

LA MEDICINA ANTIENVEJECIMIENTO TRATA DE REVERTIR EL CURSO DE ENFERMEDADES HOY INCURABLES

SANOS PARA SIEMPRE

Hoy se sabe que tanto la genética como el ambiente constituyen importantes factores de riesgo ante una enfermedad. Sin embargo, la suma de ambos solo es determinante en un 20%; el resto, el 80%, es atribuible a la edad, al deterioro del organismo por el paso del tiempo, o sea al envejecimiento de nuestras células y, en consecuencia, de todos nuestros órganos. La medicina antienvjecimiento estudia los mecanismos biológicos que desencadenan el envejecimiento, para retrasarlo, incluso revertirlo, con el objetivo de que las enfermedades asociadas a la edad no lleguen a producirse o alterar su curso, deteniéndolo y hasta invirtiéndolo. Son varias las estrategias y frentes abiertos, tanto desde la genómica, con las terapias génicas o la reprogramación celular, como desde el ámbito farmacológico, donde ya se cuenta con fármacos específicos, los senolíticos, que inducen selectivamente la muerte de células senescentes – células dañadas, células ‘zombi,’ que no acaban de estar muertas y hacen envejecer a sus ‘vecinas’ sanas–, y que

ya van por la segunda generación. Las grandes fortunas mundiales están dedicando cifras millonarias a financiar proyectos científicos destinados a prolongar la vida y fichando a las mayores eminencias, entre ellas varios investigadores españoles, en diversas disciplinas. El objetivo: avanzar hacia una longevidad saludable. Tratar la enfermedad órgano a órgano, paliando los síntomas uno tras otro, resignados a esperar a que se manifieste el siguiente fallo en el organismo y una nueva enfermedad que tratar, está sembrando un insostenible panorama de ciudadanos polienfermos y polimedicados que ni el sistema podrá mantener ni es compatible con una vida digna y plena. Parece que la solución puede traerla este nuevo enfoque, que busca rejuvenecer nuestras células para mantener a raya la enfermedad. La ciencia resucita y reversiona el sueño del alquimista, mientras trata de explicar que no es Dorian Grey en quien se inspira sino en la perspectiva, más que realista y nada frívola, de detener el desarrollo de numerosas enfermedades, algunas de ellas muy graves y de gran prevalencia.

Mónica Daluz

Vivimos, luego nos desgastamos. Vivimos porque nuestras células se dividen continuamente, y nos desgastamos justamente por lo mismo. Para empezar, las nuevas células no son exactamente clones, ni siquiera son gemelas de su original; se asemejan más bien a fotocopias que van perdiendo calidad, acumulando minúsculas imperfecciones y errores en cada división. El sistema tiene capacidad para reparar las 'fotocopias' defectuosas. Pero no siempre. Y he aquí una de las claves de este rompecabezas: ¿por qué, cómo y cuándo falla el mecanismo de reparación del ADN? Sin embargo, esta no es la única pregunta que ha de responder a la gran cuestión de por qué envejecemos y cómo funciona este complejo proceso, dada la conexión entre todos nuestros sistemas biológicos.

