



Antonio Rodríguez Artalejo

Departamento de
Farmacología y Toxicología,
Facultad de Veterinaria,
Universidad Complutense
de Madrid.

Pendiendo de un hilo

¿Quién no se ha sentido así alguna vez, particularmente en situaciones que escapan a nuestro control y anticipan dificultades? Es común también pensar que la salud y la vida misma penden de un hilo. Así lo creyeron los griegos de la Antigüedad que atribuyeron a las Moiras (las Parcas en la mitología romana) el control del destino de los hombres. Tres hermanas, Cloto, Láquesis y Átropos, capaces respectivamente de dar forma al hilo de la vida, determinar su longitud y finalmente cortarlo en el momento de la muerte. Su poder era tan grande que ni siquiera los dioses del Olimpo podían alterar sus designios.

El hilo de la vida ha sido corto para la mayoría de los hombres desde que pueblan la tierra. Por ello, “larga vida” era la expresión con la que se recibía a los recién nacidos. No solo era la manifestación de un deseo, sino también un propósito que desde sus orígenes acompañó a los humanos y los llevó a rebelarse contra su destino, hasta el punto incluso de llegar a cuestionar su naturaleza mortal. Nuestra cultura está llena de mitos en los que los hombres desafían a los dioses, pactan con el diablo, buscan un cáliz o una fuente de aguas milagrosas al objeto de lograr vivir eternamente.

Sin embargo, ha sido la ciencia la que ha permitido que el ser humano fuera apropiándose de su destino. Como consecuencia de las mejoras en las condiciones de vida, las políticas de salud pública y el avance de la medicina, la esperanza de vida al nacer casi se ha triplicado en el mundo desde el año 1900 ^(1,2). Suele mencionarse el alcantarillado público, la cloración de las aguas de bebida, la mejora de la nutrición y las vacunas como las medidas que más han contribuido a ese progreso ⁽²⁾. Curiosamente, el aumento de la esperanza de vida ha tenido un precio en términos de salud, en forma de enfermedades (cáncer, enfermedades neurodegenerativas, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, artrosis, pérdida de visión y audición, etc.), cuya frecuencia aumenta con la edad y, una vez aparecen, cursan con carácter crónico hasta el final de la vida. Se ha conseguido aumentar la longevidad (“lifespan”) sin un aumento paralelo en la duración de la vida libre de enfermedad (“healthspan”). Ello conlleva un impacto considerable en la calidad de vida de las personas mayores y, dada su creciente proporción en las sociedades desarrolladas, todo un reto a la sostenibilidad del Estado del Bienestar.

Las enfermedades a las que acabo de referirme se asocian a la edad, pero se deberían al envejecimiento. La OMS define el envejecimiento como una pérdida progresiva de la capacidad intrínseca (la suma de todas las capacidades físicas y mentales) en la que influyen los estilos de vida, algunos agentes medioambientales y las enfermedades crónicas. Estas últimas serían causa y consecuencia del envejecimiento, que resultaría de un daño acumulativo en la estructura y función a todos los niveles de organización de la materia viva (molecular, celular, tisular, órgano y organismo). Desde un punto de vista clínico supone una merma de la reserva funcional y de la resiliencia al estrés (entendido en el sentido más amplio posible) y desemboca en la fragilidad que, a su vez, precede a la discapacidad y la dependencia. Por ello, identificar la fragilidad (p. ej., a través de signos clínicos como la disminución de la fuerza muscular, la pérdida de peso involuntaria o la lentitud de la marcha) y manejarla adecuadamente (para aumentar o conservar la autonomía funcional) constituye el objetivo fundamental de la Geriátrica moderna ⁽⁴⁾.

