



Investigadores españoles describen en ‘Cell’ las nueve claves del envejecimiento de un organismo

- Los autores proponen que entendiendo y combatiendo el envejecimiento se lucha también contra el cáncer y las demás enfermedades de mayor incidencia en el mundo desarrollado
- Se rebaten mitos, como el de que los antioxidantes rejuvenecen, y se revisan las actuaciones que, en cambio, sí pueden funcionar
- El artículo expone que incidiendo sobre un único indicador es posible retrasar el envejecimiento de muchos órganos y tejidos

Oviedo, 6 de junio de 2013. Vivir el doble de tiempo, y sano, en algunas especies depende solo de unos pocos genes. Cuando esto se descubrió, en gusanos, hace tres décadas, comenzó una era dorada del estudio del envejecimiento que ha proporcionado muchos resultados, pero en la que también hay confusión. La prestigiosa revista *Cell* publica hoy jueves una revisión exhaustiva al respecto, con vocación de ordenar el campo y “servir de marco a los futuros trabajos”. En ella se definen por primera vez todos los indicadores moleculares del envejecimiento de los mamíferos, las nueve firmas que marcan el avance del proceso. También se dice sobre cuáles se puede actuar para prolongar la vida; y combate algunos mitos, como el de que los antioxidantes frenan el envejecimiento.

Los autores son los investigadores españoles Carlos López-Otín (Universidad de Oviedo); María Blasco (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO); y Manuel Serrano (CNIO), con Linda Partridge (Instituto Max Planck para la Biología del Envejecimiento) y Guido Kroemer (Universidad de París Descartes). Se han inspirado en un trabajo clásico publicado también en *Cell* en 2000, *The Hallmarks of Cancer*, que marcó un antes y un después en la investigación de esta enfermedad.

“La situación actual de la investigación en envejecimiento se parece mucho a la del cáncer en décadas pasadas”, se afirma en el trabajo resultante, titulado *The Hallmarks of Aging*. Para López-Otín, “había llegado el momento de presentar de manera organizada y comprensible las claves moleculares de un proceso todavía muy incomprendido, pese a los miles de artículos científicos publicados cada año sobre él”. “En el campo del



envejecimiento era notorio que había más teorías que evidencias experimentales”, dice Blasco, y añade: “Esta revisión no habla de teorías, sino de evidencias moleculares y genéticas”.

La relación de este trabajo con el cáncer va más allá de un paralelismo formal. Porque uno de los resultados principales de *The Hallmarks of Aging* es que entendiendo y combatiendo el envejecimiento se lucha también contra el cáncer y las demás enfermedades de mayor incidencia en el mundo desarrollado. La relación está clara: el envejecimiento resulta de la acumulación de daño en el ADN a lo largo de la vida, y ese proceso es también lo que origina el cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y las neurodegenerativas, como el Alzheimer.

“El envejecimiento es la causa de las enfermedades que ocurren cuando nos hacemos mayores”, explica Blasco. “Identificar los marcadores moleculares del envejecimiento ayuda a encontrar la causa de otras enfermedades, como el cáncer. Esto es muy relevante”, precisa. En el artículo se afirma que “el cáncer y el envejecimiento pueden compartir un origen común”, y se explica que pueden ser considerados “dos manifestaciones diferentes del mismo proceso subyacente”.

“No se trata de no tener arrugas”

Para Serrano, este aspecto elimina la “frivolidad” con que a menudo se aborda la investigación del envejecimiento: “No se trata de no tener arrugas ni de vivir cien años a cualquier coste, sino de prolongar la vida sin enfermedad”. En *Cell*, los investigadores son explícitos al declarar su objetivo último: contribuir a “identificar dianas farmacológicas que mejoren la salud humana durante el envejecimiento”.

Otro de los hitos del trabajo es que no solo define los nueve indicadores moleculares del envejecimiento, sino que los ordena en primarios —la causa desencadenante—; los que conforman la respuesta del organismo a esas causas; y los fallos funcionales resultantes. La jerarquía es importante, porque el efecto que se consigue actuando sobre un tipo de proceso u otro es diferente. Incidiendo sobre un único mecanismo, si es de los primarios, es posible retrasar el envejecimiento de muchos órganos y tejidos.