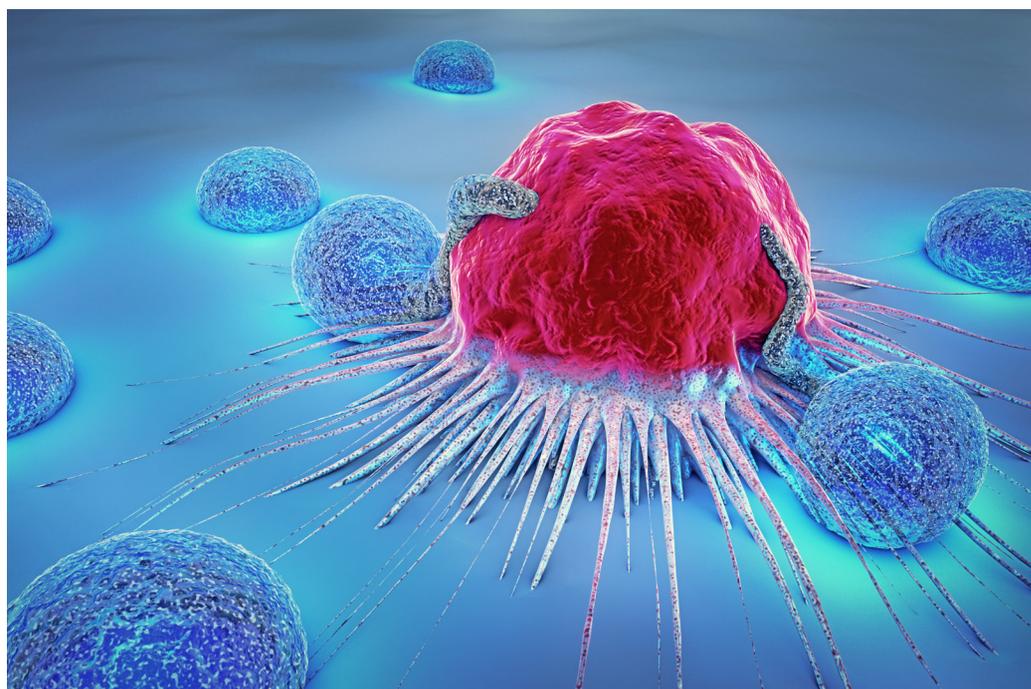
ENVEJECIMIENTO, LA PRÓXIMA DIANA

La medicina antienviejimiento trata de identificar los marcadores moleculares que intervienen en este proceso natural, el envejecimiento, que se produce, en última instancia, por la acumulación de daños en el ADN con el paso del tiempo. Por el momento ya se han identificado un total de 12



marcas distintivas, sobre las cuales hay abiertas numerosas investigaciones con la finalidad de lograr tratamientos que contrarresten el deterioro producido por el paso de los años y sus consecuencias. Y es que la acumulación de daño en el ADN es también la causa de enfermedades como el cáncer, la diabetes

o patologías cardiovasculares y neurodegenerativas, como el Alzheimer, por lo que esta disciplina abre la puerta a hallar la cura de dolencias que crecen en paralelo a la longevidad, y que ya están desbordando los sistemas de salud y mermando la calidad de las últimas décadas de la vida.



Nuestras defensas naturales eliminan las células defectuosas; primero dejan de dividirse y luego los macrófagos las fagocitan y digieren.

Hoy se sabe que las mutaciones, en sí mismas, no son causa suficiente para el desarrollo de un cáncer. En la imagen, linfocitos, convertidos en macrófagos, dirigiéndose hacia una célula cancerosa.

En el último estudio publicado hace tan solo unas semanas sobre la relación entre envejecimiento celular y cáncer, liderado por uno de nuestros más acreditados investigadores en la materia, Carlos López-Otín (catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Oviedo), los investigadores han identificado cuatro mecanismos del envejecimiento, de entre los 12 descritos, que también son característicos del cáncer. Además de la inestabilidad genómica, relativa a esa serie de defectos que se van acumulando, ya sea por causas intrínsecas o extrínsecas, se sumaría la inflamación crónica de baja intensidad, la pérdida de comunicación entre nuestro genoma y el de todos los organismos que habitan en nosotros, así como las alteraciones epigenéticas, que impiden al gen leer correctamente las instrucciones originales del fenotipo, encargado de indicar a este cuándo debe entrar en acción o dejar de hacerlo, y con qué intensidad. Ambos se diferencian en que el genotipo, nuestra secuencia genética, es inalterable mientras el fenotipo es modulado por el entorno.

Al cierre de esta edición se publicaban las primeras evidencias –en mamíferos– de que, como se sospechaba, el fenotipo también es heredable, lo que probaría que la evolución se produce por adaptación (Lamarck) y no por selección (Darwin).

La irrupción de las inmunoterapias marcó un punto de inflexión, poniendo el foco en la eficiencia del organismo para protegerse y autorrepararse. Desde entonces se aprovecha ese mecanismo, casi perfecto, para, guiándole, enseñándole o estimulándole, combatir una determinada enfermedad.

Detener el deterioro del organismo sin duda alargará la vida, pero ese no es en sí mismo el objetivo de la comunidad científica implicada, que en este momento centra todos sus esfuerzos en hallar fármacos y otros tratamientos que curen enfermedades.

