



New approaches to slow or reverse aging

Title in Spanish: *Nuevos enfoques para retrasar o revertir la vejez*

María Cascales Angosto¹

¹Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

ABSTRACT: The increase in life expectancy calculates that in 2050 the population over 80 years old will be over 400 millions, which will affect most of the countries in the world with enormous economic and social problems mainly due to the pathologies of aging. To solve these problems studies are in progress to slow or even reverse the senescent phenotype. Thus Audrey de Grey Strategies for Engineered Negligible Senescence (SENS) suggests seven main categories of damage whose reversal would constitute to defeat aging, while on the other hand, heterochronic parabiosis shows the systemic changes which leads to aging in order to fight them.

RESUMEN: El aumento de la esperanza de vida calcula que en 2050 la población de más de 80 años superará los 400 millones. Esto afectará a la mayoría de los países con enormes problemas económicos y sociales, debidos a los achaques propios del envejecimiento. Para paliar estos problemas están surgiendo estudios para retrasar o revertir el fenotipo senescente. Así, las estrategias de Audrey de Grey para la reducción artificial de la senescencia (SENS), proponen siete categorías de alteraciones que hay que superar para vencer la vejez, mientras que la parabiosis heterocrónica muestra los cambios sistémicos que conducen al envejecimiento para tratar de combatirlos.

Corresponding author: cascales1934@gmail.com

Received: November 21, 2015 **Accepted:** December 14, 2015

An Real Acad Farm Vol. 82, N° 1 (2016), pp. 4-8

Language of Manuscript: Spanish

INTRODUCCIÓN

La vejez es un fenómeno inherente a los organismos vivos que se asocia normalmente con pérdidas graduales de la función y estructura celulares por acumulo de especies reactivas, daño al DNA, proteínas plegadas anormalmente, acortamiento de telómeros, etc. La vejez conlleva, a su vez, un deterioro progresivo de las funciones biológicas, capacidad de adaptación del individuo y un mayor riesgo de padecer enfermedades degenerativas. El considerable aumento de la esperanza de vida calcula que en 2050 la población de más de 80 años superará los 400 millones, lo que supondrá una “epidemia” que afectará a la mayoría de los países, al tener que soportar que una parte importante de la población se encuentre padeciendo una serie de enfermedades y achaques propios de la avanzada edad.

En base a estos razonamientos es comprensible que los investigadores se encuentren hoy centrando su interés en la búsqueda de los factores responsables del envejecimiento para estudiar las patologías más prevalentes y alarmantes que surgen como consecuencia de la pérdida de capacidad regenerativa de los tejidos y de patologías tales como: cardiopatías, arterosclerosis, diabetes, deterioro cognitivo además de la discapacidad y la fragilidad propias de la vejez.

Ante esta panorámica con sus enormes repercusiones económicas y sociales, están surgiendo numerosos estudios que tratan buscar cómo retrasar o incluso revertir los fenotipos negativos específicos del envejecimiento. En

la actualidad son muchos los grupos que se ocupan del rejuvenecimiento y cada día nos llegan nuevas experiencias que apoyan que la vejez es reversible, que es una enfermedad que se puede curar, que solo hay que profundizar en las causas del envejecimiento y combatirlos, etc.

ESTRATEGIAS PARA LA REDUCCIÓN ARTIFICIAL DE LA SENESCENCIA (SENS)

Audrey de Grey ingeniero informático, apasionado de la inteligencia artificial, reconvertido a gerontólogo y biólogo mantiene que *Old People Are People Too: Why It Is Our Duty to Fight against Aging and Death?*. La forma en que concibe el envejecimiento es distinta a la idea general que tiene la sociedad. Según de Grey podemos escapar del envejecimiento utilizando tecnologías como la terapia celular y génica, así como con vacunas y fármacos, ya que para él el envejecimiento es una enfermedad.

En el libro con el que se ha granjeado fama mundial, *El fin del envejecimiento* (1), Aubrey de Grey habla de los siete “jinetes” del envejecimiento y de otras tantas estrategias para conseguir descabalarlos. En su día predijo que a mediados de esta década estarían ya listos los primeros tratamientos. De Grey ha puesto mucho énfasis en el papel que desempeñan las mutaciones nucleares y mitocondriales en la aceleración del envejecimiento. Recalca también que el daño causado por la *basura molecular*, tanto en el interior como en el exterior de las células, está en la raíz de enfermedades

neurodegenerativas, tales como el Alzheimer. El envejecimiento celular causante de la senescencia inmunitaria y la diabetes de tipo 2, o la pérdida de elasticidad en las interconexiones celulares, está en el origen de la arteriosclerosis.

