

# ENVELLIMENT: EL RELLOTGE BIOLÒGIC

José Viña

*AGING: THE BIOLOGICAL CLOCK. AGING IS THE SUM OF ALL THE CHANGES THAT TAKE PLACE IN AN ORGANISM, LINKED WITH THE PASSING OF TIME, AND LEADING TO FUNCTIONAL DEFICIENCIES AND DEATH. APPARENTLY, THE LONGEST LIFE SPAN IN OUR SPECIES IS A HUNDRED AND TWENTY YEARS, AND OUR AVERAGE LIFE SPAN HAS INCREASED FROM THIRTY TO EIGHTY YEARS IN THE LAST CENTURY. AGING IS A NORMAL PHYSIOLOGICAL PROCESS THAT HAS MOLECULAR BASES: THE NUMBER OF TIMES A CELL CAN DIVIDE IS LIMITED BECAUSE THE TELOMERES CANNOT BE MAINTAINED AFTER A NUMBER OF CELL DIVISIONS. IN NON-DIVIDING CELLS, FREE RADICALS CAUSE DAMAGE TO ESSENTIAL STRUCTURES, LEADING TO SENESCENCE AND EVENTUAL DEATH. THE CRITICAL CHANGE ASSOCIATED WITH AGING IS A LACK IN THE CONTROL OF HOMEOSTATIC MECHANISMS. UNDERSTANDING AGING CAN VASTLY IMPROVE NOT ONLY LIFE SPAN, BUT ALSO THE ULTIMATE AIM OF DYING AS LATE AS POSSIBLE.*

## ■ QUÈ ÉS L'ENVELLIMENT?

Podem definir l'envelliment com la suma de tots els canvis que ocorren en un organisme amb el pas del temps i que condueixen a pèrdues funcionals i a la mort. Aquesta definició apunta cap a la idea que es poden establir mecanismes fisiològics comuns entre el desenvolupament i l'envelliment. De fet, l'envelliment es pot entendre millor des del prisma del desenvolupament.

Un problema fonamental relacionat amb la definició de l'envelliment és la determinació del moment en què aquest comença. Es pot considerar que l'envelliment comença a partir del moment en què acaba el desenvolupament. El començament de l'envelliment s'ha de prendre com un paràmetre relatiu. Una atleta dedicada a la gimnàstica rítmica pot considerar-se "gran" a l'edat de 25 anys; però, per a la major part de les activitats de la vida, no podem considerar que aquesta persona siga vella. Ruiz Torres (Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, Instituto de Investigación Gerontológica) considera que l'envelliment es manifesta a partir del moment de la màxima vitalitat: al voltant dels trenta anys en l'home. En qualsevol cas, la majoria dels autors coincideixen a assenyalar que quan acaba el

procés del desenvolupament somàtic (corporal, físic), comença el procés d'envelliment.