Cuatro causas primarias del envejecimiento

Las causas primarias del envejecimiento son cuatro: la inestabilidad genómica; el acortamiento de los telómeros; las alteraciones epigenéticas; y la pérdida de la proteostasis.



La inestabilidad genómica se refiere a los defectos que se van acumulando en los genes con el tiempo, por causas intrínsecas o extrínsecas. El acortamiento de los telómeros - los capuchones que protegen los extremos de los cromosomas- es uno de estos defectos, pero su importancia es tal que se destaca como *hallmark* independiente. Las alteraciones epigenéticas resultan de la experiencia vital -la exposición al ambiente-.

La pérdida de proteostasis tiene que ver con la no eliminación de proteínas defectuosas, que al acumularse causan patologías asociadas al envejecimiento -en el Alzheimer, por ejemplo, las neuronas mueren porque se forman placas de una proteína que debía haberse eliminado-.

Las respuestas del organismo a las causas desencadenantes son mecanismos que intentan corregir los daños, pero que, si se cronifican o exacerbaban, también se vuelven dañinos. Es el caso de la senescencia celular: induce a la célula a dejar de dividirse cuando acumula muchos defectos y así previene el cáncer, pero si se da en exceso los tejidos -y el organismo- envejecen.

También tienen este doble filo otros dos procesos muy presentes en las discusiones sobre teorías del envejecimiento: el llamado daño oxidativo, relacionado con los famosos radicales libres; y mecanismos derivados del metabolismo, relacionados a su vez con las evidencias -todavía no confirmadas en humanos- de que la restricción calórica prolonga la vida.

Todo apunta a que la realidad es más compleja que simplemente tomar antioxidantes y dejar de comer para vivir más. Los radicales libres pueden ser dañinos en grandes cantidades, pero su presencia también desencadena una respuesta protectora. En cuanto a los antioxidantes, los autores son contundentes: no hay evidencia genética de que aumentar las defensas antioxidantes retrase el envejecimiento. Y, si es cierto que ante la escasez de nutrientes el organismo pone en marcha estrategias protectoras -presumiblemente, la razón de que la restricción calórica parezca dar resultado-, “con el tiempo y en exceso, pueden ser patológicas”, afirman.

El tercer grupo de indicadores emerge cuando los daños causados por los dos precedentes no pueden ser compensados. Es el caso del agotamiento de las células madre de los tejidos, que dejan de ejercer su función regeneradora; o de los errores en la comunicación intercelular, que dan lugar por ejemplo a la inflamación -un proceso que cuando ocurre de forma crónica se asocia al cáncer-.



Estrategias para frenar el envejecimiento

Uno de los retos principales ahora es entender las conexiones entre todos los *hallmarks*. Y, por supuesto, investigar la forma de controlar estos procesos. Los autores repasan en el trabajo las dianas terapéuticas ya identificadas, y proponen soluciones para frenar el envejecimiento.

Una de las estrategias terapéuticas ya probadas en ratones, con éxito, es evitar el acortamiento de los telómeros. “Es un proceso que se puede frenar e incluso revertir en ratones”, afirma Blasco, experta en el área. Ella cree que, en general, “tenemos aún mucho margen de maniobra para combatir el envejecimiento y lograr vivir más años de forma saludable”.

Para López-Otín, “las oportunidades de extender la longevidad en un futuro más o menos próximo son muy diversas. Las intervenciones dirigidas a disminuir o corregir los daños genómicos inherentes al paso del tiempo son todavía lejanas, pero las relacionadas con los sistemas de regulación metabólica pueden ser mucho más accesibles”. Y concluye: “No podemos aspirar a la inmortalidad, sino a la posibilidad de que la vida sea un poco mejor para todos”.

Artículo de referencia:

***The Hallmarks of Aging.* Carlos López-Otín, Maria A. Blasco, Linda Partridge, Manuel Serrano, Guido Kroemer. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039**