A través de la Fundación Matusalén, fundada por él, y también a través de *Strategies for Engineered Negligible Senescence* o Estrategias para la Reducción Artificial de la Senescencia (SENS), De Grey está intentado combatir en siete frentes:

1. **Mutaciones en los cromosomas.**
2. **Senescencia celular.**
3. **Mutaciones en el DNA mitocondrial.**
4. **Aglutinamiento de proteínas extracelulares.**
5. **Pérdida de células.**
6. **Agregados intracelulares.**
7. **Agregados extracelulares.**

De Grey se resiste a pensar que la vejez es un proceso natural e irreversible, Según palabras suyas "Creo que ha llegado el momento de desmitificar esa idea tan arraigada que nos ha impedido progresar. La vejez consiste básicamente en una serie de cambios en el metabolismo que conducen al deterioro progresivo de nuestro organismo. Pero esos daños se pueden reparar. Con un mejor mantenimiento de nuestro cuerpo, podremos permanecer saludables durante más tiempo. Igual que cuando a un coche le alargamos la vida cambiándole las piezas fundamentales". Ante la pregunta ¿Es acaso la vejez una enfermedad que se puede curar? De Grey responde "No es exactamente eso, pero sí podríamos decir que la vejez es una suma de enfermedades causadas por los problemas que provoca el paso del tiempo. En cualquier caso, es algo que se puede "tratar", con terapias mucho más efectivas y sofisticadas que las técnicas *anti-aging* que existen ahora. En el futuro, quizás pasemos por curas de rejuvenecimiento cada 10 años. Algunos tratamientos requerirán inyecciones, otros píldoras, otros incluso cirugía". De Grey estima que la ingeniería médica nos proporcionaría 30 años adicionales de vida y teniendo en cuenta la velocidad del progreso tecnológico, es probable que durante esos 30 años adicionales se produzcan avances que permitan reparar de nuevo los daños, prolongando aún más la esperanza de vida y así sucesivamente. Dependiendo del ritmo de innovación tecnológica se podría prolongar la esperanza de vida indefinidamente.

FACTORES CIRCULANTES QUE CAMBIAN CON LA EDAD. PARABIOSIS HETEROCRÓNICA

Otros grupos de investigadores están estudiando las consecuencias de la vejez utilizando el modelo experimental de parabiosis heterocrónica, procedimiento quirúrgico que consiste en la coexistencia física de dos seres vivos (que ocurre espontáneamente en los hermanos siameses), inducida quirúrgicamente en ratas o ratones de edad diferente (viejo y joven), que desarrollan una circulación sanguínea compartida y un intercambio rápido y continuo de células y factores sistémicos (2). Estos

experimentos han revelado que el intercambio sanguíneo entre ratón viejo y ratón joven es capaz de revertir en el ratón viejo los fenotipos asociados a la edad (3,4). Este es un modelo sumamente útil para determinar el efecto de la vejez sobre los factores que circulan en sangre y su influencia sobre tejidos específicos. Ante este hecho demostrado en ratas y ratones, los científicos se han preguntado: ¿qué es lo que tiene la sangre del animal joven? o ¿qué es lo que no debe tener la sangre del animal viejo?

Los estudios de Tomas Rando e Irina Conboy (5, 6) de la Universidad de Stanford han demostrado que la sangre del ratón joven puede rejuvenecer los músculos y el hígado de los ratones viejos. Es un hecho demostrado que la capacidad regeneradora de las células madre presentes en músculo y en otros tejidos decrece en la vejez y lo que el grupo de Rando ha demostrado ha sido que la sangre del ratón joven fue capaz de restaurar el potencial regenerativo inherente de las células madre del músculo e hígado del ratón viejo. Experimentos similares han investigado los efectos de la sangre joven sobre muchos otros órganos: cerebro, corazón y columna vertebral, con resultados similares. Es interesante destacar que en la parabiosis heterocrónica los efectos van en ambos sentidos, la sangre del ratón viejo causó un prematuro envejecimiento en tejidos del ratón joven.