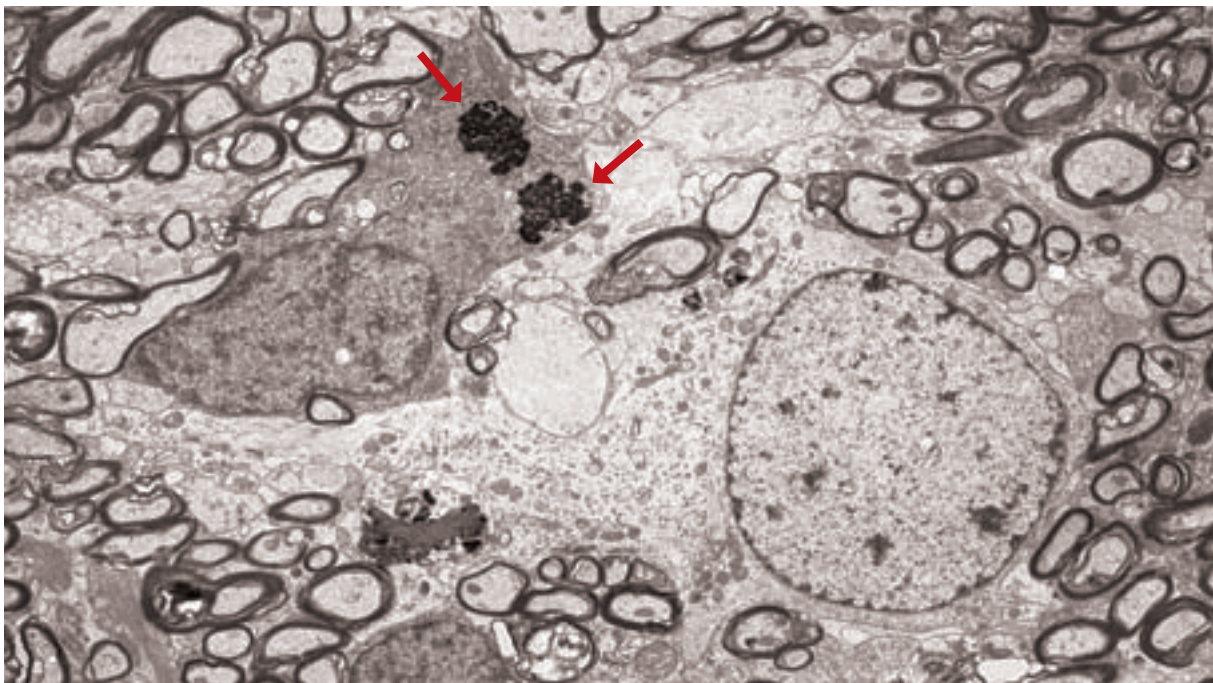
L'estudi de l'envelliment es complica pel fet conegut com a envelliment diferencial: no tots els individus envelleixen al mateix ritme ni tots els òrgans i sistemes del mateix individu ho fan al mateix temps. Hi ha, doncs, un envelliment diferencial entre individus de la mateixa espècie i entre òrgans del mateix individu.

**«NO TOTS ELS INDIVIDUS  
ENVELLEIXEN AL MATEIX  
RITME NI TOTS ELS  
ÒRGANS I SISTEMES DEL  
MATEIX INDIVIDU HO FAN  
AL MATEIX TEMPS»**

Des del punt de vista cel·lular, un aspecte important és que, per a alguns autors, només envelleixen les cèl·lules postmitòtiques, és a dir, les que han perdut la capacitat de dividir-se. Hayflick (University of California, San Francisco, EEUU) en estudis ja clàssics dels anys seixanta, utilitzant cèl·lules en cultiu, va determinar que el nombre de divisions que pot experimentar una cèl·lula és determinat genèticament i va definir el "límit

de Hayflick" com el màxim nombre de divisions que poden donar-se en una cèl·lula abans que aquesta degeneri i mori. No obstant això, aquest concepte presenta el problema que el límit de Hayflick es pot considerar relacionat amb la diferenciació i no amb l'envelliment cel·lular. Així, les cèl·lules deixen de dividir-se perquè s'han diferenciat i no perquè han envellit.





© Mario Soriano Navarro

Figura 1: Grànuls densos de lipofuscina –anomenada també “pigment de l’envelliment”–, corresponents a l’acumulació d’òrgànuls subcel·lulars oxidats (fletxes) en l’interior d’una cèl·lula de l’escorça cerebral humana tal com s’observen amb el microscopi electrònic.

Anàlogament al “límit de Hayflick”, sembla que la longevitat màxima d’una espècie està genèticament determinada. No hi ha registres adequats de la longevitat màxima en la nostra espècie. En alguns llogarets del Caucas, a Sibèria, i en alguns poblats andins de l’Equador s’ha informat de l’existència de persones de 130 anys i encara més. L’edat d’aquestes persones, però, no està clarament documentada i, de moment hem de situar en uns 120 anys la màxima longevitat de la nostra espècie.

Un concepte relacionat i, potser més restrictiu que el d’envelliment, és el de senescència. Es pot definir la senescència com el conjunt de canvis involutius que ocorren en les fases finals de la vida. Aquests canvis condueixen a alteracions morfològiques i funcionals que al capdavall porten a la mort. Així, mentre que l’envelliment comença en edats primerenques, potser juvenils, de la vida, la senescència la reservem per a les edats finals de la vida, en les quals els canvis involutius que condueixen a la mort es fan més patents.

