

367
24 f



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

TEORIA DE LOS DOAs DEL ENVEJECIMIENTO

Voz
[Signature]

T E S I S A
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A:
RODRIGO SANCHEZ OLGUIN



ASESOR: C.D. LUIS SANCHEZ VAZQUEZ

MEXICO. D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

269489



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS:

A MIS PADRES DE LOS QUE HE RECIBIDO TODO SU APOYO Y SU AMOR INCONDICIONAL

C.D. LUIS SANCHEZ VAZQUEZ

MARIA GUADALUPE OLGUIN DE SANCHEZ

A MIS HERMANOS POR ESTAR CONMIGO EN TODO MOMENTO

APOLO NEAL SANCHEZ OLGUIN

RAINIER SANCHEZ OLGUIN

A MI NOVIA POR SU AMOR Y COMPRENSION EN TODAS CIRCUNSTANCIAS

C.D. ALEJANDRA CALDERON PATIÑO

A UN AMIGO Y A SUS PADRES CUYA COLABORACION FUE ESENCIAL PARA LA REALIZACION DE ESTA OBRA

ING. MIGUEL ANTONIO RAMIREZ TREJO

A TODOS MIS AMIGOS LES AGRADEZCO EL HABER ESTADO CONMIGO-
TANTO EN LAS BUENAS COMO EN LAS MALAS Y SON MUCHOS A LOS
QUE TENDRÍA QUE MENCIONAR GRACIAS

C.D.GABRIEL GONZALEZ REBOLLO

C.D. OMAR VILLAGOMEZ MANZUR

C.D. ALFONSO BAHENA PEREZ

C.D. MANUEL MORENO GOMEZ

C.D. JUAN CARLOS GONZALEZ ADAME

AL C.E.N.C.O.N.

....GRACIAS A TODOS LOS QUE DE ALGUNA U OTRA MANERA
PARTICIPARON EN ESTO..

INDICE.

• Introducción.	
• Antecedentes. _____	1
• Resumen de la teoría _____	3
• Base de las hipótesis fundamentales. _____	5
• De donde proceden los DOAs. _____	31
• Cual es la función normal de los DOAs _____	33
• Porqué se acumulan los DOAs. _____	35
• Obesidad, hipertensión, diabetes, Alzheimer y envejecimiento. _____	38
• Como se puede reducir la acumulación de DOAs. _____	48
• ¿Es posible eliminar DOAs acumulados, es decir, rejuvenecerse?. _	51
• Como probar la teoría. Experimentos. _____	53
• Perspectivas futuras. _____	59
• Consideraciones morales. _____	61
• Notas finales. _____	63
• Bibliografía. _____	64

PROLOGO.

Dijo Unamuno que todos los seres humanos sentimos un "ansia de no morir", un "hambre de inmortalidad", un "anhelo de eternidad". Las religiones siempre han intentado aliviar esta inquietud, ofreciendo a sus fieles la posibilidad de derrotar a la muerte, de renacer en otro mundo, de poder descansar eternamente en algún paraíso donde no exista el dolor, la miseria y la angustia.

Pero en el mundo actual, desde una perspectiva mucho menos metafísica, cada vez más científicos están intentando descubrir algo que nos permita disfrutar de una inmortalidad terrenal: una prolongación indefinida de la vida humana. El objetivo de estos ambiciosos investigadores es nada más y nada menos que encontrar alguna manera de impedir ese inevitable deterioro progresivo al que todos estamos condenados: el envejecimiento.

Aunque ningún investigador serio se atrevería a hablar de algo tan descabellado como la "inmortalidad", muchos sí creen que en el futuro será posible ralentizar el proceso del envejecimiento, y por lo tanto prolongar considerablemente la vida de los seres humanos. Las mayores esperanzas provienen del campo de la genética, ya que muchos científicos consideran que las claves de la vejez se encuentran en el ADN.

Al estudiar el síndrome de Werner, un trastorno que provoca una vejez prematura en sus víctimas (la mayoría de ellas suele morir antes de cumplir los 50 años), los científicos descubrieron que esta enfermedad se debe al defecto de un gen que regula la producción de una enzima conocida como la helicasa.

Por lo tanto, si la función de la helicasa es realizar reparaciones fundamentales en las células y evitar su deterioro, existe la posibilidad de

que un aumento de esta enzima pueda retrasar el envejecimiento y prolongar la vida de los seres humanos.

Sin embargo, a muchos científicos no les convence esta estrategia. Para empezar, algunos estudios han demostrado que en el caso de algunos organismos, como por ejemplo las bacterias, un aumento de helicasa puede provocar una muerte inmediata.

Por otra parte, lo más probable es que, en todo caso, el gen que regula la producción de la helicasa sea sólo uno de los muchos que están relacionados con el proceso del envejecimiento.

De hecho, ya se han aislado otros genes que aparentemente provocan el deterioro gradual de la piel, y que debilitan la eficacia del sistema inmunológico.

Por lo tanto, para frenar el proceso del envejecimiento sería necesario tener en cuenta la actividad de todo un conjunto de genes, no de uno solo.

Muchos investigadores creen que una de las causas fundamentales del envejecimiento es el deterioro progresivo que provoca la combustión de energía en las células de un organismo. Por lo tanto, existe la posibilidad de que una reducción masiva de calorías nos permita vivir más de 150 años. En estos momentos, un equipo de investigadores encabezado por el norteamericano George Roth está intentando verificar esta hipótesis en el National Institute on Aging, de Maryland, con un grupo de 200 monos que están comiendo muchísimo menos de lo normal. Dado que estos animales suelen vivir entre 30 y 40 años, y que el experimento comenzó a realizarse hace sólo 9, todavía será necesario esperar mucho tiempo hasta que se pueda verificar si la reducción de calorías es capaz de prolongar la vida de un primate.

Experimentar con uno mismo

Mientras tanto, algunos investigadores han decidido probar fortuna con sus propios organismos, convirtiéndose ellos mismos en conejillos de indias, para intentar comprobar si una dieta minúscula puede retrasar el envejecimiento. Roy Walford, un biólogo de la Universidad de California, consume sólo 1.800 calorías cada día (una persona normal consume 3.000), para intentar llegar sano y salvo por lo menos hasta los 120 años.

Sin embargo, lo más probable es que la mayor parte de la Humanidad no esté dispuesta a sacrificar los placeres de la comida para poder vivir dos o tres décadas más. Por este motivo, Roth y otros investigadores están intentando descubrir los mecanismos biológicos que permiten a un organismo vivir más si consume menos.

