

Rejuvenecimiento celular: ¿Es posible?

Almudena Villa Marti¹. Eva Rocío Martínez Juanes¹.

¹Grado de Medicina. Universidad Complutense Madrid.
almvilla@ucm.es

Tutores

Rosa Sacedón Ayuso. Jaris Valencia Mahón.

Departamento Biología Celular. Facultad Medicina. Universidad Complutense Madrid.
rmsacedo@ucm.es jaris.valencia@med.ucm.es

Resumen: El envejecimiento es un hecho ineludible e inherente al ser humano. En el contexto de una población cada vez más envejecida, la nueva 'epidemia' es el deterioro asociado a la longevidad. En base a esto, es comprensible que numerosos laboratorios centren su interés en la búsqueda de los innumerables factores responsables del envejecimiento. En el presente trabajo hemos llevado a cabo una revisión bibliográfica de los más recientes trabajos en relación con las posibles estrategias que podrían frenar el envejecimiento y, por qué no, revertirlo. En primer lugar, considerando el acortamiento de los telómeros como una de las posibles causas del envejecimiento, se ha ensayado una terapia génica en ratones basada en la reactivación temporal de la expresión de la telomerasa. Este tratamiento consiguió incrementar notablemente la expectativa de vida de los ratones y revertir el deterioro fisiológico ocasionado por el envejecimiento. Por otro lado, el empleo del modelo de la parabiosis heterocrónica ha permitido demostrar la implicación de factores endocrinos en el envejecimiento del organismo. Este procedimiento además permitió recuperar la capacidad regenerativa del tejido nervioso y muscular y revertir la hipertrofia cardíaca. Aunque estas investigaciones abren la intrigante posibilidad de la eterna juventud, aún queda un largo camino para su aplicación clínica en humanos. ¿Será posible?

Palabras clave: Envejecimiento. Telomerasa. Parabiosis heterocrónica. Regeneración tisular. Células madre.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso universal, continuo, deletéreo e intrínseco al individuo que conlleva una pérdida progresiva de la funcionalidad y capacidad de adaptación⁽¹⁾. Nuestra esperanza de vida ha aumentado considerablemente en los últimos años. Actualmente la esperanza de vida global está establecida en los 70 años

lo que ha provocado una notable repercusión sobre el gasto sanitario. Más aún, la OMS prevé que para el 2050 más de 400 millones de personas alcanzarán los 80 años⁽¹⁾. Partiendo de estos datos, las patologías más prevalentes y alarmantes ya no son las enfermedades infecciosas, sino aquellas asociadas al envejecimiento como: arteriosclerosis, diabetes, patologías cardíacas y deterioro cognitivo. Asimismo no podemos olvidar las numerosas discapacidades y la fragilidad en la vejez, consecuencia de una pérdida de capacidad regenerativa en los tejidos⁽¹⁾. Todo esto nos ha hecho plantearnos si es posible poner freno al camino ineludible camino del envejecimiento.

Tras años de estudio sobre las causas biológicas del envejecimiento, se ha llegado a la conclusión de que se deben tanto a alteraciones celulares intrínsecas como a cambios sistémicos que derivan en efectos pleiotrópicos. Como consecuencia, a nivel celular, debemos distinguir dos tipos de envejecimiento: envejecimiento intrínseco y envejecimiento extrínseco.⁽³⁾

El envejecimiento intrínseco está relacionado con los cambios morfológicos y estructurales propios de las células; que provocarían alteraciones funcionales, e ineficiencia del metabolismo celular entre otros. Ejemplos de este tipo de envejecimiento son las mutaciones genéticas, cambios epigenéticos o el aún controvertido acortamiento de los telómeros⁽³⁾.

El envejecimiento extrínseco está relacionado con las alteraciones sistémicas a nivel molecular que se dan en la vejez. Son especialmente relevantes los cambios que afectan a los nichos de las células madre, provocando así cambios fisiológicos en esta población. Qué factores están implicados y cómo podemos combatir este proceso, han sido exhaustivamente estudiados a través del método de la parabiosis heterocrónica⁽³⁾.

LA TELOMERASA, UN NUEVO ENFOQUE PARA COMBATIR EL ENVEJECIMIENTO

La acumulación de telómeros acortados o dañados es considerada una de las principales fuentes de daño molecular capaz de comprometer la capacidad regenerativa de los tejidos. Los telómeros son unas secuencias repetitivas del DNA localizados en los extremos del cromosoma. Con cada división celular se van acortando progresivamente, contribuyendo al fallo de los tejidos y finalmente induciendo la apoptosis o senescencia celular. Este es por tanto el principal mecanismo de represión tumoral que presentan las células⁽⁴⁾. Las células madre y células progenitoras son capaces de ralentizar el acortamiento de los telómeros mediante la expresión de la telomerasa, una transcriptasa inversa capaz de añadir nuevas repeticiones a los extremos de los telómeros más acortados. Los bajos niveles de telomerasa en estas células son suficientes para ralentizar sustancialmente el envejecimiento. No obstante, no son capaces de prevenir la erosión del telómero por completo⁽⁵⁾. Planteado esto, la solución parece sencilla, ¿por qué no suministrar telomerasa a las células evitando que así acorten sus telómeros? Hay un importante inconveniente, la expresión constitutiva

