

ENVEJECIMIENTO ANIMAL

por RITA CARMONA, ANA CAÑETE Y RAMÓN MUÑOZ-CHÁPULI

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA ANIMAL, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

CHAPULI@UMA.ES

Palabras clave: Envejecimiento, senescencia, metazoos, longevidad

Keywords: Aging, senescence, metazoans, longevity

Enviado: 11 de octubre de 2016

Aceptado: 30 de octubre de 2016

Hacemos una revisión del concepto de envejecimiento en los Metazoos y mostramos la existencia de una gran diversidad de casos que impiden establecer una regla general para este concepto en el Reino Animal. Describimos casos de especies en las que no existe envejecimiento, otras que muestran senescencia insignificante y otras en las que se producen fenómenos de senescencia con disminución o desaparición de la fecundidad. Discutimos también las distintas hipótesis para explicar la conservación evolutiva de procesos de senescencia que disminuyen la aptitud del individuo, así como los mecanismos fisiológicos implicados en dichos procesos.

We review herein the concept of aging in Metazoans, showing the large diversity of cases that prevents the establishment of a general rule for the Animal Kingdom. We describe cases of species that never become old, other that show neglecting senescence and other that develop degenerative processes and decreased or absent fecundity with age. We also review the hypotheses that try to explain the evolutionary conservation of senescence processes that decrease the fitness of the animal as well as the physiological mechanisms involved in them.

Todos envejecemos, es un hecho bien conocido y más o menos asumido. Todos los humanos, se entiende. Pero ¿qué sucede con los animales? Ya podemos adelantar que no hay una respuesta sencilla a esta pregunta. Es cierto que los animales más cercanos a nuestras vidas envejecen. Sucede con los perros, los gatos, los caballos... Todos sufren achaques parecidos a los nuestros en la etapa avanzada de sus vidas. Esta constatación está incluso en el refranero popular: «A perro viejo, todo se le vuelven pulgas». Pero los casos citados corresponden a mamíferos, animales próximos a los humanos desde el punto de vista evolutivo. ¿Qué sucede con las aves, o los reptiles? ¿Envejecen los peces, los moluscos o los insectos? Se ha llegado a afirmar que en la vida salvaje no existe el envejecimiento en la práctica (esto fue sugerido por biólogos como Peter Medawar y Alex Comfort en los años 50), pero esta idea ha quedado superada^[1].

Como decimos, estas preguntas no tienen respuestas simples. Pero es necesario empezar por definir lo que entendemos por «envejecimiento» cuando tratamos de animales que tienen diferentes tipos de ciclo vital y diferentes duraciones de sus vidas. Por un lado, podemos definir el envejecimiento como un declive irreversible en logros fisiológicos tales como la fecundidad, el movimiento o la capacidad de respuesta a estímulos. Por otro lado podemos reconocer el envejecimiento en el deterioro a nivel orgánico y tisular: esqueleto menos resistente, sustitución de

músculo por tejido fibroso o adiposo, desgaste de elementos (senescencia mecánica)... Una tercera forma de valorar el envejecimiento, consecuencia de las anteriores, es el incremento de la tasa de mortalidad con la edad. En los humanos, por ejemplo, la probabilidad de fallecimiento se dobla cada ocho años a partir de los treinta, y esto es un claro indicador del declive fisiológico. Por tanto existe un envejecimiento «fisiológico» que afecta al individuo y un envejecimiento «demográfico» que afecta a la forma en que el individuo contribuye a la población, por su presencia y su contribución a la descendencia.

Un segundo punto que debemos tratar previamente es la causa del envejecimiento en los animales. Si los animales envejecen y esto es perjudicial para ellos... ¿A qué es debido? La respuesta obvia es que con el tiempo se produce un deterioro a nivel celular y molecular. El DNA acumula mutaciones, las moléculas orgánicas sufren alteraciones (p.e. oxidación de lípidos) y en general la maquinaria celular se deteriora. Pero si asumimos esto, tenemos que explicar la causa de que organismos eucariotas unicelulares se reproduzcan por división y sean potencialmente inmortales, sin signos de deterioro. Incluso líneas celulares humanas immortalizadas, como las célebres células HeLa, se reproducen indefinidamente sin que aparezcan las alteraciones citadas. Por tanto, a nivel celular el envejecimiento no parece ser algo inevitable y fuera de control. Y como veremos más adelante,

tampoco lo es necesariamente a nivel de los individuos.