En su opinión, una vez que se comprenda bien este fenómeno, quizás sea posible desarrollar alguna droga con la que se pueda "engañar" a las células, haciéndolas creer que están recibiendo menos energía, cuando en realidad estén consumiendo una cantidad normal.

Si esto se consiguiera, cualquier persona podría retrasar el proceso de envejecimiento sin tener que privarse de sus platos favoritos. Pero de momento, los investigadores todavía están a años luz de poder desarrollar un fármaco de estas características, y por otra parte siempre existe el peligro de que pueda provocar efectos secundarios desagradables.

Otra escuela de científicos, sin embargo, está convencida de que las claves del envejecimiento hay que buscarlas en el proceso de la división celular.

Para este grupo, el reloj biológico que controla la vida de todas las células es el telómero, una secuencia de ADN que se encuentra en los extremos de los cromosomas.

Cada vez que una célula se divide, el telómero se hace un poco más corto, hasta que llega un punto en el que la célula ya no puede reproducirse. Para estos científicos, el envejecimiento se debe principalmente a que con el tiempo cada vez más células dejan de dividirse, porque los telómeros de sus cromosomas se quedan demasiado cortos. Por lo tanto, en teoría la vejez podría combatirse si se descubriera alguna forma de frenar o bloquear el proceso mediante el cual los telómeros se hacen cada vez más cortos e impiden la reproducción de las células.

De hecho, los investigadores de Geron están intentando encontrar un gen que podría ayudarles a conseguir este objetivo.

Al parecer, existe un gen que controla la producción de una enzima conocida como la telomerasa, y los científicos han comprobado que esta enzima puede impedir la reducción gradual del tamaño de los telómeros. La telomerasa no es inofensiva, ya que al impedir que una célula deje de reproducirse, puede desencadenar la expansión de un tumor cancerígeno.

Sin embargo, los investigadores de Geron están convencidos de que podrán desarrollar alguna manera de manipular este gen de tal forma que se pueda retrasar el envejecimiento de las células, sin que esto pueda provocar la aparición de tumores.

De momento, los científicos ya han realizado investigaciones y han conseguido demostrar *in vitro* que las células pueden vivir más tiempo si se les alargan artificialmente los telómeros de sus cromosomas.

Sin embargo, todavía queda por ver si un organismo completo podría disfrutar de una vida más larga por medio de la misma técnica. Si se logra verificar con ratones lo mismo que se ha demostrado con células *in vitro*, entonces la evidencia sería realmente espectacular.

Unamuno, Miguel de (1884-1936), filósofo y escritor español, considerado por muchos como uno de los pensadores españoles más destacados de la época moderna y miembro de la generación del 98.

Rodrigo Sánchez Olguín.

1.- INTRODUCCIÓN.

El sueño de los alquimistas, que se remonta al antiguo Egipto, es encontrar el elixir de la vida. Aparte de significados esotéricos, el elixir de la vida pretende ser una poción que confiere salud e inmortalidad.

El afán de encontrar la causa y el remedio contra el envejecimiento ha dado una cantidad de teorías, que no tiene comparación con cualquier otra actividad intelectual. Fruto de tanto esfuerzo son las 300 teorías catalogadas por Zhores A. Medvedev en << An attempt at a rational classification of theories of ageing ; Biolog. Rev.; 1990; 65, 375-398>>. Es seguro que hay más teorías que las catalogadas por Medvedev..

¿Porqué tantas teorías ?.

Tal vez poca gente quiere trabajar en las teorías de los demás o quizás cualquiera que estudia el envejecimiento se da cuenta que las teorías existentes no explican los datos experimentales de una forma aceptable.

Las teorías son necesarias para poder diseñar experimentos y para clasificar la información de un modo coherente. Por otra parte, no es posible tener en cuenta centenares de teorías mientras se lee un trabajo científico, de modo que hoy día sólo se tienen en cuenta tres o cuatro de ellas.

Un problema que frena el avance contra el envejecimiento es que hoy día está casi aceptado que la teoría de los radicales libres es la base del envejecimiento, y que sólo hace falta acumular más y más detalles sobre radicales libres, de modo que al final la solución vendrá por si sola. Otro tanto ocurre con las teorías genéticas. Se cree que algún día se descubrirán unos pocos genes que permitirán manipular la longevidad a voluntad.

Tenemos argumentos contra la teoría de los radicales libres en <<The free radical Theory of Ageing: A critical review. Adv. Free Rad. Biol. Med., 1: 165-223 (1985). Mehlhorn RJ and Cole G.>>. La réplica está en <<The free radical Theory of Ageing: A critique. Review of Biological research in Ageing 3:431-449. (1987). R.S. Sohal >>.

Si introducimos una nueva teoría, a los especialistas les puede parecer un obstáculo en lugar de una ayuda, ya que se diluyen los esfuerzos.

Para empezar a entender sobre el tema: << El envejecimiento, de David P. Barash; Biblioteca Científica Salvat ;1986>> (Título original : Aging: An Exploration; University of Washington Press; 1983) y << ¿ Podrá prolongarse la vida del hombre ? ; de L. Gavrilov; Editorial Mir Moscú; 1990 >> .

Para entender la lógica de las ciencias naturales: << El Gen Egoísta, de Richard Dawkins; Biblioteca Científica Salvat; 1986 >> (Título original: The Selfish Gene; Richard Dawkins ; Oxford University Press) y << El Relojero Ciego; Richard Dawkins; De. Labor; 1989 >> (Título original: The Blind Watchmaker; Longman scientific & Technical, Lonman Grup UK Limited; 1986).

Para no tener dudas de porqué hacen falta teorías recomiendo leer: << El pensamiento paralelo. De Sócrates a De Bono; Edward de Bono; Ediciones Paidós ; 1995 >> (Título original : Parallel Thinking. From Socratic to De Bono thinking; The Penguin Grup; 1994).

Después de 10 años de estudios esporádicos, he llegado a unas conclusiones que presento como una teoría. Yo estoy convencido de la validez de la teoría que expondré, y tengo la esperanza de que llegará a interesar a los especialistas. En todo caso presento un punto de vista diferente, que permite ver las cosas desde otra perspectiva.

Al principio descarté las teorías Genéticas y la teoría de los radicales libres. No veía que encajaran con los datos que iba leyendo. Con frecuencia se observa que hay que usar el calzador para encajar ciertos datos en alguna de las teorías "aceptadas".

