

*Asignatura Apertura - II. 1973*

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

RAMON VELASCO ALONSO

CATEDRATICO DE PATOLOGIA GENERAL

# BASES Y MECANISMO DE LA SENESCENCIA

LECCION INAUGURAL DEL CURSO 1973-74  
DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

VALLADOLID

1973

# BASES Y MECANISMO DE LA SENESCENCIA

(LECCION INAUGURAL DEL CURSO 1973-74 DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID)

Disc.Apert.UVA 73/74 <sup>BiCe</sup>



5>0 0 0 0 4 0 7 0 6 9

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

R. 71014

RAMON VELASCO ALONSO  
CATEDRATICO DE PATOLOGIA GENERAL

# BASES Y MECANISMO DE LA SENESCENCIA

LECCION INAUGURAL DEL CURSO 1973-74  
DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID



*Manuscrito de Ramon Velasco Alonso  
1973-74*

VALLADOLID  
1973

Depósito legal: VA. 525 - 1973



---

Talleres tipográficos de la Editorial SEVER-CUESTA. Prado, 10 y 12 - Valladolid, 1973

# INDICE

	<u>Págs.</u>
JUSTIFICACIÓN DEL TEMA .....	7
I. INTRODUCCIÓN .....	9
II. SENESCENCIA Y LONGEVIDAD DE LAS ESPECIES ANIMALES DE ESCASA COMPLEJIDAD .....	17
III. SENESCENCIA Y LONGEVIDAD EN EL HOMBRE .....	21
IV. TEORÍAS SOBRE LAS BASES Y MECANISMOS DE LA SENESCENCIA. 35	
A) <i>Teorías celulares</i> .....	36
1. Limitación de la capacidad mitótica .....	36
2. Acúmulo de lipofucsina en las células durante la senectud .....	45
3. Teorías inmunológicas .....	46
B) <i>Teorías de base molecular</i> .....	62
1. Alteraciones moleculares promovidas por la actividad metabólica .....	62
2. La senescencia como consecuencia de la finalización del desarrollo .....	65
3. Senescencia y actividad hormonal .....	67
4. Actividad enzimática y senescencia .....	70
5. Mutaciones y senescencia .....	75
6. Virus y senescencia .....	77
7. Teoría del error .....	78
8. Deterioro y alteración del material genético .....	81
V. CONSIDERACIONES FINALES .....	89

*Magfco. y Excmo. Sr. Rector;*  
*Excmas. e Ilmas. Autoridades;*  
*Claustro Universitario;*  
*Señoras y Señores:*

Con certeza, que uno de los problemas que anualmente se plantea el profesor encargado de dictar la lección inaugural del nuevo Curso Académico, es el de elegir un tema que perteneciendo más o menos específicamente a su disciplina, *cosa que considero obligada*, no resulte tedioso para el auditorio, evidentemente culto pero al tiempo heterogéneo en su saber, al que va dirigido. Como tema de la lección de este año he elegido el de la senescencia, por ser un problema que indudablemente interesa a todos, y que es y siempre fue una preocupación para los estudiosos, preocupación muy antigua, quizás tanto como la propia Humanidad, y en la antigua cultura china y egipcia ya constituyó motivo de estudio el tratar de hallar la *manera de poder controlar el envejecimiento*. Esta inquietud ha perdurado a lo largo de toda la historia hasta nuestros días, y hoy son muchos los investigadores cuya actividad se proyecta preferentemente en conocer la esencia de los mecanismos que promueven el deterioro senil. En los últimos años, esta investigación ha sido en extremo fructífera, habiendo multiplicado nuestros conocimientos, aunque la realidad es

que aún estamos lejos de conocer, y por lo tanto de comprender, los factores y mecanismos actuantes en la senescencia, si bien *la posibilidad de investigar la base molecular de los fenómenos biológicos hará posible conseguirlo en un futuro quizás no excesivamente lejano.*

# I

## INTRODUCCION

Aunque algunos autores piensan que la definición de senescencia ofrece tantas dificultades que se precisaría excesivo tiempo y espacio para exponer los méritos y limitaciones de cada una de las definiciones propuestas, criterio que mantiene entre otros BURCH<sup>1</sup>, no es menos cierto, que comenzar una disertación sobre la senescencia precisa centrar lo esencial de este fenómeno, aunque solo sea parcialmente, para que sirva de base de partida, y la que más adelante puede completarse adecuadamente. TIMIRAS<sup>2</sup> define la senescencia como «*la suma total de los cambios que acaecen en un organismo vivo, que son secuentes al paso del tiempo (—nosotros diríamos que en forma exclusiva—) y que conducen a su deterioro funcional y finalmente a su muerte*». Es evidente, como apunta el autor últimamente citado, que una de las principales expresiones de la senescencia es el *deterioro o insuficiencia de la capacidad del organismo vivo para adaptarse a los cambios del medio en el que se encuentra*, es decir, *una capacidad disminuída para sobrevivir al stress*.

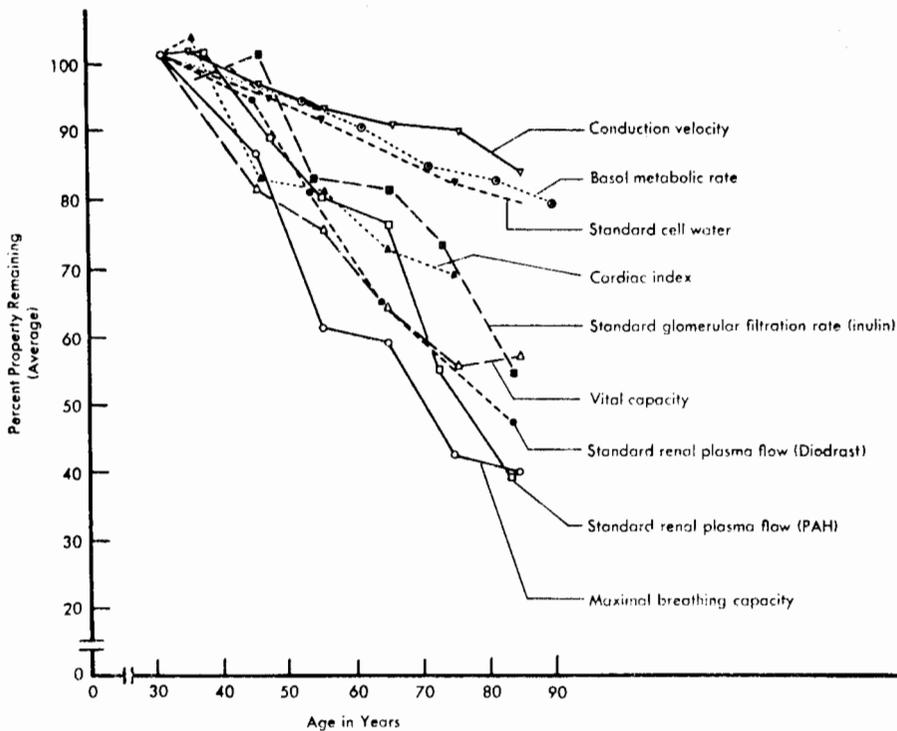
El deterioro o incompetencia funcional que se instaura en la senescencia tiene lugar a *todos los niveles, molecular, celular, tisular y al organismo como un todo*, progresando en el decurso del tiempo tal deterioro, hasta llegar a perder el ser vivo la capacidad funcional suficiente para mantener la vida. En el hombre, como en otras especies, con el envejecimiento van teniendo lugar una involución morfológica y funcional de marcha creciente, parte en forma claramente ostensible, y parte en forma silente, que afecta a los más de los órganos y aparatos, en los que promueve una gradual deficiencia de los mis-

<sup>1</sup> BURCH, R. J., *An Inquiry Concerning Growth and Ageing*. Oliver Boyd. Edinburg, 1968, p. 5.

<sup>2</sup> TIMIRAS, P. S., *Nature of Aging Procces*. En Timiras, P. S. (ed.): «Developmental Physiology and Aging». New York and London, 1972, p. 412.

mos y del rendimiento del organismo como un todo. Estos fenómenos regresivos *varían mucho de unas especies a otras*, mostrando también cierta *variabilidad en su ritmo y magnitud entre unos individuos y otros de la misma especie*. Es cierto además, que la muerte, dependiente exclusivamente de la vejez es rara, pues la regla general es que la muerte sobrevenga por agresiones de índole muy diversa, muchas de las cuales resultarían livianas y fácilmente superables para un organismo joven o adulto, pero que *resultan insalvables para un organismo envejecido cuya capacidad de resistencia a la agresión es fácilmente desbordada*.

El estudio estadístico de varios índices funcionales en el curso de la edad muestra una *reducción de los mismos en forma progresiva*

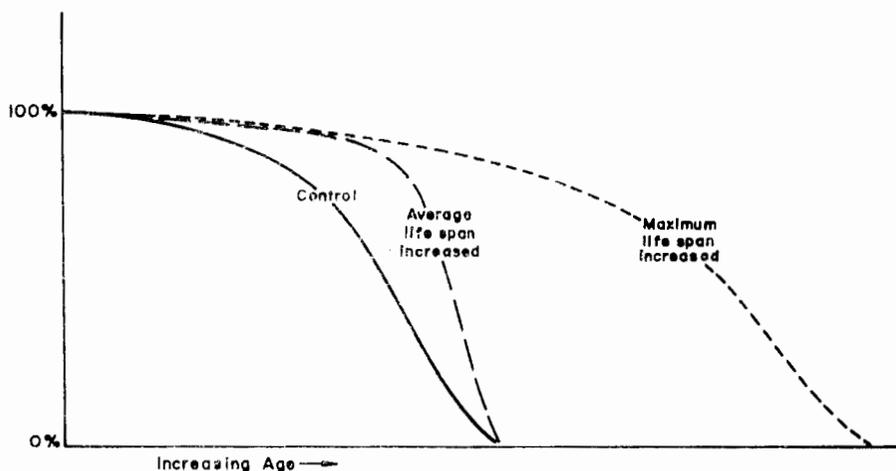


Gráfica 1.

a partir de los treinta años, como aparece expresado claramente en la gráfica 1 de SHOCK<sup>3</sup>, en la que resalta la *declinación de los índices*

<sup>3</sup> SHOCK, N. W., *II Mortality and measurement of aging*. En Stehler, B. L.; Ebert, J. D.; Glass, H. B. and Shock, N. W.: «The Biology of Aging». American Instit. of Biol. Sc. Washington D. C., 1960.

funcionales en forma lineal, pero el riesgo de muerte aumenta exponencialmente con la edad. Esta diferencia parece indicar que el riesgo de muerte en la senescencia es en cierto modo independiente de la reducción de los parámetros funcionales. La gráfica 2 procedente de



Gráfica 2.

los trabajos de SPIEGEL <sup>4</sup> expone la curva de supervivencia de un determinado núcleo de población de diferentes edades; en la abscisa se señala la edad cronológica y en la ordenada el porcentaje de población superviviente en las correspondientes edades. Como puede verse en la gráfica, la supresión de una determinada causa de envejecimiento produce una modificación de la curva que se hace más rectangular, porque aumenta la longevidad media, y en forma más significativa cambiaría la curva suprimiendo varias causas, lo que posiblemente originaría un aumento del número de años de vida en los más viejos, cosa deseable pero más difícil de obtener. La razón de la diferencia entre la disminución de los índices funcionales y el riesgo de muerte en la senescencia, es que cuando la capacidad funcional de un organismo comienza a declinar, van multiplicándose exponencialmente los stress que son insuperables para el organismo senecto en razón de su reducida capacidad de resistencia a los mismos.

Muchos investigadores consideran que la senescencia es consecuencia en gran parte de la terminación del crecimiento, y BUFFON <sup>5</sup>

<sup>4</sup> SPIEGEL, P. M., *Theories of Aging*. En Timiras, P. S. (ed.): «Developmental Physiology and Aging». Macmillan, New York and London, 1972, p. 564.

<sup>5</sup> BUFFON, citado por (2).

señaló ya a este respecto que la duración de la vida de los seres vivos dependería en gran parte de la duración de su crecimiento, de modo que los *seres que completan su crecimiento más rápidamente, en un tiempo más corto, tienen una vida más corta que los de crecimiento muy prolongado en el tiempo*. MC CAY <sup>6</sup> en experiencias realizadas en ratas, encontró que la reducción del aporte alimenticio al tiempo que retrasa la edad de maduración del animal, retrasa también su envejecimiento, aunque debemos hacer constar que estas experiencias se realizaron manteniendo a los animales en un ambiente que no es en el que habitualmente viven, además de que su interpretación puede ser otra, como veremos en el apartado referente a hormonas y senescencia. Los mantenedores del criterio de que la senescencia es consecuencia del cese del crecimiento y desarrollo, piensan que el grado de envejecimiento de las células depende *del cambio en la relación que existe en ellas entre materiales biológicamente importantes renovables y materiales no renovables*, y cuyo cambio tiene lugar con el decurso del tiempo. KOHN <sup>7</sup> considera que la relación entre cese del crecimiento y vejez, es consecuencia de que la actividad celular supone y precisa una continua renovación de muchos de los componentes celulares, lo que se reduce al cesar el crecimiento. El envejecimiento del animal como un todo sería el resultado de fenómenos que tienen lugar en el seno de muchas células y que irrogan una progresiva pérdida de su función y hasta la muerte de muchas de ellas. Considerando la relación inversa que existe entre grado de actividad mitótica o de crecimiento por un lado, y grado de diferenciación celular o índice de especialización funcional por el otro, *los mantenedores de esta hipótesis consideran a la senescencia como una consecuencia lógica de la diferenciación celular que supondría la consiguiente disminución de la capacidad de crecimiento y de renovación de muchos materiales*. En su sentir, el envejecimiento y la muerte sería un obligatorio tributo que los seres vivos tiene que pagar por su organización, es decir, por los fenómenos de diferenciación que tienen lugar en los mismos (MINOT <sup>8</sup>).

---

<sup>6</sup> MC CAY, C. M., *Chemical aspects of aging and the effects of diet on aging*. En Lansing, A. I. (ed.): «Cowdry's Problems of Aging». 3 ed. Williams Wilkins Co. Baltimore, 1952.

<sup>7</sup> KOHN, R. R., *Aging as a consequence of growth cessation*. En Locke, M. (ed.): «Reproduction: Molecular, Subcellular and Cellular». Academic Press. Inc. New York, 1965.

<sup>8</sup> MINOT, Citado por (4).

Sabemos perfectamente que cualquier estructura fija estática, cuyos componentes materiales están expuestos a fenómenos físicos y químicos, *se deteriora con el tiempo*. Pero una estructura viva, un organismo biológico, *posee una capacidad intrínseca de reparación, una capacidad de intercambiar y renovar sus componentes moleculares*. En algunos libros, al enfatizar el intercambio molecular y la división celular, se dice que el organismo renueva totalmente sus componentes aproximadamente cada siete años, lo que no es totalmente cierto, ya que es perfectamente sabido que, por ejemplo, las neuronas y las fibras musculares no tienen capacidad mitótica, y algunos componentes moleculares de las vainas de mielina e incluso del tejido conjuntivo tienen un turnover muy escaso o nulo. Así pues *el organismo tiene algunas estructuras fijas que poseen solamente una parcial capacidad de reparar las alteraciones moleculares* que pueden resultar de la actuación de agentes nocivos muy diversos. Durante el desarrollo de un organismo vivo hay un predominio de los mecanismos de síntesis molecular, y cuando se alcanza la madurez, algunos procesos de síntesis cesan y en el resto de la vida habrá un ligero predominio del catabolismo que se irá exagerando en el devenir del tiempo y que llegará a promover la senescencia. Desde este punto de vista, *la vida de un organismo pasaría por tres fases o períodos* (GUSSEK<sup>9</sup>), período de crecimiento-desarrollo y maduración a través del que el organismo alcanza las inmediaciones de un *statu quo*, el cual es el que define el segundo período al tiempo que se crea una predisposición a sufrir un deterioro, aunque mediante el turnover celular y molecular, el organismo trata de mantener el *statu quo* que define el segundo período, hasta llegar progresivamente al tercero, *el de la senescencia, en el que se va estableciendo una alteración molecular irreversible con pérdida del statu quo*.

Varios tipos de fenómenos pueden ser los responsables de la pérdida del *statu quo*. Es indudable que si examinamos a un organismo senecto observamos en él una serie de groseros cambios morfológicos y funcionales en sus estructuras los que quizás sean promovidos por razones tisulares intrínsecas, quizás por un cambio o variación del ambiente en que se encuentran inmersas. Si inspeccionamos su

---

<sup>9</sup> GUSSECK, D. J., *Endocrine Mechanisms and Aging*. En Strehler, B. L. (ed.): «Advances in Gerontological Research». Acad. Press. New York and London, 1972, vol. 4, p. 105.

medio y le encontramos defectuoso, podemos encontrar justificación a esta alteración, por ejemplo un déficit de aporte circulatorio, pero en último extremo *si la alteración de este tejido no depende de él mismo, dependerá de la alteración de otros*, y al fin habrá que aceptar que con certeza *existen razones intrínsecas* que promueven la alteración tisular, lo que quiere decir celular, posiblemente por alteración del número de las células, o por alteración cualitativa de las mismas, o bien por ambas razones. Como en el caso de los tejidos, los cambios celulares pueden ser intrínsecos o ser el resultado de un ambiente inadecuado, y esto mismo podemos aplicarlo a las moléculas, las que podrían sufrir alteraciones estructurales o bien su fallo podría depender de un defectuoso ambiente molecular. Ultimamente gran parte del deterioro del organismo senecto puede explicarse eventualmente, *como secuela de los cambios moleculares cuantitativos y cualitativos*.

Es evidente que *si el organismo maduro pudiera mantenerse en estado estable, es decir, si pudiera mantenerse el statu quo*, lo que quiere decir que fuese capaz de reparar las alteraciones moleculares desfavorables causadas por reacciones químicas con agentes presentes en sus sistemas o por la absorción de energía radiante externa, *este organismo no cambiaría con el tiempo*. Habiendo, como hay, una continua degradación y resíntesis moleculares de muchos componentes, si una molécula alterada fuese rápidamente catabolizada o eliminada de otra forma, y resintetizada en su lugar otra molécula normal, *no se produciría un daño acumulativo*, que es una de las hipótesis de la senescencia, la del error acumulativo, según la cual la vejez se desarrollaría *por el progresivo acúmulo de una serie de errores irreversibles*, que irrogarían las consiguientes alteraciones también irreversibles, porque afectarían a componentes carentes de turnover o bien porque conducirían a la formación de componentes no degradables, o porque perturbarían el mecanismo de la síntesis proteica, deprimiendo los fenómenos de resíntesis de las moléculas proteicas intercambiables.

Durante la senescencia *no todos los sistemas y subsistemas biológicos se deterioran simultáneamente*, y los que se deterioran *no lo hacen con la misma intensidad*, ya que unos tienen mayor capacidad de reparación que otros, pero al final, *en la senectud avanzada prácticamente se afectan todos los sistemas*, incluso los que son más ca-

paces de mantenerse a lo largo de la senescencia como ciertas glándulas endocrinas. Por ello hay que aceptar que el deterioro de algunos órganos es consecuencia de la alteración de su ambiente, de la homeostasis, secunde al fallo de otros sistemas y órganos. Precisamente, una de las dificultades para identificar el asiento de la causa o causas primarias del envejecimiento radica *en las íntimas correlaciones funcionales que existe entre los componentes del organismo*, de manera que la correcta actividad funcional de unos componentes depende de la adecuada función de otros componentes. No obstante, estando gobernada la síntesis proteica por el genoma, *hay que pensar que el lugar donde asienta el error acumulativo primario que irroga la vejez, es el sistema genético* que se deteriora bien sufriendo mutaciones espontáneas o provocadas por agentes exógenos diversos, o bien por el fallo de presuntos mecanismos reparativos encargados de su adecuado mantenimiento, problemas de los que nos ocupamos ampliamente más adelante. Estas alteraciones del genoma podrían producirse según unos en *las células fijas postmitóticas*, las que no podrían ser remplazadas por nuevas células procedentes de mitosis de las células no alteradas, según otros investigadores podrían asentar en el genoma de *las células con capacidad reduplicativa* el que se deterioraría sin posibilidad de reparación.

Por otra parte son varias las escuelas que piensan que el envejecimiento es un *fenómeno predeterminado genéticamente*. Esta tesis que realmente constituye una ampliación del concepto preformacionista del crecimiento y desarrollo, mantiene que la senescencia es el estado preordenado que sigue a la madurez y que es cronometrado por el reloj metabólico intrínseco, es decir por el material genético.

Otro tipo de teorías mantienen el criterio de que *la senescencia es la resultante de una progresiva pérdida de la tolerancia inmunológica, que desencadena un estado de autoagresión progresiva*. La teoría inmunológica contacta por un lado con la tesis del error, y por el otro con la del deterioro y la de la mutación genética; este contacto es más o menos exagerado unilateralmente según las distintas concepciones que sobre la autoinmunidad de la senescencia tienen los diversos mantenedores de la teoría inmunológica.

## II

### SENESCENCIA Y LONGEVIDAD DE LAS ESPECIES ANIMALES DE ESCASA COMPLEJIDAD

Muchos biólogos *consideran teleológicamente a la senescencia como parte de la adaptación de los seres vivos al medio en el que se encuentran*, pues la supervivencia de las especies precisaría del envejecimiento y muerte de sus miembros más allá del período de la capacidad reproductiva, ya que la supervivencia de los mismos más allá de este período, *constituiría un lujo que las más de las especies no podrían soportar*. WEISMANN<sup>10</sup> a fines del siglo pasado, y con arreglo a su hipótesis de la *continuidad del plasma germinativo*, resaltaba el contraste entre la continuidad o «*inmortalidad*» del plasma germinal y la *mortalidad del soma*, e insistía que la limitación cronológica de la vida, debe ser considerada como el resultado de una positiva y beneficiosa adaptación. En aquellas circunstancias en las que aparece un gran número de generaciones por unidad de tiempo, como en las abejas y en algunas mariposas, este fenómeno evidentemente parece tener carácter adaptativo, y en el hombre, como en las más de las especies la longevidad puede considerarse como *un proceso positivo de selección*, basado en el estado de salud y en la capacidad reproductiva.

En algunos tipos de seres vivos, particularmente en ciertas plantas y en algunos seres del reino animal, *puede faltar el fenómeno de la senescencia*. Los protozoos han merecido una atención especial a este respecto, pero la verdad es que aún no disponemos de una demostración incontestable a favor o en contra de su inmortalidad. Muchos de los resultados divergentes derivados del estudio de este problema, son motivados por las *diferentes stirpes con las que se ha*

<sup>10</sup> WEISMANN, Citado por (7).

trabajado, y sobre todo por las *diversas condiciones como se ha llevado el estudio*, así como también por la *diversidad del medio en el que se han mantenido a los protozoos en estudio*. Por ejemplo, algunos *Paramecium* mantenidos en cultivo parecen mostrarse capaces de supervivir indefinidamente sin precisar conjugación y fertilización cruzada. WOODRUFF <sup>11</sup> mantuvo un clono de *Paramecium Aurelia* durante 15.000 generaciones sin que disminuyese su capacidad reproductiva ni su vitalidad. Ya WEISMANN <sup>10</sup> mantuvo la tesis de la *inmortalidad de los protozoos*, pues su multiplicación por fisión formaría parte de la *continuidad infinita de sus componentes germinativos*. Como es lógico, en un ambiente natural, gran número de estos protozoos sucumben por la acción predatoria de otros seres vivos y por los cambios adversos para su vitalidad que suceden en el medio en el que se encuentran, pero estarían preservados de la senescencia por el simple acto de su multiplicación. SONNEBORN <sup>12</sup> señala que sus trabajos con el *Paramecium Aurelia* demuestran que la supervivencia del mismo precisa la fertilización, bien por conjugación o por autogamia, pues en caso contrario el cultivo muestra una progresiva disminución de su vitalidad, muriendo estos protozoos aproximadamente a los 125 días. Otros organismos unicelulares, como el *Tokophrya infusionum* experimentan *cambios morfológicos en dependencia con su edad*, y que consisten en aumento de su tamaño y modificación de su forma, que de piriforme va tornándose irregular, apareciendo también alteración de los macrotúbulos, la que dependen de cambios estructurales de sus membranas (RUDZINSKA y PORTER <sup>13</sup>), pero estos protozoos pueden supervivir sin experimentar cambios senescentes *si tiene lugar en ellos un proceso de conjugación de parejas de elementos con intercambio de material genético*.

Menos dudosa es la *ausencia de senescencia en bacterias o mohos*, aunque también han sido comunicadas algunas excepciones. En un Symposium sobre la Biología de la vejez, organizado por el Instituto Salk, KROHN <sup>14</sup> al referirse a las bacterias dijo : «Todos ustedes pueden fácilmente comprender que no es posible establecer com-

<sup>11</sup> WOODRUFF, Citado por (51).

<sup>12</sup> SONNEBORN, T. M., *Inheritance of effects of parenteral age in Paramecium*. J. Gerontolog., 1955, 10, 470.

<sup>13</sup> RUDZINSKA, M. A. and PORTER, K. R., *Observations on the fine structure of the macronucleus of Tokophrya infusionum*. J. Bioph. Biochem. Cytol., 1955, 2, 421.

<sup>14</sup> KROHN, P. L., *Topics in the Biology of Aging*. (The Salk Institute for Biological Studies). Interscience Publishers, 1966, p. 177.

paración alguna entre el envejecimiento y muerte de un individuo hombre y la de un cultivo bacteriano cuyos elementos se dividen por fisión primaria. Las bacterias no envejecen en cuanto son capaces de proseguir continuamente su multiplicación si se las mantiene en un medio adecuado».