Los científicos están ahora tratando de determinar cuáles son los factores presentes en la sangre joven que restauran la función de las células madre en ratón viejo. El grupo de Tony Wyss-Coray (7, 8), también de la Universidad de Stanford, ha determinado que el plasma sanguíneo es suficiente para restaurar la función tisular y han encontrado dos moléculas que decrecen con la edad, la GDF11 (*Growth Differentiation Factor 11*) (7) y la oxitocina (8). La administración mediante inyección de GDF11 o de oxitocina en ratón viejo produjo una activación en la función de las células madre. Existen probablemente muchos otros factores que contribuyen a la capacidad rejuvenecedora de la sangre del animal joven. El grupo de Conboy y Rando (5, 6) antes citado, ha observado que la disminución de la función regeneradora de las células madre no se debe al envejecimiento de ellas mismas sino a la alteración de la composición del microambiente que las rodea, sus nichos. También ha demostrado que el envejecimiento lleva consigo una elevación en las vías señalizadoras del factor transformante del crecimiento beta/Smad (TGF- β /Smad) en el nicho neurogénico del hipocampo, elevación análoga a la también demostrada en el nicho miogénico del músculo esquelético. Explorando la hipótesis de que la calibración juvenil de las vías señalizadoras puede recuperar la regeneración de muchos tejidos viejos, estos investigadores han encontrado que la atenuación sistémica de la señalización del TGF- β elevó tanto la neurogénesis como la regeneración muscular en el mismo ratón viejo. A nivel celular se ha establecido que una señalización más elevada del TGF- β en los nichos de las células madre en el hipocampo del ratón viejo implica a la microglia y provoca

la inflamación en cerebro, una vez comprobada la elevada expresión de la microglobulina $\beta 2$ (B2M), un componente de las moléculas MHC de clase I (5, 6).

Por tanto, las células madre adultas persisten en el organismo viejo, pero el declinar inexorable de su capacidad regeneradora con el transcurso del tiempo, es lo que ocasiona una incapacidad de los tejidos y órganos para mantener la homeostasis y reparar los daños. Sin embargo las evidencias sostienen que la capacidad intrínseca regeneradora de las células madre no declina con la edad, lo que ocurre es que son los cambios en el microambiente o “nichos” los que contribuyen a disminuir el potencial regenerativo de dichas células y a envejecer el tejido. Estos cambios en los nichos que inhiben la función de las células madre se han observado en músculo esquelético, cerebro, piel, sangre y hueso de animales viejos. Si se considera que las vías señalizadoras morfogenéticas, Notch, Wnt, TGF- β , FGF, Shh, IGF, IL-6 y otras, son las que regulan el comportamiento de las células madre en los diferentes tejidos, es posible que los cambios asociados a la edad en estas vías estén también conservados en los múltiples órganos y sistemas. Varios estudios han demostrado que estos cambios asociados a la vejez no se deben a una sola vía señalizadora, sino a una red de vías altamente interactivas, como las anteriormente citadas. Por ejemplo, el incremento dependiente de la edad de la señalización del TGF- $\beta 1$ contribuye al exceso de IL-6 u otras citoquinas inflamatorias tales como IL-17, y que la atenuación experimental del TGF- $\beta 1$ puede dar como resultado una disminución de las citoquinas inflamatorias y normalizar los niveles de las proteínas MHC I. El diálogo complejo entre los cambios sistémicos y locales en los factores de señalización específicos dependientes de la edad se ha demostrado que es el que inhibe la regeneración tisular mediada por las células madre.

INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA DEL SISTEMA TGF- $\beta 1$ /PSMAD Y REJUVENECIMIENTO

Recientes publicaciones de Yousef et al., (9) han puesto de manifiesto el rejuvenecimiento de la miogénesis y la neurogénesis en ratones viejos al revertir la señalización de la citoquina pro-fibrótica TGF- $\beta 1$, hacia los bajos niveles encontrados en ratones jóvenes. Cuando este sistema de señalización se eleva, se inhibe la capacidad proliferativa de las células madre del músculo y del hipocampo, necesaria para la restauración del tejido diferenciado. La atenuación de este sistema de señalización se ha conseguido por acción de una simple molécula, aplicada a ratones viejos vía sistémica, la SB-431542 (un inhibidor de la quinasa del receptor ALK5). Estos resultados, visibles en los ratones por la recuperación de mayor agilidad y movimiento, memoria e independencia, presentan una significativa actividad terapéutica que puede constituir un hito en el tratamiento de la vejez en humanos.

Nos encontramos en un momento crítico en el que resulta necesario buscar remedios sencillos, fáciles de administrar y económicos que puedan resolver el problema

del incesante incremento de la población senil que ya padece la sociedad. Ante los descubrimientos anteriormente mencionados, los científicos han decidido echar la vista atrás tratando de encontrar estos remedios mediante el reconocimiento de la medicina tradicional, tanto china, como ayurvédica e incluso occidental, que incluye plantas, cuyas hojas y raíces se sabe que poseen acciones farmacológicas conocidas desde la antigüedad. Tomando como base estos conocimientos antiguos, recientes experimentos han comprobado que una serie de estas sustancias clásicas de procedencia vegetal, revierten la señalización del sistema TGF- $\beta 1$ /pSmad en animales de experimentación y en poblaciones humanas, y con ello favorecen el funcionamiento de las células madre lo que reporta una regeneración de los tejidos y un rejuvenecimiento del organismo (10).