El envejecimiento, por tanto, no es estrictamente inevitable, por lo que existen diversos modelos para explicar que los mecanismos evolutivos hayan «permitido» procesos que a la larga perjudican el éxito reproductivo y por consiguiente la aptitud del individuo. El artículo de Antonio Diéguez en este mismo número extraordinario de Encuentros en la Biología pasa revista a estos modelos. Aquí apuntaremos brevemente a la hipótesis de la pleiotropía antagonística, que propone que determinados genes que aumentan la probabilidad de supervivencia y reproducción en una primera fase de la vida terminan perjudicando a largo plazo al individuo. Los intereses individuales a largo plazo quedarían de esta forma sacrificados a la eficacia reproductiva. Ejemplos que apoyan este modelo son mutantes de falta de función de determinados genes que aumentan la longevidad de sus portadores a cambio de perjudicar su fecun-

dididad. Es el caso del gen *Daf-2* de *Caenorhabditis elegans*, el ortólogo del gen *Igf1* de vertebrados^[2,3,4].

Otra hipótesis que explica el envejecimiento es la del soma desechable. La idea es que el compartimento somático de los animales es simplemente un medio usado por las células germinales para su multiplicación. Una vez realizado este proceso, la persistencia del soma sería más bien un estorbo para las siguientes generaciones de líneas germinales, ya que competiría con los somas que han desarrollado las mismas. De esta forma el envejecimiento sería un proceso programado de «autodestrucción» u «obsolescencia programada» selectivamente ventajoso para la propagación de la línea germinal.

Probablemente haya una parte de verdad en todos estos modelos, pero la casuística tan extraordinariamente variada que nos ofrece el Reino Animal (a pesar de que todavía conocemos poco sobre el tema) nos muestra que será casi imposible elaborar una «teoría unificada del envejecimiento animal» (Figura 1)^[5]. Pasemos a los hechos que apoyan esto.

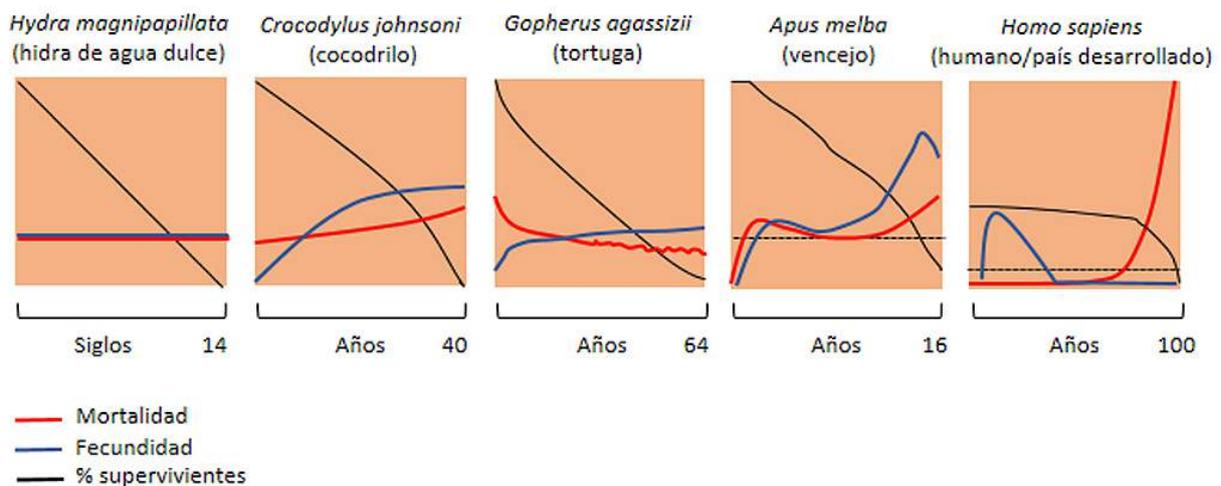


Figura 1. Distintos modelos de envejecimiento en el reino animal. Se muestra la evolución, a lo largo del tiempo, de la fecundidad, la mortalidad y el porcentaje superviviente de la población en un momento dado. El envejecimiento «típico» cursa con un aumento marcado de la tasa de mortalidad y una disminución o desaparición de la fecundidad, como ocurre en humanos. Obsérvese la diferencia con los otros patrones. Modificado de Jones y otros. (referencia 5).