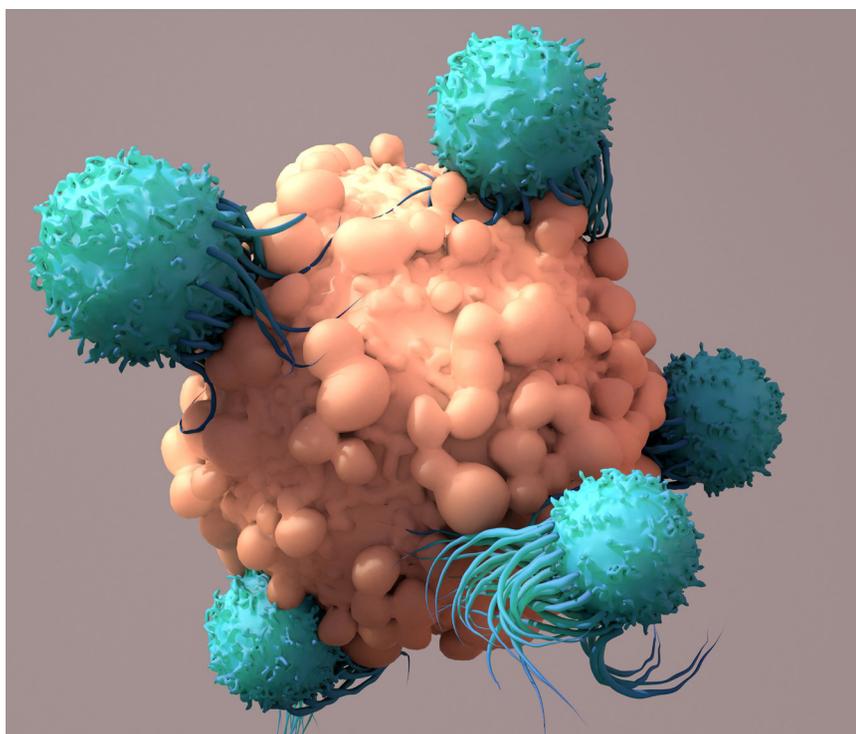
Asimismo, los conocimientos que se deriven en el camino tendrán también impacto en la práctica clínica, facilitando el tránsito desde los protocolos generalistas hasta la implantación de una medicina personalizada. Incorporar la secuenciación del genoma mejorará la precisión de los diagnósticos y tendrá especial repercusión en el ámbito de la prevención, que se convierte en eje de este nuevo paradigma en el abordaje de la salud, ahora que sabemos el peso que los factores ambientales tienen sobre la expresión o comportamiento de los genes y su influencia determinante en los procesos de deterioro celular. En palabras del Dr. Manuel Serrano, uno de los mayores expertos en senescencia, director de la Unidad de Envejecimiento y Metabolismo del Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB) y recién incorporado al equipo de Altos Labs: “El envejecimiento no puede considerarse una enfermedad, pero sí un

proceso reversible y tratarse como una situación de riesgo más.”

DÓNDE ESTAMOS

Existen distintas estrategias que han demostrado alargar la vida en animales, y evidenciado que los 12 mecanismos del envejecimiento identificados se pueden retrasar y manipular. Ya en 2013 científicos españoles, entre ellos los mencionados Serrano y López-Otín, y María Blasco, directora científica del CNI, definieron los indicadores moleculares del envejecimiento identificando, en su momento, 9 de estos procesos. Hace tan solo unas semanas el mismo equipo ha publicado nuevas conclusiones en las que identifican otros tres, quedando así definidos los 12 procesos moleculares y celulares implicados en el envejecimiento.

