección de Ciencias Experimentales de la Real Academia de Doctores de España.

Agradecimientos:

Mis primeras palabras son de agradecimiento al querido Dr. D. Manuel del Río Martínez por su función de relator del documento sobre la longevidad y/o calidad de vida. E igualmente quiero expresar mi gratitud a la Dra. Rosa María Garcerán Piqueras por haber solicitado mi colaboración y a D^a Ángela García Cascales por su importante labor de coordinación y maquetación. Mi agradecimiento más profundo a la Dra. Marta Torroba Cabeza de Vaca, especialista en el tema, por su inestimable ayuda. A todos, gracias.

Una advertencia previa al tratamiento del tema me parece obligada. Uno de los objetivos de estas monografías es la colaboración multidisciplinar de todos los que formamos parte de la Real Academia de Doctores de España. Pues bien dada mi condición de biólogo y componente de la sección 5^a de Ciencias Experimentales, es por lo que el enfoque de mi colaboración se ceñirá de manera resumida a los aspectos biológicos, dejando aparte otros aspectos.

Todos los seres vivos estamos sometidos a los procesos, que clásicamente hemos aprendido, de nacer, crecer, reproducirse y morir. Sin embargo, me atrevería a realizar una variante y lo dejaría en que algunos seres vivos nacen, crecen, envejecen y mueren. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mayoría de los seres vivos no sufren el proceso de envejecimiento

en su ambiente natural, ya que mueren por falta de alimento, depredadores, o factores diversos.

En consecuencia con lo antedicho, se puede deducir que se entiende por longevidad el período que transcurre entre la madurez y la muerte. Este período de tiempo es conocido bajo distintas acepciones: vejez, senectud, envejecimiento y a mi modo de ver, en humanos, la cursi denominación de "tercera edad". Sea cual sea la denominación, el hecho común es que la longevidad implica un descenso en la capacidad de supervivencia. Dicha capacidad está determinada por factores genéticos, factores epigenéticos y factores ambientales. El propio D. Santiago Ramón y Cajal en su famoso libro "*El mundo visto a los 80 años*", distingue entre causas extrínsecas o dependientes de las contingencias de la vida y las causas intrínsecas o dependientes de una programación genética.

En el caso humano es fácilmente observable como el paso de los años, va produciendo en el fenotipo de los individuos determinadas características propias de la senectud. Citemos algunos ejemplos: reducción en el tamaño general del cuerpo en dos o cuatro centímetros, es decir nuestro cuerpo se va encorvando debido a que la columna vertebral pierde rigidez debido al debilitamiento progresivo de los discos intervertebrales; la aparición de las canas; las arrugas en el rostro (que tanto preocupan a los personajes públicos); la aparición de manchas en el dorso de las manos; el debilitamiento del aparato locomotor con una mayor fragilidad ósea; la flacidez muscular; la rigidez de las articulaciones, pérdida de la capacidad de renovar o reparar tejidos... en fin, un catálogo bastante extenso que en las personas que ya somos mayores son una constatación diaria.

LONGEVIDAD Y CALIDAD DE VIDA

Un párrafo aparte merecen nuestros órganos de los sentidos: el oído pierde gran parte de su capacidad auditiva por diferentes factores que de manera global se dicen “que se le ha endurecido el tímpano”, es evidente el mayor número de sordos entre las personas mayores. Los ojos igualmente suelen sufrir un deterioro manifiesto: dificultades en la acomodación, aparición de cataratas por opacidad del cristalino, la formación de un arco lechoso en el borde superior de la córnea (el arco senil). Para el deterioro de ambos órganos de los sentidos, la sociedad actual está recurriendo a la cirugía específica y a la aplicación de prótesis como los audífonos y las gafas.