Resulta muy complicado hablar no sólo de envejecimiento sino de duración de la vida cuando nos referimos a las esponjas o los cnidarios. En las esponjas el concepto de individuo es muy elástico, dado que estos animales conservan un alto grado de independencia celular. Es posible fragmentarlas o fusionarlas y seguirán funcionando. Los cnidarios tienen una alta capacidad de regeneración y reproducción asexual. La hidra de agua dulce, en particular, no

registra un aumento significativo de mortalidad ni disminución de fecundidad a lo largo del tiempo. Se trata de un organismo formado por muy pocos tipos celulares, una alta proporción de células madre y una alta tasa de renovación celular, y que además no separa los compartimentos somático y celular. Esto ha llevado a calcular que en condiciones favorables, el 5% de los individuos de una población seguirían vivos ¡después de 1400 años! (Figura 2)^[6].



Figura 2. La hidra de agua dulce carece de procesos de envejecimiento. Se ha estimado que tras 1400 años, alrededor de un 5 % de la población original sobreviviría en condiciones favorables. Imagen de dominio público. Fuente: Oinari-san.

El ya citado *C. elegans* se ha convertido en un interesante modelo para el estudio de la senescencia. Esto parece paradójico en un organismo que no vive más allá de dos semanas. Pero *C. elegans* es capaz de entrar en una fase llamada *Dauer*, en la que se produce una detención del desarrollo. Esto es provocado tanto por ayuno como por superpoblación. Lo curioso es que la fase *Dauer* parece detener el reloj vital del gusano, que ve prolongada su longevidad. De la misma forma manipulaciones genéticas, como la mencionada pérdida de función de *Daf-2*, y de otros genes cuyos productos controlan el transporte de electrones, aumentan la longevidad de *C. elegans*.

Saltando a los insectos, otro modelo en investigaciones sobre envejecimiento animal es *Drosophila*. Del mismo modo antes citado, el silenciamiento parcial de genes relacionados con el transporte de electrones aumenta la longevidad de estas moscas en un 10-20 %, sin perjudicar la producción de ATP o la fecundidad^[7]. La inhibición farmacológica del eje Ras-Erk-Ets con el inhibidor Trametinib también aumenta la longevidad^[8]. Más controversia existe sobre la relación entre especies reactivas de oxígeno (ROS) y longevidad en *Drosophila*, ya que se han publicado resultados contradictorios al respecto^[9]. Más adelante volveremos sobre el tema de la respiración mitocondrial, los radicales libres y la longevidad.

Frente al corto periodo de vida de *Drosophila*, aún más corto en otros insectos como las proverbiales efémeras, se ha descrito que en langostas marinas

no hay signos de declive fisiológico o reproductivo con la edad, algo que se ha relacionado con una alta actividad de la telomerasa en todos sus órganos^[10]. A esto se le conoce como «senescencia insignificante» o desdeñable, y volveremos a mencionarla en otros casos. También existe una parada del reloj vital en especies que entran en diapausa o quiescencia. Esto es espectacular en el caso del crustáceo *Artemia salina*. A pesar de una vida media de seis meses, sus quistes de resistencia pueden sobrevivir mucho tiempo. Hay evidencias de quistes de *Artemia* que se han reactivado después de 300 años. Esto no sorprende tanto como el hecho de que el metabolismo de estos quistes sea prácticamente nulo.