#### ■ CARACTERÍSTIQUES DE L’ENVELLIMENT

Amb l’envelliment apareixen una sèrie de canvis (morfològics, funcionals i bioquímics) que porten a errors funcionals i a la mort. Aquests canvis han estat sistematitzats de la manera següent:

1. Amb l’envelliment hi ha un augment de la taxa de mortalitat després de la maduració. En efecte, l’observació de la corba de supervivència (vegeu més endavant) ens porta a concloure que la taxa de mortalitat es manté relativament constant per a accelerar-se després bruscament en les fases tardanes de la vida.

2. L’envelliment comporta canvis en la composició de l’organisme. En els mamífers es produeix una disminució de la “massa magra” i un augment de la proporció de greix en l’organisme. Hi ha molts canvis característics més que s’observen en les cèl·lules envellides. Podem veure augments en el contingut de lipofuscina (figura 1) en les cèl·lules i augment d’entrecreuaments entre les matrius d’algunes molècules, com per exemple del col·lagen. Nosaltres hem estudiat l’evolució dels enzims de la defensa antioxidant amb l’envelliment en diversos teixits dels rosegadors i hem observat una important disminució de l’activitat dels enzims que redueixen les molècules derivades dels radicals lliures d’oxigen (per exemple: el glutatió reductasa i la glucosa 6 fosfat deshidrogenasa, figura 2). Açò, junt amb el fet que la generació dels radicals lliures (en bona part independent de les activitats enzimàtiques específiques) augmenta amb l’edat, fa que la cèl·lula vella es trobe especialment desprotegida contra l’acció danyosa de les espècies reactives d’oxigen i que es lesionen proteïnes, àcids nucleics i altres molècules.

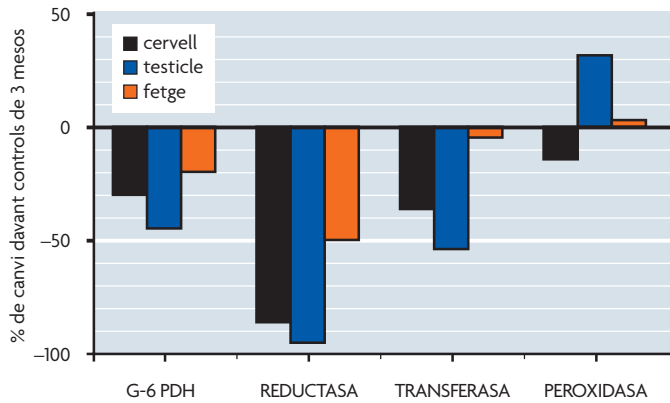


Figura 2: Efecte de l'envelliment sobre enzims del cycle del glutatió en òrgans del ratolí. G-6 PDH: glucosa 6 fosfat deshidrogenasa; reductasa: glutatió reductasa; transferasa: glutatió transferasa; peroxidasa: glutatió peroxidasa. (Elaborada amb dades de Viña i col·laboradors.)

**«LA CARACTERÍSTICA MÉS SIGNIFICATIVA DE L'ENVELLIMENT ÉS, PROBABLEMENT, LA DISMINUCIÓ DE LA CAPACITAT DE L'ORGANISME PER A ADAPTAR-SE A L'ESTRÈS»**

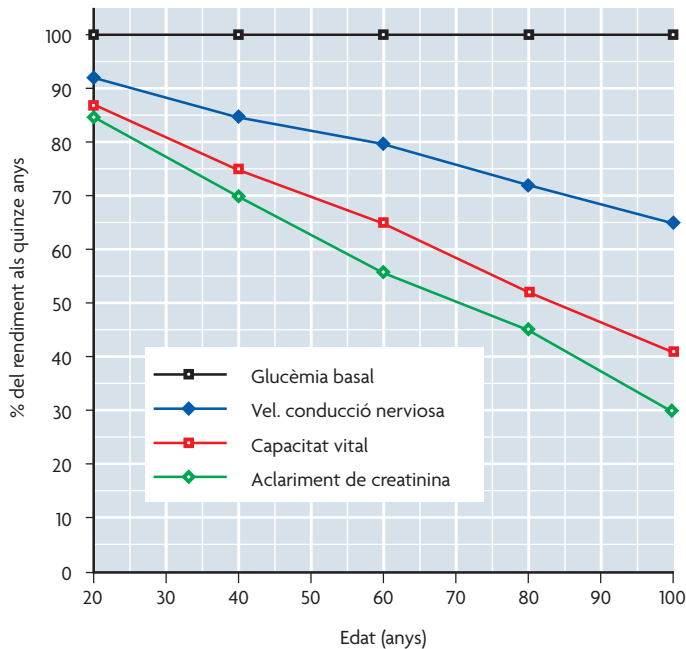


Figura 3. Evolució d'alguns paràmetres fisiològics: noteu que no tots envelleixen a la mateixa velocitat: envelliment diferencial. (Elaborat amb dades de N. W. Shock.)