de la telomerasa es característica de casi todas las células cancerígenas y es la responsable de su proliferación ilimitada. En los primeros estudios con terapia génica de telomerasa los ratones transgénicos desarrollaban cáncer en edades tempranas ⁽⁶⁾. A comienzos del 2012, el grupo de la Dra. Blasco publicó, un estudio sobre una terapia génica con telomerasa en ratones de 1 y 2 años en la que la incidencia de cáncer no se veía aumentada. ^(5,8) Emplearon como vector un virus adeno-asociado recombinante (AAV9-mTERT), caracterizado por una muy baja tasa de integración al genoma ⁽⁷⁾. El vector queda en el interior de la célula en forma episomal, por lo que la secuencia recombinante se perdería en células de rápida división como las células cancerígenas. Los resultados fueron muy esperanzadores. Se midió la longitud de los telómeros en tejidos diferenciados, observándose una substancial disminución del porcentaje de telómeros acortados. Además, tras este tratamiento, se observó una notable disminución de deficiencias asociadas al envejecimiento, como la osteoporosis, y una mejora en memoria y coordinación neuromuscular. Consecuentemente, la esperanza de vida se incrementó un 24% en los ratones de 1 año y un 13% en los ratones de dos años. A pesar de estos importantes avances, todavía queda mucho para una posible aplicación clínica en humanos. Los vectores rAAV presentan una escasa, pero no nula, integración en el genoma. Esto plantea la duda de si una integración excepcional, con una consecuente sobreexpresión constitutiva de la telomerasa, podría promover cáncer en especies más longevas como es la humana ^(5,8).

FACTORES ENDOCRINOS: POSIBLE CAUSA Y SOLUCIÓN PARA EL ENVEJECIMIENTO

Gracias al método de la parabiosis heterocrónica, numerosas investigaciones han detectado que existen factores endocrinos involucrados en el envejecimiento extrínseco. Este procedimiento consiste en la unión quirúrgica de dos individuos, uno joven y otro viejo. En las primeras semanas, como consecuencia de la intervención, se crean nuevos vasos sanguíneos que hacen posible una circulación única compartida. Además, las investigaciones demuestran que sólo se intercambian factores sanguíneos que alteran los nichos biológicos de la pareja, pero que no existe un intercambio de células madre. Las investigaciones que tratamos a continuación tienen en común la aplicación de este procedimiento en ratones ⁽³⁾.

CCL11: un factor endocrino que reduce la capacidad regenerativa en el SN

El nacimiento de nuevas neuronas a partir de células madre, localizadas en el giro dentado del hipocampo, va decayendo con la edad. Esta reducción afecta a las funciones cognitivas y a la memoria. El nicho de las células madre neuronales se encuentra cerca de vasos sanguíneos, por lo que una posibilidad es la existencia de factores sanguíneos que alteren su capacidad neurogénica (*). Villeda y col. (2011) realizaron un estudio de parabiosis heterocrónica en ratones para identificar el factor responsable. Tras comparar los valores de diferentes proteínas entre las parejas heterocrónicas y las parejas control isocrónicas, concluyeron que uno de los culpables era la quimiocina CCL11, molécula previamente asociada a reacciones alérgicas (**).

Para demostrarlo, los autores inyectaron CCL11 sistémicamente en ratones jóvenes y observaron que su neurogénesis se veía disminuida. Más aún, cuando se co-inyectaban localmente anticuerpos anti-CCL11 en el giro dentado del hipocampo, se revertía el efecto y se recuperaba la capacidad neurogénica. El procedimiento de actuación de la CCL11 es todavía desconocido. Los autores proponen que el incremento de CCL11 podría poner en compromiso el estado fisiológico de inflamación restringida necesario para el aprendizaje y la memoria. Este estudio no solo nos muestra un posible factor responsable de las afecciones cognitivas en la edad, sino que demuestra que la pérdida de función las células madre neuronales es un proceso reversible^(9,10).