Y sorprendente es también la diferencia de longevidad entre individuos de una misma especie (polifernismo). Esto es especialmente notable en hormigas. Las hormigas reinas pueden vivir quince años, y esto es cien veces más de lo que viven sus hijas, las obreras. Esta diferencia puede ser achacada al diferente régimen alimenticio o al menor desgaste mecánico que sufre la inmóvil reina. En ocasiones la muerte de la hormiga reina se produce tras el declive en la fecundidad, que no está causado por la pérdida de ovocitos sino por el agotamiento de la reserva espermática original. En esta situación la reina muere o es asesinada por las obreras. La senescencia de las hormigas obreras se correlaciona bien con la de las abejas obreras. Hay estudios que muestran un declive en su capacidad de obtener alimento cuando aumenta su edad.

Entre los Lophotrochozoa, la otra gran rama de los Protóstomos, encontramos todo tipo de casos. La mayor longevidad registrada en un invertebrado corresponde al bivalvo *Arctica islandica*. Se han encontrado individuos con más de 400 años de edad. Otro bivalvo del ártico, *Margaritifera*, alcanza los 190 años de edad. Se ha relacionado esta extraordinaria longevidad con características muy específicas, temperaturas muy bajas, privación calórica estacional, altos niveles de enzimas antioxidantes o incluso ambiente hipóxico, lo que lleva a una depresión metabólica. Se ha señalado también los altos niveles de autofagia celular que podría llevar a una renovación acelerada de los tejidos.

Se ha descrito senescencia insignificante en otros organismos como pulpos o erizos de mar (*Strongylocentrotus*), aunque los estudios disponibles son muy escasos. Pero nos interesaremos ahora por los vertebrados, comenzando por los peces. En estos animales encontramos casos de senescencia insignificante entre los tiburones, los esturiones y algunos teleosteos como *Sebastes*. En las platijas (*Pleuronectes*) se ha descrito senescencia en el macho, pero no en la

hembra, que muestra crecimiento continuo y alcanza grandes tamaños. Es bien conocida la longevidad de las carpas chinas (*Koi*) a las que en algún caso se les ha atribuido una edad máxima de 226 años. Una anguila permaneció en un estanque de Suecia desde 1859 hasta 2014 (175 años). Pero el récord de longevidad en un vertebrado, publicado justo cuando escribíamos estas líneas, es el del tiburón de Groenlandia (*Somniosus microcephalus*) (Figura 3). Según un estudio basado en la detección en muestras del cristalino del pulso o «pico» de carbono-14 causado por las pruebas nucleares de los años 50 y 60 del siglo pasado, la media de edad de 28 ejemplares analizados fue de 272 años, pero dos de mayor tamaño (493 y 502 centímetros de longitud) dieron edades de 335 y 392 años, respectivamente, con un error de ± 120 años. Pero el dato más fascinante es la edad de la primera madurez sexual, que esta especie no alcanza hasta los 156 ± 22 años. Es decir, esta especie tarda alrededor de siglo y medio en alcanzar una edad que les permite reproducirse. ¡Una infancia interminable!



Figura 3. El tiburón de Groenlandia (*Somniosus microcephalus*). Este es el vertebrado más longevo conocido, ya que se ha estimado la edad de algunos ejemplares en 400 años. Imagen de dominio público. Fuente: NOAA Okeanos Explorer Program.

Esto contrasta con el bien conocido caso del salmón, que sufre un deterioro fisiológico generalmente letal tras la freza. De hecho la castración del salmón duplica su esperanza de vida y se ha descrito un parásito que, alterando el programa hormonal del salmón, también aumenta su longevidad. Sorprendente es también el caso del *walleye* (*Sander vitreum*) un pariente americano de la lucioperca europea, cuya esperanza de vida puede variar en cinco veces dependiendo de la temperatura.

Faltan estudios sobre senescencia en anfibios. Sólo en la salamandra gigante (*Andrias japonicus*) se han estimado edades máximas en torno a los 55 años, sin aparente descenso en la fecundidad. Se piensa que no hay senescencia significativa en ranas y en algunos anfibios cavernícolas.