3. Una característica fonamental de l'organisme envellit és la pèrdua de la capacitat per a recuperar-se de les agressions. Els canvis moleculars condueixen a subtils alteracions en les cèl·lules i teixits que fan difícil mantenir l'homeòstasi. Hi ha una gran quantitat de canvis funcionals progressius que tendeixen a provocar un deteriorament general de l'organisme. Més que canvis en els valors de l'estat estacionari, el que es perd és la capacitat de mantenir els valors normals. En una paraula, es perd capacitat homeostàtica. Per exemple, la glucèmia basal quasi no decau amb l'edat; no obstant això, la capacitat per a recuperar el seu valor després de la ingesta de carbohidrats disminueix molt. A més, no tots els paràmetres canvien igual amb l'envelliment. A diferència del que ocorre amb la glucèmia basal, la funció renal decau molt amb els anys. La figura 3 resumeix alguns aspectes essencials dels canvis a què em referesc. Podem dir que la característica més significativa de l'envelliment és, probablement, la disminució de la capacitat de l'organisme per a adaptar-se a l'estrès.

4. Hi ha una major susceptibilitat de l'organisme envellit a malalties de diversos tipus. Possiblement açò és degut, almenys en part, a un marcat deteriorament del sistema immune: de fet, en el vell s'altera la pràctica totalitat de les funcions d'aquest sistema. Mentre que la resposta a antigens exògens<sup>1</sup> disminueix, la resposta als endògens augmenta. Açò condueix a un augment en la incidència de malalties autoimmunes. Estudis recents han demostrat que és possible millorar la competència del sistema immune mitjançant l'administració d'antioxidants, entre ells les vitamines C i E.

**■ ENVELLIMENT DE POBLACIONS: LA CORBA DE SUPERVIVÈNCIA**

L'envelliment de poblacions és un concepte que pot induir a confusió, ja que s'utilitza tant en biologia com en demografia. Des del punt de vista demogràfic, no sols depèn de la supervivència sinó també dels moviments d'immigració i d'emigració. En aquest article, em limite al concepte biològic i analitzaré l'envelliment de grups d'individus en poblacions tancades (sense moviments migratoris). Per a l'anàlisi de la cinètica de la mortaldat hem de citar l'equació de Gompertz, segons la qual, en una població definida i tancada, la relació entre el nombre d'individus que moren en un interval de temps determinat i el nombre de supervivents al principi d'aquest interval

1. Substàncies alienes a l'organisme capaces de provocar respostes immunitàries.





## BIOMARCADORS D'ENVELLIMENT

Anomenem biomarcadors d'envelliment els paràmetres o grups de paràmetres que permeten determinar l'edat real, biològica, no cronològica, d'un individu. El temps és només una manera indirecta de mesurar l'envelliment. Aquesta observació té molt d'interès si es considera l'expectativa de vida d'una espècie com la humana, en què la longevitat màxima és d'uns 120 anys, i en una altra espècie, com la mosca del vinagre (*Drosophila*) en què aquesta longevitat màxima és de només seixanta dies. El temps absolut és, per tant, un concepte relatiu d'envelliment que depèn, fonamentalment, de les espècies, però també de modificacions individuals en cada espècie i de canvis en el "benestar" del grup. És, per tant, del major interès poder disposar de marcadors d'envelliment.

La determinació de l'edat biològica d'un individu és multifactorial i requereix una bateria de proves. Així, hi ha marcadors antropomètrics, per exemple l'índex de massa corporal, que decreix amb l'edat; marcadors psicològics, com la capacitat de reaccionar a estímuls sensorials o de resoldre operacions matemàtiques mentalment; marcadors fisiològics, com la capacitat vital; o marcadors bioquímics, com la taxa de colesterol-LDH o el nivell de glutatí en sang.