También ha sido estudiada la senescencia, con resultados muy diversos, en *algunos metazoos como en los celentéreos*. En 1904 ASHWORTH y ANNANDALE<sup>15</sup> comenzaron la observación de 16 individuos pertenecientes al *Cereus pedunculatus* (anteriormente clasificado como *Sagartia troglodytes*), a los que en aquella época se les calculó una edad superior a los 50 años, y luego fueron transferidos para su cuidado al Zoo de Edinburgh, en el que murieron todos ellos, posiblemente en forma accidental, una noche del año 1942, es decir, casi a los 40 años de comenzada su observación y *habiendo alcanzado una edad próxima a los noventa años*. STREHLER<sup>16</sup> ha estudiado los posibles cambios imprimidos por la senescencia en la *Campanularia flexuosa*, observando que en primer lugar, como expresión del envejecimiento, aparece una ligera disminución de la longitud de sus tentáculos, seguida de la formación de pequeñas protuberancias en los mismos, para finalmente los tentáculos desprenderse y caer, posiblemente por alteración del cemento intercelular al comienzo, y finalmente por autólisis de la células, luego el resto de los tejidos del animal se retraen progresivamente dentro del tronco principal hasta llegar éste a quedar vacío. Estos cambios promovidos por la senescencia del animal, *son preferentemente de stirpe degenerativa* y permiten entrever groseramente el *mecanismo de la senescencia más fácilmente que en los animales superiores, en los que este mecanismo es mucho más complicado*. STREHLER<sup>16</sup> ha encontrado en las células de estos organismos durante el curso de su envejecimiento, un aumento de los enzimas lisosómicos y de la fosfatasa ácida en el protoplasma, fermento este que en los animales jóvenes asienta exclusivamente en el núcleo. Otros enzimas por el contrario aparecen disminuídos, como la adenosintrifosfatasa, así como su substrato el ATP, cuya concentración es de 1/3 a 1/4 inferior a la de los animales jóvenes. El estudio de los celentéreos tiene particular interés en las investigacio-

<sup>15</sup> ASHWORTH y ANNANDALE, Citados por (16).

<sup>16</sup> STREHLER, B. L., *Aging in Coelenterates*. En Lenhoff, H. M. and Loomis, W. F. (eds.): «Riology of Hydra, Coral Gables». University of Miami Press, 1961, p. 373.

nes sobre la senescencia, *ya que algunos parecen tener una inmortalidad potencial, y además en otros es posible estudiar los procesos fundamentales de la senescencia en forma más sencilla por la gran simplicidad de su organismo.*

De todo lo antedicho, resulta que existen metazoos simple en los que parece haber una falta de una genuina senescencia, lo que no es sinónimo de inmortalidad. La ventaja de la falta de la senescencia estriba en que el organismo no es afectado en forma deficitaria funcional por el paso del tiempo. No obstante *estas posibles excepciones, en los animales el paso del tiempo promueve una característica pérdida de vigor, aumentando progresivamente con la edad la mortalidad de los individuos*, de manera que en cada especie hay un límite cronológico determinado de la vida o longevidad potencial.

### III

## SENESCENCIA Y LONGEVIDAD EN EL HOMBRE

En los vertebrados de sangre caliente, y muy particularmente en los mamíferos, *se ha tratado de hallar una relación entre su longevidad potencial y una serie de parámetros*, tales como el tamaño del cuerpo, duración del período de crecimiento, grado de fecundidad, intensidad del metabolismo energético, etc., pareciendo haber en general *cierta relación entre el tamaño del cuerpo y la duración potencial de la vida*, aunque esta regla tiene muchas excepciones como es el caso del hombre, cuya vida potencial es mayor que la del hipopótamo y rinoceronte en los que es de unos 50 años, y del camello, que es de unos 25 años, ganado caballar, vacuno, etc. Entre los animales domésticos de menor tamaño que el hombre, el gato tiene una longevidad superior a la del perro a pesar de ser el primero menos voluminoso por regla general. MAX RUBNER<sup>17</sup> en 1908 estudió el metabolismo basal en cinco especies animales, refiriéndolo a gramo de tejido corporal, resultando de sus estudios que *la intensidad del metabolismo basal era inversamente proporcional a la vida media de cada especie animal estudiada*. Es decir, que al parecer la vida media de cada especie en los mamíferos, estaría en relación inversa con la intensidad de los fenómenos metabólicos, los que a su vez *dependerían de la extensión del área superficial corporal del animal*, lo que le permitió plantear *el principio de metabolismo basal/área superficial*. TROUT y KAPLAN<sup>18</sup> en la *Drosophila melanogaster* (aunque es un insecto) obtuvieron también los mismos resultados. No obstante estos estudios no son aplicables en absoluto ni al hombre ni a ciertas especies de mamíferos, y SACHER<sup>19</sup>, fundándose en el estudio reali-

<sup>17</sup> MAX RUBNER, Citado por (19).

<sup>18</sup> TROUT, Citado por (2).

<sup>19</sup> SACHER, G. A., *Relation of lifespan to brain and body weight in mammals*. En

zado en 50 especies de mamíferos llega a la conclusión de que entre las especies que tienen aproximadamente el mismo tamaño, *tienen una vida más prolongada las que poseen un cerebro más voluminoso*. En su opinión el sistema nervioso como centro integrador, sería capaz de algún modo de compensar el deterioro del organismo impuesto por la edad, y esta capacidad compensatoria sería lógicamente tanto mayor cuanto más desarrollado estuviese el sistema nervioso, especialmente el cerebro. En este criterio se basa en parte *la hipótesis cibernética del envejecimiento a la que haremos referencia en otro capítulo*.

Entre los mamíferos, la humana es una de las especies *que tiene una vida potencial más prolongada, habiéndose calculado por los más de los que se han ocupado de estos problemas en 120 años la posible longevidad del hombre*, considerándose como excepcional la posibilidad de alcanzar edades superiores. Algunos investigadores rusos han aportado ejemplos de sujetos con 130 y más años de edad, habitantes de Abkasia en el sur de Rusia, en el Cáucaso, y además en Siberia (PISTKELAURI<sup>20</sup>), lo que ponen en tela de duda entre otros TIMIRAS<sup>2</sup>, *ya que no ha podido precisarse con certeza su edad*, siendo por otra parte frecuente una tendencia natural a exagerar su edad, por los individuos de edad muy avanzada, a los que BASILEVICH<sup>21</sup> llama longevitarianos.

A continuación pasamos a exponer una *serie de métodos que se han utilizado y se utilizan para conocer la longevidad media del hombre en nuestros días y la del hombre en épocas pretéritas*, aunque lo cierto es que de estas últimas no se dispone de muchos datos. Es un hecho muy claro e interesante el incremento que se ha producido en la vida media de los humanos a lo largo de toda la historia.

En la especie humana como en el resto de las especies hay una continua aparición de nuevos individuos por la natalidad, y una continua desaparición de otros por ese fenómeno imparable que es la muerte. *Existe pues un ininterrumpido turnover*. La variación de ambos factores, el primero grado de reproducción y el segundo grado de mortalidad, condicionarán las consiguientes variaciones numéricas

---

Wolstenholme, W. and O'CONNOR, M. (eds.): «The lifespan of Animals. Ciba Foundation Colloquia on Ageing». Little Brow. Boston, 1959, vol. 5, p. 74.

<sup>20</sup> PISTKELAURI, G. Z., *Some factors of ongevity in Soviet Georgia*. Abastrac 689, in Proceedings, ceventh International Congress of Gerontology. Vienna, 1966, p. 42.

<sup>21</sup> BASILEVICH, Citado por (20).

de una población humana así como de su edad media. En la primera fase de la historia natural de una población cualquiera, se aprecia *una progresiva disminución de la mortalidad*, la que durante su reducción va promoviendo una expansión demográfica grande, caso que sucede en nuestros tiempos en muchos países subdesarrollados. Posteriormente se establece, como movimiento compensatorio, *un descenso de la natalidad* que es lo que va generando *el envejecimiento de la población*. En la actualidad tiene una gran importancia llegar a conocer todos los problemas inherentes al envejecimiento, no solamente por su interés científico, que es considerable, sino también para poder llegar a controlarle, *retardando la senescencia y prolongando la vida media, e incluso si es posible la longevidad absoluta del hombre*. Sin embargo esto lleva consigo la aparición creciente de problemas socioeconómicos, y GOULD<sup>22</sup> señala que el porcentaje de personas «incapacitadas» laboralmente por razones de edad, pasará del 17 por 100 actual, al 27 por 100 en el año 2000. *La media de la edad de una población* puede calcularse fácilmente disponiendo de un censo de la misma, sumando las edades de sus individuos para luego dividir la cifra obtenida por el número de tales individuos. Pero la media así obtenida adolece del defecto importante, de no reflejar fielmente la tendencia «central», a menos que el cálculo se haga sobre una población muy «normal», es decir, con cierta homogeneidad, cosa que pocas veces sucede, pues muy frecuentemente la parte central de la curva está intensamente desviada hacia las edades más tempranas, resultando por ello unas curvas por edades intensamente asimétricas.

Existen *una serie de índices de envejecimiento de una población*, como el de SUNDBORG<sup>23</sup> que divide la población en tres grupos de edades de 0 a 14 años, de 15 a 50 y de más de 50, calculando luego los índices con base 100 con relación al grupo 15-50, pudiendo resultar: a) *población progresiva*, cuando el índice del grupo 0-14 es superior al del grupo de más de 50; b) *población regresiva*, cuando sucede lo inverso; y c) *población estacionaria* cuando los índices de ambos grupos son similares. El índice de FRIZ<sup>24</sup> toma como base 100 el efectivo del grupo de 30 a 50 años, determinando el índice correspondiente al grupo de menores de 21 años. La población será joven

<sup>22</sup> GOULD, Citado por Vadés, E. F. en «Fisiopatología del envejecimiento». Rev. Clín. Esp., 1872, 127, 937.

<sup>23</sup> SUNDBORG, citado por (30).

<sup>24</sup> FRIZ, citado por (30).

cuando dicho índice sea mayor de 160, medio cuando esté comprendido entre 60 y 160 y viejo si es menor de 60. *La pirámide de Burg-doofer* se realiza llevando los diferentes grupos de edades (habitualmente por decenios) sobre el eje de ordenadas, a un lado los varones y al otro lado las hembras, y los efectivos de cada grupo de población por edades sobre el eje de abscisas. Así se construye una pirámide que resultará de base ancha y cúspide estrecha en poblaciones de alta natalidad (pues los grupos de edades se ordenan de menos a más en sentido de abajo arriba), y de base menos ancha y una cúspide menos estrecha que en el caso anterior, en las poblaciones envejecidas por bajas natalidad y mortalidad, o por fuerte emigración.

Disponiendo de un censo moderno, el método más efectivo y exacto señala COOK<sup>25</sup>, es sumar el número de personas que tienen una misma edad y determinar la edad en años de este grupo, siendo más correcto expresar los años utilizando una cifra con decimal, por ejemplo utilizar 1,5 para aquellos cuya edad está comprendida entre 1 y 2 años. *El promedio de edad corresponde exactamente a la edad en años que separa dos fracciones iguales de la población, una más joven*

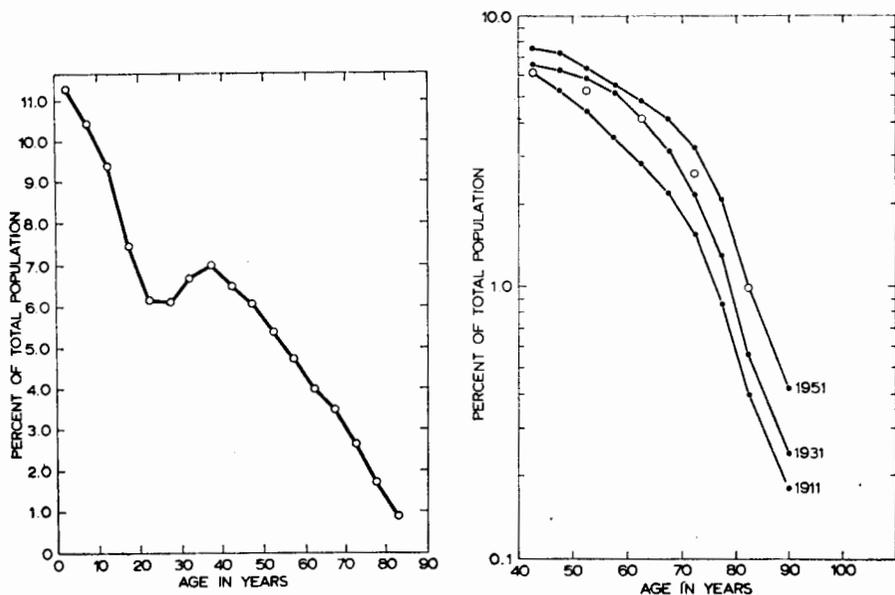
Tabla I

Year of Census	Median Age of Whites	Median Age of Nonwhites
1800	16.0	
1820	16.5	17.2
1850	19.1	17.3
1870	20.4	18.5
1890	21.9	17.8
1900	23.4	19.7
1920	25.6	22.5
1950	30.8	26.1
1960	30.3	23.5

y otra más vieja, naturalmente. Una simplificación legítima es hacer grupos de edad más amplios, que abarque cada uno 5-10 años, aunque si se pretende hacer un cálculo exacto es necesario utilizar grupos de un año. Con este proceder se corrige en gran parte la distorsión que

<sup>25</sup> COOK, S. F., *Aging of and in Populations*. En Timiras, P. S. (ed.): «Developmental Physiology and Aging». Macmillan, New York and London, 1972, p. 581.

ocurre cuando se utiliza el cálculo de la media que antes señalamos. El cálculo del promedio de edad es muy útil para tener una idea de la distribución por edades de una población a lo largo del curso del tiempo. Por ejemplo en la tabla I tomada de COOK <sup>25</sup> pueden verse las variaciones del promedio de edad en las poblaciones blancas y no blancas de USA entre 1800 y 1960. En ella se aprecia una continua elevación del promedio hasta 1950.



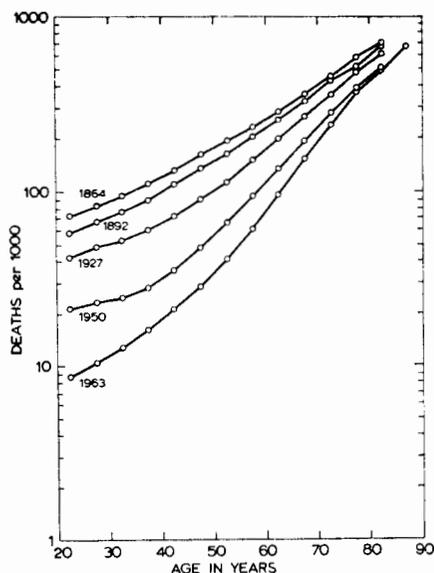
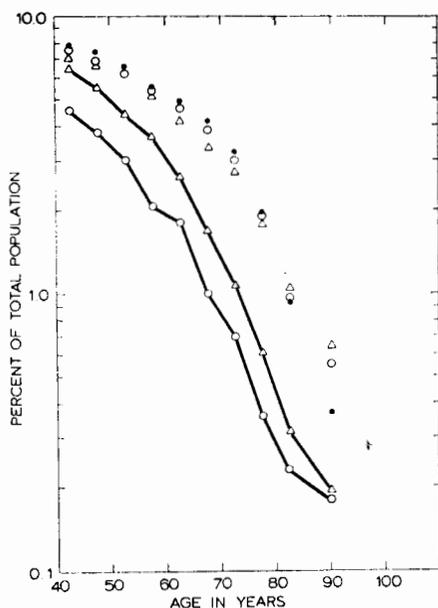
Gráficas 3 y 4.

Una forma clara de expresar la estructura por edades de una población es exponiéndolo en una gráfica en la que en las ordenadas se marque el tanto por ciento de personas, y en las abscisas la edad en años. La gráfica 3, también tomada de COOK <sup>25</sup>, corresponde a USA según el censo de 1960.

Muy frecuentemente ocurre que *el curso de estas gráficas no es regular, sino que exhibe desviaciones promovidas por razones pretéritas* que se reflejan y cambian la curva de cada año al que corresponde el censo. Para nuestra exposición nos interesa más especialmente la distribución de la población *por edades superiores a los cuarenta años*, que por otra parte es la que más se ha empleado en los estudios gerontológicos y que permiten ver claramente las variaciones ocurridas en un país determinado a lo largo del tiempo y además establecer

comparaciones con otros países en un año o grupos de años. La gráfica 4 (tomada de Population Study de las Naciones Unidas, n.º 26, 1956) expresa la distribución por edades superiores a los 40 años en la población de Gran Bretaña durante los años 1911, 1931 y 1951; en ella destaca *el gran aumento del número de individuos de edad avanzada a lo largo de cuarenta años*. En la gráfica también aparece representado en forma de círculos, un grupo de individuos que en 1911 tenían una edad comprendida entre los 40-44 años, y que ese año representaban el 6,14 por 100 de la población; en 1931 los supervivientes de ese grupo tenían 60-64 años, y constituían algo más del 3 por 100, y en 1951 los supervivientes habían alcanzado los 80-84 años de edad, constituyendo el 0,99 por 100 de la población, valor claramente superior al del año 1911, en el que los individuos de 80-84 años representaban solamente el 0,40 por 100 del total.

En la gráfica 5 (tomada de la misma publicación que la 4) muestra las diferencias en 1950 entre tres países europeos, Bélgica, Noruega y Suecia, y dos sudamericanos, Argentina y Brasil. En ella los círculos negros y blancos y los triángulos sin líneas, corresponden respectivamente a Bélgica, Noruega y Suecia; de los conectados con líneas los círculos y triángulos, a Argentina los primeros y a Brasil



Gráficas 5 y 6.

los segundos. En esta gráfica destaca que en los *tres países europeos* hay una población de edad superior a los cuarenta años mucho más numerosa que en los dos países sudamericanos, y entre estos dos últimos hay una clara diferencia a favor de Argentina.

Tabla II

LIFE TABLE FOR THE TOTAL POPULATION OF THE UNITED STATES, 1959-1961\*

Age Interval	Proportion Dying	Of 100,000 Born Alive		Stationary Population		Average Remaining Lifetime
Period of Life Between Two Ages (1)	Proportion of Persons Alive at Beginning of Age Interval Dying During Interval (2)	Number Living at Beginning of Age Interval (3)	Number Dying During Age Interval (4)	In the Age Interval (5)	In This and All Subsequent Age Intervals (6)	Average Number of Years of Life Remaining at Beginning of Age Interval (7)
$x$ to $x + 1$ ↑	${}_1q_x$	$l_x$	${}_1d_x$	${}_1L_x$	$T_x$	$e_x$
YEARS						
0-1	0.02593	100,000	2593	97,815	6,989,030	69.89
1-2	0.00170	97,407	165	97,324	6,891,215	70.75
2-3	0.00104	97,242	101	97,192	6,793,891	69.87
3-4	0.00080	97,141	78	97,102	6,696,699	68.94
4-5	0.00067	97,063	65	97,031	6,599,597	67.99
20-21	0.00114	96,111	110	95,056	5,053,117	52.58
21-22	0.00122	96,001	118	95,942	4,957,061	51.64
22-23	0.00127	95,883	122	95,822	4,861,119	50.70
23-24	0.00128	95,761	123	95,700	4,765,297	49.76
24-25	0.00127	95,638	121	95,578	4,669,597	48.83
60-61	0.01761	79,067	1392	78,371	1,400,326	17.71
61-62	0.01917	77,675	1489	76,930	1,321,955	17.02
62-63	0.02082	76,186	1586	75,393	1,245,025	16.34
63-64	0.02252	74,600	1680	73,760	1,169,632	15.68
64-65	0.02431	72,920	1773	72,033	1,095,872	15.03
100-101	0.39242	183	72	147	351	1.91
101-102	0.40891	111	45	89	204	1.83
102-103	0.42562	66	28	52	115	1.75
103-104	0.44250	38	17	29	63	1.67
104-105	0.45951	21	10	17	34	1.60

\* From the United States National Center for Health Statistics: *United States Life Tables: 1959-1961*, Vol. 1, No. 1. USDHEW, Public Health Service, Washington, D.C., 1964, pp. 8-9.

† For explanation of symbols, see text.

Muy importante para poder estudiar la *variación temporal de la senescencia en el decurso de la historia* es la elaboración de tablas en las que figure el tanto por ciento de individuos que mueren en los distintos grupos de edad, es decir, la elaboración de las llamadas tablas de vida. Este tipo de estudio arroja mucha luz sobre la cronología de la senescencia, y además si se comparan los tiempos pretéritos de los que se dispone de datos con los actuales, es posible obtener una

información que permita predecir las futuras variaciones. Con este proceder, lógicamente es posible conocer el grado de supervivencia en cada grupo de edad, o lo que es lo mismo, la mortalidad en cada grupo. Las tablas de vida aunque son muy precisas son también muy complicadas y su elaboración precisa el concurso de personas muy expertas en problemas demográficos. A continuación en la tabla II (tomada de COOK <sup>25</sup>) exponemos un ejemplo en forma abreviada y simplificada.

Esta tabla de vida corresponde a la población de USA en el período 1950-1961, y en ella figuran varias columnas. En la primera columna se señalan los grupos de edad. En la segunda el número de personas por mil que fallecieron durante el tiempo que tenían esa edad. En las columnas tercera y cuarta se recoge lo sucedido a lo largo de la vida a 100.000 nacidos vivos, en la tercera se especifica el número de supervivientes de esos 100.000 al comienzo de cada grupo de edades, y en la cuarta al de fallecidos de esos 100.000 durante el intervalo correspondiente a cada grupo de edades. En la columna quinta se expresa la suma de años vividos durante ese año por todos los componentes de la columna tercera, para cuyo cálculo, a cada grupo de edades de la columna primera hay que sustraer el grado de mortalidad señalado en cada grupo en la columna segunda. Como todos los fallecidos habidos murieron a lo largo del año, y por lo tanto vivieron parte de él, para hacer el cálculo de años vividos por cada grupo de edad, hay que sumar al número de supervivientes que hay a la terminación de cada grupo de edad, un número igual a la mitad de los muertos, pues como decimos, éstos vivieron una parte mayor o menor del año mismo en que fallecieron. La columna sexta expresa la suma total de años vividos por los supervivientes de cada grupo de la columna quinta ese mismo año más los años que les restan por vivir ya dentro de los grupos siguientes de edad.

Todos estos cálculos son complicados y trabajosos, pero muy importantes para poder deducir *los valores de la columna séptima en la que aparece la esperanza de vida futura de cada grupo de edades, expresada en años.*

En los estudios gerontológicos también se utilizan la *mortalidad por grupos de edades en diferentes épocas*, lo que permite conocer *la variación de la longevidad en el decurso del tipo en los diferentes países.* En la gráfica 6 también tomada de COOK <sup>25</sup> se expresan los re-

sultados obtenido por ARRIAGA<sup>26</sup> en Costa Rica a base de los datos de seis censos (en la gráfica no aparece el correspondiente al año 1873). En esta gráfica se ve claramente cómo ha ido variando la mortalidad en las diferentes edades a lo largo de los años.

De todos estos datos que hemos expuesto es factible *deducir el progresivo aumento de la vida del hombre*. Los datos de que se dis-

Tabla III

**PERCENTAGE OF TOTAL POPULATION WHOSE AGE AT DEATH WAS GREATER THAN 60 YEARS\***

Locality and Time	Rosset, Page	Percent
Mean of 5 European areas, late 18th century	122	24.5
Mean of 5 European areas, mid-19th century	123	39.6
Mean of 12 European areas, ca. 1900	124	44.1
Mean of 12 European areas, 1900-1910	126	51.7
Mean of 20 European areas, 1946-1958	131	76.7

ponen para tener una idea aproximada de la *longevidad del hombre a lo largo de toda la Historia son muy escasos* y sólo se disponen de algunos datos relativamente fidedignos desde el siglo XVII. En la tabla III exponemos los datos de ROSSET<sup>27</sup>, en ella se especifica el *porcentaje de la población total de varias áreas europeas que murió a una edad superior a los 60 años desde finales del siglo XVIII hasta nuestros días*.

Todos estos datos son claramente demostrativos del *aumento experimentado por la vida media del hombre en el curso de un tiempo relativamente corto*. Los escasos datos de que se disponen referentes a épocas anteriores a las citadas permiten pensar que en los tiempos primitivos, y en las Edades Antigua, Media y Moderna, la media de la vida del hombre era escasa, y con raras excepciones *los más*

<sup>26</sup> ARRIAGA, citado por (25).

<sup>27</sup> ROSSET, E., *Aging Process of Population*. Pergamon Press, Oxford, 1964, p. 24.

morían a edades más tempranas de los 60 años, y posiblemente de los 50, habiendo muchas razones para pensar que la mortalidad durante el primer años de la vida era en extremo alta. Como dice ARTOLA <sup>28</sup> «el siglo XVIII conoció el fin de las grandes epidemias de hambre que habían diezmando periódicamente a la población europea en las precedentes centurias, y el siglo XIX significó un cambio revolucionario en la Medicina (asepsia, vacunas, anestesia, etc.), determinando una rápida caída de la mortalidad». Esta mejora aumentó el porcentaje de población que llegó a edad de poder reproducirse y además hubo una evidente prolongación de la vida con el consiguiente envejecimiento de las poblaciones. Este fenómeno *condicionó el aumento de la población europea que llegó a duplicarse en el siglo XIX*. Sin embargo el crecimiento no fue homogéneo en toda Europa, y así Gran Bretaña terminó ese siglo con una población 3,5 veces superior a la de 1800, mientras Francia no llegó a incrementarla más que en un 50 por 100, siendo el crecimiento de la población de España uno de los más bajos, no llegando a duplicar su población hasta bien entrado el siglo siguiente (ARTOLA <sup>28</sup>).