Las teorías Genéticas me parecían muy futuristas. Además, los interrogantes que me planteaba, me hacían rechazar esta rama de la investigación. ¿ Que soluciones esperaban aplicar con la Genética?. ¿ Haría falta que nos modificasen el ADN? Si la sociedad no acepta que se modifique un gen del tomate, como va a aceptar que se modifique un gen humano. ¿ Crearán hijos programados genéticamente para no envejecer?. ¿ Un clónico?. ¿ Una nueva raza inmortal?. ¿ Es ético diseñar un hijo mutante e inmortal?. ¿ Crearemos animales de compañía siempre jóvenes y juguetones?. Si no era así, ¿ que haría la Genética al respecto?.

Hoy día pienso que la genética dará la solución definitiva a la prevención del envejecimiento.

La Genética del envejecimiento tiene dos ramas principales:

La primera propone que el envejecimiento está programado bajo el control de los genes, que van ordenando inteligentemente una serie de cambios en la célula que la llevarán al declive y a la autodestrucción. Su mecanismo de acción se basa en la activación de unos genes perniciosos y/o la desactivación de otros beneficiosos. Supongo que las soluciones propuestas por la Genética consistirán en modificar algún gen, por ingeniería genética, o modularlo mediante alguna sustancia activadora o supresora de genes.

La segunda rama se basa en modificaciones o desperfectos sufridos por el ADN de un modo más o menos aleatorio. Las células tendrían mecanismos de reparación, pero no sería 100% eficientes. Los desperfectos se producirían por el efecto de los radicales

libres sobre el ADN, por desmetilación del ADN, o por pérdida de fragmentos de Telomero.

Se cree que el ADN es afectado por la acción de los radicales libres, acumulando mutaciones que poco a poco hacen inviable el funcionamiento de la célula. En ocasiones algunas de estas mutaciones causarían la aparición de células cancerígenas. Un número elevado de mutaciones explicaría que el envejecimiento tenga características homogéneas dentro de una especie.

La desmetilación del ADN es la base de una teoría Genética que sostiene que se envejece porque el ADN de las células pierde grupos metilo, los cuales se supone que tienen una función primordial en la diferenciación celular. El resultado sería que las células perderían las características propias de su clase. Los grupos Metilo tendrían la función de marcar cuales son los genes que se deben expresar.

El Telomero es un largo fragmento de ADN, que consiste en la repetición de una serie de 6 o 7 bases, con elevado contenido en Guanina, situado en los extremos de todos los cromosomas de los eucariotas. Las células mitóticas pierden un fragmento de este Telomero cada vez que se replican. Cuando el Telomero es demasiado corto la célula no puede iniciar la replicación de los cromosomas. Esto hace que cada organismo tenga limitado el número de veces que sus células se pueden dividir. La Teoría del Telomero supone que los organismos envejecen porque sus células mitóticas dejan de dividirse. No hay duda de que el Telomero representa un límite a la duración de la vida, pero creo que antes de que pueda tener algún efecto sobre la salud, hay otro factor limitante que causa la vejez tal como ahora la conocemos.

No voy a dar argumentos en contra de estas teorías. Hay especialistas que las han puesto en duda. Yo particularmente no confío en ellas.

Después de esta selección, quedaban sólo unos centenares de teorías por leer. Ha habido varios intentos de decidir que teoría debe ser la definitiva. Muchos se han rendido ante la cantidad de información contradictoria que se han encontrado y, han apostado por un envejecimiento causado por varias causas simultáneas. Creo que esta es una solución salomónica de consecuencias pesimistas. Presenta la solución al envejecimiento como algo muy lejano, sino imposible.

Después de tanta lectura (a veces sólo fue necesario leer resúmenes), había pocas cosas claras. Lo cierto es que hay mucha información contradictoria. Cuando hay tanta información poco clara, creo que no es mala solución seguir la intuición, sugerir una hipótesis y luego comprobarlas con la bibliografía existente. A medida que se tiene más información se puede cambiar la hipótesis inicial.

Las hipótesis iniciales fueron:

1. Hay falta de energía en las células.
2. Debe acumularse alguna sustancia que es la causa de la falta de energía.

Después de suficiente lectura sobre el envejecimiento de las Mitocondrias, llegué a la conclusión de que la falta de energía se debía a un consumo en un ciclo fútil, probablemente en el bombeo de iones por las membranas celulares.

Encontré dos sustancias que se acumulaban de un modo universal en los seres vivos que envejecen: la Lipofuscina y el Dolicol. Sólo el Dolicol parece tener unas características que permiten pensar que tiene algo que ver con el envejecimiento. Pero existe una contradicción definitiva: el Dolicol es un fluidizante de las membranas celulares, mientras que al envejecer las membranas se hacen más rígidas. Debe existir alguna otra sustancia que se acumula previamente al Dolicol, con propiedades rigidizantes.

Esta sustancia debe encontrarse en pequeña cantidad, pues de otro modo ya se habría descubierto. Después de algunas ideas erróneas, me puse a estudiar el Acido Araquidónico y sus derivados oxidados. Eran los candidatos idóneos. Sólo necesitaba que alguien hubiera comprobado que se acumulaban con la edad, y que eran perjudiciales para las células. Todo esto lo encontré publicado. La teoría estaba bien encaminada.

Según voy a exponer en esta teoría, hay una causa que nos hace envejecer y que no tiene nada que ver con el Telomero, de modo que las personas podríamos vivir 120 años antes de notar que nos faltan células para regenerar los tejidos. Creo que los genes que afectan a la longevidad están directamente implicados en el sistema inmunológico, la diferenciación celular y la homeostasis, de modo que si los alteramos, la salud del organismo puede resentirse. Habría que ver si las subespecies longevas, creadas por selección de los individuos más longevos, tienen la misma capacidad que las especies salvajes para sobrevivir en el medio natural. Yo pienso que no, que las subespecies seleccionadas por su longevidad pueden tener problemas de defensas inmunológicas, metabolismo reducido, baja capacidad de reproducción, etc.

En mi opinión, se puede evitar el envejecimiento engañando a los genes. Hay que hacerles creer que el tiempo no pasa. Hay que evitar que puedan "leer" el "indicador" de la edad. En el libro << El envejecimiento >> (pág. 74), nombrado con anterioridad, se puede leer el siguiente párrafo: "nuestros cuerpos deben informar de alguna forma a nuestros genes de cuando se han vuelto lo suficientemente viejos como para iniciar la última fase del ciclo vital.

Puede que este mensaje lo transmita la acumulación de ciertas sustancias químicas que se han acumulado suplementariamente.(.....). Sea la que fuere, quizá podamos evitar algo del daño producido por los genes y que llamamos envejecimiento,

engañando a nuestros genes y haciéndoles creer que en realidad pertenecen a un cuerpo más joven."