Les característiques dels marcadors d'envelliment són les següents:

1. El paràmetre d'envelliment ha de ser fàcil de determinar i poc invasiu. Per exemple, obtenir mostres de tei-

xit cerebral d'un individu seria un mal paràmetre, ja que no podria utilitzar-se mantenint la vida d'aquest individu.

2. Ha de ser molt reproducible. És a dir, ha de presentar poca variabilitat entre individus de la mateixa espècie.

3. Ha de poder reflectir amb claredat canvis que ocorren en períodes curts de temps. Evidentment, quan s'estableixen modificacions experimentals que tendesquen a "millorar" l'envelliment d'un individu, els canvis s'han de poder observar al cap de períodes de temps relativament curts. Per exemple, si pretenem administrar vitamines antioxidants a un grup de persones i determinar si milloren la seua situació psíquica i física, haurem de plantejar la suplementació de la dieta d'aquestes persones durant un període d'un any o com a màxim dos. Els marcadors d'envelliment que estudiem han de canviar prou en aquest període de temps d'aproximadament l'un per cent de la durada màxima de la vida. No tindria sentit plantejar un paràmetre d'envelliment que canviara només entre edats extremes de la vida com la infància i la senectut.

4. Els canvis estudiats han de ser essencials. Efectivament, no es pot considerar com un paràmetre biològic d'envelliment allò que supose canvis accessoris. Així l'aparició d'arrugues cutànies no ha de considerar-se com un índex biològic d'envelliment, ja que són fenòmens accessoris i no essencials per a la vida.

J. V.



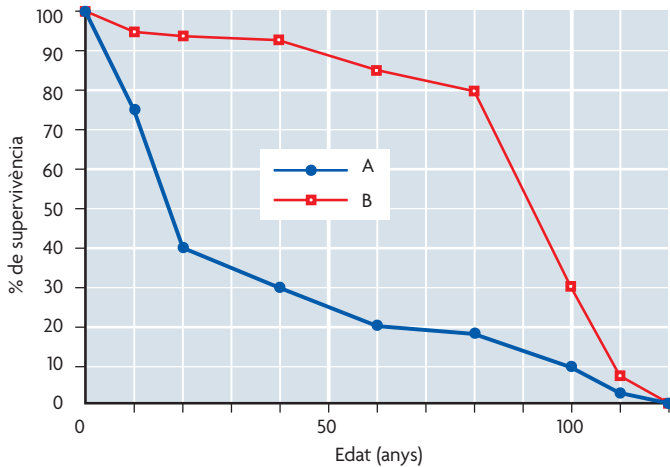


Figura 4. Corba de supervivència de dues poblacions: En la A les condicions de vida són dolentes. En la B, las condicions són bones. Observeu que s'hi produeix una "rectangularització" de la gràfica quan les condicions de vida són bones.

augmenta exponencialment amb l'edat de la població. Recentment s'han trobat mutants del nemàtode *Caenorhabditis elegans* que tenen una major longevitat i un menor índex de Gompertz que els individus normals. Açò demostra la implicació del genoma en la longevitat màxima.

Anomenem corba de supervivència la que representa el percentatge d'individus d'una població que sobreviuen en funció del temps. La corba pot adoptar diverses formes depenent del "benestar" de la població. En la figura 4 es mostra una corba de supervivència. S'observa que la corba en un medi favorable (B) tendeix a la rectangularització, és a dir, un gran percentatge de la població que arriba a edats avançades. En la corba que representa una població en un medi hostil (A), només una petita part de la població arriba a edats avançades, pròximes a l'edat màxima. No obstant això, ha de notar-se que l'edat màxima de l'espècie en ambdues circumstàncies és la mateixa.

Jaime Miquel (excap de Patologia Experimental de la NASA, EEUU) va assenyalar que hi ha una gran semblança entre les corbes de mortalitat en espècies tan distintes com les mosques del vinagre (*Drosophila melanogaster*), els ratolins i l'espècie humana. Les corbes de supervivència d'aquestes tres espècies són pràcticament superposables si en l'eix d'abscisses

posem dies per a les mosques, mesos per als ratolins i anys per a l'espècie humana. Aquesta notable similitud de les corbes de població ens indica que la seua estructura s'ha mantingut al llarg de l'evolució de les espècies i és, per tant, un fenomen biològic de caràcter general.