Es muy probable pues, que durante la inmensa mayor parte de la Historia, *la población humana se ha compuesto de un elevado porcentaje de jóvenes y de adultos jóvenes*, y con un bajo porcentaje de personas en la edad adulta media. En la actualidad la longevidad humana sigue mejorando ostensiblemente, aunque no en la forma tan rápida que ocurrió en años anteriores.

*En nuestro país las tablas de supervivencia demuestran un considerable progreso a lo largo de los diferentes años de los que disponemos de datos*. La Tabla IV ha sido elaborada a base de los censos desde el año 1900, habiéndose ampliado el cómputo al año 1860 por NADAL <sup>29</sup> (del que tomamos la tabla) utilizando los datos de Miguel Merino publicados en 1866 el que fue en esta materia el pionero español.

En esta Tabla puede apreciarse que las proporciones de sobrevivientes en las diferentes edades se mantuvieron apenas modificadas entre 1860 y 1900 para luego ir aumentando beneficiándose todas las edades de la vida, apreciándose dos detenciones transitorias

---

<sup>28</sup> ARTOLA, M., *La burguesía revolucionaria (1808-1869)*. Ed. Alfaguara, 1973, p. 60.

<sup>29</sup> NADAL, J., *La población española (siglos XVI a XX)*. Ed. Ariel, Barcelona, 1971, página 177.

**Tabla IV**  
**Sobrevivientes españoles (ambos sexos) en diversas edades,**  
**1860-1960**

Edad	1860	Edad	1900	1910	1920	1930	1940	1950	1960 (1)
0	100.000	0	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000
1	86.490	1	79.887	84.896	83.887	88.347	88.520	93.601	96.339
6	64.030	5	63.115	71.389	70.677	80.335	81.788	90.974	95.566
11	60.270	10	60.389	69.094	68.254	78.837	80.370	90.148	95.258
16	58.460	15	59.020	67.888	66.965	77.856	79.479	89.600	95.012
21	56.490	20	57.004	66.043	65.024	76.273	77.931	88.727	94.655
26	53.910	25	54.181	63.621	62.465	74.193	75.696	87.457	94.198
31	51.680	30	51.367	61.294	59.983	72.109	73.385	86.009	93.575
		35	48.703	58.945	57.551	69.936	71.114	84.589	92.852
41	46.460	40	46.111	56.267	54.977	67.540	68.452	83.132	91.897
		45	43.491	53.380	52.214	64.808	65.283	80.994	90.573
51	39.870	50	40.551	50.204	49.121	61.604	61.455	78.286	88.610
		55	36.907	46.322	45.371	57.576	56.642	74.779	85.652
61	30.570	60	32.200	41.137	40.516	52.189	50.420	69.773	81.145
		65	26.181	34.198	34.125	44.886	42.504	62.170	74.675
71	16.890	70	18.843	25.977	25.977	35.328	32.984	51.618	64.615
		75	10.848	16.091	16.529	23.843	22.419	38.708	50.874
81	3.500	80	4.322	7.428	7.761	12.318	11.990	24.205	33.971
		85	1.043	2.183	2.325	4.180	4.300	10.621	16.175
91	80	90	127	338	368	768	851	2.668	5.577
		95	6	21	23	59	71	291	1.006

(1) Cifras provisionales.

FUENTE: Tablas abreviadas de mortalidad de la población española, año 1960, Madrid, 1963, y, para 1860, elaboración de los datos de M. Merino con el método de Reed y de Merrill.

en 1920 y en 1940 las que fueron consecuencia de la epidemia de gripe la primera y de la Guerra Española la segunda. *El progreso es particularmente intenso a partir de 1939*, lo que puede atribuirse a la mejora de la política sanitaria, educación y al desarrollo económico y social.

Tabla V

Censos	HABITANTES		INDICES	
	0 a 20 años	30 a 50 años	0 a 20 años	30 a 50 años
1920 ...	8.945.213	5.066.748	176	100
1930 ...	9.671.868	8.301.819	117	100
1940 ...	10.294.133	6.526.663	158	100
1950 ...	10.021.635	7.275.207	138	100
1960 ...	10.300.000 aprox.	8.159.500 aprox.	126 aprox.	100

En la Tabla V publicada por PIEDROLA y AMARO<sup>30</sup> se expresa el resultado del índice de Friz en nuestro país, de los años 1920-1960.

<sup>30</sup> PIEDROLA, G. y AMARO, J., *La estadística aplicada a la técnica sanitaria. Metodología estadística*. En Medicina Preventiva y Social. Higiene. Ed. Amaro, Madrid, 1971, página 799.

En la Tabla VI, tomada de ZAPATERO<sup>31</sup>, se recoge la *evolución de la población española de más de 65 años*, la que va experimentando un progresivo aumento.

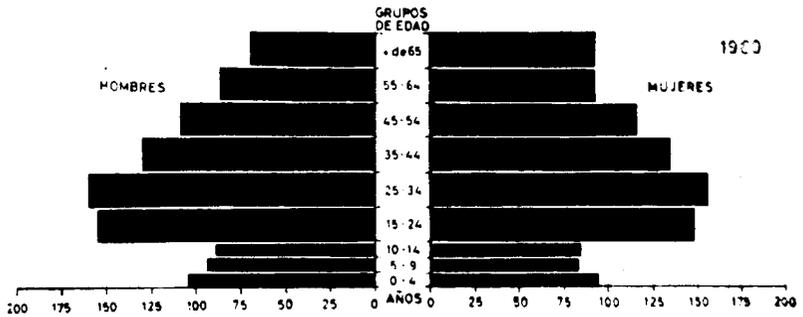
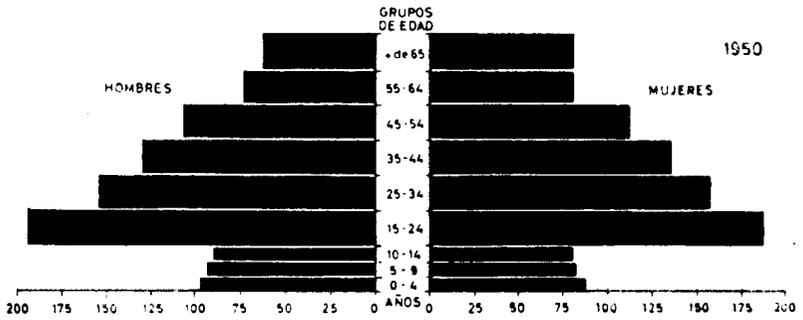
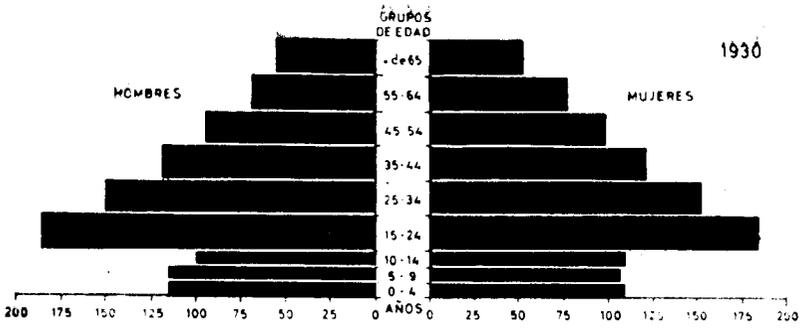
Tabla VI  
EVOLUCION DE LA POBLACION ESPAÑOLA  
DE MAS DE 65 AÑOS

AÑOS	HABITANTES DE MAS DE 65 AÑOS (EN MILES)	PORCENTAJE AL TOTAL DE POBLACION
1.900	968'00	5'20
1.940	1.690'3	6'53
1.950	2.022'4	7'23
1.960	2.505'3	8'25
1.965	2.875'9	9'10
1.966	2.908'9	9'10
1.967	2.988'6	9'16
1.968	3.057'4	9'28
1.969	3.088'1	9'37
1.970	3.254'5	9'60

En la gráfica 7 tomada de NADAL se representa la pirámide de Burgdöfer en nuestro país, los años 1930, 1950 y 1960.

No necesitamos insistir, pues los datos anteriores hablan por sí solos, *que la vida media del hombre se ha prolongado también considerablemente en nuestro país*, alcanzándose además edades avanzadas en muchas mejores condiciones psicofísicas que hace no muchos años, lo que es consecuencia indudablemente de factores educacionales, y socioeconómicos, y no en escaso grado al desarrollo y progreso del saber médico.

<sup>31</sup> ZAPATERO, E., *El problema del envejecimiento de la población*. Ponencia en la Reunión de la Asociación de Gerontología Española. Valladolid, 1972.



Gráfica 7.

Los gerontólogos admiten que los 65 años constituye la edad que limita en el hombre la madurez de la senescencia, si bien hoy sabemos perfectamente que sobre el desarrollo de la senescencia intervienen un enorme número de factores de acción muy diversa y complicada, de índole genética y ambiental que operan sobre el hombre individualmente, y que también lo hicieron sobre sus antecesores y sobre el grupo social al que pertenece y pertenecieron sus padres. Todo esto motiva, que frecuentemente exista una disparidad

*marcada entre la edad cronológica y la biológica o fisiológica.* En la actualidad existe un amplísimo campo para investigar y poder llegar a conocer la esencia del fenómeno de la senescencia y los mecanismos implicados a nivel molecular, celular y del organismo como un todo. Los avances de la Biología abren un amplio horizonte a esta investigación.

## IV

### TEORIAS SOBRE LAS BASES Y MECANISMOS DE LA SENESCENCIA

Son muchas las investigaciones realizadas para tratar de conocer los factores que inducen el envejecimiento así como su mecanismo de acción, y por ello son también muchas las teorías que se han emitido sobre estos problemas. Revisando las mismas, quizás a primera vista puede obtenerse la impresión de que hay mucha confusión y ambigüedad en las posibles relaciones que existen entre tales teorías, pero *es igualmente muy posible que las más de las teorías expuestas sean en parte ciertas en el sentido en que fueron emitidas*. Y es que en el fenómeno de la senescencia van teniendo lugar una serie de hechos muy diversos y complicados, y con certeza en íntima conexión unos con otros, y quizás *lo que falta es la exacta sistematización de los mismos, su jerarquización, el preciso conocimiento de cuáles son los factores esenciales y cuáles los secundarios secuentes a los primeros*.

A continuación vamos a exponer algunas de las teorías más en boga en la actualidad sobre las bases y mecanismos que inducen la senescencia, comenzando por aquellas edificadas sobre experiencias realizadas con células, *teorías celulares*, para luego ocuparnos de las de *base molecular*. Ello no significa en modo alguno que ambos tipos de teorías tengan una visión radicalmente distinta sobre el asiento de los inductores de la senescencia, nada más lejos de la verdad, pues que duda tiene que los cambios moleculares necesariamente modificarán las funciones celulares, lo mismo que la variación de las funciones celulares deja suponer ya a priori que ella es promovida por variaciones moleculares. *El único motivo que justifica esta clasificación es el material que se ha utilizado para estos estudios*. En este capítulo nos ocuparemos de:

A) Teorías celulares:

1. Limitación de la capacidad mitótica celular.
2. Acúmulo de lipofucsina en las células durante la senectud.
3. Teorías inmunológicas.

B) Teorías de base molecular.

1. Alteraciones moleculares promovidas por la actividad metabólica.
2. La senescencia, consecuencia de la finalización del desarrollo.
3. Senescencia y actividad hormonal.
4. Actividad enzimática y senescencia.
5. Mutaciones y senescencia.
6. Virus y senescencia.
7. Teoría del error.
8. Deterioro y alteración del material genético.

Antes vamos a hacer una brevísima consideración sobre *la llamada teoría cibernética*. Es una teoría que prácticamente está aún en embrión y que sintetizamos someramente. Según ella (STILL<sup>32</sup>), el cerebro puede considerarse como un computador en extremo complejo, y en el que todas las partes que le componen están perfectamente sincronizadas para mantener una función correcta de la totalidad. En el decurso del tiempo, algunas partes pueden comenzar a escapar en su actividad al sincronismo adecuado, originándose con ello una declinación progresiva de la totalidad.

A) TEORÍAS CELULARES.

1. LIMITACIÓN DE LA CAPACIDAD MITÓTICA CELULAR.—Todas las experiencias demuestran taxativamente que *la capacidad proliferativa celular normal es limitada*, de manera que diversos tejidos humanos fetales, neonatales, infantiles o procedentes de adultos sólo son capaces de experimentar un número limitado de mitosis. En experiencias «in vitro» se observa al comienzo del cultivo celular, una

<sup>32</sup> STILL, J. W., *The cybernetic theory of aging*. J. Am. Geriatr. Soc. 1969, 17, 625.

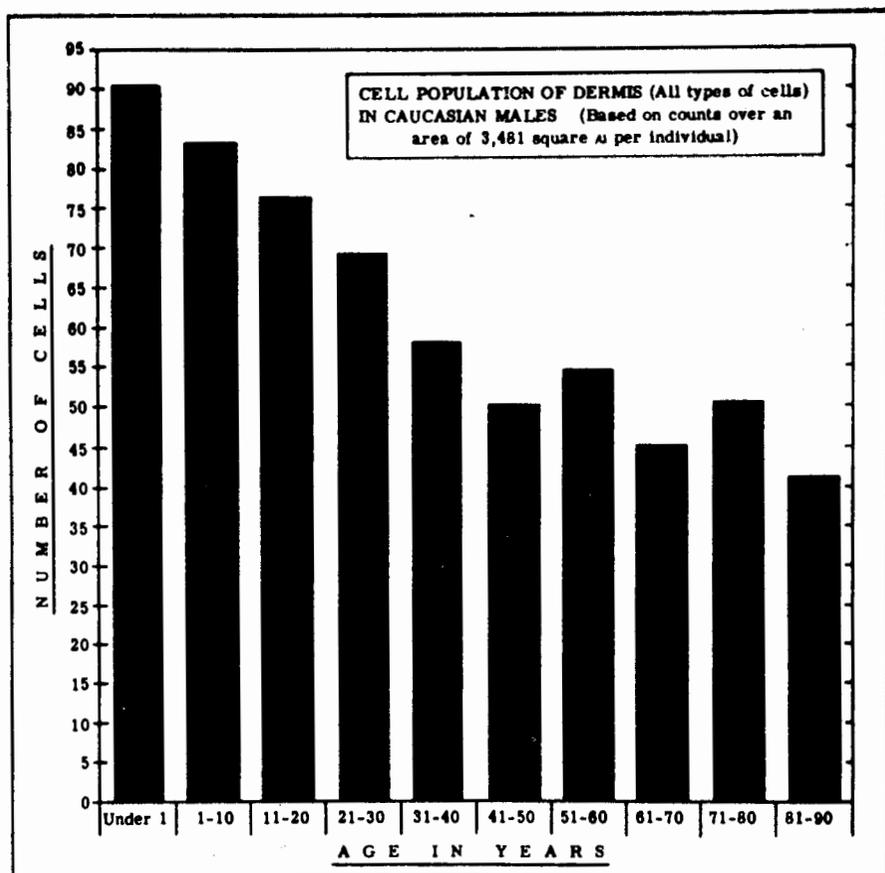
proliferación rápida, pudiendo ser las nuevas generaciones celulares fácilmente cultivables de nuevo, recultivables, *hasta llegar a un momento en que va declinando progresivamente la capacidad proliferativa para finalmente perderse el cultivo*. Al comienzo se pensó en la posibilidad de que la incapacidad para una proliferación indefinida dependería de *razones estrictamente técnicas*, como una nutrición inadecuada, variaciones del pH, acúmulo de catabolitos, contaminación del cultivo, etc. Sin embargo HAYFLICK y MOORHEAD<sup>33</sup> demostraron en una serie de experimentos que *la pérdida de la capacidad mitótica celular era de naturaleza intrínseca*, pues hicieron cultivos mixtos de dos poblaciones celulares, una joven y otra ya «envejecida in vitro», distinguibles entre sí por su cariotipo ( $\sigma$   $\text{♀}$ ), resultando que la población vieja se perdía después de haber experimentado en total unas cincuenta duplicaciones, en tanto que la joven proseguía proliferando hasta totalizar aproximadamente el mismo número de duplicaciones que había experimentado la vieja durante la totalidad de su vida «in vitro».

*Ha sido estudiada la celularidad de distintos tejidos*, es decir el número de células que es demostrable en ellos en diferentes edades de la vida, para comprobar si en la *senescencia tiene lugar una disminución de la población celular* secuenta a la disminución de la capacidad proliferativa de las células. ANDREW, BEHNKE y SATO<sup>34</sup> han estudiado histológicamente el tejido conjuntivo de la pared abdominal en 419 individuos de edades diversas y no afectados de proceso dermatológico ostensible alguno, ni de otro tipo de enfermedades, de ellos 144 eran de raza blanca y todos varones; 172 eran japoneses y 103 japonesas, con el fin de conocer la posible influencia de los factores raciales y del sexo. En sus investigaciones estudiaron el *número de fibroblastos que existía en una área determinada del tejido conjuntivo abdominal*. En la gráfica 8 se señala la población celular en varones de raza blanca en las distintas décadas de la vida, hallándose una elevada población celular en las edades tempranas, y *que luego va declinando progresivamente con la edad*.

La gráfica 9 corresponde a la población japonesa (en negro los varones y en blanco las hembras) hallándose *en los varones una con-*

<sup>33</sup> HAYFLICK, L. and MOORHEAD, P. S., *The serial cultivation of human diploid cell strains*. Exp. Cell. Res. 1961, 25, 595.

<sup>34</sup> ANDREW, W. BEHNKE, R. H. and SATO, T., *Changes with advancing age in the cell population of human dermis*. Gerontología, 1964, 10, 1.



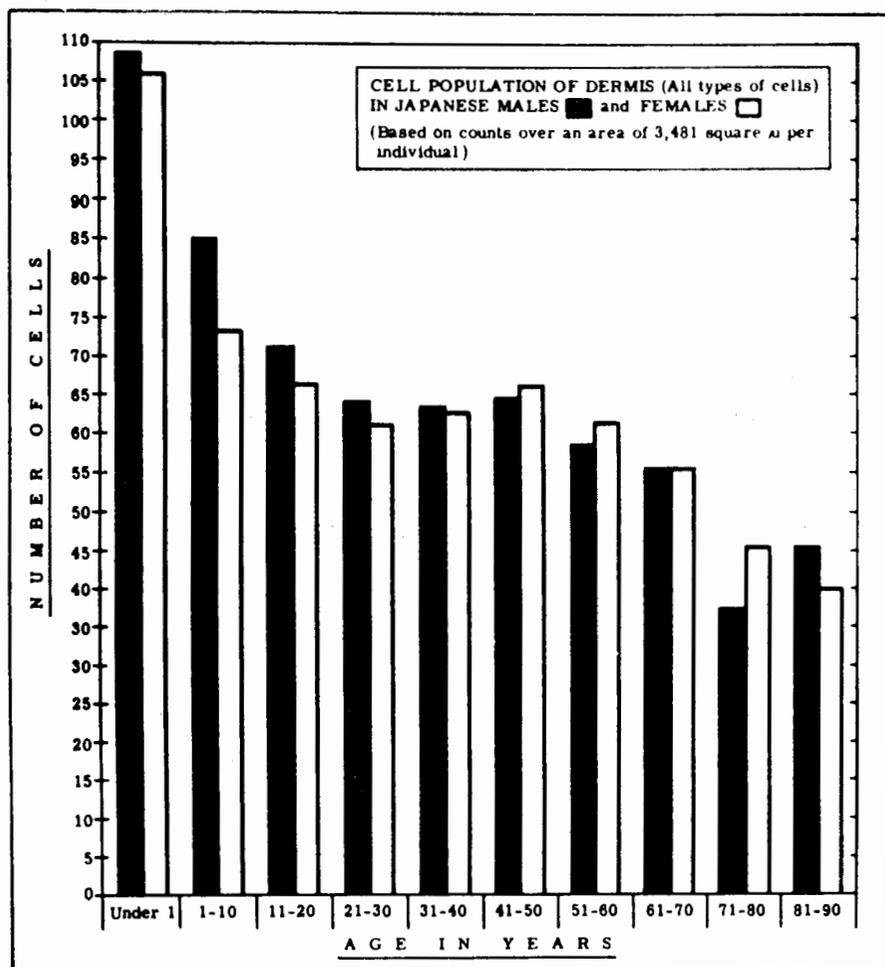
Gráfica 8.

ducta similar a los de raza blanca, pero en las mujeres japonesas se encuentra una meseta en la gráfica, es decir una cierta estabilización, de los valores correspondientes a las décadas comprendidas entre 11-20 y 51-60. Este fenómeno de la *variación de la población celular*, algo diferente en la mujer que en el hombre, puede quizás tener una relación con nuestros hallazgos en el sistema inmunocompetente y al que más adelante nos referiremos.

Los mismos autores llaman también la atención sobre el hecho de que en los individuos de menos de un año, el % de fibroblastos de tipo B importa un valor relativamente escaso de la totalidad de los fibroblastos, mientras que el tipo A aparece en procentaje muy elevado. Designan como tipo B, a los fibroblastos de pequeño tamaño

y núcleo oscuro, los que son fibroblastos viejos, y tipo A o jóvenes, a los que tienen un tamaño mayor y un núcleo claro. *Con el progreso de la edad va aumentando el tipo B con el consiguiente descenso del A.*

*También se ha estudiado «in vivo» la capacidad mitótica de otros tejidos.* LESHER y SACHER<sup>35</sup> han comprobado en el ratón que el tiempo preciso para la regeneración de las células de las criptas duodenales en animales viejos es 50 por 100 mayor que en los ani-



Gráfica 9.

<sup>35</sup> LESHER, S., FRY, R. J., and KOHN, H. I., *Aging and the generation cycle of intestinal epithelial cells in the mouse.* Gerontologia, 1961, 5, 176.

males jóvenes. DANIEL y YOUNG<sup>36</sup> han realizado trasplantes de tejido glandular mamario en ratones jóvenes isogénicos, y cuando el huésped se aproximaba a la senectud, transplantaban la misma glándula a otro huésped joven isogénico con el objeto de comprobar la capacidad proliferativa de la glándula «in vivo», *resultando que el grado de crecimiento de la glándula iba declinando en el decurso del tiempo*. En otras experiencias YOUNG y colaboradores<sup>37</sup>, para determinar la capacidad de crecimiento de tejidos procedentes de animales jóvenes y viejos, han trasplantado glándula mamaria de un ratón de 26 meses de edad y de otro de 3 semanas en un huésped isogénico de 3 semanas, un trasplante a cada lado del animal receptor, realizando posteriormente los consiguientes pases de trasplantes a otros animales de la misma edad que el primer receptor, resultado que *ambos trasplantes, viejo y joven, fueron capaces de producir cinco generaciones antes de apagarse su actividad proliferativa, y no habiendo diferencia alguna entre ambos a este respecto*. La misma experiencia realizada utilizando como receptor de los trasplantes animales de 26 meses demostró que ni el tejido glandular joven ni el viejo crecieron vigorosamente, lo que indudablemente es consecuencia de la falta o déficit de los estímulos hormonales mamogénicos, especialmente de estrógenos como se pudo comprobar por el estudio de frotis vaginales de los animales receptores. En el mismo sentido hablan las experiencias de HORTON<sup>38</sup> que encuentra que el trasplante de un fragmento de piel de un ratón viejo a uno joven motiva que el pelo del trasplante adquiera el carácter del pelo del ratón joven, siendo su crecimiento sincrónico con el mismo. Todas estas experiencias *demuestran que la capacidad proliferativa de un tejido «in vivo» no parece tener una relación estrecha con la edad del animal*.

HAYFLICK<sup>39</sup> como conclusión de los resultados obtenidos en múltiples experiencias «in vitro» señala que *existe un reloj metabólico intrínseco que limita el número de mitosis que puede experimentar una célula con capacidad duplicativa, es decir, que la capacidad proliferativa es limitada*, y que el cultivo de fibroblastos embrio-

<sup>36</sup> DANIEL, C. W. and YOUNG, L. J. T., *Influence of cell division on an aging process lifespan of mouse mamary epithelium during serial propagation in vivo*. Ex. Cell. Res. 1971, 65, 27.

<sup>37</sup> YOUNG, MEDINA and DE OME, citados por (42).

<sup>38</sup> HORTON, D. L., *The effect of age on hair growth in the CIBA mouse; observations on transplanted skin*. J. Gerontol, 1967, 22, 43.

<sup>39</sup> HAYFLICK, L., *Aging under glass*. Exper. Geront, 1970, 5, 291.

narios puede reduplicarse unas 50 veces, después de las cuales el cultivo degenera y muere.

Esta conclusión está en *márcada contradicción con las experiencias* de CARREL<sup>40</sup>, quien observó que células aisladas del corazón del embrión de pollo, serían capaces de tener *una capacidad proliferativa ilimitada*. Sin embargo estas líneas celulares con capacidad proliferativa ilimitada, *son líneas de células anormales* en una o varias de sus propiedades, comportándose en forma más o menos semejantes a las células cancerosas, estableciéndose en ellas mitosis anormales aneuploides. No obstante ciertos cultivos linfocitarios humanos parecen mantener un cariotipo diploide aparentemente normal y con capacidad proliferativa ilimitada (MOORE y MAC SIMONS<sup>41</sup>). Al comentar estos resultados, señala CRISTOFALO<sup>42</sup> que estas células *no serían realmente células diploides normales*, sino que seguramente en ellas existen *alteraciones indetectables en su cariotipo*, indetectables claro es, para los procedimientos actuales de análisis del material genético, y que estos cambios podrían proporcionarlas las propiedades del crecimiento indefinido de tipo neoplásico.