El programa genético es tan mecánico como pueda ser un programa informático. No hace más que llevar a cabo unas acciones en respuesta a unos estímulos. Estos estímulos consisten en moléculas que actúan sobre los genes. Estas moléculas le informan a los genes del estado de la célula, y estos responden de la forma que han "aprendido" a hacerlo por selección natural: Una mala respuesta puede llevar a un deterioro de las funciones celulares y en último término a la muerte del individuo. Una buena respuesta permitirá sobrevivir al individuo, transmitiendo a su descendencia los genes de la buena respuesta. ¿Puede haber sustancias que estimulan a los genes de modo que las funciones celulares salen perjudicadas?. No hay duda de que existen. Si alguna de estas sustancias aumenta con el tiempo, las células perderán capacidad, pudiendo llegar a un punto en que sean inviables. A este proceso lo podemos llamar senescencia: el envejecimiento a escala celular.

Los programas informáticos necesitan contadores, relojes e indicadores. Si retrasamos periódicamente los contadores, engañaremos al programa y la computadora se mantendrá repitiendo siempre los mismos pasos. Es un bucle o rutina cerrada. Creo que esto mismo se puede hacer con la biología de los seres vivos.

Cuales son estos contadores, indicadores y relojes.

El reloj puede ser un grupo relacionado de enzimas que producen una sustancia que se acumula (el contador); y los indicadores serían todos los enzimas y genes cuyas funciones dependen de la cantidad de sustancia acumulada por el contador.

Por tanto, podríamos parar el envejecimiento parando el contador.

¿Cuál es la razón que ha llevado a la naturaleza a seleccionar el envejecimiento como final irremediable de todo ser vivo?. ¿ Que necesidad hay ? ¿ Porqué la naturaleza no da seres más longevos o inmortales?

Digamos que el envejecimiento es resultado de la evolución y selección de las especies, de modo que hay un compromiso entre longevidad y descendencia. Las especies que se reproducen mucho deben morir pronto para dejar espacio vital a su descendencia. Si una especie se reproduce poco, deberá ser longeva, o su densidad de población será tan baja que desaparecerá a la mínima presión ambiental. Para que una especie se mantenga necesita un mínimo de densidad de población. La tasa de reproducción es inversamente proporcional a la longevidad de una especie. Como norma, las especies más longevas son de mayor tamaño. Para conseguir un individuo longevo maduro hace falta invertir mucho alimento. Con el alimento que consume una pareja humana criando y llevando a la madurez cuatro hijos, una pareja de ratones es capaz de tener miles de descendientes. Es más probable que haya una mejora genética entre los miles de ratones que entre los cuatro hijos del hombre.

Históricamente los grandes animales se van extinguiendo, pero su lugar es ocupado por otras especies que van evolucionando hasta alcanzar de nuevo grandes tamaños. Hay una tendencia a que dentro de una especie aparezcan subespecies de mayor tamaño, que desplazan a la original, compitiendo con ella y reemplazándola. Pero para poder alcanzar un tamaño mayor, necesita más alimentos, y, por tanto, compite con los de su especie que son más pequeños. Si la presión del ecosistema es elevada, disminuirá el número de individuos, en favor de su tamaño. Los individuos que se mantengan activos por más tiempo, desplazarán a los que pierdan facultades precozmente.

Un mutante de mayor tamaño tendrá mayor éxito en su reproducción si es más longevo, al poder fecundar y defender a su prole por más tiempo. Si su vida ha de ser más larga, debe tener unas camadas menores, para no competir con sus propios hijos.

Si en un momento de la historia de la tierra se produce un gran cambio en las condiciones de vida, por ejemplo un cambio de clima, las especies más longevas se encontrarán en inferioridad de condiciones para producir mutantes que se adapten con suficiente rapidez a esos cambios. Las especies pequeñas y más prolíficas tienen mayores probabilidades estadísticas de producir un mutante que se adapte a los cambios.

El mundo cambia, pero no hace falta que cambie el clima, el Sol o la Luna; lo que más cambia son los propios seres vivos, desde un simple virus, hasta el ser humano. Una especie debe adaptarse a los cambios que sufren las otras especies. La ley es mutar o extinguirse. Imaginemos un *Tyrannosaurus Rex* capaz de vivir 500 años, canival y que sufre una mutación, de modo que surge una subespecie hiperactiva. Sería capaz de acabar con todo el alimento que se mueva por la tierra, incluyendo a su propia especie.

Se ha comprobado que si de una especie se van seleccionando para su reproducción los individuos más longevidos, se acaban teniendo subespecies mucho más longevas que la original. Si hubiera algún factor natural que seleccionara a los individuos más longevidos, la longevidad crecería hasta niveles desconocidos. Hay seres vivos que viven un día y otros que viven miles de años. En un extremo están los insectos y en el otro los árboles. Debe haber algo que limita la evolución hacia animales milenarios, de lo contrario los conoceríamos. Parece que la selección natural acaba con las especies más longevas.

¿Cuanto vivían los Dinosaurios?. Tal vez centenares de años. Si no se hubieran extinguido, ahora serían mayores y más longevidos que hace 70 millones de años.

La longevidad va asociada al aplazamiento de la edad de madurez sexual. Si una especie aumenta la edad a la que empieza a procrear, tiene muchas probabilidades de no llegar a esa edad. Los animales en libertad tienen una vida mucho más corta que los que están en cautividad, por tanto, dispondrán de pocos años de fertilidad. Por otra parte los individuos que llegan antes a la madurez sexual tienen más probabilidades de fecundar a las hembras, por lo que los más longevos llegan tarde al juego.

Vemos que la naturaleza puede "jugar" con combinaciones de genes que confieren más o menos longevidad y más o menos fecundidad.

2.- Antecedentes.

A continuación presento un resumen de algunas teorías sobre acumulación de residuos, que considero más significativas. Ninguna explica las hipótesis que propongo.

En 1904 Metchnikoff propuso que el envejecimiento era causado por la acumulación de toxinas originadas por la flora intestinal. Como solución propuso tomar mucho yogur, cuyas Bacterias Lactófilas desplazarían a las perjudiciales. De esos días viene la fama del yogur.

En 1914 Ribbert y Mullman consideraron que ciertos productos del metabolismo celular normal, se podrían acumular dentro y fuera de los espacios celulares y producir degeneración senil y atrofia. Consideraron que la Lipofuscina podría ser la sustancia buscada. La ciencia de la época no permitía conocer otra cosa que lo que era visible al microscopio. Versiones más actuales de esta teoría en las que se incluye a la Lipofuscina como uno más de los "Age Pigments" (pigmentos de la edad), fueron las publicadas por Strehler (1964) y por Sohal (1981).