Por su parte, la Gerociencia (un término nuevo para una disciplina que sería una vertiente de la Gerontología) pretende comprender los mecanismos biológicos del envejecimiento para, una vez comprendidos, tratar de modificarlos. Desde este punto de vista, el envejecimiento no sería un proceso inevitable, por lo que la hipótesis fundacional de esta disciplina postula que mediante la modificación del envejecimiento sería posible simultáneamente prevenir, retrasar o reducir la gravedad de las diferentes enfermedades asociadas al mismo. De esta manera se lograría prolongar la vida libre de enfermedad y, secundariamente, aumentar la longevidad. En otras palabras, se conseguiría llegar a viejo sin estar enfermo.

La investigación biomédica de las últimas décadas y en particular la realizada en modelos *in vitro* e *in vivo* de envejecimiento y de enfermedades crónicas, ha otorgado un notable grado de plausibilidad a esa hipótesis, que además se ha visto corroborada por algunos estudios observacionales en humanos. Ha sido posible también sistematizar estos avances en la biología del envejecimiento en el marco conceptual de los conocidos como "Hallmarks of aging" ⁽⁵⁾. En su versión más reciente comprenden 12 procesos biológicos que se relacionan con el envejecimiento de manera causal, de forma que cuando se acentúan lo aceleran y, por el contrario, lo retrasan o revierten cuando se atenúan. Estos procesos incluyen la inestabilidad genómica, la alteración de los telómeros, las modificaciones epigenéticas, la pérdida de la proteostasis, la disminución de la macroautofagia, la senescencia celular, la disfunción mitocondrial,

la desregulación de la respuesta a los nutrientes, el agotamiento de las células madre, la alteración de la comunicación intercelular, la inflamación crónica y la disbiosis (referida fundamentalmente al microbioma). Se trata de procesos interdependientes, ya que la modificación de uno de ellos puede afectar a los otros, y compartidos por la práctica totalidad de las especies animales, si bien su importancia relativa varía entre ellas ⁽⁶⁾. A este respecto, resulta de creciente interés el estudio del envejecimiento en el perro doméstico no solo por el notable incremento de longevidad que han experimentado estas mascotas en las últimas décadas, sino también por ser una especie que comprende muy diversas razas con velocidades de envejecimiento bien diferenciadas ⁽⁷⁾. Por otra parte, el hecho de que estos procesos puedan modificarse mediante muy diferentes intervenciones (genéticas, farmacológicas y no farmacológicas), les otorga un importante valor traslacional. Se cuentan por decenas los fármacos cuyos efectos sobre estos procesos han sido estudiados en diversas especies y modelos de envejecimiento y enfermedades asociadas al envejecimiento. Ha llegado incluso a generarse una terminología específica para denominar sus efectos sobre alguno de estos procesos. Así, los fármacos capaces de interferir con la senescencia celular se llaman senolíticos cuando eliminan las células senescentes, y senomórficos cuando revierten las manifestaciones de la senescencia (p. ej., la capacidad de segregar compuestos proinflamatorios) sin destruir las células ⁽⁸⁾.

No está siendo fácil trasladar los efectos geroprotectores de estos fármacos desde los modelos experimentales hasta la clínica. Existen para ello barreras regulatorias y metodológicas. Por una parte, el envejecimiento no es en sí mismo una enfermedad, lo que ha dificultado que las agencias reguladoras acepten diseños de ensayos clínicos con esa indicación. Esta situación podría cambiar de llevarse a cabo el ensayo TAME ("Targeting Aging with METformin"), con el que se pretende evaluar el efecto de la metformina sobre la capacidad funcional y la evolución de enfermedades relacionadas con la edad en una población de 3.000 personas de 65 a 79 años, con fragilidad o ya enfermos, durante un periodo de 6 años ⁽⁹⁾. La metformina es un fármaco antidiabético de muy amplia utilización y efecto beneficioso sobre varios de los procesos implicados en el envejecimiento (inestabilidad genómica, desregulación de la respuesta a los nutrientes, pérdida de la proteostasis, alteración de la comunicación intercelular) ⁽¹⁰⁾, lo que podría explicar su capacidad para reducir la mortalidad por todas las causas en los pacientes con diabetes tipo 2 con independencia de su efecto sobre el control de la glucemia ^(11,12). A pesar del interés de TAME como

prueba de concepto de la hipótesis de la Gerociencia, sus posibilidades de realizarse son inciertas dadas las dificultades existentes para obtener financiación para un ensayo con un coste estimado de 50 millones de dólares.