En el estudio, además, se categorizan estos factores según su relevancia, distinguiendo entre primarios, por ser desencadenantes del proceso –como el acortamiento de los telómeros–; antagonistas, aquellos que se producen como reacción a los primarios para defendernos –pero que cronificados son perjudiciales, como



Los telómeros se hallan en los extremos de todos los cromosomas de nuestra cadena de ADN, a modo de elemento de protección; una especie de sellado, como el remate de los cordones de un zapato. Su progresivo acortamiento a causa del paso del tiempo, es decir, de la continua división celular que implica la vida, determina el nivel de deterioro de nuestro organismo: nuestra edad biológica. Ya hay laboratorios que ofrecen analíticas de longitud telomérica.



la inflamación crónica de baja intensidad-, y los integradores, relativos a los fallos funcionales resultantes de daños que no pueden ser reparados –como el agotamiento de las células madre–.

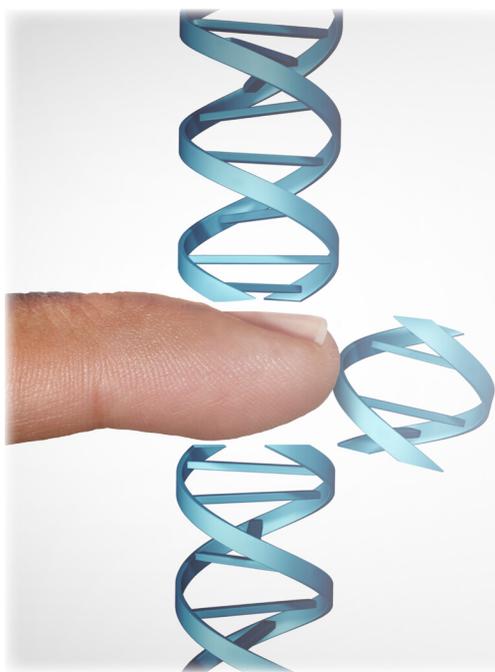
Uno de los factores recién incorporados a esta lista de causas de envejecimiento, fruto del resultado de más de dos décadas de investigación, son las alteraciones en el mecanismo de limpieza y renovación celular, la autofagia. Este proceso ha evolucionado para protegernos –es pues un factor antagonista– ‘engullendo’ todo producto de desecho que ponga en riesgo la homeostasis celular y el perfecto equilibrio del organismo. Si los sedimentos no son eliminados se adhieren a la célula alterando su expresión, como ocurre, por ejemplo,

en las enfermedades neurodegenerativas. Los novedosos fármacos que ‘limpian’ estos productos de desecho acumulados (resultantes de infecciones, mutaciones, etc.), son los senolíticos. Su particularidad es que identifican y eliminan específicamente las células envejecidas o senescentes; se trata de células que han dejado de dividirse, lo que significa, por definición, que están muertas, sin embargo continúan teniendo actividad biológica, causando inflamación y deterioro en el funcionamiento del tejido donde se acumulan.

Algunos de los compuestos que primero demostraron revertir la expresión génica eliminando las células senescentes, y que ya se utilizaban desde hacía tiempo, fueron la metformina, en el tratamiento de la diabetes tipo 2,

hoy ya probándose en humanos como senolítico, y el dasatinib, utilizado en el tratamiento del cáncer.

En estos momentos se aborda una segunda generación de senolíticos, que se han logrado mediante terapia dirigida, en concreto, ‘mapeando’ la superficie de la célula senescente para facilitar su reconocimiento al anticuerpo que, modificado, descarga una sustancia tóxica sin afectar a las células circundantes no senescentes. El funcionamiento es similar al que se utiliza para tratar el cáncer, programando (‘enseñando’) el anticuerpo para que reconozca, en lugar de la célula cancerígena, la célula senescente. El estudio ha sido realizado por el equipo del Dr. Salvador Macip, investigadores de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC) y de la Universidad de Leicester (Reino Unido).



NUEVAS RESPUESTAS, MÁS INTERROGANTES

Los avances en epigenética han constatado la influencia del ambiente sobre los procesos biológicos, y probado que los hábitos de vida afectan a las causas primarias del envejecimiento. También se sabe que la etapa de crecimiento en humanos, desde la fase intrauterina hasta los 20 años de vida, es decisiva porque hay una mayor división celular, y cuanto suceda a las células en ese tiempo marcará la salud del individuo durante toda su vida. Los profesionales de la salud en las sociedades occidentales llevan años alertando de las consecuencias del modo en que nos alimentamos, y la medicina anti-envejecimiento incide en ello: comemos demasiado, y demasiado mal. Se ha comprobado que la restricción calórica –mantener los nutrientes reduciendo las calorías– alarga la vida en ratones y que determinadas intervenciones dietéticas mejoran el estado de salud, pero aún no se sabe por qué.