MARTIN y colaboradores<sup>43</sup>, además del propio HAYFLICK<sup>39</sup>, han encontrado que la capacidad mitótica «*in vitro*» *de los fibroblastos varía con arreglo a la edad del individuo del que proceden estas células*, por ejemplo, fibroblastos procedentes de un hombre adulto son solamente capaces de experimentar unas veinte duplicaciones, en tanto que los procedentes de los tejidos embrionarios puede reduplicarse unas cincuenta veces. *También depende del lugar de donde procedan los fibroblastos*, pues en tanto que los de la piel pueden reduplicarse unas 40-50 veces, los de los huesos solamente unas 10 veces. La limitada capacidad mitótica es atribuida por CRISTOFALO<sup>44</sup> a una disminución de la síntesis de RNA y de la variación que pueden tener lugar en los enzimas celulares y lisosómicos. ORGEL<sup>45</sup>

<sup>40</sup> CARREL, citado por (42).

<sup>41</sup> MOOR y MC SIMONS, citados por (42).

<sup>42</sup> CRISTÓFALO, V. J., *Animal Cell cultures as model system for the study of aging*. En Strehler, B. L. (ed.): «Advances in Gerontological Research». Acad. Press. New York and London, 1972, vol. 4, 45

<sup>43</sup> MARTÍN, G. M., SPRAGE, C. A. and EPSTEIN, C. J., *Replicative lifespan of cultivated human cells; effects of donor's tissue and genotype*. Lab. Invest. 1970, 23, 86.

<sup>44</sup> CRISTÓFALO, V. J., *Metabolic aspects of aging in diploid human cells*, En Holecková and Cristófalo, V. J.: «Aging in cell and tissue culture». Plenum press. New York, 1970, 81.

<sup>45</sup> ORGEL, L. E., *The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1963, 49, 517.

piensa en un fallo de la transcripción de la información del DNA. Más adelante, volveremos sobre estas cuestiones.

En las células, *al final de su capacidad mitótica, la progresiva disminución o fracaso de la transcripción de la información del material genético*, conduciría a una *serie de errores*, que motivarían una desviación de la actividad funcional de estas células o de su capacidad reduplicativa. Estas variaciones provocarían pues alteraciones funcionales de las células implicadas, y al aumentar su número ocasionarían el *derrumbamiento de las homeostasis*. JARVIK<sup>46</sup> mantiene el criterio de que son estas alteraciones en las células gliales la causa del deterioro mental de los ancianos, pues ha podido comprobar una relación significativa entre la incidencia de la aneuploidia en los ancianos y su capacidad mental. Nosotros en un trabajo en colaboración con ORTIZ, BAÑUELOS, HERREROS y VILLACIÁN<sup>47</sup> encontramos en el 10,5 por 100 de los oligofrénicos del Manicomio Provincial de Valladolid, alteraciones a nivel citogenético.

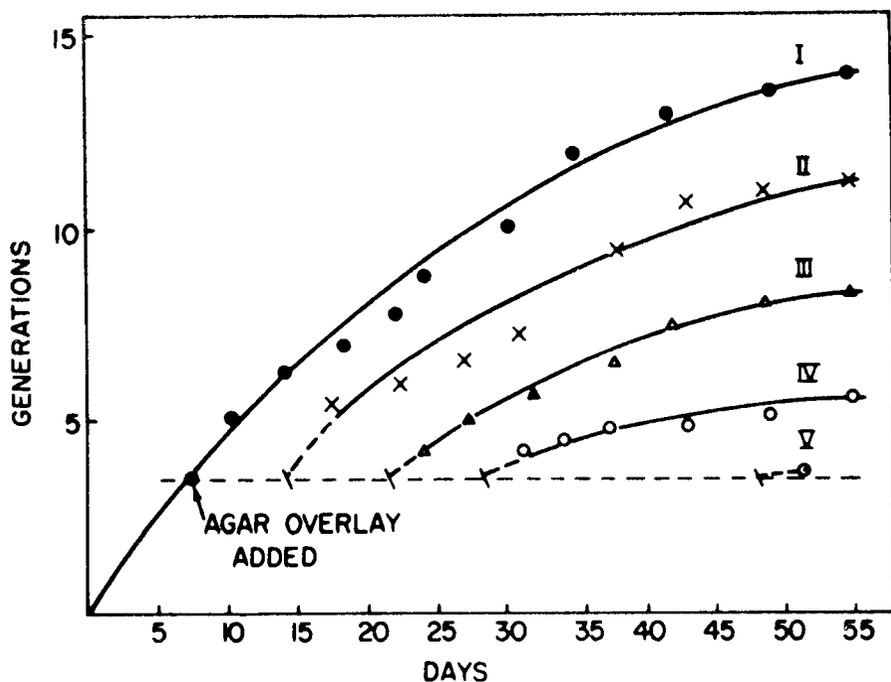
La declinación de la capacidad mitótica de los cultivos de fibroblastos parece que *es consecuencia de que han consumido su índice mitótico*, pero es indudable que también puede ser consecuencia *del fallo de su potencial metabólico promovido por su envejecimiento*. HAY y colbs.<sup>48</sup> han tratado de resolver esta incógnita cultivando fibroblastos de pollo en cultivos que recubrían con una capa de agar que impedía la multiplicación de las células; luego tras diferentes períodos de tiempo quitaban el agar que recubría cada cultivo, con lo que las células podían entonces multiplicarse; resultando que en estos cultivos había una pérdida de su capacidad proliferativa que era proporcional al tiempo que se mantuvo el cultivo bajo el agar como puede verse en la gráfica 10, *sucedendo la muerte del cultivo tras del mismo período de tiempo y con absoluta independencia del número de mitosis que habían experimentado*. Es decir, que *el tiempo de vida de cada cultivo es más función de la edad del mismo que del número de mitosis que haya experimentado*. Más recientemente MC HALE y colbs.<sup>49</sup> trabajando con la línea celular diploide humana WI-38,

<sup>46</sup> JARVIK, L. F., *Chromosomal changes and psychometric scores*. 8th Inter. Cong. Geront. 1969, II, 43.

<sup>47</sup> BAÑUELOS, J., ORTIZ, O., HERREROS, B., VELASCO, R., y VILLACIÁN, J. M., *Anomalías cromosómicas y oligofrenia*. Rev. Clin. Esp., 1965, XCVI, 93.

<sup>48</sup> HAY, MENZIES, MORGAN, y STRELHER, citados por Hay, R. J. en «Aging in cell an tissue culture. Eds. Holecková and Cristofalo. Plenum Press. New York, 1970, p. 7.

<sup>49</sup> MC HALE, citado por (42).



Gráfica 10.

han comprobado que la disminución de la concentración de suero del medio de 10 por 100 al 0,1 por 100 mantiene a las células en estado de vida estacionaria hasta cinco semanas, luego con el pase de estas células a un medio normal, se comprueba que en este nuevo cultivo el número de reduplicaciones celulares es menor, *llegando a alcanzar sin embargo la fase degenerativa en el mismo plazo de tiempo que las células que siempre estuvieron cultivadas en un medio normal, no deficitario*, y por lo tanto los fenómenos degenerativos se producen con independencia del número de divisiones celulares experimentadas.

En una ponencia al último Congreso Nacional de Gerontología, sosteníamos<sup>50</sup> que estos problemas precisan de nuevas investigaciones que aclaren las muchas incógnitas que hoy están planteadas en este campo tan interesante en extremo.

Muchos investigadores sostienen que *las células que sufren más precozmente el deterioro senil son las células postmitóticas fijas*, es

<sup>50</sup> VELASCO, R., *El tejido conjuntivo en el anciano*. Ponencia al VI Congreso Nacional de Gerontología, Salamanca (en prensa). Junio, 1973.

decir, sin capacidad mitótica celular, bien diferenciadas. Hay acuerdo de *que durante la senescencia tiene lugar una disminución del número de neuronas*, células que son las más típicas representantes de las postmitóticas, incapaces de experimentar mitosis en el decurso de la vida. Sin embargo los problemas surgen *cuando se trata de cuantificar la reducción del número de neuronas*, ya que éste varía ampliamente, no sólo de unas partes a otras del sistema nervioso, sino también porque en la misma región nerviosa hay ciertas variaciones individuales, aunque también es cierto señala ANDREW<sup>51</sup> que la riqueza neuronal en muchas áreas del sistema nervioso varía con la edad, de forma que el simple examen microscópico permite discernir si la preparación procede de un joven o de un anciano. También son ostensibles cambios en el tamaño de las neuronas, las más de las veces en sentido de disminución y que origina un aumento del espacio pericelular. También es posible observar una *menor nitidez en el límite carioplasmático*, fenómeno especialmente ostensible en las grandes células piramidales de la corteza cerebral y en la cerebelosa de Purkinge (ANDREW y CARDWELL<sup>52</sup>), así como un *cambio en la situación de los núcleos de las células*, lo que parece ser consecuencia del *acúmulo de material inerte* en el protoplasma, de lo que más adelante nos ocuparemos, y lo que suele acompañarse de una *disminución de los granos de Nissl y de su basofilia*. BULLOUGH<sup>53</sup> mantiene el criterio que la alteración primaria en el organismo que envejece incidiría sobre las células fijas, criterio con el que coincide WALDENSTROM<sup>54</sup> ya que considera que *el proceso de la senescencia estaría mediatizado por el tejido nervioso*, cuya disfunción originaría la quiebra homeostática del individuo añoso.

De todo lo anteriormente expuesto, podemos concluir *que aún existen muchos puntos oscuros sobre la capacidad proliferativa potencial de las células y sobre el papel que puedan jugar además las células postmitóticas*, especialmente las neuronas, en el desarrollo de la senescencia. La verdad es que las más de las células y tejidos de un animal envejecido recién muerto *aún viven*, y muchas de ellas en con-

<sup>51</sup> ANDREW, W., *The anatomy of aging in man and animals*. Heinemann Medical Books, LTD. London, 1971, p. 218.

<sup>52</sup> ANDREW, W. and CARDWELL, *Neuronophagia in the human cerebral cortex in senility and in pathologic conditions*. Arch. Path. 1940, 29, 400.

<sup>53</sup> BULLOUGH, W. S., *Ageing of mammals*. Naturs. 1971, 229, 628.

<sup>54</sup> WALDESTROM, J., *Clinical and Biological Significance of Monoclonal and Polyclonal Hipergamma globulinemia*. Cambridge University Press. 1967, 98.

*diciones bastante satisfactorias.* Es más, es muy probable que si los cambios supracelulares y subcelulares que existen en la senescencia pudieran suprimirse, *sólo entonces el organismo sucumbiría realmente por fallo de la capacidad proliferativa de las células* que las poseen, o por fallo de las células postmitóticas. Por ello podemos conceptualizar como muy discutible la actuación del factor puramente celular aislado en la génesis de la senescencia.

2. ACÚMULO DE LIPOFUCSINA EN LAS CÉLULAS DURANTE LA SENECTUD.—Durante el envejecimiento va teniendo lugar el *acúmulo de un pigmento en el protoplasma de las células que se designa con el nombre de lipofucsina* (del griego lipo-grasa y del latín fuscín-moreno, oscuro). El examen al microscopio demuestra que está constituido por *partículas de 1-3 micras de diámetro* *diseminadas por el protoplasma*, o bien formando *agregados polares*, o bien, situadas a modo de *racimos perinucleares*, de un color que oscila entre *el amarillo y el marrón oscuro*. Su examen con microscopía electrónica muestra que las partículas tienen una estructura interna polimorfa, que están rodeadas por una membrana única y constituidas por pequeñas vacuolas, posiblemente artefactos que se forman durante la preparación para el montaje de la preparación, y por agregados de cuerpos electronopacos de variado tamaño, y finalmente por cuerpos laminares que muestran bandas densas de 70-100 Å que alternan con bandas claras de 50-70 Å (PORTA y HARTRAFT<sup>55</sup>). *Químicamente este pigmento está compuesto* (HENDLEY y colb.<sup>56</sup>) de tres fracciones, una *lipídica* (19-51 por 100) de la que las 3/4 partes son fosfolípidos, una *proteica* (30-50 por 100) con elevadas proporciones de glicina, valina, alanina y prolina, y por último un *residuo resistente a la hidrólisis* (9-30 por 100).

El tipo de relación que este pigmento pueda tener con el fenómeno del envejecimiento apenas es conocido. Parece ser que *procede de complejos lipoproteicos* como los que se encuentran en las membranas celulares, pareciendo lo más probable que de todas las membranas celulares de las que pudiera derivar tal pigmento, sean las

<sup>55</sup> PORTA, E. A., and HARTROFT, W. S., *Lipid pigments in relations to aging and dietary factors (lipofuscins)*. En Wolman, M. (ed.): *Pigments in Pathology*. Academic Press, Inc. New York, 1969.

<sup>56</sup> HENDLEY, D. D., MILDVAR, A. S., REPORTER, M. C., and STREHLER, B. L., *The properties of isolated human cardiac age pigment*. II, Chemical and enzymatic properties, *J. Gerontol*, 1963, 18, 250.

*membranas lisosómicas las más importantes* (TOTH<sup>57</sup>). Algunos investigadores, como DE DUVE<sup>58</sup> piensan que su formación sería una consecuencia de la *deficiencia de los enzimas lipolíticos lisosómicos*, por lo que persistirían muchas sustancias lipídicas sin ser metabolizadas. TAPPEL y colbs.<sup>59</sup> han demostrado que pueden formarse sustancias similares a la lipofucsina por la peroxidación de lípidos y proteínas, siendo posible que de la peroxidación de grasas seguida de copolimerización con proteínas, resulten residuos resistentes a la degradación enzimática. El miocardio y el tejido nervioso acumulan durante la senescencia una importante cantidad de este pigmento. El acúmulo de este residuo pigmentario en el citoplasma seguramente *reduce la eficiencia funcional de las células*, aunque sus efectos no parecen ser suficientemente importantes para comprometer al organismo hasta el punto de promover en él el deterioro senil.

3. TEORÍAS INMUNOLÓGICAS.—Entre los muchos cambios que van teniendo lugar en el organismo en el decurso de la senescencia uno de los que más atención han merecido y merecen, por parte de los estudiosos, *es la variación de la función del sistema inmunitario, la que ha sido considerada como la base de uno de los mecanismos que más pueden contribuir al deterioro del organismo senecto*. Esta variación se refiere no sólo al comportamiento de la inmunidad frente a antígenos extraños, sino y en forma muy importante *frente a los antígenos propios los que llegarían a no ser tolerados por el sistema inmunocompetente, generándose así un estado autoinmune, una autoagresión que progresaría acelerando en el organismo la senectud*.

Morfológicamente ya es comprobable una *involución del sistema inmunitario del viejo*. BOYD<sup>60</sup> pudo comprobar en sus investigaciones que apenas es comprobable la estructura normal del timo en el animal senecto, ya que este órgano es invadido durante la senectud por tejido adiposo y conjuntivo fibroso que llegan a aniquilar la primitiva estructura; además ALBRIGHT y MAKINODAN<sup>61</sup> encontraron una muy importante *depleción linfocitaria en todas las estructuras linfáticas del viejo*.

57 TOTH, S. E., *The origin of lipofuscin age pigments*. Exper. Gerontol. 1968, 3, 19.

58 DE DUVE, C., *From cytases to lysosomes*. Fed. Proc. 1964, 23, 1.045.

59 TAPPEL, SAWANT, y SHIBKOS, citados por (57).

60 BOYD, citado por (64).

61 ALBRIGHT, J. A. and MAKINODAN, T., *Growth and senescence of antibody-forming cells*. J. Cell. Physiol, 1966, 67 (supl. 1), 185.

*Funcionalmente se ha demostrado una debilitación de la inmunidad humoral promovida por los linfocitos B o bursadependientes.* MAKINODAN y PETERSEN <sup>62</sup> encontraron una disminución de la respuesta inmunitaria humoral frente a antígenos extraños, en el ratón añoso. Estos mismos investigadores realizaron meticulosas experiencias de cultivos «in vivo», para ello utilizaron ratones a los que previamente aniquilaban su sistema inmunitario propio mediante radiaciones X, y a los que a continuación inyectaban intravenosamente linfocitos de otros ratones isogénicos con ellos, de diferentes edades, y además eritrocitos de carnero, comprobando que la máxima capacidad de formación de anticuerpos sucedía en los animales que recibieron linfocitos procedentes de ratones de ocho meses, mientras que en los que *recibieron linfocitos donados por ratones de edades más avanzadas, tenía lugar una progresiva y lenta disminución de la intensidad de la respuesta humoral inmunitaria hasta llegar a importar ésta en los animales receptores de linfocitos de animales de 29 meses, solamente la cuarta parte de la respuesta máxima conseguida con linfocitos de animales de ocho meses.* Los mismos investigadores hallaron además que esta disminución de la capacidad formadora de anticuerpos era más consecuencia de la *disminución del número de células productoras* de estos anticuerpos que de la menor eficiencia funcional de cada célula. También AOKI y cols. <sup>63</sup> encontraron en las ratas añosas una menor capacidad de síntesis de anticuerpos citotóxicos frente a células leucémicas. En nuestro país PÉREZ MIRANDA <sup>64</sup> halló un descenso del número de unidades Todd de atiestreptolisina 0 en las últimas décadas de la vida. Es sin embargo interesante señalar que en la senectud es muy frecuente hallar un aumento de las gammaglobulinas, lo que parece estar en clara contradicción con la disminución funcional de la inmunidad humoral, si bien posiblemente es cierto, como señala TELLER <sup>65</sup> que *estas globulinas tengan menor competencia inmunológica*, problema este sobre el que más adelante volveremos. *La disminución de la eficiencia de la inmunidad*

<sup>62</sup> MAKINODAN, T. and PETERSON, W. T., *Further studies on the secondary antibody-forming potential of juvenile, young adult and aged mice.* Develop. Biol. 1966, 14, 112.

<sup>63</sup> AOKI, T. and TELLER, M. N., *Aging and cancerigenesis.* III. Effect of age on isoantibody formation. Cancer Res. 1966, 26, 1648.

<sup>64</sup> PÉREZ MIRANDA, M., *Alteraciones de la inmunidad humoral asociadas al envejecimiento.* Rev. Med. Nav. 1971, 3, 173.

<sup>65</sup> TELLER, M. N., *Age changes and immune resistance to cancer.* En Strehler, B. L., «Advances in gerontological research. Acad. Press, New York and London, 1972, vol. 4, 25.

*humoral*, es una de las razones por las que el anciano es *más susceptible a las enfermedades infecciosas*, y desde mucho tiempo se sabe que tanto al comienzo como al final de la vida, el organismo es un mal formador de anticuerpos.

*También ha sido reiteradamente comprobado que la rama inmunitaria celular, de la que son responsables los linfocitos T o timo dependientes se va debilitando profundamente durante la senescencia.* En el hombre la frecuencia del cáncer aumenta con la edad, y este aumento es en general proporcional al debilitamiento de la inmunidad celular demostrable de muy diferentes maneras como más adelante señalaremos. La mayor incidencia del cáncer sería consecuencia de *una disminución de la potencia de la inmunovigilancia*, que llegaría a ser incapaz de eliminar los clonos celulares malignos que aparecen reiteradamente a lo largo de la vida (TURK<sup>66</sup>). En estirpes de ratones en los que la incidencia natural del cáncer aumenta en forma acumulativa con la edad, TELLER y colbs.<sup>67</sup> en sus estudios encontraron que *este aumento era en cierto modo paralelo al debilitamiento en estos animales de la intensidad del rechazo inmunitario de trasplantes homógrafos*, fenómeno que muestra en ellos una menor capacidad de respuesta de la inmunidad celular o timodependiente. A pesar de todo, la verdad es que aún no disponemos de experiencias suficientemente firmes para poder cuantificar con certeza absoluta la relación directa que puede haber entre grado de depresión inmunitaria experimental e incidencia tumoral, lo que *precisaría una prolongada observación* de lo que ocurre a los animales a los que se deprime la inmunidad, y es que la continuada administración de agentes inmunosupresores y corticoides origina una elevada mortalidad por la acción tóxica y las infecciones que sufren los animales sometidos a este tipo de experiencias. Sin embargo lo que nos interesa señalar para el motivo de esta disertación, es que en la senescencia tiene lugar un importante debilitamiento de la inmunidad celular.

En 1964 WALFORD<sup>68</sup> señala por primera vez la *elevada frecuencia con que se demuestra en los ancianos la presencia de autoanticuer-*

<sup>66</sup> TURK, J. L., *The Immunology of Cancer*. En *Immunology in Clinical Medicine*. Heinemann, W. London, 2th. ed. 1972, p. 225.

<sup>67</sup> TELLER, M. N., STKES, G., CURLETT, W., KUBISEK, M. L. and CURTIS, D., *Aging and cancerigenesis. I Immunity to tumor and skin grafts*. J. Natur. «Cancer». Inst., 1964, 33, 649.

<sup>68</sup> WALFORD, R. L., *Immunologic theory of aging*. Willians and Wilkins. Baltimore, 1970.

pos pero con ausencia de síntomas y signos de enfermedad autoinmune. El mismo investigador en colaboración con HILDEMAN<sup>69</sup> también comprobó en las ratas añosas muy frecuentemente autoanticuerpos. Fundado en una serie de observaciones y experiencias, WALFORD<sup>68</sup> llegó a plasmar una teoría inmunológica del envejecimiento, según la cual el deterioro senil sería en gran parte promovido por un mecanismo de autoinmunidad, de autoagresión. En el anciano se ha comprobado la presencia de autoanticuerpos antinúcleo (FAN = factor antinúcleo) además de por WALFORD<sup>68</sup> por varios otros investigadores. ROWLEY y colbs.<sup>70</sup> mediante la técnica de la inmunofluorescencia indirecta encuentran que en el 55 por 100 de las mujeres y en el 35 por 100 de los hombres, de edades comprendidas entre los 70-79 años, son comprobables anticuerpos antinúcleo (FAN positivos). WHITTINGHAN<sup>71</sup> con una técnica similar a la Rowley halla que de las personas de más de 60 años el 40 por 100 son FAN positivas, siendo en la mujer el porcentaje ligeramente superior al de los hombres. PÉREZ MIRANDA<sup>64</sup> ha estudiado el fenómeno LE, hallándole positivo en el 19 por 100 de los sujetos de edades comprendidas entre los 50 y 70 años.

También se detecta muy frecuentemente anticuerpos anti IgG o factor reumatoide (FR). HEIMER y colbs.<sup>72</sup> hallan el FR positivo en el 34,6 por 100 de las personas de 70-74 años, en el 67,7 por 100 en las de 75 a 79, en el 49,4 por 100 en las de 80-84 años, y en el 44,4 por 100 en las de 85-89. PÉREZ MIRANDA<sup>64</sup> encuentra unas cifras algo inferiores a las HEIMER en los diversos grupos de edad.

Con arreglo a la hipótesis de WALFORD los autoanticuerpos comprobables durante la senescencia se originarían por una depresión de los genes inmunitarios coodificados para los antígenos propios de la histocompatibilidad. Se apoya en la hipótesis de JERNE<sup>73</sup> el que mantiene que los inmunocitos están programados para reaccionar frente a todos los antígenos específicos de la histocompatibilidad de

<sup>69</sup> HILDEMAN, W. H. and WALFORD, R. L., *Autoimmunity in relation to aging as measured by agar plaque technique*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966, 123, 417.

<sup>70</sup> ROWLEY, M. J., BUCHAMAN, H., and MACKAY, I. R., *Reciprocal change with age in antibody to extrinsic and intrinsic antigens*. Lancet, 1968, II, 24.

<sup>71</sup> WHITTINGAN, S., *Diabetes mellitus, autoimmunity and ageing*. Lancet. 1971, I, 763.

<sup>72</sup> HEIMER, R., LEVIN, F. M., and RUDD, L., *Globulins resembling rheumatoid factor in serum of the aged*. Amer. J. Med. 1963, 35, 175.

<sup>73</sup> JERNE, N. K., *The somatic generation of immune recognition*. Eur. J. Immunol. 1971, 1, 1.

la especie animal correspondiente, y en tanto que los inmunocitos codificados para los antígenos de la histocompatibilidad no propios se desarrollan libremente, los activos frente a los antígenos propios permanecen reprimidos por complejos mecanismos, en gran parte derivados de la continua interacción con los propios antígenos, experimentando estos antígenos una depresión progresiva con la edad. WALDESTROM<sup>54</sup> *concede un gran valor a la derrepresión genética como factor promotor de la senilidad*, que en su opinión originaría una alteración de la exquisita precisión específica de la protoinosíntesis, y a la formación ectópica de cadenas polipeptídicas. Además se postula que tendría lugar *una alteración o cambio de los antígenos propios como consecuencia de la derrepresión genética citada, o incluso una mutación* que podría ser espontánea o ser el resultado de la actuación sobre el organismo a lo largo de la vida de radiaciones ionizantes, agentes químicos, etc. Todo esto produciría una *reacción inmunitaria frente a estos antígenos «nuevos» que el sistema inmunocompetente no reconocería como propios*.