Otras dificultades de este tipo de ensayos se refieren a la selección de la población objeto de estudio (sana, en riesgo de desarrollar una enfermedad relacionada con la edad, con envejecimiento acelerado –síndrome de Down, progeria– o condiciones que predisponen al mismo –radioterapia, quimioterapia, inmovilización–, afectados de un síndrome geriátrico –fragilidad, sarcopenia–, etc.) y de biomarcadores con valor mecanístico y capaces de predecir la morbilidad y mortalidad en poblaciones no necesariamente enfermas ^(13,14). El envejecimiento es un proceso heterogéneo, no solo entre los individuos sino también en el seno de un mismo individuo, dado que los órganos envejecen a ritmos distintos. Esta cuestión ha sido abordada en un estudio reciente en el que tras analizar 4.979 proteínas en 5.676 personas de todas las edades y con múltiples patologías, se ha conseguido identificar en el plasma un conjunto de proteínas característico de 12 órganos distintos que se relacionan con su grado de envejecimiento ⁽¹⁵⁾. Algunos perfiles proteicos serían indicativos del envejecimiento acelerado de un órgano y estarían asociados a una mayor mortalidad, por lo que la determinación del proteoma plasmático sería de utilidad como biomarcador de envejecimiento selectivo de uno o varios órganos, y de respuesta a diferentes intervenciones (farmacológicas y/o sobre el estilo de vida) dirigidas a modificarlo.

Mientras se implementan estas mejoras metodológicas y a la espera de los resultados de algunos ensayos clínicos que habrían de encaminarnos hacia una Gerociencia de precisión, la manera más eficaz de trasladar a la clínica los avances en la investigación preclínica sobre el envejecimiento seguirá siendo el desarrollo de fármacos conforme al modelo tradicional de “una enfermedad (diabetes, fibrosis pulmonar, enfermedad de Parkinson, etc.), un fármaco” o la valoración de sus efectos sobre la capacidad intrínseca (cognición, movilidad, vitalidad, etc.) y síndromes geriátricos como la fragilidad. Por otra parte, en tanto la evidencia farmacológica se abre paso, es bueno saber que existen intervenciones no farmacológicas eficaces y seguras (basadas fundamentalmente en el ejercicio físico y la dieta) para envejecer saludablemente ⁽¹⁶⁾.

No descarto, apreciado lector, que haya envejecido leyendo este extenso editorial. Aunque también esto pudiera tener remedio. Se trataría no tanto de

evitar las consecuencias del envejecimiento como el envejecimiento mismo, logrando así prolongar la juventud y aumentar la longevidad. En otras palabras, se conseguiría llegar a viejo sin serlo.

Esta es la esperanza generada por las intervenciones de rejuvenecimiento basadas en la reprogramación celular. Baste la mención de dos trabajos recientes para ilustrar las capacidades de esta aproximación. En el primero se recurre a la administración *in vivo* de tres de los factores de Yamanaka (OCT4, SOX2 y KLF4) a ratones envejecidos (124 semanas de edad) para lograr una reprogramación parcial de sus células, de forma que, sin perder su identidad ni adquirir capacidad tumorigénica, recuperen un fenotipo más joven. La inducción cíclica de la expresión de estos factores incorporados a un virus logró duplicar la supervivencia (“remaining life”) de los ratones (desde 8,8 a 18,5 semanas) al tiempo que mejoraba las puntuaciones de fragilidad. Es de señalar también la menor edad epigenética (en razón de la metilación del ADN) del hígado y del corazón de estos animales ⁽¹⁷⁾. El segundo de los trabajos supone un avance en la factibilidad de la reprogramación celular al usar fármacos en vez de terapia génica. En este caso se trata de experimentos *in vitro* llevados a cabo sobre cultivos de fibroblastos humanos de 3 individuos (22 años, 94 años y 14 años con progeria) en los que la incubación con diversas combinaciones de fármacos (p. ej., ácido valproico, forskolina, butirato sódico, ácido fólico, ácido alfa-cetoglutarico, etc.) logró revertir el efecto del envejecimiento sobre el patrón de expresión génica de las células (edad transcriptómica) en menos de una semana ⁽¹⁸⁾.