GDF11: Posible factor para la juventud del tejido cardiaco

Entre las patologías asociadas a la edad avanzada, una de las más prevalentes es la insuficiencia cardiaca; que afecta a más del 5% de la población por encima de 75 años. Loffredo y col. (2013) realizaron estudios de parabiosis heterocrónica en ratones para determinar posibles factores causantes de la disfunción diastólica; enfermedad caracterizada por una hipertrofia del músculo cardiaco. Tras realizar los emparejamientos, se vio que los corazones de los ratones viejos presentaban una pequeña, pero significativa, reducción del peso cardíaco y del tamaño de los cardiomiocitos. Se comprobó que estos cambios no se debiesen a alteraciones hemodinámicas inducidas por la parabiosis y finalmente, tras un análisis proteómico a gran escala, se determinó la reducción del factor GDF11 como posible responsable. El GDF11, producido principalmente por el bazo, activa la vía de la TGF β y suprime la fosforilación de las proteínas FOX en las células musculares cardiacas. Además provoca un aumento en la expresión de SERCA-2 necesaria para la relajación durante la diástole. Se administró rGDF11 a ratones viejos durante 30 días y se observó una importante regresión en la hipertrofia cardiaca. No obstante, la suministración diaria de rGDF11 no tuvo efecto sobre la hipertrofia causada por constricción aortica. Por tanto, los efectos del GDF11 con respecto a la hipertrofia cardiaca son específicos a la etiología⁽¹¹⁾.

WNT/TGFB: IMPLICACIÓN EN LA PERDIDA DE CAPCIDAD REGENERATIVA DEL MUSCULO ESQUELÉTICO

Actualmente las investigaciones sobre los factores endocrinos, que con la edad afectan a la regeneración del músculo esquelético, son las más avanzadas y ya se han realizado estudios en humanos. En 2005, el equipo de Convoy y Rando realizó un estudio de parabiosis heterocrónica en ratones, en el que, tras varias semanas de emparejamiento, se dañaron los músculos de las patas delanteras de ambos roedores. Comparando la regeneración de las parejas heterocrónicas con las control, se observó una importante mejora en la capacidad regenerativa de los ratones viejos heterocrónicos con respecto a los isocrónicos. Numerosas mediciones determinaron que esta diferencia residía en que la expresión del ligando delta, por parte de los miocitos dañados, se ve disminuida con la edad. Delta es una proteína que se une a los

receptores Notch de las células madre musculares induciendo su expansión y diferenciación en nuevas fibras musculares ⁽¹²⁾.

Gracias a estos conocimientos, Carlson y col. desarrollaron en 2009 una investigación con humanos. El experimento consistió en inmovilizar durante 2 semanas a dos grupos de individuos de 20 y 70 años. Se tomaron biopsias antes y después de la inmovilización, y pese a que ambos grupos habían sido sometidos a la misma rehabilitación, existían importantes diferencias en cuanto a la regeneración del músculo esquelético. Se concluyó que la capacidad regenerativa de los individuos de 70 años estaba muy disminuida. Cultivaron estas mismas células in vitro con suero del individuo joven, observándose que las células miosatélite recuperaban su capacidad de proliferación. Esto nos indica que la regeneración muscular tras una lesión, no se ve comprometida con la edad por una pérdida de células miosatelites, sino a factores externos que condicionan su proliferación ⁽¹²⁾.

Todas estas investigaciones nos abren un esperanzador camino para revertir un proceso que cada vez nos afecta más, el envejecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruce A. Carnes, David O. Staats, William E. Sonntag. Does senescence give rise to disease? *Mechanisms of Ageing and Development* 2008; 129: 693-699.
2. Irina M. Conboy, Thomas A. Rando. Heterochronic parabiosis for the study of the effects of ageing on stem cells and their niches. *Cell Cycle* 2012; 11 (12): 2260-2267.
3. Artandi SE, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 9-18.
4. Virginia Boccardi, Utz Herbig. Telomerase gene therapy: a novel approach to combat aging. *EMBO Molecular Medicine*, 4, 685-687, 2012.
5. Gonzalez-Suarez E, Samper E, Ramirez A, Flores JM, Martin-Caballero J, Jorcano JL, Blasco MA. Increased epidermal tumors and increased skin wound healing in transgenic mice overexpressing the catalytic subunit of telomerase, mTERT, in basal keratinocytes. *EMBO Molecular Medicine* 2001; 20: 2619-2630
6. Li H, Malani N, Hamilton SR, Schlachterman A, Bussadori G, Edmonson SE, Shah R, Arruda VR, Mingozzi F, Wright JF, et al. Assessing the potential for AAV vector genotoxicity in a murine model. *Blood* 2011; 117: 3311-3319.
7. Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K, Tejera AM, Ayuso E, Bosch F,

Blasco MA. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. EMBO Molecular Medicine 2012; 4: 691-704.

8. Darran Yates. Ageing, it's in the blood. Nature Reviews. 12
9. Villeda, S.A. et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. Nature 477, 90-94. 2011
10. Francesco S. Loffredo et al. Growth Differentiation Factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. Cell 2013; 153: 828-839.
11. Morgan E. Carlson et al. Molecular aging and rejuvenation of human muscle stem cells. EMBO Molecular Medicine 2009; 1:381-391.

RECURSOS ELECTRONICOS

Organización Mundial de la salud: OMS. Fecha de consulta: 4 febrero 2014. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/ageing/es/>

Recibido: 17 marzo 2014.

Aceptado: 26 abril 2014.