

Biologia i control de l'envelliment

Ll. Estrada i Garcia i A. González i Sistal

Departament de Ciències Fisiològiques, Humanes i de la Nutrició. Facultat de Medicina.
Universitat de Barcelona.
Hospital "Joan XXIII". Tarragona.

Introducció

Les millores de les condicions sanitàries i els avenços de la medicina han anat acompanyats d'una progressiva i notable disminució de la mortalitat no relacionada amb l'envelliment, mentre el procés de l'envelliment s'ha mantingut pràcticament invariable. Així, l'envelliment ha anat adquirint un paper cada vegada més primordial amb relació a la mortalitat i la morbiditat, i s'ha convertit en un dels problemes claus de la medicina. Des d'aquesta perspectiva, pot ésser útil analitzar i comparar l'envelliment a diferents nivells d'organització, valorar-lo des d'un punt de vista evolutiu, analitzar les teories sobre les causes de l'envelliment i les possibilitats de modificar-lo o controlar-lo.

L'envelliment a diferents nivells

L'efecte del temps sobre els diferents nivells d'organització és qualitativament diferent. En el cas de l'espècie, el pas del temps no vol dir deteriorament, mentre que en els organismes pluricel·lulars, a nivell individual sí que es produeix un deteriorament¹. Això és conegut com envelliment, i condueix invariablement a la mort. Cutler suggereix que la vida ha sorgit com a conseqüència d'un procés d'antienvelliment. Considera que un punt crític en l'evolució ha estat quan el DNA va produir a l'atzar una seqüència d'àcids nucleics que dirigissin la síntesi de proteïnes que ajudessin el DNA a autoduplicar-se sense perdre informació. Així, la informació continguda en el DNA va escapar a la mort, encara que els sistemes físics que el suporten tenen un període vital limitat.

Els organismes pluricel·lulars presenten la característica d'envellir, tot i havent-hi considerables diferències a nivell quantitatiu i qualitatiu entre les diverses espècies.

Es considera que existeix per a cada espècie una duració màxima de la vida dels individus. Aquesta durada màxima se suposa que és una característica fixa per a cada espècie. La duració màxima de la vida pot quantificar-se de diferents formes. Una d'elles consisteix a fixar-la en un determinat percentil, per exemple el 99 %, és a dir, aquella edat que no és superada pel 99 % dels individus (en el cas de l'home, seria d'uns 95 anys). Una altra manera seria referir-nos a la màxima

edat de què existeix constància que s'hagi arribat (uns 115 anys en el cas de l'home)^{2,3}. Lògicament, el primer mètode és el més fiable a nivell d'estudis comparatius. Entre les diferents espècies existeix una gran variabilitat de la duració màxima de la vida. Així, dintre dels mamífers, les rates tenen una durada màxima de la vida unes 30 vegades inferior a la de l'home. S'ha estudiat el grau de relació d'aquest paràmetre amb el metabolisme energètic i amb altres paràmetres, observant l'existència de relacions, encara que no gaire directes² (fig. 1). En les societats occidentals, al llarg d'aquest segle s'ha observat un important augment de l'esperança de vida en néixer, que correspon principalment a una gran disminució de la mortalitat perinatal, infantil (fig. 2a) i també, però menys, en la joventut i en edats mitjanes (figs. 2a i 2b). En canvi, l'esperança de vida per sobre dels 65 anys roman sensiblement constant (fig. 2c) i no s'aprecia cap canvi en la durada màxima de la vida. Segons els estudis evolutius de la població humana de Deevey⁴ la durada màxima de la vida humana es manté fixada a 95 anys des de fa uns 30.000 anys (Paleolític). Després del creixement, l'eficiència funcional dels diferents òrgans disminueix gradualment d'una manera lineal amb el pas del temps⁵ (fig. 3). En l'adult jove, la capacitat funcional dels seus òrgans és de 4 a 10 vegades la capacitat requerida per mantenir la vida. El