A continuación mostramos algunos ejemplos cuya actividad se ha demostrado recientemente:

Gotu kola o Centella asiática, es una hierba nativa de la India y Sri Lanka. Desempeña un papel clave en la medicina tradicional ayurvédica como tratamiento de una gran variedad de patologías. La reputación de gotu kola es casi mítica en lo que a alargar la vida se refiere y ha ganado su lugar en la medicina alternativa moderna al ser examinadas sus propiedades en una serie de estudios clínicos. Gotu Kola tiene importantes usos farmacológicos debido a su capacidad para aliviar la inflamación y mejorar la circulación. Las hojas de gotu kola se han utilizado en la medicina clásica para promover la rápida cicatrización de las heridas, para mitigar las patologías fibróticas (cirrosis y queloides), y de degeneración neurológica, entre los que se incluye la senilidad. Recientes estudios biomédicos en sistemas experimentales, indican que el *ácido asiático* y otros constituyentes, presente en estas hojas, bloquean la señalización TGF-beta/Smad y producen notables mejoras en enfermedades tales como la fibrosis hepática producida por administración de tetracloruro de carbono a ratas, la miopatía cardíaca producida por elevada presión sanguínea en ratón, la fibrosis pulmonar inducida en ratas por bleomicina, la generación de queloides en cultivo celular, la fibrosis tubulointersticial renal producida por obstrucción de un uréter en ratón, la curación de heridas producidas por quemados en ratón, la fibrilación atrial en ratón, etc. (11).

Brahmi (*Bacopa monniera*), usada sola o en combinación con gotu kola tiene un amplio uso en la India desde la antigüedad, para mantener el estado cognitivo en ancianos, como también para tratar el síndrome de colon irritable (11).

Huan qí o raíz de astrágalo del *Astragalus propinquus*, es una fanerógama perteneciente a la familia Fabáceas. Es una de las 50 hierbas fundamentales de la medicina tradicional china y es la primera planta que se considera que estimula el sistema inmune. Se usa para detener los resfriados y la gripe de invierno y contra la diabetes. Al igual que la gotu kola, experimentos recientes en animales tratados con raíz de astrágalo, han demostrado

una atenuación del sistema señalizador TGF- β 1/Smad, que va unida a una reducida fibrosis (12).

Raíz de Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) denominada “salvia roja” por el color de sus raíces, es uno de los pilares de la medicina china que se ha utilizado desde tiempos antiguos para mantener la salud del sistema circulatorio. Es capaz de reducir la glucemia y prevenir la formación de productos terminales de glicosilación avanzada (AGE), que se asocian con elevados riesgos del declinar cognitivo asociado al envejecimiento. Es un moderno tratamiento chino para la pancreatitis aguda. También atenúa la señalización del TGF- β 1/Smad y reduce la fibrosis en modelos experimentales. Uno de los principales componentes hidrosolubles de esta raíz es el ácido salvianólico b (13), compuesto fenólico cuya actividad farmacológica promueve la proliferación y diferenciación de las células madre.

El rizoma de cúrcuma (*Curcuma longa*), denominado turmérico en otros idiomas, tiene un amplio uso en las culturas ayurvédica, china y occidental, donde se utiliza como pigmento amarillo para dar color a los alimentos. La curcumina, el principio activo de la cúrcuma, puede que sea el inhibidor más potente conocido del sistema señalizador TGF- β 1/pSmad, demostrado en un modelo experimental (14). En una muestra de un paciente, redujo los niveles de la nefropatía diabética al rebajar la concentración de proteinil urea y mejorar la función hepática.

La raíz de zarzaparrilla (*Smilax glabra*) se ha utilizado desde la antigüedad para reforzar huesos y músculos y para tratar estados de infección. Entre otros usos se incluye el de sazoador renombrado por su sabor agradable. Un estudio experimental reciente ha comprobado que los extractos de la raíz de zarzaparrilla inhibieron la señalización TGF- β 1/Smad, y con ello la migración de las células cancerosas (15).