Esta cuestión, la alimentación, nos conduce a otra de las claves identificadas como relevantes en el proceso de deterioro celular, la disbiosis. Es la alteración en la composición y función de los microorganismos que nos habitan –el microbioma–, y que está

relacionada con enfermedades como el cáncer, la degeneración macular y también con alteraciones emocionales. Buena parte de los estudios se centran en la intervención sobre la microbiota intestinal, y ya se ha demostrado en laboratorio que el trasplante de heces consigue rejuvenecer ratones ancianos.

El microbiólogo Manuel Sánchez Angulo sugería recientemente en la revista *The Conversation* “guardar una muestra de heces cuando se es joven para tratar de curar tus dolencias en la madurez”.

Todas las células de nuestro organismo contienen exactamente la misma información en su núcleo, nuestra particular secuencia de ADN, nuestro irrepetible genotipo: 3.000 millones de piezas, únicas en su disposición. Cada gen lleva las instrucciones –codifica– para la fabricación de una proteína determinada, con su correspondiente función específica en el organismo, e identificar qué proteína codifica cada gen es la laboriosa tarea en la que están volcadas las múltiples disciplinas que conforman la investigación anti-envejecimiento. Se identifican continuamente nuevos marcadores, también hay novedades en las tecnologías de edición genética, y se combinan estrategias que conjugan el conocimiento adquirido hasta ahora. Ya es posible sobreexpresar y silenciar genes, alargar los telómeros activando la telomerasa –obligado aquí citar a María Blasco, por su extraordinaria aportación en este campo–, activar la autofagia con senolíticos y determinados nutrientes, estimular el sistema inmunológico con vacunas de células senescentes, tratar el envejecimiento prematuro creando moléculas bloqueadoras, dirigir la evolución de enzimas para producir fármacos, diseñar proteínas, o reprogramar células madre agotadas para que vuelvan a su estado embrionario e inducir las a adquirir cualquier otra identidad. Y muchos interrogantes: por qué animales grandes y longevos no desarrollan tumores, por qué hay

medusas inmortales, o por qué algunas personas tienen mayor eficiencia en su respuesta al daño celular. Los estudios sobre centenarios y supercentenarios tratan de determinar qué genes y qué procesos son comunes o característicos en ellos. Según las investigaciones del fisiólogo José Viña, investigador del CIBERFES (Centro de Investigación Biomédica en Red) estos individuos muestran ventajas en los mecanismos de apoptosis y de regeneración celular.

Tras un cuarto de siglo acumulando conocimiento parece que el capital privado considera que ha llegado el momento de volcar estos saberes en nuevos tratamientos. Con ese objetivo nació en 2020 la compañía Altos Labs, financiada por multimillonarios como el americano Jeff Bezos y el ruso Yuri Milner, que ha reclutado a los mayores expertos mundiales en envejecimiento para que investiguen a sus anchas, con total libertad y presupuestos estratosféricos. Allí están ya Manuel Serrano, Pura Muñoz-Cánoves, investigadora, hasta ahora, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y de la Universitat Pompeu Fabra (UPF), María Abad, directora del Grupo de Plasticidad Celular y Cáncer del Instituto de Oncología de Vall d'Hebron (VHIO), y Juan Carlos Izpisua, investigador en el Instituto Salk de Estudios Biológicos de La Jolla (EE UU), y al frente de Altos Labs en San Diego. Una de las últimas contribuciones de Izpisua al campo que nos ocupa es la posible cura de la progenia, una enfermedad minoritaria que causa envejecimiento acelerado en niños y adolescentes.

Entretanto ellos buscan el modo de procurarnos una vida mejor, tomemos el consejo de López-Otín en recientes declaraciones: “Para frenar el envejecimiento nada mejor que vivir con mayor serenidad y así reducir los niveles de cortisol y mejorar nuestra respuesta inmune”. Al final, la fuente de la eterna... salud siempre estuvo en nuestro interior. ■