En 1956 Korenchevsky anunció su teoría del envejecimiento por acumulación de productos del metabolismo celular y de la putrefacción intestinal (una síntesis de las dos anteriores, pero con base científica). Se basaba en experimentos de sobredosis de metabolitos normales de las células: Aminoácidos, ATP, Adenosina, Colina, Indol, Escatol, etc.; comprobando que producen efectos fisiológicos perjudiciales. La idea principal es que si a altas dosis estas sustancias son perjudiciales, a bajas concentraciones, tal como se encuentran en el organismo, provocarían efectos nocivos por la suma de pequeños problemas, que se irían acumulando a lo largo de toda una vida. Se supone que las sustancias que a elevadas dosis provocan efectos fisiológicos agudos, a bajas dosis producirán efectos crónicos.(1)

La teoría de Orgel (1963) " Error Catástrofe Theory " postulaba que la aparición espontánea de moléculas biológicas defectuosas, favorecía la síntesis de un número cada vez mayor de ellas, de una forma autocatalítica. Se comprobó experimentalmente que era errónea. Yo diría que es el precursor de la idea de los Priones.

En 1974 Sheldrake publicó su teoría sobre la intoxicación progresiva por sustancias residuales producidas por la propia Célula. Propone que se pueden producir por el efecto de los radicales libres sobre las membranas celulares. Supone que se pueden acumular tanto en el Citosol como en las membranas, y da una serie bien fundada de razones, experimentales y teóricas. Esta teoría se acerca mucho a mi propuesta. (2)

También en 1974 Reiss y Rothstein proponen que el envejecimiento se podría deber a la acumulación progresiva de proteínas defectuosas, a causa de la reducción en su velocidad de renovación. Teoría muy similar a las más famosa (por la cantidad de estudios que se hicieron y por las expectativas creadas) de Orgel (1963).

La teoría de Zs. Nagy sobre el deterioro de la membrana fue publicada por primera vez en 1978. Propone que los radicales libres afectan particularmente a la membrana celular reduciendo la permeabilidad al catión Potasio, el cual, en consecuencia, se acumula, aumentando la fuerza iónica del medio. La fuerza iónica haría condensar a las proteínas, aumentando la masa total de proteína respecto al agua. A consecuencia de ello todos los enzimas perderían capacidad, se sintetizaría menos ARN y los componentes celulares se renovarían más lentamente. La Lipofuscina se acumularía a causa de la disminución de la actividad degradativa de los enzimas en los Lisosomas.

Explica la actividad del inhibidor de canales de calcio-Centrófenoxina (Meclofenoxato), suponiendo que el grupo Dimetilaminoetanol captura radicales libres Hidroxilo (HO), evitando el deterioro de la membrana.(3).

Estoy de acuerdo en que hay un deterioro en la membrana celular, pero no creo en la causa propuesta por Nagy, ni como se desarrollan las consecuencias posteriores. Se podría decir que la teoría que voy a exponer es una variación de las anteriores, aunque más concreta.

3.- Resumen de la Teoría .

Estas son las hipótesis fundamentales de la teoría:

- a- Hay una deficiencia de energía para las funciones normales de las células.
- b- Esta falta de energía no se debe a un fallo en la producción de ATP, sino a un exceso de consumo en algún "cortocircuito" .
- c- El pH del citoplasma celular se hace progresivamente más ácido con la edad.
- d- La concentración de calcio libre en el citoplasma aumenta progresivamente con la edad.
- e- Debe acumularse algún residuo que explique todas las anteriores hipótesis.

Las cinco hipótesis fundamentales permiten proponer el siguiente mecanismo de envejecimiento:

1. Desde el momento de la concepción, un grupo DOAAs evoluciona, incrementando su concentración y cambiando sus proporciones relativas. El patrón que siguen es precisamente el que las células y el organismo entero necesitan para llegar a nacer, desarrollar un cuerpo sano y, principalmente, llegar a la madurez sexual. A partir de este punto el patrón de DOAAs degenera (afortunadamente a ritmo lento). Su concentración crece más allá de su punto ideal, causando problemas y finalmente la muerte.
2. Los DOAAs controlan la homeostasis celular mediante la regulación directa e indirecta de enzimas fundamentales:

- a- Las proteína kinasas (reguladas por cAMP, Diacilglicerol y Calcio) y sus respectivas fosfatasa. Controlan la mayoría de las funciones celulares, incluyendo la expresión genética, la estructura celular, el transporte intracelular, las propiedades de los receptores hormonales, la renovación proteica, las propiedades de los canales de iones, etc.
- b- Las nucleótido ciclasas y sus respectivas fosfodiesterasas. Controlan los niveles de cAMP y de cGMP.

c- Las bombas y canales de iones. Controlan la concentración de Ca^{++} , K^+ , H^+ , Na^+ , etc.

3. Los tres grupos de proteínas modeladas por los DOAAs están interrelacionados. Cada uno influye en los otros, haciendo que el resultado de su interrelación sea impredecible.

4. Algunas enzimas son activadas más allá de sus límites de seguridad:

- La NO^{\cdot} sintetasa produce un exceso de NO^{\cdot} , el cual puede reaccionar con otras moléculas (H_2O_2 , $\text{O}_2^{\cdot-}$) para producir radicales libre muy dañinos, matando a algunos tipos de células como algunas neuronas y células del sistema inmunológico.

- La endonucleasa activada por calcio corta al DNA desprotegido (el que está siendo expresado), aumentando la probabilidad de mutaciones. Si el nivel de calcio es excesivo, puede matar a la célula, por destrucción de fragmentos cruciales de DNA.

- Se acelera el metabolismo del ácido Araquidónico, consumiéndose los substratos reductores, y produciendo peróxidos y epóxidos dañinos, los cuales pueden convertirse en radicales libres si no son reducidos eficientemente a hidróxidos de AA.

- La alteración de la permeabilidad de los canales aumenta el flujo de iones y de agua que les acompaña por ósmosis.

5. Debido a los puntos a, b y c, el patrón de los genes expresados cambia y la célula se vuelve hiperdiferenciada. En algunos individuos esto va acompañado de expresión de algunos genes que caracterizan algunas enfermedades como Alzheimer, Parkinson, obesidad, diabetes, etc.

6. Al final, los cambios celulares, todos juntos conducen a la homeostasis celular a un punto de inviabilidad y, por tanto, a la muerte.