A la vista de estos resultados, quizás no sea demasiado aventurado pronosticar que, en un futuro no lejano, el sueño de la eterna juventud habrá de hacerse realidad y que el avance de la ciencia conseguirá que el oficio de las Moiras acabe, como tantos otros, pendiendo de un hilo.

Antonio R. Artalejo
artalejo@ucm.es

REFERENCIAS

1. Crimmins, E.M. (2015). Lifespan and health span: past, present, and promise. *Gerontologist* 55, 901–911.
2. Pinker. S. (2018). En defensa de la Ilustración. Pp. 91–97. Paidós. Barcelona.
3. Kennedy, B.K., Berger, S.L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A.M., Epel, E.S., Franceschi, C., Lithgow, G.J., Morimoto, R.I., Pessin, J.E., *et al.* (2014). Geroscience: Linking Aging to Chronic Disease. *Cell* 159, 709–713.
4. Rodríguez Mañas, L. (2021). La fragilidad, una perspectiva a lo largo del tiempo. *Rev Esp Salud Pública* 95, e1–12.
5. López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M., Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 186, 243-278.
6. Jiménez, A.G. (2024). A revisiting of "the hallmarks of aging" in domestic dogs: current status of the literature. *Geroscience* 46, 241-255.
7. Tartiere, A.G., Freije, J.M.P., López-Otín, C. (2024). The hallmarks of aging as a conceptual framework for health and longevity research. *Front Aging* 5,1334261.
8. Benhamú, B., Martín-Fontecha, M., Vázquez-Villa, H., López-Rodríguez, M.L., Ortega-Gutiérrez, S. (2022). New Trends in Aging Drug Discovery. *Biomedicines*,10(8), 2006.
9. The TAME Trial. Available online: <https://www.afar.org/tame-trial>.
10. Kulkarni, A.S., Gubbi, S., Barzilai, N. (2020). Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metab* 32,15-30.
11. Campbell, J.M., Bellman, S.M., Stephenson, M.D., Lisy, K. (2017). Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 40, 31–44.
12. Zhang, B., Cao, Y., Qu, Z., Sun, Y., Tian, X. (2024). The impact of metformin on mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Endocrine* Aug 27. doi: 10.1007/s12020-024-04012-x.
13. Rolland, Y., Sierra, F., Ferrucci, L. *et al.* (2023). Challenges in developing Geroscience trials. *Nat Commun* 14, 5038.
14. Moqri, M., Herzog, C., Poganik, J. R., *et al.* (2023). Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions. *Cell* 186, 3758–3775.
15. Oh, H.S., Rutledge, J., Nachun, D., *et al.* (2023). Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease. *Nature* 624, 164–172.
16. Rodríguez Artalejo, F. (2024). Cómo cumplir años sin envejecer. Conferencia de Apertura del Curso Académico 2024-2025 en la Universidad Autónoma de Madrid. <https://www.uam.es/uam/media/doc/1606962737975/conf-cumplir-anos-sin-envejecer-apertura24-25-v3.pdf>.
17. Macip, C.C., Hasan, R., Hoznek, V., *et al.* (2024) Gene Therapy-Mediated Partial Reprogramming Extends Lifespan and Reverses Age-Related Changes in Aged Mice. *Cell Reprogram* 26, 24–32.
18. Yang, J.H., Petty, C.A., Dixon-McDougall, T., *et al.* (2023). Chemically induced reprogramming to reverse cellular aging. *Aging* 15,5966–5989.