Esta no es una lista completa de plantas que poseen propiedades medicinales características que han sido utilizados en la medicina tradicional y son capaces de revertir la intensidad de la señalización del sistema profibrótico TGF- β 1/pSmad, en animales y en humanos. Es un ejemplo que muestra las propiedades farmacológicas de sustancias seguras y eficaces utilizadas desde tiempos antiguos, con una gran aceptabilidad en humanos y de fácil disponibilidad. Tomando en consideración esta información, se llega a la conclusión que estas plantas deben estar disponibles y ser incluidas en las dietas de adultos para modular la señalización TGF- β 1/pSmad. Estas y otras materias tradicionales han de ser investigadas para incluirlas como terapias modernas por su capacidad para restaurar la función de las células madre.

CONCLUSIONES.

La sangre es mucho más que un líquido transportador de gases y nutrientes. La sangre encierra enormes cantidades de factores circulantes que por su efecto sobre los tejidos, puede modificar el funcionamiento de los sistemas cardiovascular, nervioso, muscular esquelético y

ciertas funciones cognitivas cerebrales, entre otros aspectos esenciales de la vida y salud del ser humano.

Los estudios de parabiosis heterocrónica están permitiendo detectar e identificar los cambios o alteraciones que experimentan estos factores por efecto de la vejez, así como la secuencia de eventos moleculares que estos cambios traen consigo a nivel celular y tisular. Los datos obtenidos hasta la fecha combinados con los métodos más actuales de biología molecular pueden contribuir a llenar el vacío de conocimiento referente al problema de la vejez. Esto permitiría profundizar en los mecanismos celulares y moleculares, con el objeto de promover un rejuvenecimiento o un retraso en la aparición de los achaques propios de la edad. Además, este tipo de estudios ha de poder en el futuro mejorar la calidad de vida de una gran parte de la población que por su edad padecen cardiomiopatías, trastornos neuromusculares o de composición corporal y cognitivos. Finalmente, es obvio que estos descubrimientos pueden ser objeto de futuras manipulaciones terapéuticas, utilizando la acción farmacológica de las numerosas sustancias asequibles y seguras que nos ofrece la naturaleza. Estas sustancias pueden jugar un extraordinario papel en el rejuvenecimiento y bienestar de la población por su facilidad de administración incluso como aditivos en la alimentación. En nuestras manos está asumir todos estos desafíos.

REFERENCIAS

1. De Grey A, Rae M. Ending Aging: The Rejuvenation Breakthroughs that Could Reverse Human Aging in Our Lifetime. *New York*: Saint Martin's Press 2007.
2. Scudellari M. Ageing research. Blood to blood. *Nature*, 2015; 517: 426-9.
3. Katsimpardi L, Litterman NK, Schein PA et al. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. *Science* 2014; 344: 630-4.
4. Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nature Medicine* 2014; 20: 659-63.
5. Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 2005; 433: 760-4.
6. Conboy IM y Rando TA. Heterochronic parabiosis for the study of the effects of aging on stem cells and their niches. *Cell cycle* 2012; 11: 2260 -7.
7. Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell* 2013; 153: 828-39.
8. Elabd C, Cousin W, Upadhyayula P, et al. Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. *Nature Commun* 2014; 5: 4082.

9. Yousef H, Conboy MJ, Morgenthaler A et al. (2015) Systemic attenuation of the TGF- β pathway by a single drug simultaneously rejuvenates hippocampal neurogenesis and myogenesis in the same old mammal. *Oncotarget* 2015; 6: 11959-78.
10. Corder EH y Khalsa KPS. Rejuvenation by inhibiting TGF- β 1/pSmad signaling. *Oncotarget* 2015; 19: 16970.
11. Tang L, He R, Yang H et al. Asiatic acid inhibits liver fibrosis by blocking TGF-beta/Smad signaling in vivo and in vitro. *PLoS One* 2012; 7: e31350.
12. He S, Yang Y, Liu X, et al . (2012) Compound Astragalus and Salvia miltiorrhiza extract inhibits cell proliferation, invasion and collagen synthesis in keloid fibroblasts by mediating transforming growth factor- β /Smad pathway. *Br J Dermatol.* 166, 564-574.
13. Zhang M, Cao SR, Zhang R et al. The inhibitory effect of salvianolic acid B on TGF- β 1-induced proliferation and differentiation in lung fibroblasts. *Exp Lung Res* 2014; 40: 172-85.
14. Khajehdehi P, Pakfetrat M, Javidnia K, et al. Oral supplementation of turmeric attenuates proteinuria, transforming growth factor- β and interleukin-8 levels in patients with overt type 2 diabetic nephropathy: a randomized, double-blind and placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45: 365-70.
15. She T, Zhao C, Feng J et al. Sarsaparilla (*Smilax Glabra* Rhizome) extract inhibits migration and invasion of cancer cells by suppressing TGF- β 1 pathway. *PLoS One* 2015; 5: 10:e0118287.