Este estado autoinmune produciría el deterioro senil, en primer término *directamente, dañando e incluso destruyendo a las células propias*, e indirectamente por promover *la liberación por parte de las células dañadas, de histamina, heparina, lisolecitinas, etc.*, que a su vez alterarían a otras células. Pero además los *complejos antígeno-anticuerpo* alterarían en el animal y en el hombre *la permeabilidad vascular*, originando lesiones renales, hepáticas, etc., en cierto modo similares a las que se producen durante el envejecimiento (RAM<sup>74</sup>).

BURNET<sup>75</sup> mantiene también el punto de vista de que la autoinmunidad conduce o al menos colabora al deterioro senil, si bien considera que la autoinmunidad de la senescencia *se despierta por otro mecanismo*. Parte del índice mitótico de HAYFLICK<sup>39</sup>, *de que existe un reloj metabólico intrínseco que limita el número de mitosis celulares*, y de lo que ya nos ocupamos ampliamente en un apartado anterior. Considera que *la porción cortical del timo es el tejido que tiene la actividad mitótica más elevada de todo el organismo, y por ello sería el lugar que más pronto agota la tasa mitótica de HAYFLICK*, lo que originaría una progresiva debilidad del sistema de la inmunidad celu-

<sup>74</sup> RAM, J., *Aging and immunological phenomena* (revisión). J. Gerontol, 1967, 22 92.

<sup>75</sup> BURNET, F. M., *An immunological approach to ageing*. Lancet, 1970, II, 358.

lar o timodependiente. Este menoscabo timodependiente a su vez *reduciría la efectividad de la inmunovigilancia para eliminar los clonos celulares malignos que motivaría la mayor incidencia del cáncer con el progreso de la edad y a lo que ya nos hemos referido*. Pero además, siendo el sistema tímico el encargado de censurar los clonos inmunitarios prohibidos, es decir, los clonos capaces de reaccionar, y por lo tanto agredir a los antígenos propios, *el apagamiento de la función tímica consentiría la proliferación de tales clonos prohibidos, con el consiguiente desarrollo de una autoagresión del organismo*.

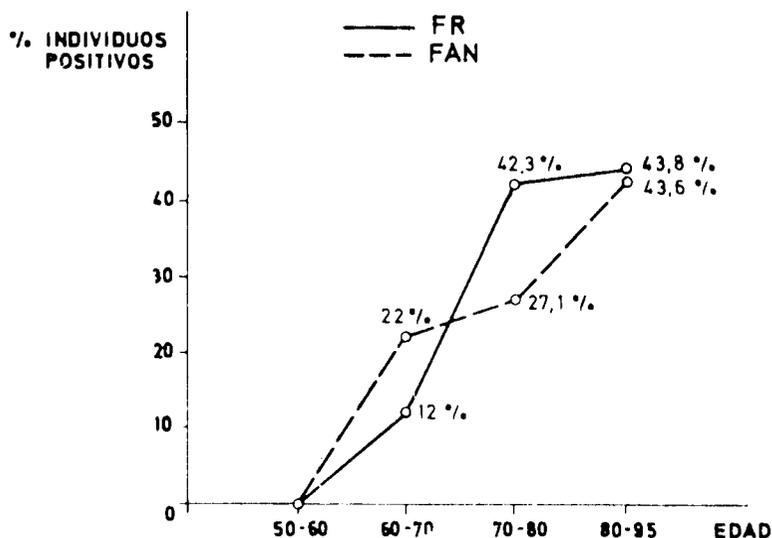
Es indudable que la tesis inmunológica del envejecimiento (cualquiera que sea el concepto sobre su génesis) es atractiva en extremo, máxime estando, como están, los fenómenos inmunológicos implicados en múltiples situaciones patológicas. Por ello, juntamente con nuestros colaboradores PRIETO y del POZO CRESPO<sup>76</sup> hemos estudiado la frecuencia de la existencia de autoanticuerpos en 212 personas sanas con edades comprendidas entre los 52 y los 95 años, de ellas 106 eran hombres y 106 mujeres. Hemos investigado en ellos *anticuerpos antinúcleo* (FAN) y *antimitocondrias* (FAM) mediante la técnica de la inmunofluorescencia, el *factor reumatoide* (FR) y *anticuerpos antitiroglobulina* (FATG) con la técnica de aglutinación de partículas de latex ligadas a gammaglobulina y tiroglobulina humana respectivamente. El FAM le estudiamos solamente en 160 personas y solamente le hallamos positivo en 2. El FATG le estudiamos en 60 y en ninguno fue positivo, por estos resultados solamente estudiamos el FAN y el FR en la totalidad de los 212 casos.

En nuestros estudios hemos hallado en primer término que *el aumento de la positividad del FAN y del FR es progresiva con la edad*. Pero en tanto que el incremento del número de los FAN positivos es casi lineal en relación la edad, el número de FR positivos en la senilidad tardía tiende a permanecer estable. Es interesante señalar que *ambos anticuerpos alcanzan el mismo tanto por ciento en los últimos años de la vida*. En la gráfica 11 exponemos nuestros hallazgos.

Debemos también puntualizar que la intensidad de la *positividad del FAN en nuestros casos es netamente menos pronunciada que la que observamos en las enfermedades autoinmunes*, especialmente

<sup>76</sup> PRIETO, J., DEL POZO CRESPO, F. y VELASCO, R., *Autoinmunidad humoral y ritmo de envejecimiento*. Rev. Cin. Esp., 1973, 128, 203.

en el lupus, en el que encontramos en los casos con gran actividad una inmunofluorescencia tan intensamente fuerte que este fenómeno ha sido objeto de una publicación especial en colaboración con G. GUILBERT, del POZO PÉREZ y PRIETO <sup>77</sup>. La levedad de la inmunofluo-



Gráfica 11.

rescencia que encontramos en los ancianos FAN positivos, *depende indudablemente de una baja titulación sérica.*

En lo referente a la *diferencia por sexos*, hemos encontrado que en las mujeres el porcentaje de positividad del FAN es superior al de los hombres en la década de los 80, pero en la senilidad más tardía sucede lo inverso. En lo referente al FR observamos una mayor incidencia de positividades, aunque en el hombre aparece más precozmente. En la tabla VII exponemos nuestros hallazgos.

*Con el fin de comprobar si la presencia de autoanticuerpos pudiera tener relación con el grado de deterioro senil, hemos estudiado en muchos de nuestros casos un conjunto de parámetros funcionales propuestos por HOLLINGSWORTH y colaboradores <sup>78</sup> para determinar la llamada edad biológica, la que es diferente, es decir no paralela, a*

<sup>77</sup> GUILBERT, M.<sup>a</sup> I., DEL POZO PÉREZ, M. A., PRIETO, J. y VELASCO, R., *B-lymphocytes and systemic lupus erythematosus*. Lancet, 1973, I, 1446.

<sup>78</sup> HOLLINGWORTH, J. W., HASHIZUME, A., and JABLON, S., *Correlations between tests of aging in Hiroshima subjects. An attempt to define «physiologic age*. J. Yale Biol. Med. 1965, 38, 11.

Tabla VII

*Autoanticuerpos séricos en hombres senectos*

EDAD	Núm. de casos	Positivos sólo para FAN	Positivos sólo para FR	Positivos para FAN y FR	t % de positivos para FAN	t % de positivos para FR
50-60	10	0	0	0	0,0 %	0,0 %
60-70	35	4	2	3	20,0 %	14,2 %
70-80	38	4	10	4	21,0 %	36,8 %
80-95	23	10	6	2	32,1 %	34,7 %

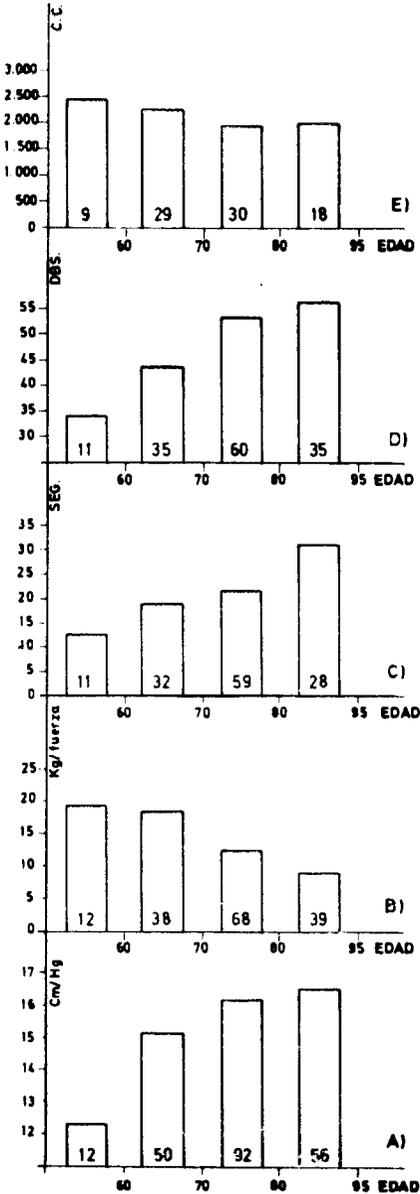
*Autoanticuerpos séricos en mujeres senectas*

EDAD	Núm. de casos	Positivos sólo para FAN	Positivos sólo para FR	Positivos para FAN y FR	t % de positivos para FAN	t % de positivos para FR
50-60	3	0	0	0	0,0 %	0,0 %
60-70	15	4	1	0	26,6 %	6,6 %
70-80	54	6	14	11	31,4 %	46,2 %
80-95	34	5	9	8	38,2 %	50 %

la edad cronológica, y matizada por la intensidad del deterioro de los diferentes parámetros funcionales, *comparando la edad biológica hallada en cada caso con la presencia o no presencia de autoanticuerpos*. Es decir, hemos tratado de *comprobar si la autoinmunidad realiza una aceleración del envejecimiento*, como pretenden las hipótesis inmunológicas antes expuestas.

De los tests propuestos por HOLINGSWORTH y colaboradores, hemos seleccionado la *presión sistólica* (PS); *fuerza de la mano* (FM) la que determinamos con un dinamómetro, expresando los valores en kilogramos fuerza; *el test de extinción de la luz* (TEL) que realizamos mediante seis luces de distintos colores, tres de las cuales encendemos al azar y el enfermo tiene que apagarlas con tres de las seis llaves que hay, llaves que cada una tiene el mismo color de la luz a la que sirve, estando las llaves dispuestas en orden distinto al de las luces, también determinamos este test mediante diez luces blancas, de las que encendemos cinco al azar y que podían ser apagadas con diez llaves ordenadas correlativamente con las luces; la valoración la hacemos midiendo en segundos el tiempo requerido por el sujeto para realizar la prueba. También hemos utilizado la determinación de la *capacidad vital pulmonar* (CV) mediante un espirógrafo de Berg. Finalmente hemos empleado además la *exploración audiométrica* (EA) utilizando como índice la pérdida de decibeles para los

4.000 ciclos/segundo por vía ósea. En la gráfica 12 exponemos los resultados que hemos obtenido en la determinación de estos parámetros, y en ella es fácil ver el progresivo deterioro de estos parámetros a lo largo de la edad.



Gráfica 12.



Tabla VIII

Estudio comparativo de parámetros biológicos en hombres sin y con autoanticuerpos (FAN y/o FR) circulantes

Grupos de edad	P. S. (c. c. Hg.)		F. M. (Kg.)		T. E. L. (seg.)		A. V. O. (dec.)		C. V. (a. d.)	
	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
50-60	Núm de casos ...	(9)	(9)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)		
	Valores medios ...	12,22 ± 1,06	21,03 ± 10,87	13,56 ± 4,71	36,87 ± 12,88	2,422 ± 6,71	2,753 ± 6,72			
60-70	Núm de casos ...	(27)	(8)	(25)	(20)	(3)	(24)	(3)	(21)	(3)
	Valores medios ...	14,87 ± 3,28	16,81 ± 3,35	22,30 ± 6,57	19,55 ± 11,79	15,50 ± 0,70	45,20 ± 15,56	35 ± 18,70	2,273 ± 6,71	2,753 ± 6,72
70-80	Núm de casos ...	(20)	(18)	(18)	(12)	(15)	(11)	(18)	(12)	(9)
	Valores medios ...	14,52 ± 2,74	15,13 ± 2,62	15,08 ± 6,03	20,04 ± 9,95	17,96 ± 6,22	23,13 ± 11,84	56,94 ± 12,13	52,75 ± 15,67	1,883 ± 5,33
80-85	Núm de casos ...	(5)	(17)	(5)	(12)	(5)	(9)	(4)	(12)	(11)
	Valores medios ...	16,50 ± 3,38	15,44 ± 3,96	11 ± 7,25	12,04 ± 5,11	38,50 ± 29,03	26,72 ± 14,24	62,50 ± 11,72	56,58 ± 18,76	2,226 ± 4,28

Tabla IX

Estudio comparativo de parámetros biológicos en mujeres sin y con autoanticuerpos (FAN y/o FR) circulantes

GRUPOS DE EDAD	P. S. (c. c. Hg.)		F. M. (Kg.)		T. E. L. (seg.)		A. V. O. (dec.)		
	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	
50-60	Núm. de casos .....	(3)	(3)	(2)	(3)				
	Valores médicos ...	12,66 ± 2,46	14,16 ± 14,28	9,75 ± 1,06	28,33 ± 4,08				
60-70	Núm. de casos .....	(10)	(5)	(7)	(6)	(5)	(3)		
	Valores médicos ...	15,25 ± 3,66	14,70 ± 1,96	11,28 ± 3,20	23,61 ± 14,47	48 ± 9,66	36,96 ± 10,80		
70-80	Núm. de casos .....	(23)	(31)	(9)	(25)	(7)	(20)	(8)	(19)
	Valores médicos ...	17,60 ± 3,02	16,88 ± 2,09	9,15 ± 4,87	9,49 ± 5,39	24,16 ± 23,07	23,07 ± 8,47	50,90 ± 13,9	50,52 ± 18,16
80-85	Núm. de casos .....	(13)	(21)	(9)	(14)	(7)	(9)	(8)	(11)
	Valores médicos ...	17,96 ± 1,97	16,78 ± 2,55	7,92 ± 4,24	8,07 ± 4,24	31 ± 15,53	30,44 ± 16,43	51,25 ± 11,81	58,63 ± 8,62

Como en el curso de la senescencia hay alguna diferencia entre ambos sexos, hemos estudiado por separado la relación entre autoinmunidad humoral y grado de deterioro biológico o edad biológica en cada sexo. Los resultados obtenidos aparecen plasmados en las tablas VIII y IX, y en ellos no se aprecian diferencias estadísticamente significativas para ningún parámetro entre los valores registrados en los grupos de sujetos positivos y negativos. También destaca, como antes dejamos señalado, una mayor incidencia de la presencia de autoanticuerpos en la población femenina. Todos estos resultados que hemos obtenido, no confirman pues la hipótesis de que los autoanticuerpos detectables en la senescencia incrementan el deterioro senil. Sin embargo la mayor frecuencia con que los autoanticuerpos son detectables en la mujer al comienzo de la senescencia, y la también mayor frecuencia de fenómenos autoinmunes en el sexo femenino, juntamente con su mayor longevidad, nos ha llevado a estudiar la situación de las poblaciones linfocitarias B y T en ancianos de ambos sexos.



Este trabajo le hemos realizado juntamente con nuestros colaboradores DEL POZO PÉREZ, PRIETO y GUILABERT<sup>79</sup> en 64 individuos sanos, de ellos 19 eran jóvenes con edades comprendidas entre los 17-29 años, y los 45 restantes eran sujetos con edades entre 52-92 años (edad media 75 años), de ellos 23 eran mujeres y 22 varones. En todos hemos estudiado *la función tímica por el grado de transformación blástica de los linfocitos T cultivados en presencia de fitohemaglutinina utilizando un parámetro morfológico y otro radioactivo marcándoles con timidina radioactiva, y los linfocitos B les hemos determinado por inmunofluorescencia, utilizando antisueños específicos IgG, IgM e IgA ligados a fluoresceina. Al mismo tiempo hemos determinado en cada uno de los sujetos estudiados el FAN, FR y el FAM.*

Tabla X

**POBLACIONES LINFOCITARIAS T y B EN MUJERES Y HOMBRES**

	Hombres (Media % D.S.)	Mujeres (Media % D.S.)	2 p
Población linfocitaria .	26,0 ± 11,7	18,3 ± 8,0	< 0,005
Linfocitos IgG .	17,8 ± 8,7	12,8 ± 5,6	< 0,01
Linfocitos IgM .	5,0 ± 3,8	3,7 ± 3,2	N.S.
Linfocitos IgA .	3,2 ± 4,4	1,9 ± 1,6	N.S.
% Transformación Blastica .	52,6 ± 22,0	56,3 ± 16,6	N.S.

D.S. : Desviación Standard

N.S. : No Significativo (2p > 0,05)

En la tabla X recogemos los resultados obtenidos en hombres y mujeres jóvenes y viejos. En ella aparece un *aumento de carácter significativo de la población linfocitaria B, especialmente de linfocitos IgG en el hombre en relación con la mujer.*

Si estudiamos por separado como hacemos en la tabla XI los

<sup>79</sup> DEL POZO PÉREZ, M. A., PRIETO, J., GUILABERT, M.ª I. and VELASCO, R., *Effect of age and sex on T and B lymphocyte populations.* Biomedicine. 1973, 19, 340.

Tabla XI

## LINFOCITOS T y B EN JOVENES y ANCIANOS

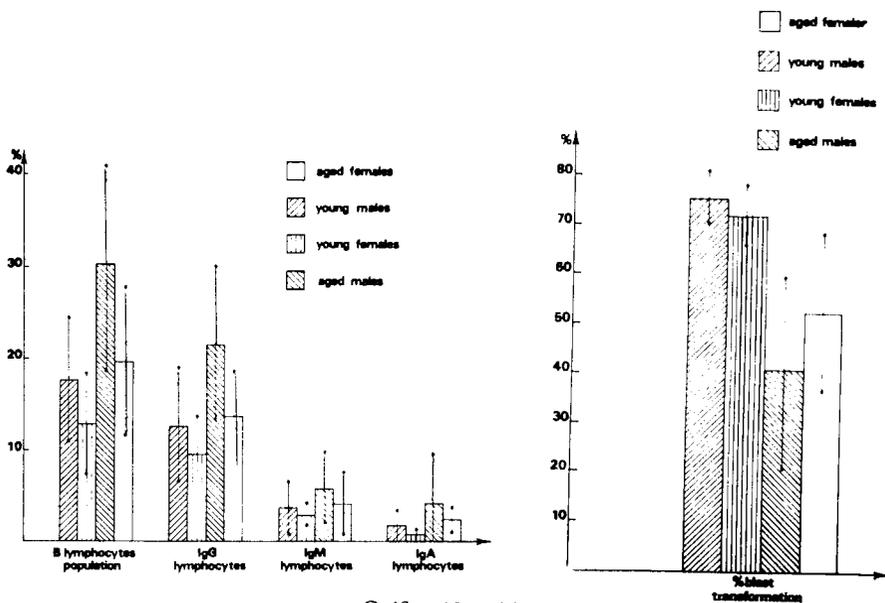
	JOVENES (Media % D.S.)	ANCIANOS (Media % D.S.)	2 p
Poblacion B Total	16,3 ± 6,7	25,2 ± 11,1	<0,001
Linfocitos IgG	11,5 ± 5,9	17,2 ± 8,0	<0,005
Linfocitos IgM	3,4 ± 2,8	4,9 ± 3,8	N.S.
Linfocitos IgA	1,3 ± 1,5	3,1 ± 3,9	<0,02
% Trasformación Blastica	73 ± 5,2	47,0 ± 18,3	0,001

N.S. : No Significativo ( $2p > 0,05$ )

N.S. : Desviación Standard.

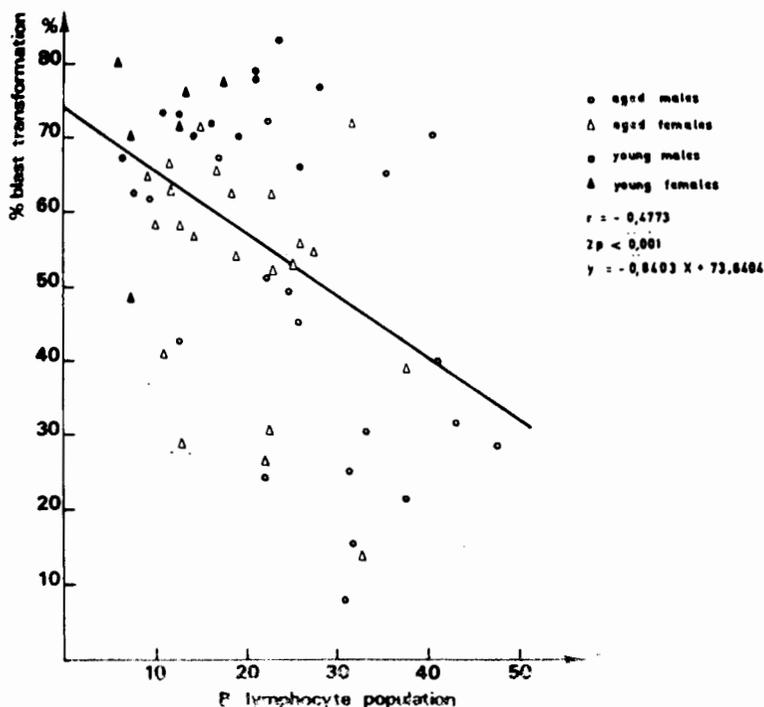
jóvenes y viejos, hallamos que en la senescencia tiene lugar un aumento de la población B, particularmente de IgG e IgA, y una disminución de la población T, en comparación con los sujetos jóvenes.

En las gráficas 13 y 14 exponemos separados por sexos los gru-



Gráfica 13 y 14.

pos de jóvenes y viejos. En ellas destaca que el aumento de la población B y la disminución de la población T están mucho más acentuadas en el hombre, lo que quiere significar que el sistema inmuno-competente aparece más involucionado en el varón.



Gráfica 15.

Relacionando los pares de valores de las poblaciones B y T, se obtiene una línea de regresión cuya «r» es igual a  $-0,4773$  ( $p < 0,001$ ) que indica una alta relación entre ambos valores y que reseñamos en la gráfica 15. Debemos de puntualizar antes de seguir adelante, que la suma de las poblaciones linfocitarias nunca es del 100 por 100 ya que existen formas inmaduras de linfocitos que aún no han adquirido las características correspondientes a la población linfocitaria a la que pertenecen. No hemos encontrado relación entre la presencia de autoanticuerpos y el grado de transformación blástica. Refiriéndonos concretamente al FAN, hallamos que su aumento en la mujer con el decurso de la edad, no coincide en forma paralela con las variaciones de la población T. Tampoco hemos en-

*contrado correlación entre presencia de autoanticuerpos y población linfocitaria B.*

Con nuestros colaboradores PRIETO, J., GUILABERT, DEL POZO PÉREZ y DEL POZO CRESPO<sup>80</sup> hemos estudiado la *relación entre población linfocitaria T y concentración de inmunoglobulinas* en 45 personas viejas, de ellas 22 eran varones y 23 hembras. En la tabla XII exponemos los resultados obtenidos en la concentración de inmunoglobulinas, *que es mayor en la mujer que en el hombre.* Este hecho juntamente como lo que ya hemos indicado anteriormente de que la población linfocitaria T está menos disminuía durante la

Tabla XII

	Aged males (Mean % S.D.)	Aged females (Mean % S.D.)	Statistical differences between the two groups* p
Total Ig (mgs %)	1 921.8 ± 429.8	2 403.3 ± 822.5	< 0.05
IgG (mgs %)	1 539.5 ± 387.3	1 910.8 ± 809.3	N.S.
IgM (mgs %)	124.4 ± 84.2	162.8 ± 129.6	N.S.
IgA (mgs %)	276.9 ± 167.6	329.7 ± 155.3	N.S.
% Blast transformation	41.0 ± 19.8	52.2 ± 15.4	< 0.05

\* The study of the statistical significance of the differences was performed using the Student's t test.  
N.S. =  $p > 0.05$ .  
S.D. = Standard Deviation.

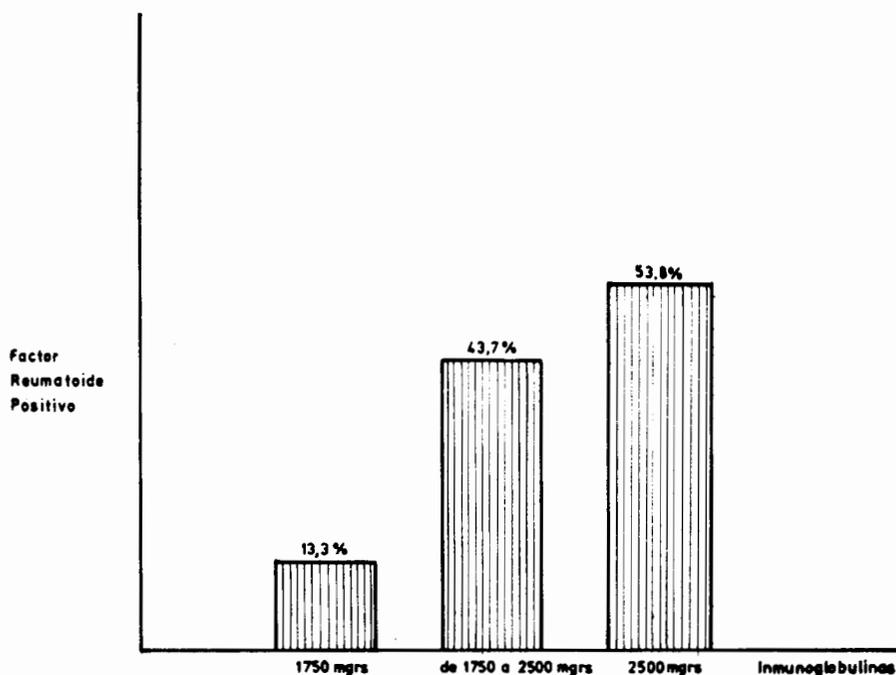
senescencia en la mujer que en el hombre, *permite pensar en la posibilidad de que los linfocitos T ejerzan un efecto regulador sobre la síntesis de inmunoglobulinas actuando sobre la población B, quizás favoreciendo su estimulación antigénica como piensa PLAYFAIR<sup>81</sup>.* En nuestros trabajos sólo hemos encontrado una *relación entre presencia de autoanticuerpos y tasa de inmunoglobulinas, con el FR* como figura en la gráfica 16. La relación es menos clara con el FAN, aunque también hay una ligera mayor incidencia.