Resulta paradójico lo que acontece con el sistema nervioso. Está demostrado que con la edad disminuye el peso del cerebro (en un varón joven el peso es aproximadamente de 1.400 gramos y en un anciano de unos 70 gramos menos) y que el número de neuronas disminuye con la edad, siendo substituidas por las células gliales conocidas como astrocitos. Sin embargo éstas pérdidas no suponen detrimento de las facultades mentales, sino todo lo contrario por estar compensado de manera extraordinaria en el valor de la experiencia. Ya en tiempos de los griegos y de los romanos, el senado reunía a un conjunto de personas mayores de acreditada sabiduría (cosa que no sucede en la actualidad). Sí que podemos constatar a través de la historia y en la actualidad cómo son personas longevas las que ofrecen mayor riqueza de pensamientos y de lucidez en los diferentes campos del conocimiento (Cajal, Madariaga, Sánchez Albornoz, Andrés Segovia...).

En la población mundial desde hace tiempo se viene constatando dos hechos de una gran repercusión sociológica: la disminución del número de nacimientos y la prolongación de la vida en los ancianos.

Esta última circunstancia se explica por la progresiva mejora de las condiciones sanitarias y el progreso económico y social. Este progresivo aumento de ancianos ha provocado que la investigación geriátrica sea hoy día una de las ramas de la Medicina de mayor desarrollo. En algunos países europeos, en las últimas décadas, el número de personas mayores ha pasado del 32 al 40 % de la población activa. Y cómo media el número de años por persona ha aumentado en unos diez años en el último siglo, el promedio actual es que la mortandad ocurra de media sobre los ochenta u ochenta y dos años (más tardía en las mujeres que en los hombres). Según los datos consultados en España están censados más de 10.000 centenarios en la actualidad, de los cuales la mayoría son mujeres, pero los hombres se encuentran en mejores condiciones dentro de las limitaciones que impone tan avanzada edad.

A mediados del siglo pasado se aceptaba de un modo general que había genes que eran beneficiosos para la vida, pero que producían fenotipos de envejecimiento en edades tardías. Esta idea predice que la inactivación de algunos genes ampliaría la duración de la vida, pero con el coste del desarrollo o la reproducción, si ocurre en los primeros estadios del desarrollo.

Ya en el siglo pasado, se asumió en la comunidad científica la hipótesis del **soma desechable**, que propone que el envejecimiento se debe a limitaciones que han surgido en el mantenimiento somático y la reparación, debido a que compete con ellas de forma prioritaria la reproducción. El envejecimiento por tanto, es el resultado de la acumulación durante la vida de daño en las células y tejidos. Es más, el proceso de envejecimiento es intrínsecamente estocástico, pero la longevidad está programada, en general, a través de determinados genes. La



LONGEVIDAD Y CALIDAD DE VIDA

longevidad máxima no está controlada por ningún tipo de reloj, pero sí modulable, por ejemplo, modificando la exposición al daño o mejorando las funciones del mantenimiento corporal.

La llamada **restricción calórica** supone una reducción en la ingesta de alimento sin llegar a la desnutrición. En muchas especies se han llevado a cabo experiencias que demuestran que la restricción calórica aumenta la duración de la vida. Sin embargo su efecto en humanos es aún bastante desconocido. Se sabe por ejemplo, que los habitantes de la isla de Okinawa, que tienen una dieta un 30% más baja que el resto del Japón, tienen mayor longevidad y una incidencia reducida de enfermedades asociadas a la vejez. En primates hay experimentos preliminares que indican que alarga la vida y retrasa las enfermedades asociadas con la edad lo que hace esperar que también sea efectiva en humanos.

Desde antiguo es conocido el dicho español para mantenerse sano, que lo mejor es “**poco plato y mucho zapato**”. Es evidente que comer acelera el metabolismo y que esa mayor actividad metabólica genera radicales libres, o especies químicas que van dañando las maquinarias fisiológicas. Con una exposición simplista diríamos: menos comida supone menor metabolismo y menos metabolismo, menos radicales libres y un menor envejecimiento.

Hasta el pasado mes de septiembre se aceptaba que el papel positivo de la restricción calórica se lleva a cabo a través de la activación de unas proteínas llamadas **sirtuinas**. A los genes que las codifican se les ha llegado a definir “*genes de la longevidad*”. Estas proteínas regulan la expresión de genes que protegen a las células de varios tipos de estrés.