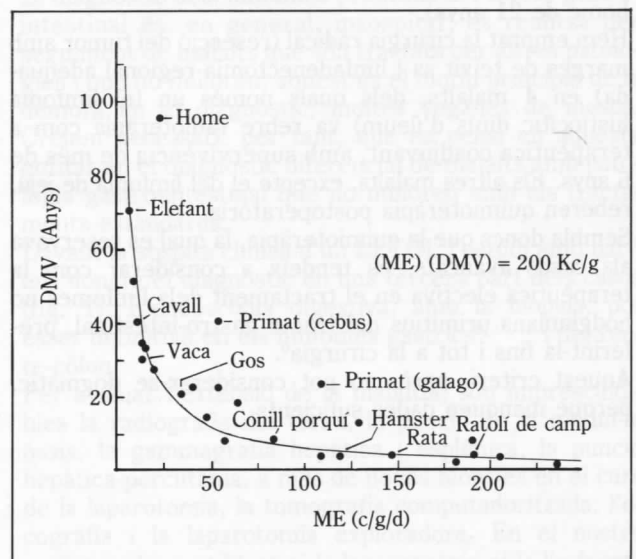


Fig. 1. Relació entre la duració màxima de la vida (DMV) i el metabolisme específic (ME) per a alguns mamífers. Reproduïda de R.G. Cutler².

Correspondència: Lluís Estrada i Garcia.
Via Augusta, 3-B, 1.ª, 2.ª.
43003 Tarragona.

Paraules clau: Gerontologia. Biologia de l'envelliment. Teories de l'envelliment. Duració màxima de la vida. Prolongació de la vida. Evolució biològica.

Ann Med (Barc) 1988; 74:150-154.

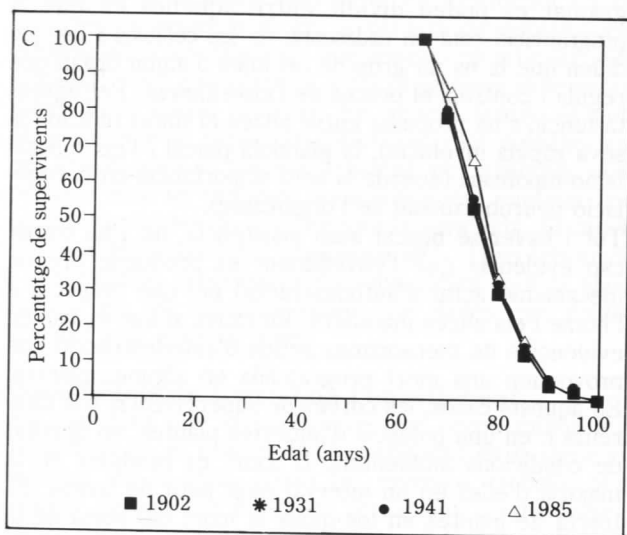
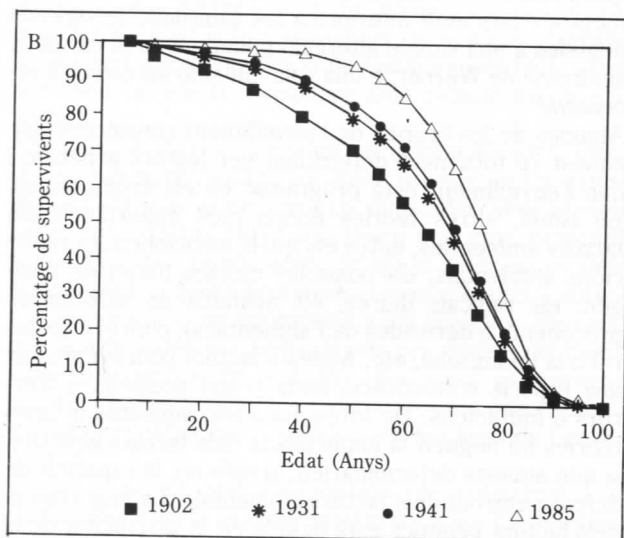
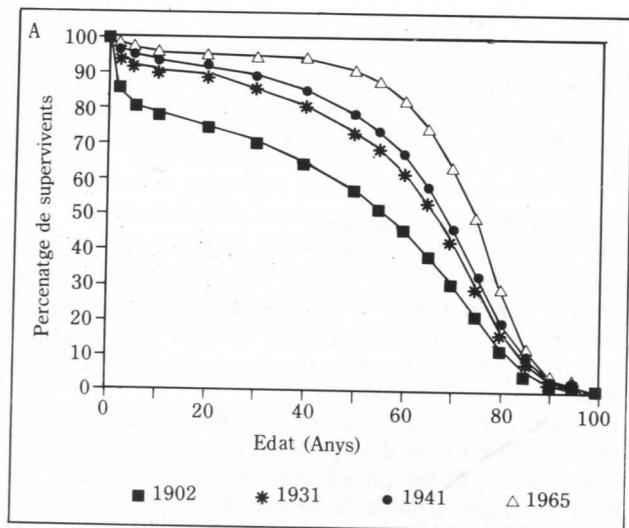