Todas las variaciones que acaecen en las poblaciones linfocitarias B y T en el curso de la senescencia *remedan a las que suceden cuando se deprime la función tímica,* como han comprobado RABELINO y GREY<sup>82</sup> experimentalmente y GAJL-PECZZALSAK y colabo-

<sup>80</sup> PRIETO, J., GUILABERT, M.ª I., DEL POZO PÉREZ, M. A., DEL POZO CRESPO, F., and VELASCO, R., *Autoimmunity, Immunoglobulins and T lymphocyte population in old age. Biomedicine*, 1973, 19, 301.

<sup>81</sup> PLAYFAIR, J. H. F., *Cell co-operation in the immune response. Clin. Exp. Immunol.* 1971, 8, 839.

<sup>82</sup> RABELINO, E., and GREY, H. M., *Immunoglobulins on the surface of lymphocytes III. Bursal original surface immunoglobulins on chicken lymphocytes. J. of Immunol.* 1971, 5, 106.



Gráfica 16.

radores<sup>83</sup> en el síndrome de Di George en el que existe una ausencia congénita del timo. Del resultado de nuestros trabajos hemos elaborado la hipótesis de que *posiblemente entre ambas poblaciones linfocitarias existe una regulación en forma de servomecanismo, de manera que la declinación de la serie T, promueve cierto grado de desenfreno y proliferación de la serie B, la que por otra parte se muestra funcionalmente menos eficaz y con menor capacidad de dotar de la exquisita especificidad inmunológica a las globulinas anticuerpos*<sup>84</sup>. En la figura 1 exponemos en esquema este posible mecanismo.

Todos nuestros hallazgos podemos sintetizarlos señalando que *la presencia de autoanticuerpos en la senescencia es un fenómeno muy frecuente, sin que estos anticuerpos ejerzan, al parecer, una acentuación del deterioro senil*. En los senectos se comprueba un *debilitamiento de la función inmunitaria timodependiente* y por lo tanto de la inmunovigilancia, lo que posiblemente facilita entre otras

<sup>83</sup> GAJL-PECZALSAK, K. L., BIGGAR, W. D., PARK, B. H., and GOOD, R. A., *Lymphocytes in Di George syndrom*. Lancet. 1972, I, 1.344.

<sup>84</sup> VELASCO, R., PRIETO, J., DEL POZO PÉREZ, M. A., GUILABERT, M.° I., and CORPORALES, L., *Immunoglobulins and lymphocyte populations*. Experientia, 1973, 29, 850.

cosas, el desarrollo de procesos neoformativos malignos. La depresión inmunitaria timodependiente, tiene como consecuencia un aumento de la población linfocitaria B, quizás porque entre las series T y B hay una interrelación de tipo servomecanismo, resultando

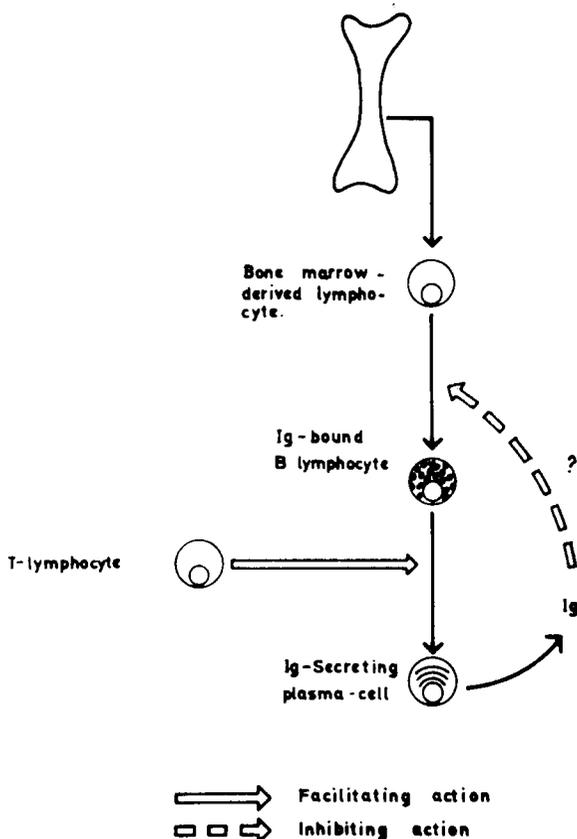


Figura 1.

además que el aumento de la población B funcionalmente es menos eficaz. El debilitamiento del sistema inmunitario que tiene lugar en la senescencia seguramente es el responsable de la formación de autoanticuerpos, como también sucede en muchos estados de hipoinmunitad, aunque paradójicamente en nuestros trabajos hemos encontrado una mayor incidencia de autoanticuerpos en la mujer que en el hombre, a pesar de que en ella se mantiene mejor la serie T. La existencia de diferencias en las células inmunocompetentes en ambos

sexos, permite en cierto modo hablar de un *sexo inmunológico*, que puede ser una de las razones de la mayor longevidad de la mujer.

## B) TEORÍAS DE BASE MOLECULAR.

Una parte muy importante de la investigación gerontológica se ha proyectado en los últimos tiempos a conocer las variaciones que tienen lugar a nivel molecular, habiéndose obtenido algunos resultados en extremo interesantes. Estas variaciones son consecuencia de procesos cuyas causas asientan más bien en el propio organismo que en el ambiente, aunque como veremos, *el establecer un límite nítido entre ambos tipos de causas no siempre es fácil.*

1. ALTERACIONES MOLECULARES PROMOVIDAS POR LA ACTIVIDAD METABÓLICA.—Entre las teorías de base molecular destacan las que consideran al envejecimiento como consecuencia de *fenómenos metabólicos insuficientemente regulados y controlados*. En el seno del organismo tienen lugar miles de reacciones químicas que son precisas para proporcionar energía y para sintetizar componentes, particularmente los estructurales, reacciones que tienen que estar coordinadas entre sí hasta un grado tal, que no ha sido alcanzado aún por las modernas computadoras (SPIGEL<sup>4</sup>). En este sistema tan complicado, cualquier reacción fortuitamente producida fuera del plan de coordinación constituye una fuente potencial de desórdenes para el organismo. Hoy muchos gerontólogos dan una gran importancia a estos fenómenos que se producen a lo largo de la vida y que pueden ir manteniendo o incrementando sus efectos en forma acumulativa.

*Ya han sido identificados algunos compuestos, especialmente ciertos radicales químicos muy reactivos como causantes de reacciones que pueden contribuir en forma muy importante al deterioro del organismo.* Pueden producirse radicales libres por la actuación de radiaciones ionizantes evidentemente, pero también simplemente por probabilidad estadística en el curso de la complicada actividad metabólica del ser vivo, además de que constituyen la clave de los procesos oxidativos que tienen lugar en el seno de las mitocondrias. Los radicales libres formados, pueden ir generando otros, *originándose una reacción en cadena*, y producirse alteraciones en lugares di-

versos, siendo las membranas celulares una de las estructuras que pueden ser más profundamente dañadas, pues estos radicales reaccionan fácilmente con los ácidos grasos polinsaturados formando peróxidos lipídicos y resultando en último extremo una marcada perturbación de la función de las membranas, produciéndose el fenómeno de cross-linking que es la formación de energéticos e irreversibles enlaces covalentes inter- o intramoleculares en lugares en los que normalmente existen enlaces iónicos, puentes de H, fácilmente reversible. Estos fenómenos pueden hacer variar o hacer perder su función a las moléculas en las que se establecen; los enzimas pueden cambiar su configuración y perder su acción catalítica, pueden fijar el RNAm al ribosoma y frenar la proteínosíntesis, o fijar algunas bases del DNA perturbando el gen al que corresponden las bases, o hacer reaccionar las histonas con el DNA conduciendo al mismo resultado. Los grupos reactivos que generan el cross-linking son radicales libres, aldehidos, peróxidos, quinonas, sulfhidrilos, etc., que se producen durante la actividad metabólica, pudiendo tener lugar estos fenómenos en cualquier lugar del organismo.

Al cross-linking se le considera por algunos investigadores como uno de los mecanismos más importantes en el desarrollo de la senescencia con el consiguiente deterioro del organismo. BJORKSTEN<sup>85</sup> sostiene que su prevención constituye uno de los caminos más prometedores para retardar la senescencia. En el organismo existen mecanismos protectivos para prevenir o al menos aminorar el cross-linking en muchas moléculas biológicamente muy importantes, aunque en el decurso del tiempo estos mecanismos pueden llegar a ser desbordados.

Parte de las consecuencias que pueden derivarse del cross-linking ha sido estudiada «in vitro» en la colágena en la que se promueve artificialmente este fenómeno tratándola con aldehidos. Es perfectamente conocido que cuando se calienta materia colágena, ésta se retrae en una cuantía que depende del grado de temperatura, pues bien, el grado de su retracción por el calor disminuye si la colágena es previamente tratada con aldehidos. También se ha comprobado que la colágena tratada con aldehidos pierde parte de su hidrofilia y se hincha menos cuando se le sumerge en agua. MILCH<sup>86</sup> señala

<sup>85</sup> BJORKSTEN, J., *The cross linkaged theory of aging*. J. Amer. Geriat. 1968, 16, 408.

<sup>86</sup> MILCH, R. A., *Studies of collagen tissue aging: Interaction of certain intermediary metabolites with collagen*. Gerontologia. 1963, 7, 129.

que el fenómeno de *cross-linking* hace a la colágena más sólida y menos permeable, aumentando su viscosidad al tiempo que se torna más resistente a los enzimas colagenolíticos, cambios estos que tienen lugar espontáneamente en el organismo a lo largo de la vida y que contribuyen a llevarle a la senescencia. HOUCK y colaboradores<sup>87</sup> entre otros, han demostrado en sus experiencias que la colágena de ratas añosas se muestra más resistente a ser degradada enzimáticamente aunque se la trate con cortisol, lo que en parte es consecuencia de la *menor actividad de los enzimas colagenolíticos de la misma*, pues el cortisol estimula la colagenolisis en las ratas jóvenes, pero sobre todo es consecuencia de la *mayor resistencia a los enzimas colagenolíticos que tiene la colágena de animales viejos*, mayor resistencia derivada del *cross-linking*. El calentamiento a unos 60° de fibras de colágena de la cola de la rata produce una retracción de las mismas que equivale aproximadamente a 1/4 de su longitud original y la que cesa cuando se suprime el calentamiento, habiéndose comprobado también que *durante la retracción libera complejos de hidroxiprolina* (las fibras de tropocolágena se caracterizan entre otras cosas, por su elevado contenido en hidroxiprolina). La colágena de ratas viejas se retrae y relaja en menor cuantía y más lentamente que la procedente de animales jóvenes, siendo también menor y más lenta la liberación de hidroxiprolina (VERZAR<sup>88</sup>).

La sustancia amorfa conjuntiva de animales senectos contiene menos hexosamina, un componente de los polisacáridos conjuntivos, y esta disminución según SOBEL y colbs.<sup>89</sup> es paralela al aumento de su densidad. Todas estas variaciones originan una *disminución de la permeabilidad de la sustancia conjuntiva fundamental*, así como de las *membranas basales*, enlenteciéndose los fenómenos de *intercambio capilo-celular*, lo que conduce a cierto grado de hipoxia y malnutrición tisular, hechos que según SHOCK<sup>90</sup> colaboran en forma muy importante al deterioro senil.

---

<sup>87</sup> HOUCK, J. C., DE HESSE, C., and JACOB, R., *The effect of aging upon collagen catabolism*. Emp. Soc. Exper. Biol. 1967, 21, 403.

<sup>88</sup> VERZAR, F., *Intrinsic and extrinsic factors of molecular aging*. Exp. Geront. 1968, 3, 69.

<sup>89</sup> SOBEL, H., GABAY, S., WRIGHT, E. I., LICHTENSTEIN, I., and NELSON, N. H., *The influence of age upon the hexosamina-collagen ratio of dermal biopsies from men*. J. Gerontol. 1958, 13, 128.

<sup>90</sup> SHOCK, N. W., *Age changes in some physiologic processes*. En symposium: «Physiologic aspects on aging». Geriatrics, 1957, 12, 40.

Todos estos fenómenos que acabamos de esquematizar indudablemente que intervienen en la senescencia, aunque no son conocidos todavía en grado suficiente como para poder evaluar y cuantificar su importancia en el deterioro morfológico y funcional que tiene lugar en el anciano.

2. LA SENESCENCIA COMO CONSECUENCIA DE LA FINALIZACIÓN DEL DESARROLLO.—La hipótesis que considera a la senescencia como una consecuencia del *apagamiento progresivo de los fenómenos de síntesis, apagamiento progresivo e irreversible*, es mantenida entre otros por MEDVEDEV<sup>91</sup> quien señala que si *un organismo se mantuviese en estado de inmadurez continua no envejecería jamás*. Esta manera de pensar supone que durante el desarrollo se producen diversos e importantes productos, quizás enzimas, encaminados a corregir deterioros, productos que luego en la edad adulta dejarían de ser sintetizados, promoviéndose por su falta, el deterioro senil. Como es lógico, la identificación y valoración de estos presuntos productos presentes únicamente durante el desarrollo, pero no más tarde, precisaría demostrar previamente que el fisiologismo de la edad adulta es defectivo. Con este criterio se han realizado numerosas experiencias encaminadas a precisar las *posibles diferencias que existen en animales en diferentes edades en la síntesis de algunos componentes*, y además encaminados a conocer los mecanismos implicados en tales síntesis.

NORDGREN y colbs.<sup>92</sup> administraron a un lote de ratones jóvenes leucina marcada con carbono radioactivo, y más adelante cuando los ratones habían alcanzado la edad adulta se les administró nuevamente leucina pero ahora marcada con hidrógeno radioactivo. Ulteriormente los animales fueron sacrificados y se testificaron sus distintos órganos; las sustancias sintetizadas por el organismo joven a expensas de la leucina o de sus derivados tendrían un alto contenido en carbono radioactivo, y además si no son sintetizadas en la edad adulta su contenido en hidrógeno sería muy bajo teniendo una rela-

---

<sup>91</sup> MEDVEDEV, Zh., A., *Molecular aspects on ageing*. En Woolhouse (ed.): «Aspects of the Biology of Ageing. Symposia of the Society for Experimental Biology». Cambridge Univ. Press, 1967, n.º 21.

<sup>92</sup> NORDGREN, R. A., HIRSCH, G. P., MENZIESS, R. A., HENDLEY, D. D., KUTSKY, R., and STRELHER, B. L., *Evidence for long-lived components in developing mouse tissues labeled with leucine*. *Exper. Gerontol*, 1969, 4, 7.

ción C/H muy alta los materiales que fueron sintetizados en la edad joven y dejan de serlo en la adulta. En estas experiencias se encontró *que eran las fracciones proteicas del cerebro y del tejido muscular las que tenían una relación C/H más alta, así como los lípidos cerebrales y las histonas asociadas al DNA*, todo lo cual habla en el sentido de que *algunos componentes clave dejan de ser resintetizados una vez que el animal alcanza la edad adulta*. Todavía se precisan muchos estudios que permitan conocer y caracterizar estos componentes así como su forma de actuar.

Otros trabajos encaminados a comprobar esta hipótesis *se han proyectado sobre el RNAt*. Como es sobradamente conocido, cada aminoácido está representado en el código genético por más de un triplete o codón (excepto la metionina AUG y el triptófano UGG), lo que significa que cada aminoácido debe de tener más de un RNAt que le incorpora al ribosoma, y además que cada RNAt debe de tener su propia y específica RNAt-sintetasa. Cabe suponer que desde el comienzo del desarrollo existe para cada RNAt su sintetasa específica y que el organismo tiene una programación genética que ordena a las células que ya se han diferenciado a cesar de producir ciertas RNAt-sintetasas (COMSTOCK y ANDERSON<sup>93</sup>). Entonces estas células serían ya incapaces de traducir a proteínas ciertos mensajes genéticos que precisan para ellos los RNAt que dejaron de sintetizarse por faltar su sintetasa específica. Por ello cada tipo celular posee sus propias proteínas, particularmente de naturaleza enzimática que promueven la diferenciación celular. STREHLER y cols.<sup>94</sup> señalan que *la disminución de la síntesis proteica que tiene lugar en la senescencia puede ser consecuencia de la falta de algunos RNAt específicos*, quizás por déficit de sus sintetasas y que tal fenómeno seguramente está programado en el reloj del desarrollo. Esta interpretación precisa también de nuevas y más completas experiencias, y *sólo cuando estén claramente identificados todos los mecanismos implicados en la diferenciación*, estaremos en condiciones de comprender y corregir las posi-

---

<sup>93</sup> COMSTOCK, J. P., and ANDERSON, W. F., *Transfer RNA-dependent translational control of protein synthesis*. En Strehler, B. L. (ed.): «Advances in Gerontological Research». Academic Press. New York and London, 1972, vol. 4, 81.

<sup>94</sup> STREHLER, B. L., HENDLEY, D. D. and HIRSCH, G. P., *Evidence on a codon restriction hypothesis of cellular differentiation: multiplicity of mammalian leucyls-RNA-specific synthetases and tissue-specific deficiency in an alanyl-RNA synthetase*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1967, 57, 1751.

bles deficiencias que tal diferenciación lleva consigo en el organismo adulto, aunque si tal objetivo se alcanzase, deberíamos ser cuidadosos, pues la desdiferenciación celular podría promover el desarrollo del cáncer y sólo deberíamos actuar en forma limitada a determinadas vías, meta que aún está muy lejos de ser entrevista y menos aún alcanzada.

3. SENESCENCIA Y ACTIVIDAD HORMONAL.—TIMIRAS<sup>95</sup> dice que hay pocas razones para pensar que el fracaso intrínseco de las glándulas endocrinas constituya un fenómeno general y primario en la génesis de la senescencia. Es cierto que muchos investigadores han encontrado una disminución de la secreción de algunas hormonas en la vejez, pero sin embargo también se ha comprobado que *muchos órganos endocrinos en la edad avanzada conservan aún una buena reserva funcional, y la disminución de su secreción hay que atribuirlo a la menor demanda y utilización de sus hormonas* como consecuencia del deterioro del organismo que implica la senectud. Una de las terapéuticas en boga para aliviar la minusvalía general del senecto es la administración de hormonas, lo que las más de las veces *no constituye una verdadera terapéutica sustitutiva*, pero promueve una intensa estimulación en los órganos implicados en su acción, lo que sí es cierto puede paliar transitoriamente, y en forma parcial, la decrepitud, no modifica en absoluto el progreso imparable de la senescencia, *al tiempo que puede frenar la actividad de la glándula endocrina correspondiente*, haciendo al final más perjuicio que beneficio, excepto quizás para las hormonas gonadales, cuyas glándulas en el senecto apenas poseen actividad funcional, estando carentes de reserva funcional y en donde la hormonoterapia es de verdad sustitutiva, y posiblemente a veces tenga acción beneficiosa. A continuación pasamos a hacer algunas consideraciones sobre ciertas glándulas endocrinas a las que se las consideran implicadas en la senescencia.

Son muchos investigadores los que mantienen el criterio de que *los stress de duración prolongada producen cierto grado de vejez prematura*, y además se ha comprobado que *la secreción y metabolismo de las hormonas adrenocorticales disminuye con la edad*, pero posiblemente más en relación con la disminución de la actividad

---

<sup>95</sup> TIMIRAS, P. S., *Decline in Homeostatic Regulation*. En Timiras, P. S.: «Developmental Physiology and Aging». Macmillan. New York and London, 1972, p. 542.

metabólica, que con la insuficiencia de la propia glándula (GRAD y colaboradores <sup>96</sup> y SERIO y cols. <sup>97</sup>), como lo confirma la respuesta al ACTH, de manera que como dicen ROMANOFF y cols. <sup>98</sup>, *la glándula corticosuprarrenal del viejo es tan suficiente en su actividad glucocorticoide en substratos y enzimas, como la del joven*. BLICHERT-TOFT y cols. <sup>99</sup> han obtenido los mismos resultados en sus determinaciones. JENSON y cols. <sup>100</sup> tampoco han encontrado diferencias con la prueba de la metapirona. En lo referente a la aldosterona, se ha encontrado en el viejo una menor secreción de la misma, aunque posiblemente esta menor secrección es consecutiva a la *menor actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona*, pues DUNIhue <sup>101</sup> ha encontrado una menor cantidad de granulaciones en las células yuxtglomerulares productoras de renina. Realmente no se ha podido comprobar pues una verdadera deficiencia funcional de la corteza suprarrenal en los senectos, aunque parece que en ellos se segregan menores cantidades de hormonas corticales en razón de que la demanda en las mismas por parte del organismo, es menor que en los jóvenes.

Un hecho reiteradamente confirmado es que *el consumo de oxígeno se reduce en el curso del envejecimiento*, y siendo las hormonas tiroideas los factores más importantes en la regulación del grado de actividad metabólica en general, es fácil de comprender que la atención de muchos investigadores se haya dirigido hacia el estudio de la función tiroidea en el senecto. Sin embargo la disminución del consumo de oxígeno en el envejecimiento lleva *un curso bastante paralelo a la disminución de la masa tisular metabólica*, como comprobó GREGERMAN <sup>102</sup> en meticuloso estudio y que luego han ratificado va-

<sup>96</sup> GRAD, B., KRAL, A. V., PAYNE, R. C., and BERENSON, J., Plasma and urinary corticoids in young and old persons. J. Gerontol. 1967, 22, 66.

<sup>97</sup> SERIO, M., PIOLANTI, P., CAPELLI, G., MAGISTRIS, L., RICCI, F., ANZALONE, M., and GIUSTI, G., The miscible pool and turnover rate of cortisol in the aged and variations in relation to time of day. Exp. Gerontol. 1969, 4, 95.

<sup>98</sup> ROMANOFF, L. P., BAXTER, M. N., THOMAS, A. W., and FERRECHIO, G. B., Effect of ACTH on the metabolism of pregnenolone- $7\alpha^3$  H and cortisol- $4^{14}$  C in young and elderly men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1969, 29, 819.

<sup>99</sup> BLICHERT-TOFT, B., and BLICHERT-TOFT, M., Adrenocortical function in the aged assessed by the rapid corticotrophin test (Synacthen). Acta Endocrinol. 1970, 62, 410.

<sup>100</sup> JENSEN, H. K., and BLICHERT-TOFT, M., Pituitary-adrenal function in old age evaluated by the intravenous etyrapona test. Acta Endocrinol (Kbh). 1970, 64, 431.

<sup>101</sup> DUNIhue, F. W., Reduced yuxtglomerular cell granularity, pituitary, neurosecretory material and width of the zona glomerulosa in ageing rats. Endocrinology. 1965, 77, 948.

<sup>102</sup> GREGERMAN, R. I., En «Endocrines and Aging». Gitman, L. (ed.). Thomas, Springfield, Illinois, 1967, p. 161.

rios investigadores, lo cual deja suponer que *el consumo de oxígeno por cada unidad celular no disminuye*. La exploración de la actividad tiroidea mediante la captación de radioiodo y la determinación del tiempo de semiacaramiento no ha demostrado una significativa disminución con la edad (GAFFNEY<sup>103</sup>). También se ha comprobado que el tiempo de aclaramiento de tirosina marcada con I<sup>131</sup> seguida a lo largo de dos semanas después de su administración, muestra que en individuos de 80 años hay una disminución del turnover que importa aproximadamente el 50 por 100 del de un grupo de individuos de 20 años (GREGERMAN y colbs.<sup>104</sup>). Todos estos hechos hablan en el sentido de que *en la vejez tiene lugar una disminución de la actividad tiroidea*, pero una cuestión importante es si la disminución de la secreción de hormonas tiroideas es primitiva, o si por el contrario es secuenta a la disminución de su utilización tisular, lo que motivaría a su vez *una menor velocidad de la caída de su concentración en sangre y con ello, por el conocido servomecanismo de su regulación, un freno de la secreción de tirotropina*. Entre otros, los trabajos realizados por GREGERMAN y SOLOMON<sup>105</sup> en ancianos con afecciones febriles pulmonares, permiten llegar a la conclusión de que la disminución de la secreción de hormonas tiroideas en la senectud, es motivada por una menor demanda de estas hormonas por el organismo, y no por un fracaso funcional primario de la glándula, pues cuando la demanda aumenta, *el tiroides responde en forma similar al de los individuos jóvenes*.