4.- Base de las hipótesis fundamentales..

~~La mayor parte de las informaciones que hacen pensar que las hipótesis pueden ser ciertas son correlaciones, que no implican que una sea la causa de la otra, pero el número de correlaciones hace pensar en la causa-efecto.~~

4-1.- Hipótesis a). Las células consumen mucha energía en algún proceso fútil, dejando poca energía para los demás procesos.

~~Primero definiré el concepto. < material celular vivo > como los componentes de la células que consumen energía y que son renovados con frecuencia. Entre estos se encuentran los enzimas, Mitocondrias, Lisosomas, Retículo Endoplasmático, ATP, ARN, etc.~~

~~El < material celular inerte > sería el que no consume energía y que se renueva poco. Entre otros se incluyen depósitos de grasa, depósitos de glucógeno, colágeno, agua, proteínas desnaturalizadas, Lipofuscina, depósitos salinos, etc.~~

~~La masa celular corporal, consistente en los músculos esqueléticos y todos los otros tejidos celulares, decrece continuamente después de la madurez física, hasta que en la extrema vejez puede reducirse a 2/3 de su valor en la juventud adulta. A pesar de ello, hay un aumento de peso debido al gran aumento de material inerte.~~

~~El colágeno representa 1/3 del total de la proteína corporal. La cantidad total aumenta con la edad.~~

~~El agua aumenta con la edad en todos los órganos, incluyendo la piel. (Este hecho es contrario a la idea popular de que los cuerpos de ancianos están deshidratados).~~

~~Los depósitos de grasa aumentan mucho con la edad. Algunos depósitos desaparecen (piel, cuencas de los ojos, cara), pero otros aumentan mucho más. (Tórax, barriga, interior de huesos, gotas de grasa en células).~~

Las proteínas desnaturalizadas es uno de los mayores problemas a los que se enfrentan las células al envejecer. Algunos autores las consideran la causa del envejecimiento.

A la edad de 90 años la Lipo fuscina puede llegar a ocupar el 3% del volumen celular.

Los Lisosomas aumentan en cantidad y volumen, y se encuentran llenos de material celular semidigerido (material inerte).(*)

Considerando:

- Que metabolismo basal sólo disminuye un 20% en individuos viejos respecto a los adultos jóvenes.

- Que en los viejos 1/3 de su peso es material inerte (en comparación con los jóvenes).

- Que el metabolismo basal se consume a medias entre la renovación del material celular (sobre todo las proteínas) y el mantenimiento de los gradientes salinos.

- Que en organismos viejos la renovación de proteínas disminuye a la mitad.

(*)Se puede encontrar la mayor parte de la anterior información en << The New Encyclopaedia Britannica; 15th Edition; Vol. 20; Aging and senescence (pag. 424) >>.

Se Deduce :

- Que el consumo de energía en el mantenimiento de los gradientes iónicos aumenta con la edad.
- Que el consumo de energía se produce por el bombeo constante, de dentro hacia fuera, de los iones Ca^{++} y H^+ . El Ca^{++} , por la gran diferencia de potencial electroquímico entre el interior y el exterior celular, y el H^+ , debido a su pequeño tamaño, tienen una gran permeabilidad en la membrana celular.
- Que hay una infiltración constante de los esos iones a través de la membrana celular, contrarrestando la acción de las bombas de Calcio y Protones- (H^+), creando un cortocircuito.
- Que se establece un nuevo valor de equilibrio para las concentraciones de Ca^{++} y H^+ por encima de los valores de la juventud.

4-2.- Hipótesis b): La falta de energía no se debe a un fallo en la producción de ATP, sino a un exceso de consumo en algún "cortocircuito" .

Razones para pensar que las Mitocondrias funcionan bien:

4-2-1.- Una de las teorías del envejecimiento supone que la falta de energía es debida al envejecimiento de las mitocondrias. En las mitocondrias se produce la mayor parte del ATP y casi todo el consumo de oxígeno. Durante el consumo del Oxígeno se producen moléculas muy reactivas, susceptibles de generar radicales libres, y se supone que producen desperfectos en el ADN mitocondrial. Con el tiempo se acumularían defectos que dificultarían la función normal de las mitocondrias.

Hay autores que han criticado y descartado esta teoría. A las mitocondrias no les ocurre nada que no sea debido al medio extramitocondrial.

4-2-2.- Si las células envejecieran proporcionalmente al consumo de oxígeno, el ejercicio físico atrofiaría los músculos y el trabajo intelectual produciría demencia. Sabemos que ocurre todo lo contrario.

4-2-3.- La vejez se acelera en órganos que sufren deficiencia de oxígeno.

4-2-4.- Las células cancerígenas y las levaduras pueden vivir indefinidamente sin síntomas de mal funcionamiento en sus mitocondrias.

4-2-5.- Las Mitocondrias de células viejas, recuperan todas sus prestaciones cuando se las pone en un medio experimental óptimo.

4-2-6.- Un órgano trasplantado repetidamente a sucesivos receptores jóvenes no presenta los síntomas de envejecimiento.

4-2-7.- Por el consumo de oxígeno, el cerebro y el hígado deberían envejecer tan rápidamente, que todo el mundo debería morir por deterioro de esos órganos.

4-2-8.- El corazón cuanto más se usa, mejor se conserva. (Aunque los excesos se pagan. Hay que evitar cualquier deficiencia de oxígeno):

4-2-9.- Si las Mitocondrias no fueran capaces de mantenerse íntegras a lo largo de la vida de un organismo, habría sido muy fácil para la selección natural evolucionar hacia un tipo de mitocondrias que existirían en dos formas; una latente, que no consume oxígeno y que es capaz de dividirse sin límite; y otra activa, que consume oxígeno y que no es capaz de dividirse. Es un mecanismo muy común en la naturaleza.

4-2-10.- Las mitocondrias tienen el mismo ADN y la misma funcionalidad en unas células que en otras. En un órgano como el cerebro, los efectos del envejecimiento sobre cada grupo particular de neuronas no se corresponde con su grado de actividad.

Si las Mitocondrias funcionan bien, entonces, el consumo de energía se desvía con preferencia al bombeo de iones. Se deduce que al envejecer hay un cortocircuito en el sistema de mantenimiento de gradientes de iones.

Una prueba definitiva sería sustituir las mitocondrias de un óvulo por unas extraídas de células de un animal envejecido.

El resultado nos diría si las mitocondrias envejecen, o sólo funcionan mal por culpa de medio celular.