Fig. 2. Exemple de variació de les corbes de supervivència en aquest segle. Basat en dades de Comfort, Roy i Chatterjee^{17, 25}.

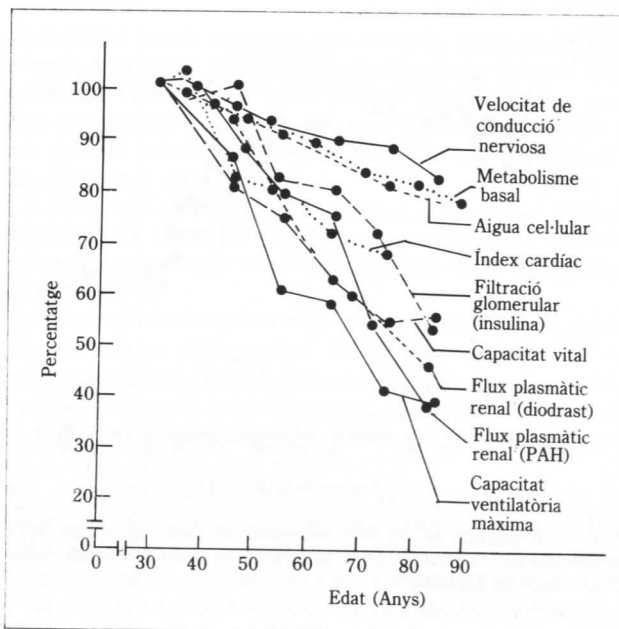


Fig. 3. Disminució de diferents funcions fisiològiques en funció de l'edat. Considerant el 100 % a l'edat de 30 anys. Reproduït de Kohn⁵. Dades originals de Nathan Shock.

fet que els òrgans disposin d'una important capacitat de reserva permet que puguin superar situacions que requereixen un esforç per sobre de l'usual (agressions ambientals, malalties, traumatismes, etc.). Quan la capacitat de reserva va disminuint, s'arriba a un punt en què, fins i tot, petites perturbacions fan que no es pugui restablir l'equilibri i causin la mort. En aquestes circumstàncies es podria parlar de mort deguda primordialment a l'envelliment, encara que alguna agressió o malaltia hagués actuat de factor desencadenant^{6, 7}. Gompertz⁸ va observar que, a partir dels 30 anys, la taxa de mortalitat per cada edat augmentava d'una manera aproximadament exponencial, i es doblava cada 8 anys. S'han proposat models matemàtics que relacionen la disminució lineal de la capacitat funcional dels òrgans amb l'increment exponencial de la mortalitat. Sembla raonable considerar que la disminució de la capacitat funcional dels òrgans és conseqüència de la disminució de l'eficiència de les cèl·lules que els formen. Hayflick i Moorhead⁹ van observar, en cultius cel·lulars de fibroblasts embrionaris humans, que aquests podien duplicar-se de l'ordre d'unes 50 vegades en l'última fase del procés, la qual van denominar fase III; les duplicacions es feien més lentament, després deixaven de duplicar-se i, finalment, les cèl·lules es deterioraven i morien (fig. 4). També varen suggerir que la fase III podia representar el fenomen de l'envelliment a nivell cel·lular. S'han portat a terme altres experiències que demostren que les cèl·lules procedents de persones a diferents edats es dupliquen menys vegades com més alta és l'edat. També s'ha observat una certa relació, encara que no gaire directa, entre la duració màxima de la vida de diferents espècies animals i el nombre de duplicacions dels cultius de les seves cèl·lules¹⁰. D'altra banda, sembla que, en condicions normals *in vivo*, s'és lluny d'esgotar la capacitat de