La hormona del crecimiento es segregada por la adenohipófisis durante toda la vida, aunque lo cierto es que su función específica, una vez finalizado el crecimiento, parece poco clara, ya que incluso puede deprimir en forma importante la actuación de otras hormonas. DAUGHADAY<sup>106</sup> señala que el contenido de la hipófisis en esta hormona se mantiene constante a lo largo de la vida, y ROOT y OSKI<sup>107</sup>

---

103 GAFFNEY, G. W., GREGERMAN, R. I., YIENGST, M. J. and SHOCK, N. W., *Serum-protein-bound iodine concentration in blood of euthyroid men aged 18 to 94 years*. J. Gerontol., 1960, 15, 234.

104 GREGERMAN, R. I., GAFFNEY, G. W. and SHOCK, N. W., *Thyrosine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age*. J. Clin. Invest., 1962, 41, 65.

105 GREGERMAN, R. I. and SOLOMON, N., *Acceleration of thyrosine and triiodothyronine turnover during bacteria pulmonary infections and fever: implications for the functional state of the thyroid during stress and in senescence*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1967, 27, 93.

106 DAUGHADAY, W. H., En «Textbook of Endocrinology». Williams, R. H. (ed.). Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, 1968, p. 27.

107 ROOT y OSKI, Citados por (9).

han demostrado que en sujetos de 75-85 años, la hipoglucemia insulínica irroga una respuesta secretora normal de hormona del crecimiento. Creo es interesante dejar señalado el posible papel que esta hormona puede jugar en la senescencia, ya que parece que *acelera los fenómenos degenerativos de los cartílagos* de la articulación de la rodilla y de otras articulaciones (GUSSECK<sup>9</sup>), pudiendo quizás *favorecer el fenómeno de cross-linking en la colágena*, y VERZAR<sup>88</sup> señala que *la hipofisectomía retarda el desarrollo de los fenómenos del envejecimiento*, particularmente los que acaecen en el seno de la colágena. Es más, es posible que la prolongación de la vida que consiguieron BARROWS y BEAUCHENE<sup>108</sup> entre otros muchos en ratones sometidos a una restricción dietética, puede ser debida a una disminución de la secreción de hormona del crecimiento por una relativa «hipofisectomía dietética».

*El estudio de otras hormonas hipofisarias en la vejez no ha proporcionado datos de interés*, todos los trabajos realizados demuestran que en esta época de la vida la glándula pituitaria es capaz de segregar suficientes cantidades de hormonas tropas, siendo harto improbable que estas hormonas jueguen algún papel en el curso de la senescencia.

4. ACTIVIDAD ENZIMÁTICA Y SENESCENCIA.—*La capacidad de adaptación a los cambios del ambiente es una de las propiedades fundamentales de los seres vivos*, y la base molecular de la adaptación dice ADELMAN<sup>109</sup> «es la síntesis y la degradación de los enzimas y de otras proteínas, además de la modificación de sus funciones intrínsecas». Una expresión bioquímica de esta respuesta adaptativa es la fluctuación de la actividad enzimática por la actuación de factores muy diversos, de índole nutritiva, hormonal, farmacológica o fisiológica. *En la senescencia se ha comprobado una menor capacidad del organismo para adaptarse a las variaciones del medio en el que se encuentra*, y estando la esencia de la adaptación a nivel molecular, promovida por los cambios en la síntesis y degradación de proteínas en gran parte de naturaleza enzimática, cabe deducir que en la edad

<sup>108</sup> BARROWS, C. H. and BEAUCHENE, R. E., *Aging and nutrition*. En Albanese, A. A. (ed.): «Newer Methods of nutritionae Biochemistry». Acad. Press, New York, 1970, vol. 4, p. 28.

<sup>109</sup> ADELMAN, R. C., *Age-dependent control of enzyme adaptation*. En Strehler, B. L.: «Advances in Gerontological Research». Acad. Press, New York and London, 1972, vol. 4, p. 1.

avanzada se produce *un deterioro de la actividad enzimática*, que pierde parte de su capacidad de respuesta frente a las acciones de índole nutritiva, hormonales, farmacológicas y fisiológicas.

El poder llegar a tener una visión general de la situación enzimática en la senescencia es un problema que aún no se ha conseguido y que además *ofrece grandes dificultades*. El estudio de la actividad enzimática de determinados órganos ha proporcionado *resultados contradictorios*, por ejemplo, en el hígado se ha encontrado que puede aumentar, disminuir o permanecer inmodificada, *según el enzima estudiado*, el animal en estudio y la metódica seguida. Cuando se estudia la actividad de determinados enzimas, puede encontrarse por ejemplo que la glucosa-6-fosfatasa no cambia con la edad, mientras que la concentración de fosfatasa alcalina disminuye en un 40 por 100 en la vejez, y sin embargo la catepsina aumenta en un 50 por 100 (TIMIRAS <sup>96</sup>), resultados que son distintos a los obtenidos en otros trabajos. Pero es que además el mismo enzima *puede variar en forma diversa según el órgano* en el que se le estudie, por ejemplo ZORZOLI y LI <sup>110</sup> encuentran que la glucosa-6-fosfatasa que no varía con la edad en el hígado del ratón, aparece disminuía en un 20 por 100 en el riñón del animal añoso. También *varía según el animal estudiado*, por ejemplo la succínico-dehidrogenasa está disminuía en la vejez en unas estirpes de ratas pero no en otras (TIMIRAS <sup>96</sup>).

Las variaciones de la actividad enzimática que pueden tener lugar con el envejecimiento, *son consecuencia de varias razones*, tales como del cambio de tipo de vida y de dietética que realizan los senectos, de las variaciones de las poblaciones celulares y del material genético, etc. Además el ritmo nictameral de algunos enzimas y otros tipos de reloj biológico como el estacional, hormonal, etc., pueden ser también en parte causas de la diversidad de resultados. Como señala LANG <sup>111</sup> aunque las variaciones enzimáticas más frecuentemente encontradas en la senescencia no corresponden a un tipo metabólico determinado, el aumento en el hígado y en riñón de las catepsinas, y de los enzimas lisosómicos en el riñón, *sugiere que existe un aumento de los procesos catabólicos*, lo que coincide con que en la senectud avanzada tiene lugar una disminución del peso de muchos parénquimas. También se ha encontrado una disminución

<sup>110</sup> ZORZOLI, A. and LI, J. B., *Gluconeogenesis in mouse kidney cortex: effect of age and fasting on glucose production and enzyme activities*. J. Gerontol., 1967, 22, 151.

<sup>111</sup> LANG, Citado por (2).

del consumo de oxígeno en tejidos y homogenizados procedentes de animales viejos (BARROWS y colabs.<sup>112</sup>), lo que posiblemente depende de la *disminución del número de mitocondrias en las células*, hecho que han hallado algunos investigadores (GOLD y colbs.<sup>113</sup>) en las células de animales añosos, si bien las mitocondrias existentes no muestran signos de deterioro funcional.

*Un intento para aclarar la posible disminución de la adaptabilidad de los enzimas con la edad*, ha sido realizado por ADELMAN<sup>114</sup> quien comprobó que la actividad glucocinasa del hígado declinaba en un 90 por 100 después de 72 horas de ayuno en ratas de 2 meses, pero comenzaba su recuperación a las 4 horas de la administración de glucosa con sonda intragástrica, restaurándose totalmente a las 8 horas; en ratas de dos años la recuperación del citado enzima no se iniciaba hasta las 8 horas, y no se normalizaba hasta las 24-48 horas, lo que demuestra que *el tiempo de inducción de este enzima se prolonga netamente con la edad*. También ha estudiado el tiempo de inducción del NADPH: citocromo c reductasa promovida por el fenobarbital en la rata, encontrando *resultados equiparables a los de la glucocinasa*. El mismo ADELMAN<sup>115</sup> para estudiar la capacidad de adaptación de los enzimas en la regeneración tisular, ha experimentado las mismas en ratas de 2 meses y de 2 años de edad, a las que realizaba una hepatectomía parcial, estudiando si las células de los regenerados de las ratas viejas eran similares bioquímicamente a las células de las ratas jóvenes, determinando en ellas el tiempo de inducción de la glucocinasa y el NADPH: citocromo c reductasa, resultando de sus estudios *que los regenerados mantenían el patrón bioquímico de la edad del animal*. Esta experiencia demuestra que las nuevas células del regenerado tienen la misma adaptabilidad enzimática que sus predecesoras, *adaptabilidad que es la que corresponde al animal por su edad*, y que permite deducir que estas normas en la conducta de los enzimas es reflejo fiel de las variaciones que el paso del tiempo impone al material genético.

<sup>112</sup> BARROWS, C. H., FALZONE, J. A. and SHOCK, N. W., *Age differences in the succinoxidase activity of homogenates and mitochondria from the liver and kidney of rats*. J. Gerontol., 1960, 15, 130.

<sup>113</sup> GOLD, P. H., GEE, M. V. and STREHLER, B. L., *Effect of age on oxidative phosphorylation in the rat*. J. Gerontol., 1968, 23, 509.

<sup>114</sup> ADELMAN, R. C., *An age-dependent modification of enzyme regulation*. J. Biol. Chem., 1970, 245, 1032.

<sup>115</sup> ADELMAN, R. C., *The independence of cell division and age-dependant modification of enzyme induction*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1970, 38, 1149.

Con el fin de matizar si estas variaciones enzimáticas impuestas por la edad dependen estrictamente de las propias células, es decir de su genoma, o si dependen por el contrario del ambiente extracelular, ADELMAN y colbs.<sup>116</sup> han estudiado el tiempo de inducción de los enzimas antes señalados *en ratas de dos años mantenidas en parabiosis con ratas de dos meses*, resultado que el hígado de los animales de 2 años se comportaba de la misma forma que si no estuviesen en parabiosis, es decir como corresponde a su edad. Estas experiencias con parabiosis hablan a favor de que *no existen factores humorales responsables de los cambios enzimáticos impuestos por la edad*, o pudo ser que a los animales no se les mantuvo tiempo suficiente en parabiosis para que actuasen posibles factores humorales, si bien la determinación del tiempo de inducción enzimática no se realizó hasta después de dos semanas de estar en parabiosis, período suficiente para el intercambio celular que tiene ya lugar a los dos días y para que se establezcan anastomosis vasculares.

Otras experiencias realizadas por el mismo ADELMAN<sup>109</sup> ponen en discusión *la posible acción de mecanismos extrahepáticos en la inducción de los enzimas*. El aumento de la actividad de la glucocinasa y de la tirosinaminotransferasa promovidas por la administración de glucosa para la primera y de ACTH para la segunda, se produjo en las ratas de 2 años, pero con el retraso proporcional a su edad. Sin embargo la administración de las hormonas directamente implicadas en la inducción de estos enzimas, insulina para la glucocinasa y cortisol para la tirosinaminotransferasa produjeron una inducción de estos enzimas sin retraso alguno, de manera que no se halló variación dependiente de la edad, lo que sugiere poderosamente que *la motivación del retraso de la inducción de los enzimas hepáticos promovidos por la edad, es un mecanismo extrahepático*. Y es que la actividad de un enzima en un momento determinado, dependerá de la integridad del sistema encargado de su síntesis y catabolismo, así como de la velocidad de estos mecanismos, pero además de su ambiente, pH, concentración iónica, equilibrio de activadores e inhibidores, substratos, etc., es decir, de un *complejo biológico más susceptible de alterarse en la senescencia, que el propio enzima*.

La gran ubicuidad del AMP cíclico y sus enzimas subordinados,

---

116 ADELMANN, FREEMAN y COHEN, citados por (109).

así como los numerosos y diversos procesos que son influidos por estas molécula, *hacen que el sistema adenilciclasa fosfodiesterasa ocupe un lugar preeminente en la actividad metabólica y que su posible variación en el decurso de los años pueda tener una primordial importancia en la génesis de la senescencia*. Para que la adenilciclasa cumpla su función integradora, reguladora y catalítica es esencial que exista *un ambiente lipídico adecuado*, como sucede con todos los enzimas de membrana, que llegan a perder su actividad si se sustraen los lípidos de las membranas celulares. Esto hace pensar en la posibilidad de que los cambios que con la edad puedan sobrevenir en la estructura o en la composición de las membranas pudieran ser causa de una perturbación en la actividad de la adenilciclasa con las consecuencias que se derivarían de ello (GUSSECK<sup>9</sup>). Varios investigadores entre ellos (PACKER y cols.<sup>117</sup> han demostrado en la senescencia *una alteración funcional de las membranas*, la que puede tener origen especialmente por la peroxidación de los lípidos insaturados de las mismas, que promoverían la polimerización de lípidos y proteínas, lo que quizás pueda ser una de las razones del acúmulo de lipofucsina en las células, como dejamos apuntado en el correspondiente apartado, y que se incrementan con la edad. Pero además otra posible razón del presunto deterioro de la actividad adenilciclasa es el *acúmulo de calcio en los tejidos blandos* que tiene lugar con la edad como han comprobado SELY y PIORESCHI<sup>118</sup> entre otros, calcio que como ha demostrado RASMUSSEN<sup>119</sup> participa en las funciones mediadas por el AMP cíclico y cuyo acúmulo *alteraría la función de las membranas reduciendo su permeabilidad y haciéndolas más «rígidas»*. Funcionalmente el calcio es preciso para la estimulación de las membranas, sea para la despolarización de la membrana neuronal, para la transmisión sináptica, para la secreción celular, etc., y esta variada actuación del calcio sobre las membranas es el resultado de la propiedad de ciertos fosfolípidos de actuar como agentes quelantes de este catión bivalente teniendo lugar en las membranas cam-

---

<sup>117</sup> PACKER, L., DEAMER, D. W. and HEATH, R. L., *Regulation and deterioration of structures in membranes*. En Strehler, B. L.: «Advances in Gerontological Research», 1967, vol. 2, p. 56.

<sup>118</sup> SELY, H. and PIORESCHI, P., *Stress theory of aging*. En Shock, N. W.: «Aging. Some Social and Biological Aspects». Amer. Assoc. for the Advancement of Science. Washington, 1960, 79.

<sup>119</sup> RASMUSSEN, H., *The Parathyroids*. En Williams, R. H.: «Textbook of Endocrinology». Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1968, p. 847.

bios, o estados reversibles, de apertura y cierre ligados al calcio (KAVANAU<sup>120</sup>). De especial interés es como señalan ROBINSON y colbs.<sup>121</sup> el hecho de que si son precisas concentraciones micromolares de calcio para la activación de la adenilciclase por algunas hormonas, *las concentraciones milimolares de calcio actúan inhibiendo la activación de la adenilciclase*.

Estos hechos hacen pensar que en el envejecimiento *el aumento del calcio ligado a las membranas celulares podría perturbar la actividad adenilciclase*. BITENSKY y colbs.<sup>122</sup> han encontrado que la respuesta glucagon- y epinefrina adenilciclase, era 67-75 por 100 menor en ratas añosas que en ratas jóvenes. BRADHAM y HOLT<sup>123</sup> han comprobado que las concentraciones altas de calcio pueden inhibir en forma irreversible la actividad adenilciclase, pues el lavado del preparado con un agente quelante como el EDTA no consigue incrementar la activación del enzima, lo que atribuyen a la que los «loci» de la membrana donde asienta el calcio son inaccesibles al agente quelante. Quizás el pretendido poder rejuvenecedor de la procaína puede deberse a que los agentes anestésicos *son capaces de desplazar al calcio de las membranas naturales por poder penetrar en los estratos de fosfolípidos de ellas*.

Todos estos hallazgos vienen a confirmar la gran complejidad de los mecanismos implicados en la regulación de la acción enzimática, así como la de las variaciones que pueden tener lugar en la senescencia, y en éste como prácticamente en el resto de los campos, se precisan nuevas investigaciones que aclaren la esencia de los fenómenos de base molecular que tienen lugar durante el deterioro senil.

5. MUTACIONES Y SENESCENCIA.—*La mutación del DNA se la considera por muchos como uno de los fenómenos que con mayor probabilidad puede ser responsable del deterioro del organismo senecto, como causa principal o como causa que acelera el*

---

<sup>120</sup> KAVANAU, J. L., *Structure and Function in Biological Membranes*. Holden-Day, San Francisco, California, 1965.

<sup>121</sup> ROBINSON, G. A., SCHMIDT, M. J. and SUTHERLAND, R. W., *Role of cyclic AMP in Cell Function*. Greengard, P. and Costa (eds.): «Reaven Press». New York, 1970, p. 11.

<sup>122</sup> BITENSKY, RUSSELL y BLANCO, Citados por (9).

<sup>123</sup> BRADHAM y HOLT, Citados por (9).

deterioro iniciado por otras razones. CURTIS<sup>124</sup> uno de los investigadores que más ha trabajado sobre el efecto de las radiaciones ionizantes en la duración de la vida, señala que estas *radiaciones irrogan un acortamiento de la vida por su actuación sobre el material genético* en el que producen numerosas mutaciones, aunque la demostración de éstas es difícil, en cuanto la clásica técnica con respecto a las células germinales de observar las anormalidades que suceden en la descendencia no es aplicable en este caso, limitándose el estudio a las alteraciones o aberraciones cromosómicas surgidas por la radiación. CURTIS<sup>124</sup> en sus trabajos ha comprobado que *la incidencia de aberraciones cromosómicas aumenta en forma paralela a la dosis de radiación administrada*. En un trabajo realizado en colaboración con ORTIZ, ALVAREZ QUELQUEJEU, HERREROS y BOSQUE<sup>125</sup> en ratas radiadas encontramos una serie de alteraciones cromosómicas muy diversas, especialmente cromosomas anulares en iceberg. En animales no radiados, CURTIS<sup>124</sup> ha encontrado *mayor número de alteraciones cromosómicas espontáneas en los ratones viejos que en los jóvenes, y también mayor número en las estirpes de ratones de vida corta que en las de vida larga*.

*Son muchas las objeciones que pueden hacerse a la teoría de las mutaciones como causa del envejecimiento, de ellas señalaremos algunas de las más importantes. La dosis de radiación necesaria para acortar en un año la vida del ratón produce aproximadamente 20 veces más número de aberraciones cromosómicas que las que suceden espontáneamente en un año de vida de este animal. La patología de los animales radiados es distinta a la de los animales viejos, aunque el tipo de daño tisular realizado por la radiación es muy similar al que tiene lugar en la senescencia. Los machos de la avispa Habrobracon pueden tener un solo cromosoma sexual (número haploide) o dos cromosomas sexuales (número diploide), siendo esencialmente idéntica la duración de la vida en ambos, pero los haploides son más sensibles a las radiaciones las que en ellos les acorta más intensamente la vida que en los diploides, hecho que seguramente depende de la distribución y del menor tamaño del material radiosensible, y quizás dependa de diferencias en la eficacia de los procesos repara-*

<sup>124</sup> CURTIS, H. J., *The nature of the ageing process*. En Bittar, E. and Bitar, N., «The Biological Basis of Medicine». Academic Press, New York, 1968, vol. 1.

<sup>125</sup> VELASCO, R., ORTIZ, O., BADELL-SURIOL, M., HERREROS, B., A. QUELQUEJEU, L., G. BOSQUE, P., *Radiogenética experimental*. Radiología, 1964, 38, 3.

tivos encaminados a proteger las células de daños de este tipo (CUTLER <sup>126</sup>).

La presencia de mutaciones espontáneas más o menos numerosas en los animales viejos, se considera que constituye la expresión indirecta de la existencia de agentes mutatógenos que inciden sobre el animal a lo largo de su vida (KIHLMAN <sup>127</sup>) pero calculando el número de alteraciones cromosómicas promovidas por las radiaciones en dosis suficiente para acortar la vida, y las que suceden espontáneamente, la diferencia es tan marcada que no es posible asignarlas papel alguno en la senescencia, al menos como factor importante. La existencia de una relación inversa entre número de aberraciones cromosómicas espontáneas y duración de la vida, como se ha comprobado en el ratón, cobaya y perro (CURTIS <sup>124</sup>), *sugiere que la duración de la vida sería consecuencia más que de las propias aberraciones en sí, de la eficacia de los fenómenos reparativos*. A este respecto un concepto muy interesante es el de EYRING y STOVER <sup>128</sup> de la existencia de un equilibrio entre grado de mutación y grado de reparación genética, lo que posiblemente sea importante en la génesis de la senescencia.

6. VIRUS Y SENESCENCIA.—*Aunque no existe actualmente ninguna evidencia y menos aún demostración de que una infección activa o latente por un virus pueda estar implicada en los cambios degenerativos que habitualmente suceden en la senescencia, la demostración de la etiología vírica de algunas enfermedades degenerativas, especialmente del sistema nervioso, ha sugerido la posibilidad de que los virus puedan tener algo que ver en el envejecimiento.*

La preparación de la vacuna antipolio ya demostró *la frecuencia de las infecciones latentes por virus de los riñones del Macacus rhesus*, y que también se pudo comprobar en *otros tejidos y órganos «normales» de este animal*. También se comprobó en *otros muchos animales* de laboratorio, todo ello viene a demostrar la ubicuidad de los virus y la frecuencia de las infecciones inaperceptas en los diversos órganos de estos animales, no siendo infrecuente que se encon-

<sup>126</sup> CUTLER, R. G., *Transcription of Reiterated DNA Sequence Classes throughout the Life-span of the mouse*. En Strehler, B. L.: «Avances in Gerontological Research». Academic Press. New York and London, 1972, vol. 4, 219.

<sup>127</sup> KIHLMAN, Citado por (126).

<sup>128</sup> EYRING y STOVER, Citados por (126).

trasen dos o más virus en diversos tejidos, tejidos que por lo demás son estériles para las técnicas convencionales de aislamiento de los virus (GAJDUSECK<sup>129</sup>). Hasta ahora *en los tejidos humanos* GAJDUSECK<sup>129</sup> *ha encontrado con menos frecuencia virus latentes que en el chimpancé*, y a este respecto escribe: «posiblemente nuestras técnicas pueden haber resultado inadecuadas para descubrir estos microorganismos en todos los casos en los que estaban presentes». Sus investigaciones con microscopía electrónica le han permitido objetivar mixovirus, paramixovirus, adenovirus, y partículas de apariencia vírica. Por otra parte es perfectamente conocida la frecuencia con que se comprueba la presencia, en individuos normales, del virus del herpes y el virus de la mononucleosis infecciosa en los leucocitos. También se encuentra muy frecuentemente el virus de la citomegalia en los donantes de sangre, siendo estos virus los responsables del síndrome postperfusión que ocurre en algunos pacientes sometidos a cirugía de corazón abierto o trasplantes. GAJDUSECK<sup>129</sup> también ha hallado en cerebro humano virus del herpes, virus encefálicos y otros no identificados.

Todos estos hallazgos vienen a demostrar que las células del organismo humano normal *pueden contener agentes víricos bien en estado latente, en estado defectivo o incluso pueden contener integros de provirus*. Es indudable que estos agentes deben suponer una *sobrecarga bioquímica* para las células y promover en ellas cierto grado de patología aunque sea mínima, además de *la posible actuación de su material genético durante las mitosis celulares*. Es posible que estos virus puedan activarse y llegar a producir procesos patológicos diversos, por ejemplo del tipo de la enfermedad de Pick, de Creutzfeldt-Jakob o de la enfermedad de Alzheimer (WOLSTENHOLME y O'CONNOR<sup>130</sup>). La presencia de estos virus podría también inducir el *desarrollo de fenómenos autoinmunes*.

7. TEORÍA DEL ERROR.—Los seguidores de esta tesis consideran que la senescencia es producida por el *progresivo acúmulo de errores* que se producen en la síntesis de proteínas en el decurso

<sup>129</sup> GAJDUSECK, D. C., *Slow Virus Infection and Activation of Latent Infections in Aging*. En Strehler, B. L.: «Advances in Gerontological Research». Academic Press. New York and London, 1972, vol. 4, 201.

<sup>130</sup> WOLSTENHOLME, G. E. and O'CONNOR, M., *Alzheimer's Disease, and Related Conditions* Ciba Found. Symp. Churchill London, 1970, p. 136.

de la vida. En la síntesis proteica por las células *están implicados una serie de factores* de los cuales los más importantes son el DNA en el que está codificada la estructura de las proteínas, el RNA sintetizado sobre una de las tiras del anterior y que lleva el mensaje genético a los ribosomas en los que tiene lugar la síntesis proteica, y el RNAt que transporta los consiguientes aminoácidos al lugar preciso del ribosoma. Este mecanismo precisa además el concurso de las DNA- y RNA-polimerasas y de la RNAt-sintetasa para acoplar el RNAt a su correspondiente aminoácido. *Este mecanismo puede funcionar en forma incorrecta y sintetizarse una proteína errónea, no correcta.* LOFTFIELD<sup>131</sup> en sus investigaciones sobre la ovoalbúmina llega a la conclusión de que una vez de cada tres mil aproximadamente hay un aminoácido incorrectamente incorporado a la molécula. Este error puede no tener consecuencias ostensibles en tanto sea escaso en número, además de porque las moléculas proteicas anormales son rápidamente eliminadas o catabolizadas por el organismo, pero en el decurso del tiempo los errores pueden multiplicarse y las proteínas anómalas o erróneas podrían a su vez promover nuevos errores que llegarían a incrementarse exponencialmente *hasta alcanzar un grado de error catastrófico* dice ORGEL<sup>132</sup> que incluso podría producir la muerte celular.

Teóricamente son varios los lugares en el que puede asentar el error primario que según la tesis que comentamos puede producir la senescencia. ALEXANDER<sup>133</sup> considera la posibilidad de que se establezca un *fenómeno de cross-linking entre las macromoléculas de los ácidos nucleicos*. ALLISON y PATON<sup>134</sup>, así como DE DEUVE<sup>79</sup> señalan la importancia que puede tener *la liberación de enzimas lisosómicos*, especialmente nucleasas, por la inestabilidad de las membranas lisosómicas que tiene lugar en curso de la senescencia, originando el consiguiente daño al mecanismo genético. WALDESTROM<sup>64</sup> sostiene que el error es promovido *porque la derrepresión genética*

<sup>131</sup> LOFTFIELD, R. B., *The frequency of errors in protein biosynthesis*. Biochem, 1963, 89, 82.