La situación en los reptiles es muy variada. En general las lagartijas muestran detención del crecimiento y senescencia, pero no sucede lo mismo con muchas tortugas, en particular las tortugas gigantes de las Galápagos. Existe constancia de un ejemplar de 177 años de antigüedad, que se perdió por sólo cuatro años la visita de Darwin a las islas en 1835. En general la fecundidad de las tortugas se mantiene o aumenta con la edad. Lo mismo parece suceder con un superviviente de tiempos pasados, la tuatera de Nueva Zelanda (*Sphenodon*), que no alcanza la madurez hasta los diez años, y puede alcanzar al menos los 77 años de vida sin signos de senescencia. La longevidad de las tortugas se ha relacionado con mecanismos cerebrales de protección contra ROS^[11].

La misma variabilidad encontramos en las aves. Las gallináceas envejecen y su tasa de mortalidad aumenta con la edad, al tiempo que baja su fecundidad. Pero hay registros de cóndores andinos de 75 años, y aunque hay pocos datos fiables, láridos y psitácidos (gaviotas y loros) muestran pocos signos de senescencia. De todas formas en las aves el crecimiento es limitado, y este es un fenómeno que no suele darse conjuntamente con la senescencia insignificante.

Los mamíferos, finalmente, constituyen el grupo animal en el que la senescencia ha sido más estudiada a todos los niveles, por razones obvias. Y en líneas generales sabemos no sólo que los mamíferos envejecen, sino que además muestran los mismos signos de senescencia (declive en fecundidad, osteoporosis, artritis, daños vasculares y neurológicos...). Y en todos la tasa de mortalidad aumenta con la edad. Un caso particular de senescencia mecánica es el desgaste dentario en grandes herbívoros, que puede llevarles a la muerte por malnutrición. Esto sucede en elefantes o hipopótamos.

Entre los mamíferos encontramos casos sorprendentes relacionados con la senescencia. El macho del ratón marsupial *Antechinus* sufre una «intoxicación» de hormonas sexuales que le resulta letal, no antes de haber ejercido una actividad sexual desenfrenada. Su castración aumenta su esperanza de vida entre dos y tres veces. La rata topo desnuda (*Heterocephalus glaber*), que ha sido protagonista de dos artículos en Encuentros en la Biología ([Algunas curiosidades sobre la vida y la muerte](#) y [El sorprendente caso de la rata sin cáncer](#)) muestra una esperanza de vida desproporcionada con su tamaño, que alcanza los 30 años, además de una insólita resistencia al cáncer. Un caso similar existe entre los murciélagos, ya que *Myotis*, con sólo 10 gramos de peso, llega a los 34 años de edad. De hecho, estos dos casos son excepciones notables a la correlación inversa que se registra en general entre la edad máxima y la masa

corporal (véase la web senescence.info citada al final de este artículo), y que se ajusta a la curva:

$$EdadMax. = 5,58MC^{0,146}(r^2 = 0,34)$$

Puede comprobarse que una persona de 80 kilos debería tener una esperanza de vida de... diez años y medio. Es claro que los humanos también somos excepcionales en cuanto a la esperanza de vida en relación con nuestro peso. De hecho son muy pocos los mamíferos que nos superan en edad máxima, entre ellos la ballena boreal (*Balaena mysticetus*), con casos acreditados de 211 años de edad.

Dado que los mamíferos representan un grupo relativamente homogéneo en lo que se refiere a la senescencia, debemos preguntarnos qué mecanismos son los que nos privan de una eterna juventud. Muchas evidencias apuntan de nuevo a las ROS, generadas por nuestra alta tasa metabólica. Pero los marsupiales viven menos que los placentados a pesar de su menor tasa metabólica y su menor temperatura corporal. El metabolismo de aves y murciélagos es muy alto, y no son grupos caracterizados por senescencia acelerada o menor duración de vida en relación a su tamaño. Cabe pensar que en estos grupos se hayan desarrollado mecanismos antioxidantes específicos. Y tampoco se deben descartar efectos beneficiosos de las ROS en la inducción de mecanismos de defensa celular, una respuesta mitocondrial conocida como mitohormesis^[9,12].