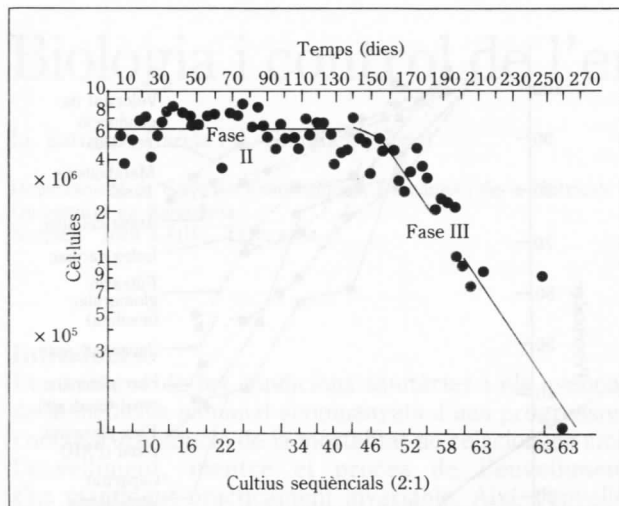


Fig. 4. Replicació de cèl·lules embrionàries humanes en un cultiu seqüencial (2:1) reduint al 50% el nombre de cèl·lules en cada cultiu. Reproduïda de Hayflick²⁶.

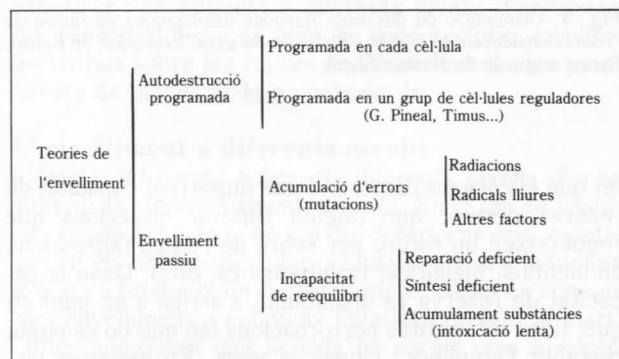


Fig. 5. Esquema de les teories de l'envelliment.

duplicació de les cèl·lules. De fet, algunes cèl·lules, per exemple les nervioses, persisteixen al llarg de quasi tota la vida de l'individu sense necessitat de duplicar-se^{11, 12}.

Els diferents tipus de cèl·lules presenten comportaments molt diversos en relació amb la seva capacitat de perdurar i de duplicar-se. Els organismes unicel·lulars formats per cèl·lules haploides (que només tenen un cromosoma de cada tipus), com els bacteris, no presenten cap limitació en la seva capacitat de duplicació ni signes d'envelliment. Altres organismes unicel·lulars formats per cèl·lules diploides (amb dos cromosomes de cada tipus), com el parameci, només poden duplicar-se un nombre limitat de vegades i, per poder perdurar, necessiten una fertilització sexual que inicia un nou cicle de duplicacions. Necessiten, per tant, fertilitzacions sexuals periòdiques¹.

En els organismes pluricel·lulars, com l'home, hi ha una divisió entre cèl·lules somàtiques que es poden duplicar un nombre limitat de vegades i cèl·lules germinals que permeten la perduració de l'espècie a través de duplicacions i fertilitzacions sexuals obligades.

També existeixen cèl·lules diploides d'origen humà que han sofert una transformació que els permet la seva duplicació indefinida i que reben el nom de cèl·lules immortals¹⁰.

Totes les cèl·lules vives actualment existents (sigui mitjançant duplicació o mitjançant duplicació i fertilització sexual) procedeixen dels temps en què es va originar la vida. És a dir, que perduren amb vida, durant un període que s'estima que és d'alguns milers de milions d'anys².

Teories de l'envelliment

Les teories de l'envelliment són molt nombroses. S'ha dit que n'hi ha quasi tantes com persones que han tractat aquest tema^{1, 13}. Moltes de les teories no són excloents, i es poden formular teories que n'agrupin d'altres. La figura 5 presenta un esquema simplificat de les teories de l'envelliment.