Se cree que la restricción calórica prolonga

la vida implicando a la maquinaria de depósitos de grasa del organismo. El aumento de actividad de las sirtuinas moviliza la grasa del tejido adiposo blanco lo que produce cambios hormonales que alargan la vida.

Sin embargo recientemente se ha publicado un trabajo en la prestigiosa revista científica *Nature*, en el que no se encuentra que el aumento de la actividad de las sirtuinas alargue la vida del gusano *C. elegans* y de la mosca *D. melanogaster*. Estos resultados no implican que las sirtuinas no tengan efectos beneficiosos; sólo ponen en duda el efecto positivo de la restricción calórica en la longevidad que está mediado por ellas.

Por eso en la actualidad se piensa que podría conseguirse el efecto de la restricción calórica, sin el efecto del hambre, mediante activadores de las sirtuinas. Entre ellos se encuentran moléculas que son polifenoles como el resveratrol. El **resveratrol** es conocido como el componente beneficioso del vino tinto y a partir de él se están realizando ensayos clínicos con nuevas moléculas de efectos más contundentes que la molécula original. Por otra parte, investigaciones recientes no han encontrado un efecto del resveratrol en activar las sirtuinas.

La pretensión de las grandes industrias farmacéuticas es conseguir activadores de las sirtuinas que actúen como fármacos contra las enfermedades asociadas al envejecimiento tanto las neurodegenerativas (como el Alzheimer), como la diabetes, cáncer, trastornos cardiovasculares..

Además de las sirtuinas se han detectado una serie de genes, cuya expresión está modulada por la restricción calórica. Uno de los genes del envejecimiento más conocido es el llamado **FOXO**. En realidad

LONGEVIDAD Y CALIDAD DE VIDA

se trata de una familia de genes todos ellos implicados con la edad de los individuos. En algunos países se ha comprobado que cierta variante concreta del gen está presente en personas de gran edad, sean nonagenarios o centenarios.

Se propone que la restricción calórica alarga la vida media porque disminuye el **daño oxidativo**. La teoría de los “*radicales libres*” propone que el envejecimiento es producido por la acumulación de daño oxidativo. De hecho, los radicales libres, especialmente los de oxígeno, conducen al deterioro progresivo de las estructuras celulares. Las sustancias reactivas de oxígeno (**ROS**) se sintetizan dentro de las propias células, principalmente en las mitocondrias. Las dianas celulares de las ROS son los lípidos, las proteínas y el ADN. Las mitocondrias son especialmente vulnerables a las ROS ya que éstas dañan el ADN mitocondrial con lo que éstas dejan de funcionar, dañan a la célula y contribuyen al envejecimiento. La generación de ROS, en organismos jóvenes, está relativamente equilibrada con sus sistemas de defensa antioxidantes. Pero con la edad se rompe este equilibrio y se produce el llamado “*estrés oxidativo*”. El efecto de antioxidantes administrados en la dieta no ha demostrado una acción positiva sobre la longevidad en animales de laboratorio.

Actualmente se conoce que, entre los factores que inducen el envejecimiento de células y organismos, está el estrés. Éste puede ser extrínseco o intrínseco y de varios tipos (calórico, daño oxidativo, aumento de proteínas desnaturalizadas). Las llamadas “*proteínas HSP*” son inducidas por un amplio rango de formas de estrés desde gusanos hasta humanos. Se considera que éstas proteínas Hsp podrían ser mediadores clave en la ruta del envejecimiento.