#### ■ LA DURADA MÀXIMA DE LA VIDA

He assenyalat abans que l'existència d'una població de qualsevol espècie en un medi favorable o hostil no altera la vida màxima; només "rectangularitza" la corba de supervivència (figura 4). La longevitat màxima, o millor, el potencial de longevitat màxima (en el terme anglès acceptat internacionalment: *maximum life span potential*, MLSP) depèn de la informació gènica de cada espècie. Pot ser modificada mitjançant mutacions, però no mitjançant millores en les condicions de vida. S'ha pogut establir una relació entre diversos paràmetres cel·lulars i la durada màxima de la vida. Una de les teories sobre l'envelliment més acceptades i fecundes és la dels radicals lliures. Es postula que aquests causen danys en components cel·lulars que condueixen a les pèrdues en la funció associades a l'envelliment. La cèl·lula es defensa contra aquests radicals mitjançant l'acció dels antioxidants.

La durada màxima de la vida és molt distinta entre espècies relativament pròximes en l'escala filogenètica. Un ximpanzé té una longevitat màxima d'uns 45 anys, un goril·la d'uns 39 anys i, un ésser humà d'uns 120 anys. Cutler (National Institute of Aging, EEUU) ha aclarit alguns mecanismes moleculars que expliquen aquestes variacions, ja que ha trobat una relació directa entre la longevitat màxima i la capacitat total antioxidant de les cèl·lules en

diverses espècies, incloent-hi l'espècie humana.

#### ■ L'ESPERANÇA DE VIDA EN NÀIXER

L'esperança de vida en nàixer és un índex que ens mostra el nombre d'anys que estadísticament viurà un individu d'una població que naix en un moment determinat. És un concepte teòric, ja que l'esperança de vida en nàixer pot canviar durant el període vital d'un individu si les condicions de benestar social

**«EL POTENCIAL DE  
LONGEVITAT MÀXIMA DEPÈN  
DE LA INFORMACIÓ GÈNICA  
DE CADA ESPÈCIE. POT SER  
MODIFICADA MITJANÇANT  
MUTACIONS, PERÒ NO  
MITJANÇANT MILLORES EN  
LES CONDICIONS DE VIDA»**





milloren. Açò ha ocorregut en la nostra espècie en el present segle. Un dels majors èxits de la medicina ha estat aconseguir que en les nacions desenvolupades l'esperança de vida en nàixer haja canviat més en els últims setanta anys que en els dos mil anys anteriors. En efecte, els avenços de la medicina (especialment de la medicina preventiva) i l'aparició dels antibiòtics, junt amb els grans progressos en la nutrició, han fet que l'esperança de vida en nàixer, que era d'aproximadament cinquanta anys a principis de segle, siga de setanta-cinc anys en l'actualitat. El valor per a les dones és lleugerament superior al dels homes. Els canvis en l'esperança de vida en nàixer, units al fet que, en la majoria dels països, la jubilació s'aconsegueix als 65 anys, han fet que s'introdueixa un concepte semblant a l'esperança de vida en nàixer: l'esperança de vida als 65 anys. Aquesta pot definir-se com el nombre d'anys que, estadísticament, en una població, viurà un individu que tinga 65 anys en un moment determinat.

És molt poc probable que en el futur s'esdevinguen canvis que suposen augments en l'esperança de vida del calibre del que acabem de comentar. En efecte, la major part de les malalties, exceptuant els accidents de trànsit i algunes formes de càncer, ocorren fonamentalment en edats relativament avançades de la vida. S'ha demostrat que l'eliminació total de malalties que tenen una gran incidència i causen moltes morts, com per exemple les malalties cerebrovasculares o la diabetis, des del moment del naixement o bé després de l'edat de 65 anys, causarien el mateix augment en l'esperança de vida. A més aquest seria molt modest. Per exemple l'eliminació de la diabetis suposaria un augment de només 0,2 anys en l'esperança de vida i el de totes les malalties cardiovasculars d'1,3 anys. La curació de totes les formes de càncer no suposaria un avanç en l'esperança de vida major de dos anys. Aquestes xifres ens mostren que és molt difícil augmentar l'esperança de vida molt per damunt dels nivells en què es troba en l'actualitat. Els canvis que han ocorregut en el present segle, resultat de l'esforç comú de la medicina social i de la higiene, de la nutrició, i en general de les millores ocorregudes en la societat, és molt poc probable que es puguen tornar a repetir.