Un punt controvertit és si l'envelliment procedeix de moltes causes o bé d'un petit nombre o fins i tot d'una única causa. El fet que els efectes de l'envelliment són molt diversos, sembla favorable a l'origen plurifactorial, però altres opinen que la pluralitat dels efectes pot ser deguda a una sola causa. Així, malalties com la progèria i la síndrome de Werner, que reproduïxen quasi tota la varietat de les manifestacions de l'envelliment a edats molt inferiors a les habituals, se suposen degudes a una simple alteració genètica; en el cas de la síndrome de Werner, a una sola mutació autosòmica recessiva¹⁴.

Algunes de les teories de l'envelliment consideren que aquest ve totalment determinat per factors genètics, i que l'envelliment està programat en els cromosomes. En canvi, altres teories donen més importància als factors ambientals, entre els quals mencionen les radiacions ambientals, els possibles efectes tòxics de l'oxigen, els radicals lliures, els acúmuls de substàncies procedents o derivades de l'alimentació, com el colesterol o la lipofuscina, etc. Aquests factors podrien produir una espècie d'intoxicació lenta o una acumulació d'errors o mutacions. De totes maneres, aquestes últimes teories no neguen la importància dels factors genètics, ja que aquests determinarien, si més no, la capacitat de defensa enfront dels factors ambientals. La importància dels factors genètics està basada en la variabilitat de la duració màxima de la vida entre les diferents espècies.

Les teories que consideren que l'envelliment està programat es poden dividir entre aquelles en què la programació està en cadascuna de les cèl·lules i les que diuen que hi ha un grup de cèl·lules o algun òrgan que regula i controla el procés de l'envelliment. Per aquesta funció s'ha proposat entre altres el timus (donada la seva ràpida involució), la glàndula pineal i l'eix hipotàlamo-hipofisari (donada la seva importància en la regulació neurohormonal de l'organisme).

Tot i haver-se buscat amb insistència, no s'ha trobat cap evidència que l'envelliment es produeixi per un mecanisme actiu d'autodestrucció pel que respecta a l'home i els altres mamífers. En canvi, sí que es troben evidències de mecanismes actius d'autodestrucció que provoquen una mort programada en algunes plantes. En aquests casos, les corbes de supervivència són diferents i, en una població d'aquestes plantes, en igualtat de condicions ambientals, la mort es produeix en la majoria d'elles en un interval molt petit de temps. Es tracta de plantes en les quals la mort del soma de la planta presenta un avantatge per a la reproducció de les llavors, de manera que els mecanismes de selecció

natural les haurien fet evolucionar en aquest sentit per afavorir la preservació de la vida de l'espècie. La pressió evolutiva té, en tots els casos, tendència a la preservació de la vida de l'espècie i això implica, en el cas dels mamífers, que la selecció natural tingui tendència a allargar la vida dels seus individus i no a limitar-la^{2, 15}. S'ha argumentat que, encara que el creixement fins a l'edat adulta sigui un procés programat, l'envelliment pot ésser un procés passiu no programat, d'una manera semblant a la que es produeix en l'envelliment d'un cotxe, sense cap necessitat de tenir una autodestrucció programada¹⁰.

Perquè es produeixi l'envelliment és suficient que existeixi algun petit desequilibri que no pugui ser controlat pels mecanismes d'homeostasi de l'organisme. Així, una reparació deficient de les alteracions o errors produïts en els àcids nucleics o les proteïnes, una síntesi deficient d'alguna substància necessària o l'acumulació progressiva d'algunes substàncies podrien ser responsables de l'envelliment.

S'ha proposat que l'acumulació de mutacions als àcids nucleics podria portar a la producció de proteïnes alterades i fer declinar la funció cel·lular, però alguns treballs demostren que la incidència de mutacions és molt baixa per tenir un efecte important amb relació a l'envelliment¹⁶.