Los ratones nos pueden proporcionar pistas acerca de los mecanismos de senescencia en mamíferos. Es muy conocido el aumento del periodo vital en ratones sometidos a restricción calórica, un fenómeno que parece ser universal entre los animales. En los ratones la esperanza de vida puede aumentar hasta el 50% si las calorías se reducen un 60%, aunque esta dieta disminuye mucho la actividad de los animales. Las cepas murinas *Ames* y *Snell* presentan mutaciones en determinados factores de transcripción que causan deficiencias en Gh, LH, TH y secundariamente en IGF1. Estos ratones viven alrededor de un 65% más que las cepas silvestres. Los ratones hemicigotos para IGF1 viven un 26% más, y resisten mejor el estrés oxidativo. También viven más los ratones con sobreexpresión de catalasa humana en mitocondrias^[13], los deficientes en SURF1 (factor de ensamblaje del complejo IV de la cadena de transporte de electrones) y los hemicigotos para *Clk1*, una enzima mitocondrial que interviene en la síntesis de ubiquinona y por tanto en la cadena de transporte de electrones (revisado en^[14]).

La respiración celular, por tanto, parece estar muy relacionada con la senescencia. Cuando se comparan células similares, en concreto hepatocitos, se registra una correlación inversa entre el consumo de oxígeno y la longevidad de la especie de la que se obtuvieron dichos hepatocitos^[15].

Evidentemente, un retraso del envejecimiento no puede pasar por dejar de respirar, pero toda la evidencia de la que disponemos lleva a una recomendación tan conocida y repetida como poco seguida. Aumentaremos nuestras posibilidades de una vida larga y sana si adoptamos estilos de vida saludables, alimentación hipocalórica y rica en antioxidantes naturales, ejercicio físico y mental. Siempre, si se quieren soluciones más radicales, se puede seguir esta receta: pasar hambre, pasar frío y extirparse las gónadas. Es posible que así se viva más, pero ¿merecería la pena?

Referencias

- ¹Nussey DH y otros. *Senescence in natural populations of animals: widespread evidence and its implications for biogerontology*. Ageing Res Rev 12:214-25, 2013.
- ²Dorman JB y otros. *The age-1 and daf-2 genes function in a common pathway to control the lifespan of Caenorhabditis elegans*. Genetics 141:1399-406, 1995.
- ³Tissenbaum HA y Ruvkun G. *An insulin-like signaling pathway affects both longevity and reproduction in Caenorhabditis elegans*. Genetics 148:703-17, 1998.
- ⁴Gami MS y Wolkow CA. *Studies of Caenorhabditis elegans DAF-2/insulin signaling reveal targets for pharmacological manipulation of lifespan*. Aging Cell 5:31-7, 2006.
- ⁵Jones OR y otros. *Diversity of ageing across the tree of life*. Nature 505:169-73, 2014.
- ⁶Schaible R y otros. *Constant mortality and fertility over age in Hydra*. Proc Natl Acad Sci 112:15701-6, 2015.
- ⁷Copeland JM y otros. *Extension of Drosophila life span by RNAi of the mitochondrial respiratory chain*. Curr Biol 19:1591-8, 2009.
- ⁸Slack C y otros. *The Ras-Erk-ETS-signaling pathway is a drug target for longevity*. Cell 162:72-83, 2015.
- ⁹Klapper W y otros. *Longevity of lobsters is linked to ubiquitous telomerase expression*. FEBS Lett 439:143-6, 1998.
- ¹⁰Lutz PL y otros. *Is turtle longevity linked to enhanced mechanisms for surviving brain anoxia and reoxygenation?* Exp Gerontol 38:797-800, 2003.
- ¹¹Ristow M y Schmeisser S. *Extending life span by increasing oxidative stress*. Free Radic Biol Med 51:327-36, 2011.
- ¹²Yun J y Finkel T. *Mitohormesis*. Cell Metab 19:757-66, 2014.
- ¹³Schriner SE y otros. *Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria*. Science 308:1909-11, 2005.
- ¹⁴Bartke A. *New findings in gene knockout, mutant and transgenic mice*. Exp Gerontol 43:11-4, 2008.
- ¹⁵Stuart JA y Brown MF. *Energy, quiescence and the cellular basis of animal life spans*. Comp Biochem Physiol 143:12-23, 2006.