4-3.- Hipótesis c) El pH del citoplasma celular se debería hacer progresivamente más ácido con la edad.

4-3-1.- Anteriormente he deducido que en las células viejas se debe producir un aumento del consumo de energía para mantener los gradientes iónicos. Se sabe que las concentraciones de Sodio y de Potasio aumentan con la edad. La hipótesis 4-b) de la teoría afirma que la concentración de Calcio también aumenta con la edad. Esto quiere decir que hay una infiltración continua de algunos de estos cationes. El hecho es que las concentraciones de estos iones están interrelacionadas gracias a unos canales y bombas que transportan uno de ellos a costa de otro. Por ejemplo, el exceso de calcio intracelular se elimina gracias a una bomba que cambia Sodio extracelular por Calcio intracelular. Otra bomba elimina tres átomos de sodio por dos de Potasio que entran, consumiendo una molécula de ATP. Otra bomba intercambia Calcio por Protones. Esta interrelación hace que si un catión aumenta, los demás también.

4-3-2.- Otra consecuencia del aumento de concentración de cationes es la hiperpolarización de las membranas celulares. El interior de la membrana celular aumenta su potencial eléctrico negativo respecto al exterior. En consecuencia las neuronas, músculos y glándulas secretoras se hacen menos sensibles a los estímulos. Esto se traduce en una pérdida de sensibilidad de los sentidos, lentitud de reflejos, y letargo.

Un estado parecido se produce cuando por alguna razón el organismo se acidifica (acidosis metabólica o acidosis respiratoria). Se produce aturdimiento, falta de reflejos, somnolencia. En casos extremos se produce coma y muerte.

El caso contrario es la alcalosis. Hay una reducción en la concentración de calcio y de protones. Se produce despolarización de la membrana celular. En el ámbito fisiológico se produce hiperactividad, euforia, calambres, tetania y muerte.

Ligeros valores de alcalosis aceleran el metabolismo y facilitan la regeneración celular.

Los síntomas de la vejez tienen más que ver con la acidosis que con la alcalosis.

Al aumento de concentración de algunos cationes ponen en marcha una serie de bombas que consumen ATP (la moneda de cambio energético). Estos iones se vuelven a infiltrar y, según la hipótesis propuesta, la infiltración debe ser más rápida en las células envejecidas.

4-3-3.- Cuando se acidifica una solución de proteínas, estas se condensan formando un gel. El sistema se vuelve espeso. Esto es así porque las proteínas solubles están cargadas negativamente. Al tener todas ellas carga eléctrica del mismo signo, se repelen y se mantienen a cierta distancia. Al acidificar los protones reaccionan con las cargas negativas neutralizándolas. Ya no hay una fuerza que las separe unas de las otras. Estas proteínas neutras pueden chocar entre sí. Cuando esto ocurre se quedan pegadas por unas fuerzas de corto alcance. Son los enlaces de hidrógeno y las fuerzas de Van der Waals. Este fenómeno es parecido a lo que ocurre al añadir vinagre a la leche.

En este sentido se ha comprobado que al envejecer el medio intracelular se hace más espeso y las proteínas tienden a coagular.

Los enzimas citoplasmáticos pierden capacidad cuando se acidifican, y la ganan cuando se alcalinizan. Precisamente muchos procesos enzimáticos se hacen más lentos al envejecer.

4-3-4.- Durante el ejercicio físico se produce una acidificación de los músculos. El agotamiento es proporcional al grado de acidez alcanzado. El reposo reconstituye el pH original. Con la edad la capacidad de recuperarse de un ejercicio físico disminuye. Deduzco que los mecanismos de bombeo de Protones y de Calcio están demasiado comprometidos con su trabajo habitual como para enfrentarlos a una sobrecarga.

4-3-5.- En promedio las proteínas de las células viejas pierden grupos amino, los cuales capturan protones, cargándose positivamente y alcalinizando el medio; y ganan grupos Carboxilo, que liberan protones, cargándose negativamente y acidificando el medio. El resultado es equivalente a añadirle un ácido al interior de las células. Este ácido debe compensarse con cationes, y estos sólo pueden ser Calcio, Sodio, Potasio y Protones. Si ese ácido se compensa con Potasio o con Sodio, la célula se hará alcalina. Si sólo se compensa con protones, el pH será de una acidez incompatible con la vida. El Calcio se encuentra a una concentración muy baja (10^{-7} M), pero el Calcio fijado por las cargas negativas de todas las estructuras celulares es muy elevado (10^{-2} M). Un pequeño aumento de calcio libre va acompañado de un gran aumento de Calcio fijado. El Sodio y el Potasio se encuentran en concentraciones relativamente elevadas, y su actividad fisiológica es baja. Se sabe que las concentraciones de Sodio y Potasio aumentan con la edad. Un aumento de Na^+ y de K^+ debe producir un aumento de H^+ y de Ca^{++} , según 4-3-1. No es posible deducir que cationes van a aumentar para compensar la desaminación y carboxilación celular, pero por lo que conozco, todos ellos alcanzan una concentración más elevada con la vejez celular.

4-3-6.- Las células se alcalinizan en las fases preliminares de la mitosis, las correspondientes a la síntesis de proteínas. Sabemos de las dificultades de las células senescentes para entrar en mitosis.

4-3-7.- Nagorny (1936) comprobó que el pH medio de los órganos de ratones disminuía unas 0.2 unidades desde la juventud a la vejez. Su experimento no es muy preciso, pero la tendencia de los resultados es hacia una acidificación. (5)

4-3-8.- Massie demostró que el pH medio del organismo entero de Drosófilas es unas 0.2 unidades más ácido en los insectos viejos que en los jóvenes. En el experimento trituraba grandes cantidades de Drosófilas de diferentes edades y luego comprobaba el pH de la solución resultante. Hay que tener en cuenta muchos factores que alteran los resultados, pero claramente la tendencia es hacia una acidificación del medio celular. (6)

4-3-9.- Experimentos con rotíferos y con células han demostrado que aumentando el pH del medio de cultivo aumenta la longevidad y/o el número de divisiones celulares.

4-3-10.- El fenómeno de la desaminación y la Carboxilación de las proteínas citoplasmáticas es un posible remedio para evitar la coagulación de las proteínas ante la acidificación del medio intracelular. Las proteínas solubles tienen carga negativa. Si el medio se vuelve ácido, sus cargas negativas se neutralizan. Para evitarlo la célula puede adquirir grupos Carboxilo, que al ionizarse se cargan negativamente, y eliminar grupos Amino que están cargados positivamente.