Els radicals lliures (substàncies químiques amb electrons desaparellats), que se solen produir en l'organisme per interacció de l'oxigen molecular amb lípids i altres components cel·lulars, tenen una gran capacitat per reaccionar ràpidament, produint alteracions dels àcids nucleics, de les proteïnes com el col·lagen i afavorint l'acumulació de lipofuscina a les cèl·lules. Els radicals lliures poden ser neutralitzats per enzims cel·lulars i pels antioxidants de la dieta¹⁷. Harman¹⁸ va proposar que els efectes tòxics dels radicals lliures, que escapen a la seva neutralització, podrien ser la causa de l'envelliment.

També s'ha dit que l'acumulació de colesterol i la disminució d'àcids grassos insaturats a les membranes cel·lulars produïrien un progressiu "esclerosament" de les membranes.

La teoria de la intoxicació lenta es fonamenta en la progressiva acumulació en la cèl·lula de substàncies perjudicials o innecessàries que aquesta no aconsegueix eliminar, cosa que portaria a un progressiu deteriorament de la funció cel·lular. En aquest sentit, es pot observar que la capacitat d'eliminació de substàncies per les cèl·lules és bastant deficient; per exemple, una persona amb un tatatge no aconsegueix eliminar les petites partícules de tinta en tota la seva vida. El canvi de color dels teixits de l'organisme amb el pas dels anys i l'acumulació progressiva de substàncies com la lipofuscina en les cèl·lules velles són dades que estan d'acord amb aquesta teoria.

Possibilitats de control de l'envelliment

Es considera que el paràmetre que recull millor les variacions en el procés de l'envelliment és la duració màxima de la vida. S'han fet diversos treballs per valorar l'efecte de diferents actuacions i substàncies sobre aquest paràmetre. Generalment es tracta de treballs d'experimentació animal, però també n'hi ha d'experimentació humana. Els resultats són moderadament

favorables en els experiments animals, però sense que s'hagi demostrat encara els avantatges de la seva aplicació en l'home. Són molt poques les actuacions que han aconseguit allargar la duració màxima de la vida i, les que ho han fet, han estat en moderada proporció i no exemptes d'inconvenients.

La restricció de la ingesta calòrica associada a l'administració de principis nutritius essencials s'ha mostrat eficaç per prolongar la duració màxima de la vida en rosegadors^{19, 20}.

La severa restricció calòrica que es necessita per obtenir el màxim allargament de la vida endarrereix el creixement dels animals i no sembla que sigui desitjable per aplicar-la als éssers humans. Quan la restricció de la ingesta calòrica s'instaura més tard, l'allargament de la vida és molt més petit²¹.

En experimentació animal s'ha vist que l'augment de l'exercici, si es comença en les primeres fases de la vida, allarga la seva duració màxima, però si es comença més tard no s'observen efectes valorables²².

S'ha provat un bon nombre d'antioxidants (incloses les vitamines A, C i E), els àcids grassos poliinsaturats, la levodopa, i la hipofisectomia amb resultats escassos^{3, 23}. L'experimentació de la interleucina II està encara en fase inicial²⁴.

Actualment es deixen entreveure diferents possibilitats per tractar de contrarestar l'envelliment en el futur.

Al llarg de l'evolució de les espècies, la duració màxima de la vida ha variat, prenent valors molt diferents, fins i tot entre espècies molt properes. Sembla raonable que es pugui tractar d'investigar quin és el factor o factors que determinen aquests canvis i actuar sobre ells. S'ha proposat de tractar de millorar els mecanismes de reparació del DNA, desenvolupar l'extracció selectiva de proteïnes anòmales, i augmentar la neutralització dels radicals lliures, mitjançant la inducció de la producció d'alguns enzims, l'addició terapèutica d'enzims i l'enginyeria genètica².

Una altra possibilitat consisteix en tractar d'estendre el procés que contraresta el deteriorament de les espècies vives en els individus. Una possibilitat en aquest sentit és el reequilibri de processos no plenament equilibrats i que, per tant, són irreversibles. Un exemple podria ser el de l'acumulació de substàncies. Si una substància que es produeix dins les cèl·lules no pot travessar les membranes per sortir-ne, s'acumularà en el seu interior d'una forma progressiva i irreversible que, previsiblement, acabarà deteriorant el funcionament de les cèl·lules. Si s'aconsegueix un sistema que permeti la sortida de la substància acumulada o la renovació parcial del contingut de les cèl·lules, el procés es convertirà en reversible i es podrà mantenir equilibrat per temps il·limitat.