## ■ ENVELLIMENT FISIOLÒGIC I PATOLÒGIC. LA MALALTIA I L'ENVELLIMENT

Envellir és normal, almenys en éssers pluricel·lulars. Els éssers unicel·lulars, com a part del seu cycle vital, tenen la capacitat de dividir-se en cèl·lules

filles. Açò evita l'envelliment. No obstant això, en els éssers pluricel·lulars amb cèl·lules postmitòtiques, que no es divideixen, envellir és normal i inevitable. Hi ha, doncs, un envelliment fisiològic. La tendència a considerar l'envelliment patològic com un procés semblant al fisiològic per bé que complicat per la presència de malalties és un error. Envelliment patològic és l'envelliment accelerat. Per exemple, el que ocorre en la progèria.

Hi ha, és cert, malalties relacionades amb l'envelliment, però es tracta d'entitats nosològiques en si mateixes i no tenen a veure amb l'envelliment patològic. El que ocorre és que l'organisme vell és més vulnerable que el jove a agents patògens externs, per exemple microorganismes, per la disminució de les defenses immunitàries. D'altra banda, hi ha una sèrie d'afeccions essencialment associades a l'envelliment, com la cataracta senil, que es desencadenen per alteracions en la bioquímica cel·lular que són pròpies de l'envelliment.

En resum, envellir és un procés fisiològic, normal en éssers pluricel·lulars. Podem anomenar envelliment patològic l'envelliment accelerat. Aquest és diferent de les malalties associades a l'envelliment, que han de tractar-se com a tals i no com un fenomen intrínsecament relacionat amb el fet d'envellir. ☺

## BIBLIOGRAFIA

- FERRER, J. V.; J. SASTRE; F. V. PALLARDÓ; M. ASENSI; V. ANTÓN; J. M. ESTRELLA; J. VIÑA; J. MIQUEL (1991): "Senile cataract: a review on free radical related pathogenesis and antioxidant prevention", *Archives of Gerontology and Geriatric*, 13: 51- 59.
- GOLDSTEIN, S. (1990): "Replicative Senescence - The Human Fibroblast Comes of Age", *Science*, 249: 1.129-1.133.
- HAYFLICK, L. (1991): "Aging under glass", *Mutation Research*, 256: 69- 80.
- MIQUEL, J.; A. C. ECONOMOS; J. E. jr. JOHNSON (1984): "A systems analysis-thermodynamic view of cellular and organismic aging", dins JOHNSON, J. E. jr. (ed.): *Aging and cell structure*, Nova York, Plenum Press, vol. 2, 247- 280,
- OLSHANSKY, S. J.; B. A. CARNES; C. CASSEL (1990): "In Search of Methuselah - Estimating the Upper Limits to Human Longevity", *Science*, 250: 634-640.
- PRIETO SEVA, A. J.; A. FERMOSE DE LA FUENTE; D. RIBERA DOMENE, J. MIQUEL (1987): "Perfil de edad biológica (biograma): método y aplicación a la medicina preventiva geriátrica", *Geriatrka*, 3: 33-38.
- RUIZ TORRES, A. (1990): "Biología del envejecimiento", dins SALGADO, A.; GUILLÉN, F. (eds.): *Manual de geriatría*, Barcelona, Salvat Editores, SA.
- SPROTT, R. L., E. L. SCHNEIDER (1985): "Biomakers of aging", *Drug-Nutrient Interactions*, 4: 43-52.
- TIMIRAS, P. S. (1988): *Physiological basis of aging and geriatrics*, Nova York, Macmillan Publishing Company.
- VIÑA, J.; J. SASTRE; V. ANTON; L. BRUSEGHINI; A. ESTERAS; M. ASENSI (1992): "Effect of aging on glutathione metabolism. Protection by antioxidants", dins EMERIT, I.; CHANCE, B. (eds.): *Free radicals and aging*, Basilea, Birkhauser Verlag, 136- 144.

José Viña. Departament de Fisiologia, Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València.