<sup>132</sup> ORGEL, L. E., *The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing: a correction*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1970, 61, 1476.

<sup>133</sup> ALEXANDER, P., *The role of DNA lesions in the processes leading to aging in mice*. En Woolhouse, H. (ed.): «Aspects of the Biology of Aging». Symp. of the Soc. for Exper. Biol. Cambridge University Press, Cambridge, 1967, n.º 21, 3.

<sup>134</sup> ALLISON, A. C. and PATON, M., *Chromosome damage in human diploid cells following activation of lysosomal enzymes*. Nature, 1965, 207, 1170.

fallaría a lo largo de los años, y por lo tanto fallaría la precisión de la actividad del mecanismo genético, lo que explicaría la más frecuente aparición de proteínas plasmáticas monoclonales en la edad avanzada. ORGEL <sup>132</sup> considera como lugar de asiento del error primario la RNAt-sintetasa que no reconoce al aminoácido correcto, incorporando otro aminoácido en la molécula proteica, y generando así el error; pero cuando la molécula proteica errónea fuese otras sintetasas el error se multiplicaría como anteriormente dejamos señalado.

Los organismos vivos disponen de *mecanismos capaces de eliminar las proteínas erróneas*. GOLDSMIDT <sup>135</sup> por una parte y PLATT y colbs. <sup>136</sup> por otra han encontrado hechos que permiten concluir que la escherichia coli posee enzimas capaces de destruir las proteínas defectivas. En los organismos superiores estas proteínas pueden ser eliminadas por *mecanismo inmunológico, entre otras maneras*. Además el deterioro que puede producirse en el DNA a lo largo de la vida del animal puede ser *reparado mediante enzimas correctores*, y sólo cuando estos enzimas sean defectuosos perdurará la alteración del DNA.

HARRISON y HOLLIDAY <sup>137</sup> han tratado de determinar si la *síntesis de proteínas erróneas es capaz de producir un acortamiento de la vida*, y para ello han incorporado un análogo de aminoácido, similar pero no idéntico al natural, en el alimento de larvas de *Drosophila melanogaster*, resultando que el análogo sustituía a éste en las proteínas del insecto. *Los insectos experimentales murieron mucho más precozmente que los controles*. HOLLIDAY <sup>138</sup> ha comprobado además que el aporte de análogos de aminoácidos al hongo *Podospora anserina* acelera considerablemente el envejecimiento que se promueve en ellos ordinariamente impidiendo su reproducción sexual. Otras experiencias parecen demostrar que en el protoplasma aparecen determinados factores que inducen el envejecimiento, y MUGGLETON y DANIELLI <sup>139</sup> han comprobado que la transferencia

---

<sup>135</sup> GOLDSMIDT, R., *In vivo degradation of nonsense fragments in e. coli*. Nature (London), 1970, 282, 1151.

<sup>136</sup> PLATT, T., MILLER, J. H. and WEBER, K., *In vivo degradation of mutant Lac repressor*. Nature (London), 1970, 228, 1154.

<sup>137</sup> HARRISON, B. J. and HOLLIDAY, R., *Senescence and the fidelity of protein synthesis in Drosophila*. Nature (London), 1967, 213, 990.

<sup>138</sup> HOLLIDAY, R., *Errors in protein synthesis and clonal senescence in fungi*. Nature (London), 1969, 221, 1224.

<sup>139</sup> MUGGLETON, A. and DANIELLI, J. F., *Inheritance of the «life-spanning» phenomenon in amoeba proteus*. Exp. Cell. Res. 1968, 49, 116.

de una mínima cantidad de citoplasma procedente de un clono de amebas de vida limitada y envejecidas a amebas de un clono inmortal, hace adquirir a estas últimas las típicas modificaciones del envejecimiento. A este respecto es importante señalar que durante la división celular muchos elementos son sintetizados en el protoplasma y luego transferidos al núcleo, y si estos componentes son defectuosos, se alterará el mecanismo genético. Las investigaciones de LEWIS y HOLLIDAY<sup>140</sup> realizadas en la *Neurospora crassa* les permitió comprobar también que el contenido en glutámico-dehidrogenasa errónea por llevar un análogo de aminoácido, testificada inmunológicamente con antisuero de conejo, aumenta en forma proporcional a como disminuye la glutámico-dehidrogenasa normal. Todos estos hechos vienen a avalar la hipótesis del error en la síntesis proteica como factor promotor de la senescencia, en razón del daño promovido directamente por las proteínas defectuosas, y por la acción que las mismas pueden realizar sobre el genoma.

8. DETERIORO Y ALTERACIÓN DEL MATERIAL GENÉTICO.— Muchos de los procesos que tienen lugar en el curso del envejecimiento de organismos superiores, se caracterizan por *una disminución de la capacidad para sintetizar componentes intracelulares, y para sintetizar productos que luego son segregados por las células*. Sin embargo aún no es posible señalar y matizar cuales son los defectos responsables de esta disminución de la capacidad de síntesis lo que es consecuencia lógica de que aún no son suficientemente conocidos el conjunto de factores y mecanismos que intervienen normalmente en las síntesis celulares, y por ello mal podemos comprender el cómo y porqué se establece el defecto. STREHLER<sup>141</sup> considerar como posibles causas: a) la *acumulación de un daño genético* debido a mutación y rotura de moléculas de DNA; b) la *menor capacidad para sintetizar RNAm* por pérdida de la actividad de la RNA-polimerasa; c) *pérdida de la capacidad de traducción* del mensaje genético por alteración de los ribosomas o del RNAt, y d) por *alteración de los componentes proteicos* involucrados en estos fenómenos. CONFORT<sup>142</sup> considera que efectivamente el envejecimiento

<sup>140</sup> LEWIS, C. M. and HOLLIDAY, R., *Mistranslation and agein in Neurospora*. Nature (London), 1970, 228, 877.

<sup>141</sup> STREHLER, B. L., *Time, Cells and Aging*. Academic Press, New York, 1962.

<sup>142</sup> CONFORT, A., *Basic research in Gerontology*. Gerontología, 1970, 16, 48.

es consecuencia de la pérdida de información celular a nivel molecular. En este sentido parecen hablar las experiencias de COMSTOCK y ANDERSON <sup>93</sup> quienes señalan que los reticulocitos procedentes de conejos viejos tienen menor capacidad para sintetizar hemoglobina \* que los procedentes de conejos jóvenes, y HERBERG y cols. <sup>143</sup> han demostrado recientemente que la solución salina donde han sido lavados ribosomas de reticulocitos de conejos jóvenes, contiene un factor capaz de estimular la síntesis de hemoglobina por los ribosomas procedentes de reticulocitos viejos, y concluyen que la pérdida de la capacidad de síntesis en las células viejas es motivada por la disminución con el progreso de la edad de un factor o factores presentes en la solución de lavar los ribosomas jóvenes.

Actualmente son muchos los investigadores cuyos trabajos se proyectan hacia el estudio del material genético así como de los mecanismos implicados en su actividad en razón de que *se considera prácticamente como cierto el que la alteración del material y mecanismo genético es un factor de primera importancia en el desarrollo de la senescencia*. Dos han sido principalmente los procedimientos que se han seguido para estos estudios, el aislamiento y fraccionamiento del DNA y del RNA lo que permite estudiarles cuantitativa y cualitativamente, y la técnica de hibridación DNA-RNA. El estudio del DNA celular, especialmente de hepatocitos de procedencia humana por SWARTZ <sup>144</sup> y por ENESCO <sup>145</sup> en los de la rata mediante espectrofotometría directa no han descubierto cambios ostensibles atribuibles a la edad. Sin embargo DETWILER y DRAPER <sup>146</sup> han encontrado en el tejido muscular de ratas senectas una disminución de DNA, RNA y nitrógeno, con aumento de la relación DNA/RNA, especialmente por aumento relativo del RNA ribosomal, en tanto que otros órganos y tejidos como el corazón y el riñón no mostraron cambios valorables, el tejido adiposo no mostró cambios en el DNA, pero sí en el

\* Aunque la hemoglobina es sintetizada en su mayor parte por los eritroblastos, también lo es por los reticulocitos.

<sup>143</sup> HERBERG, REVEL y DANON, Citados por (93).

<sup>144</sup> SWARTZ, F. J., *The development in the human liver of multiple desoxyribose nucleic acid (DNA) classes and their relationship to the age of the individual*. Chromosoma, 1956, 8, 53.

<sup>145</sup> ENESCO, H. E., *A cytophotometric analysis of DNA content of rat nuclei in aging*. J. Gerontol., 1957, 22, 445.

<sup>146</sup> DETWILER, T. C. and DRAPER, H. H., *Physiological aspects of aging. IV. Senescent changes in the metabolism and composition of nucleic acids of the liver and muscle of the rat*. J. Gerontol., 1970, 16, 116.

RNA y en las proteínas, lo que les lleva a la conclusión de que *los cambios acaecen en aquellos órganos que pierden más peso en el curso de la senescencia*. Sin embargo aún no ha sido confirmada la simple variación cuantitativa del material genético, y pensamos que es *mucho más importante la investigación cualitativa*, y aunque ésta es una cuestión erizada de dificultades, son muchas las investigaciones que dirigen su atención hacia la misma.

El DNA se encuentra en el núcleo de las células en asociación con otros componentes como histonas, proteínas ácidas y alguna cantidad de RNA, componentes estos que son capaces de influir y modular la actividad del DNA. El grado de calentamiento que es preciso para fundir las nucleoproteínas (DNA con proteínas), *el llamado punto de fusión ( $T_m$ ) se incrementa con la edad*, lo que puede significar según HAHN<sup>147</sup> que *cuanto más viejo es el organismo más y más DNA está reprimido*, lo que posiblemente es motivado por una variación de la naturaleza de la conexión entre el DNA y las proteínas, si bien esto no nos dice nada sobre su causa primaria. El DNA puro experimenta la consiguiente fusión por calentamiento cuando se alcanza el  $T_m$ , cambiando entonces sus propiedades físicas y además tiene lugar en el seno de su macromolécula la excisión o separación de la doble cadena en dos cadenas sencillas. En general *cuanto menos puro es el DNA, es decir, cuanto más asociado esté con otros componentes su  $T_m$  es mayor*, y todos los trabajos realizados con esta metódica parecen indicar que *con el progreso de la edad disminuye la capacidad de «template» del material genético*.

CLARK y FELSENFELD<sup>148</sup> han tratado de calcular el porcentaje de DNA cubierto por proteínas, determinando su resistencia a la nucleasa, y en otro experimento su capacidad de combinarse con polilisina. En todo caso hay que suponer que la fracción de DNA cubierta por proteínas permanecerá inerte, deduciendo de sus experiencias que *aproximadamente el 50 por 100 del DNA está libre de proteínas*, porcentaje que supera con mucho al calculado con otros procedimientos. La verdad es que los resultados obtenidos con todas estas técnicas pueden variar ampliamente en razón de que muchos facto-

---

<sup>147</sup> HAHN, H. P., *Structural and functional changes in nucleoprotein during the aging of the cell*. Gerontología, 1970, 16, 116.

<sup>148</sup> CLARK, R. J. and FELSENFELD, G., *Structure of chromatin*. Nature New Biol. (London), 1971, 229, 101.

res dependientes del propio experimento tienen una gran variabilidad, y por ello influyen grandemente en los resultados.

También ha sido investigado *el grado o índice de reasociación del DNA*, es decir, *la proporción de DNA de una sola cadena que revierte en un determinado tiempo a una estructura de dos cadenas*, lo que es posible calcular por la variación de su densidad óptica o la dispersión óptica rotatoria, o bien calculando la proporción DNA de doble cadena/DNA de cadena única, presente en un intervalo determinado de tiempo mediante técnicas cromatográficas especiales. El tiempo durante el cual el proceso de reasociación ha reducido a la mitad el DNA original de una sola cadena se define como  $Cot\ 1/2$ , la proporción de los diversos índices de reasociación obtenidos en una muestra *se designa espectro-COT*. Con arreglo al espectro-COT obtenido, el DNA se clasifica en tres tipos o fracciones: a) *fracción de reasociación extremadamente rápida* (ERRF), b) *fracción de reasociación rápida* (RRF), y c) *fracción de reasociación extremadamente lenta* (ESRF). El ERRF está constituido por cortas porciones que tienen secuencias similares de nucleótidos y representa el 10 por 100 del DNA del ratón. El RRF tiene una secuencia de nucleótidos esencialmente diferente pero aún con suficiente similitud para tener un índice de reasociación rápida, representa el 20 por 100, y el ESRF constituye el 70 por 100 restante. CUTTLER <sup>126</sup> ha estudiado las posibles diferencias de estas diversas fracciones de DNA en las células hepáticas de ratones de cinco grupos de edades, de 42, 105, 182, 412 y 546 días, *no encontrando diferencias valorables*. Otros investigadores se han ocupado de conocer la proporción entre DNA y proteínas en la cromatina, así como de los tipos de proteínas, pero los resultados obtenidos son en extremo inconsistentes, mostrando amplias variaciones según el método empleado.

La actividad de la RNA-polimerasa ha constituido otro objetivo de muchos investigadores habiendo también proporcionado resultados inconclusos por inconsistentes. Algunas de las discrepancias encontradas en estas investigaciones pueden ser consecuencia de que el RNAr extraído de las células representa el 85 por 100, y sólo el 15 por 100 restante corresponde al RNAm y al RNAt, siendo interesante que menos del 3 por 100 de los codones del DNA son los destinados al RNAr, es decir, que la mayor parte del RNA extraído de las células es codificado por una fracción muy pequeña del total de

DNA. Este fenómeno es consecuencia por un lado de la *elevada actividad de partes muy pequeñas de la molécula de DNA*, y por el otro lado de la *rápida destrucción de los tipos específicos de RNA*, el mensajero y el «transfer», y por lo tanto los estudios encaminados a calcular la actividad de la RNA-polimerasa, determinando la incorporación a moléculas de RNA de nucleótidos marcados con radioisótopos proporcionan una *visión engañosa* de lo que sucede en el DNA. Para resolver este problema se precisan técnicas que puedan ser capaces de indicar qué proporción de DNA *está actuando en un momento determinado*, produciendo moléculas de RNA específico.

Recientemente ha sido ideada la llamada técnica de hibridación (CUTTLE<sup>126</sup>) que consiste en poner en solución moléculas de RNA de procedencia nuclear y de las fracciones subcelulares citoplasmáticas de hígado de ratón cuyo RNA fue marcado «in vivo», con tiras de DNA procedentes de embrión de ratón. En esta situación el RNA se aparea al DNA formando un producto híbrido de DNA y RNA, *exclusivamente en los lugares del DNA que están en actividad*, en trance de sintetizar RNA. Si un segmento de DNA está produciendo muchas «copias» de un tipo de molécula de RNA solamente habrá cabida para una de ellas en el segmento correspondiente del DNA. Esta técnica *permite así conocer cuanto DNA está activo en un determinado momento y permite investigar las variaciones que pueden tener lugar con la edad*, utilizando en el experimento RNA de células viejas el cual se acopla a las consiguientes porciones del DNA, y luego se agrega RNA procedente de células jóvenes, éste solamente podrá unirse a las partes del DNA no ocupadas por el anterior, que serán partes del DNA que producen RNA en las células jóvenes pero no en las viejas. CUTTLER<sup>126</sup> en una serie de trabajos utilizando esta técnica de la hibridación, ha encontrado un cambio sustancial en el RNA del hígado de ratones después de la maduración sexual del animal, existiendo *una disminución significativa en el número de RNA específicos transcritos, tanto en el núcleo como en el protoplasma, y que se exagera con el aumento de la edad*. Parece haber también *una síntesis de nuevas especies de RNA y desaparición de otras antiguas* en forma ordenada a lo largo de la vida del animal. También es posible objetivar una fracción de RNA de *muy larga duración*, es decir, de muy larga vida, sintetizada solamente en edad muy temprana pero que perdura todavía en la edad tardía.

Lo más valorable de los resultados obtenidos en todo el conjunto de trabajos sobre el material genético, es que en él tiene lugar *una variación en relación con la edad*, variación de los tipos de RNA demostrables en los órganos del ratón, siendo importante que estas variaciones dependen exclusivamente de la edad del animal, habiendo al parecer el mismo pool de RNA en todos los animales de la misma edad. Todos estos cambios van teniendo lugar a través de toda la vida, no solamente en la senectud extrema, aunque la verdad es *que no se conoce la significación que puedan tener estas variaciones*. Sin embargo moviéndonos en un terreno puramente hipotético podemos interpretarlas bien como *efecto*, o bien como *causa*, o incluso como un *mecanismo inhibitor* de la senescencia. Si son simplemente efectos de la edad, puede ser que *no tengan actuación* alguna sobre el deterioro por ella, o por el contrario *pueden potenciar* los procesos originarios de la senescencia y actuar como factores agravantes de la misma. Es posible que sean consecuencia de procesos que *interfieren la homeostasis celular*, originándose una modificación de la actividad genética, reprimiéndose o derreprimiéndose los genes con excesiva lentitud o por el contrario con excesiva rapidez. Cabe también pensar en la posibilidad de que sean fenómenos encaminados a *neutralizar pretéritos hechos*, por ejemplo si se produjo una excesiva cantidad de un tipo de RNA en las edades anteriores que pueden cubrir las necesidades en el mismo a lo largo de la vida teórica del animal, el DNA quedaría reprimido y protegido por histonas, pero relativamente inmodificado y en condiciones de volver a activarse si fuese requerido, lo que podría explicar *la transcripción T → C observada en algunas experiencias*, siendo T el DNA que está siendo transcrito y C el que fue transcrito en épocas pretéritas. Este proceso *posiblemente tiene un fin compensador* sugiere SAMIS<sup>149</sup>, ya que la actuación de un DNA en el que a lo largo del tiempo se hubiesen acumulado mutaciones no letales, produciría enzimas con menos actividad específica. *La transcripción T → O* (O representa la fracción de DNA que ni está siendo transcrita, ni tampoco existe RNA en la célula en ese momento derivado del mismo) podría representar el *apagamiento de algunos genes pleiotrópicos* cuando dejan de ser necesarios, ya que la actuación ulterior de estos genes pleiotrópicos podría acelerar

---

149 SAMIS, citado por (126).

el envejecimiento. Por el contrario *la transcripción*  $O \rightarrow T$  constituiría *la puesta en marcha de genes* cuya misión podría ser *contrarrestar algunos procesos de la senescencia*, aumentando la protección de las membranas, y eliminando o disminuyendo los efectos deletéreos de los radicales libres.

Además de las posibilidades apuntadas, cabe también pensar que las variaciones del material genético sean *la causa primaria del envejecimiento*, es decir, que la senectud esté *programada en el genoma*. La programación genética directa de la senescencia puede ser el resultado de que exista una *limitación en el genoma de algunos mecanismos protectivos* contra los radicales libres, o bien una *limitación de la síntesis de enzimas esenciales*, o bien podría ser la senescencia consecuencia de la *actuación de genes cuya misión sería la de acelerar el envejecimiento*, posibilidad esta harto improbable.

Finalmente, cabe pensar que las variaciones del material sean por el contrario *un inhibidor del proceso general de la senescencia*, de forma que el genoma estaría programado para el desarrollo del animal, y luego en la madurez y en las edades ulteriores, lo estaría *para desarrollar mecanismos protectivos reparatorios, compensatorios, etc., para mantener y prolongar la vida*. Así *la transcripción*  $T \rightarrow O$  puede representar el *apagamiento o represión de genes cuya relación perjuicio/beneficio llega a ser crítica*. *La transcripción*  $T \rightarrow C$ , puede significar *una protección del DNA limitando su tiempo de expresión*, y una protección del RNA de larga duración mediante una cubierta proteica, en tanto que *la transcripción*  $O \rightarrow T$  irrogaría *la puesta en juego de mecanismos encargados de neutralizar los efectos genéticos pleiotrópicos* aumentando por ejemplo la estabilidad de las membranas o potenciando la efectividad de los inhibidores de radicales libres.

*Mucho es el camino que falta por recorrer* para poder llegar a conocer en forma precisa las variaciones que tienen lugar en el material genético en la senescencia, lo que precisa nuevas técnicas, ya que las utilizadas hasta ahora no han permitido más que esbozar algunos hechos, pero es que además se precisa *puntualizar la significación* de los mismos y precisar los mecanismos implicados en ellos.

## V

### CONSIDERACIONES FINALES

El problema de la senescencia tiene sin duda un *extraordinario interés*, y en la vida real nadie puede semejarse al personaje imaginario Peter Pan. No son pocas las personas en las que insensiblemente se va labrando un profundo e indefinido resentimiento por saberse herederos de una *carne que indefectiblemente envejece y muere* con el decurso del tiempo, y que claman por el elixir de la juventud perenne y de la vida. Pero son muchos más los resignados que soportan con dignidad, dice BURCH <sup>1</sup>, el saber que tienen que rendir el tributo de envejecer y morir que el fenómeno de la vida lleva implícito consigo. Es curioso sin embargo que a pesar de la *omnipresencia del envejecimiento*, el estudio científico del mismo, que constituye la Gerontología, *se ha iniciado hace poco tiempo*, tratando de conocer los fenómenos que promueven la senescencia, y tratando de descubrir las posibles formas de corregirlos, materia distinta a la de la Geriátrica que se ocupa de conocer los disturbios morfológicos y funcionales del organismo senecto para poder aliviarles, al tiempo de ocuparse de las peculiaridades clínico-terapéuticas de la patología del anciano.

En los anteriores apartados hemos sumariado los hechos que parecen ser más importantes en las génesis de ese fenómeno a la vez monótono y complejo que es la senescencia. Tras del acúmulo de múltiples observaciones y experiencias, han surgido *los inicios de unas teorías generales*, aún en embrión, siendo necesario revisarlas reiteradamente para comprobar su posible realidad y profundizar en el conocimiento de los mecanismos que se mantienen como protagonistas del envejecimiento, *revisándolas antes de aceptarlas y elevarlas a la categoría de leyes generales*. No cabe duda que los conocimientos gerontológicos actuales son todavía harto imprecisos, pero nos pro-

porcionan ciertos datos que nos permiten tener al menos una orientación sobre algunos de los mecanismos que irrogan la senectud.

Parece ser cierto que *la senescencia es en parte consecuencia del daño promovido por productos derivados de la actividad metabólica*, existiendo mecanismos, unos encaminados a reparar el daño, y otros encaminados a proteger al organismo frente a tales productos, dependiendo el daño producido *de la eficiencia de estos mecanismos reparativos y protectivos*.

La existencia de especies animales muy próximas pero de longevidad distinta, deja suponer que en ellas la cantidad de productos capaces de irrogar el daño, *será muy similar y la distinta longevidad cabe interpretarla como secuencia a la distinta efectividad de los mecanismos preventivos*, quizás por la capacidad de eliminar en el momento adecuado la actuación de genes pleiotrópicos que fueron necesarios, pero que luego pueden ejercer efectos perniciosos, o bien por disponer de medios capaces de contrarrestar estos efectos indeseables. Para valorar la importancia que pueden tener en la senescencia estos mecanismos, *sería conveniente la identificación y cuantificación de los productos metabólicos perniciosos y los factores que facilitan su producción*. Conocer además *los lugares donde estos productos actúan* produciendo el daño primario, como pueden ser por ejemplo los ácidos nucleicos, las membranas celulares, la colágena, etc. También es muy importante el llegar a conocer *el grado de mutaciones impuestas* por la edad en el DNA, aberraciones cromosómicas, etc., siendo probable que la longevidad de diferentes especies animales sea inversamente proporcional a la magnitud de las alteraciones del material genético.

La vida finita de un cultivo de tejido de células diploides, es el resultado del *daño que se va produciendo en el mismo*, siendo mayor el daño que sufre el genoma que la capacidad y eficiencia de los mecanismos reparativos. En general, la magnitud del daño es mayor en el cultivo que «in vivo» en razón de que las células que proliferan en un cultivo tienen *un metabolismo más intenso*, por lo que el tiempo requerido para acumular una carga crítica capaz de alterar el material genético, es más corto. Las alteraciones originada por este daño celular tendrán además consecuencias diversas, como puede ser la *creciente síntesis de proteínas erróneas*, que posiblemente promueven *la producción de autoanticuerpos*, la alteración de los finos mecanis-

mos de *represión y derrepresión genética* que incrementarán la fina homeostasis celular, etc.

Es de fundamental importancia además de medir la magnitud del daño, el *identificar y conocer los mecanismos reparativos*, así como las condiciones que les potencian y las que los inhiben la capacidad de reparación del DNA por medios enzimáticos, que exige también un buen estado de las organelas celulares, membranas, etc. Teóricamente es posible *potenciar los mecanismos protectivos* mediante agentes que ligen los radicales libres y disminuyan su concentración en los compartimentos extra o intracelular, o mediante la administración de agentes que estabilicen las membranas celulares, y otros procederes que hoy aún no se entreven, y que puedan permitir el retraso de la senescencia en un grado que no podemos vaticinar.

ACABOSE DE IMPRIMIR ESTE DISCURSO DE APERTURA  
DEL CURSO ACADÉMICO 1973-74, DE LA UNI-  
VERSIDAD DE VALLADOLID, EL DÍA 9 DE  
OCTUBRE DE 1973, EN LOS TA-  
LLERES DE LA EDITORIAL  
«SEVER-CUESTA», DE  
VALLADOLID