Davant l'enorme importància i la transcendència de l'envelliment, sembla convenient i raonable tractar d'esbrinar-ne les causes i les possibilitats de controlar-lo i contrarestar-lo. Pensem que encara que el camí es preveu ple de dificultats, és desitjable intentar-ho.

BIBLIOGRAFIA

1. Sonneborn TM. The origin, evolution, nature, and causes of aging. Behnke JA, Finch CE, Moment GB, Ed. The Biology of Aging. Nova York, Plenum Press, 1979; 361-374.

2. Cutler RG. Evolutionary Biology of Senescence. Behnke JA, Finch CE, Moment GB, Ed. The Biology of Aging. Nova York, Plenum Press, 1979; 311-360.
3. Schneider EL, Reed JD. Life extension. N Engl J med 1985; 312:1.159-1.168.
4. Deevey ES. The human population. Scientific American 1960; 203:195-204.
5. Kohn RR. Aging. Kalamazoo (Michigan), The Upjohn Company, 1973.
6. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. N Engl J Med 1980; 303:130-135.
7. Schneider EL, Brody JA. Aging, natural death, and the compression of morbidity: another view. N Engl J Med 1983; 309:854-856.
8. Upton AC. Pathology. Finch LE, Hayflick L, eds. Handbook of the biology of aging. Nova York, Van Nostrand Reinhold, 1977; 513-535.
9. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res, 1961; 25:585.
10. Hayflick L. Intracellular determinants of cell aging. Mech Ageing Dev, 1984; 28:177-185.
11. Florini JR. Handbook of Biochemistry in aging. Florida, CRC Press, Boca Raton, 1981.
12. Daniel CW, Young LJT. Influence of cell division on an aging process: life span of mouse mammary epithelium during serial propagation in vivo. Exp Cell Res, 1971; 65:27-32.
13. Moment GB. The Ponce de Leon trail today. Behnke JA, Finch CE, Moment GB, ed. The Biology of Aging. Nova York, Plenum Press, 1979; 1-17.
14. Holliday R. The aging process is a key problem in Biomedical Research. Lancet, 1984; 2:1.386.
15. Sacher GA. Evolutionary Theory in gerontology. Perspect Biol Med, 1982; 25:3.319.
16. Maynard-Smith J. Theories of aging. Krohn PL, eds. Topics in the Biology of Aging. Nova York, Inter Science, 1966; 1.
17. Roy AK, Chatterjee B. Molecular aspects of aging. Molec Aspects Med, 1985; 8:1-88.
18. Harman D. Free-Radical Theory of Aging. Effect of Free Radical Reaction Inhibitors on the Mortality Rate of Male LAF Mice. J Gerontol, 1968; 23:476.
19. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. J Nutr, 1935; 10:63-79.
20. Weindruch R, Walford RL, Fligiel S, Guthrie D. The Retardation of Aging in Mice by Dietary Restriction: Longevity, Cancer, Immunity and Lifetime Energy Intake. J Nutr 1986; 116:641-654.
21. Nolen GA. Effect of various restricted dietary regimens on the growth, health and longevity of albino rats, J Nutr, 1972; 102:1.477-1.494.
22. Goodrick CL, Ingram DK, Reynolds MA, Freeman JR, Cider NL. Differential effects of intermittent feeding and voluntary exercise on body weight and lifespan in adult rats. J. Gerontol, 1983, 38:36-45.
23. Neve P. Vers une prevention du vieillissement? Rev Med Brux, 1985; 6:678-684.
24. Thoman ML, Weigle WO. Deficiency in suppressor T cell activity in aged animals: reconstitution of this activity by interleukin 2. J Exp Med, 1983; 157:2.184-2.189.
25. Comfort A. The Biology of Senescence. New York, Rinehart and Co., 1956.
26. Hayflick L. The limited In Vitro Lifetime of Human Diploid Cell Strains. Exp Cell Res 1965; 37:614.