En el pasado año 2009, el premio Nobel de Medicina y Fisiología le fue concedido a los científicos Elizabeth Balckburn, Carol Greider y Jack Szostack, por su contribución al conocimiento de los **telómeros y la telomerasa**. Este premio Nobel es el más relacionado, hasta ahora, con el envejecimiento. Los telómeros son la parte final de los cromosomas. Son regiones de ADN cuyas secuencias se repiten muchas veces. Estas secuencias son predominantemente de doble hebra y terminan con una hebra simple que sobresale y se pliega sobre si misma (y sobre la doble hebra telomérica) y forma un lazo en T. La telomerasa es la enzima responsable de la síntesis del telómero ya que, en la replicación celular normal, la ADN polimerasa es incapaz de replicar los extremos de los cromosomas.

Según la teoría del **acortamiento telomérico** dependiente de replicación, el envejecimiento se debe a la pérdida de las secuencias teloméricas o de algún gen próximo. Es uno de los factores que, según M. Blasco (09) son la fuente principal del daño que causa el envejecimiento de los organismos y es uno de los determinantes clave en la duración de la vida, tanto en humanos, como en ratones y en situaciones experimentales. Con el acortamiento telomérico se pueden eliminar secuencias que hagan que se desencadene una señal de **ADN dañado**, y se produzca la activación de mecanismos antiproliferativos, de forma que la célula dejará de dividirse.

A la telomerasa se la ha llamado “*fente celular de la juventud*” o enzima de la inmortalidad. En algún momento se ha pensado que su uso abre enormes expectativas terapéuticas, incluido el rejuvenecimiento de células humanas y su modificación para superar diversas enfermedades incluido el cáncer.



LONGEVIDAD Y CALIDAD DE VIDA

Los humanos morimos de enfermedades relacionadas con la edad que son manifestaciones mortales del envejecimiento. Un envejecimiento sano se asocia a la longevidad y son las enfermedades relacionadas con la edad las que acortan la vida. Para contrarrestar los efectos del envejecimiento los hombres hemos estado siempre buscando “el elixir o la fuente de la eterna juventud”. En 1513 **Juan Ponce de León** emprendió una expedición para localizar la fuente de la juventud que decía encontrarse en una isla del Caribe y así descubrió La Florida.

El hombre actual lo que pretende no es tanto alargar su vida sino que ésta tenga la calidad necesaria para no sentirse dependiente de otra persona, ni sentirse él como un enfermo que le lleva a sentirse como un estorbo o como una carga incluso para sus propios hijos. Con el fin de lograr una longevidad satisfactoria, sobre la base del enorme desarrollo de la genética, la bioquímica, la farmacología, la biología molecular..., las industrias químicas han lanzado al mercado una gran cantidad de productos, algunos de los cuales ya hemos mencionado. En los medios de comunicación, prensa, radio, televisión, podemos asistir a los anuncios de antioxidantes, resveratrol, rapamicina, metformina, espermidina, enalapril, goji...

Además del gran desarrollo de fármacos antienvjecimiento, en forma de cremas, pastillas, inyecciones, cápsulas... la sociedad actual ofrece gimnasios, herbolarios, centros de yoga, etc., que tratan de lograr de alguna manera que el individuo se “sienta” más joven. Y es aquí en donde reside la clave, en averiguar sistemas capaces de prolongar la duración de la juventud, pero no exclusivamente la de la vejez. Decía Julián Marías que “vivir es dar cuenta y razón y que la senectud, como última forma de instalación en la vida, es la edad de la recapitulación, de las

últimas cuentas”.

La longevidad puede ser optimizada mediante una dieta y un estilo de vida saludable, que incluya ejercicio físico moderado, actividad mental, disminución en la ingesta de alimentos y eliminación de excesos que se sabe pueden causar enfermedades (alcohol, tabaco, estimulantes...)

En conclusión: cada etapa de la vida del hombre tiene sus pros y sus contras. Es ley de vida. Lo importante para el hombre es saber encontrar y valorar en cada situación, en cada período de su existir todo lo que de positivo se encierra en él. Indudablemente con el envejecimiento se alcanzan grandes valores positivos y ello nos puede hacer entender el deseo del rey Alfonso de Aragón para su senectud. *“leña vieja que quemar, vino viejo que beber, viejos libros que leer y viejos amigos para hablar”.*