También es un mecanismo para evitar el aumento de la fuerza iónica y de la osmolaridad del citoplasma.

Suponiendo que con la edad aumentan los cationes Na^+ , K^+ , H^+ y Ca^{++} . Un aumento de Cationes debe ir acompañado de sus respectivos aniones. Si estos aniones no proceden de las proteínas, deberán proceder de aniones inorgánicos. Los aniones inorgánicos de las células son el Cloro, el bicarbonato, Fosfato y Sulfato. Cada proteína contiene multitud de carboxilos, por lo que una molécula de proteína sustituye a varios de los anteriores aniones. La presión osmótica de un átomo de Cloro y de una molécula de Proteína es aproximadamente la misma. Por lo tanto, la modificación de los grupos Amino y Carboxilo puede ser una defensa contra la presión osmótica por aumento de cationes.

La salinidad de la sangre no cambia con la edad, por tanto, para mantener la osmolaridad, y evitar que la célula se hinche de agua, debería disminuir la concentración de aniones inorgánicos, siendo ocupada su función por proteínas solubles. En apoyo de

esta hipótesis está el hecho del aumento de concentración de proteínas citoplasmáticas con la edad, acompañado por un aumento de cargas negativas por molécula de proteína.

Las proteínas que por cromatografía electroforética muestran menos movilidad (porque tienen menos carga eléctrica) en células de donantes jóvenes, deberían coincidir con las que al envejecer ganan grupos ácidos. Esto debería ser así, para evitar su coagulación, por la acidificación del Citoplasma asociada a la edad.

Creo que hay suficientes indicios para creer que el pH se hace más ácido con la edad. No costaría mucho probarlo definitivamente.

4-4.- Hipótesis d) La concentración de calcio libre en el citoplasma debería aumentar progresivamente con la edad.

A continuación presento una serie de datos y de asociaciones de ideas que sugieren que el Calcio intracelular libre aumenta con la edad.

4-4-1.- Está bien demostrado que la concentración de Calcio intracelular total aumenta con la edad en unas proporciones enormes. (7).

Aunque no se duda de este aumento global de Calcio intracelular, no hay concordancia con los resultados que se obtienen a la hora de medir el Calcio citoplasmático libre. En mi opinión los experimentos que se realizan para medir este valor del calcio no tienen en cuenta los múltiples factores que pueden influir. Los medios de cultivo celulares no tienen nada que ver con el medio que rodea a las células viejas en vivo.

En las células el Calcio se encuentra dentro de algunos orgánulos (Reticulo Endoplasmático, Calciosomas, Mitocondrias, y pocos más) y en el Citoplasma.

En el Citoplasma está asociado a proteínas, a los fosfolípidos de la membrana celular y en forma libre. La forma libre está en equilibrio con la forma asociada.

Para acumular Calcio los orgánulos consumen Energía. Es difícil de explicar como unas células faltas de energía, pueden tener los orgánulos saturados de Calcio mientras que su Citoplasma se mantiene igual o con valores más bajos que en células jóvenes, según han observado algunas investigaciones.

4-4-2.- Es bien conocido el efecto negativo sobre la mortalidad que tienen las comilonas en la gente mayor. Comer mucho va seguido de segregación de dosis elevadas de Insulina. La insulina produce elevaciones muy grandes en la concentración de Calcio libre intracelular, de 146 pasa a 329 en individuos normales, y de 203 a 230 en individuos obesos. (Tal vez esta diferencia de comportamiento frente a la Insulina explique la resistencia de los obesos frente a las comilonas).

Una elevación de calcio añadida a los valores ya elevados en la vejez puede ser fatal para la salud. La apoptosis es la autodestrucción celular por elevación de los niveles de Calcio

intracelular. Si la apoptosis es el abismo, sus coordenadas están hacia los 400 nM de Ca^{++} .

Está claro que los ancianos deberían evitar cualquier factor que eleve temporalmente los niveles de Calcio libre, (los anestésicos, los disolventes, elevadas temperaturas, infecciones, adrenalina, Histamina, hipoventilación, ionóforos del Calcio, protonóforos, alcohol, Dioxinas, tabaco, etc.).

4-4-3.- Las elevaciones de Calcio libre van seguidas por elevaciones en la concentraciones de metales pesados divalentes, sobre todo Hierro y Cobre. Este fenómeno se produce porque los canales que transportan el Calcio también pueden llevar ciertos cationes divalentes.

Por otra parte se observa que al envejecer las concentraciones de Fe, Cu y Cd se elevan mucho. Por ejemplo, el Hierro aumenta un 186 % en la Drosófila entera, un 216 % en hígado y 66 % en corazón de ratón). Esta gran concentración de Hierro no va asociada a una mayor concentración de

Peróxidos. Esto está claramente en contra de la teoría de los radicales libres. (8)

4-4-4.- Hemos visto que si aumentan las concentraciones de los cationes Sodio, Potasio y Protones, se favorece la elevación de concentración de Calcio. (Ver 4-3-1).

4-4-5.- El calcio es el Cation más polifacético y con mayores funciones en los seres vivos. De hecho tiene la categoría de mensajero secundario. Las hormonas ejercen sus acciones sobre las células modificando, entre otros parámetros, la concentración intracelular de Calcio libre. Otros mensajeros secundario son: cAMP, cGMP, Diacilglicerol, Inositol fosfato y los Derivados Oxidados del acido Araquidónico (DOAs).

El cAMP y el Calcio con frecuencia tienen efectos opuestos en la bioquímica celular. En ciertos experimentos se ha encontrado que al envejecer los valores de cAMP son elevados. Parece que disminuye la actividad de la cAMP diesterasa por la rigidez de membrana. En otros experimentos el cAMP se encuentra reducido.

4-4-6.- Al envejecer los músculos pierden facultades. Se ha encontrado que la base de este problema está en la dificultad del Retículo Sarcoplasmático para acumular Calcio. El problema no está en las bombas de Calcio, por lo que se supone que hay una fuga por algún tipo de poro o canal, que se encuentra siempre abierto, haciendo un cortocircuito.

4-4-7.- Algunos DOAs tienen la capacidad de elevar la concentración de Calcio citoplasmático libre. La concentración de DOAs aumenta con la edad.

4-4-8.- Si se provoca experimentalmente un aumento de la concentración de Calcio en un tejido, se producen lesiones celulares similares a las encontradas en animales viejos.

4-4-9.- La apoptosis y la muerte celular van precedidas de un gran aumento de Calcio libre, el cual activa una serie de enzimas autodestructores y líticos. Unos de estos enzimas son las endonucleasas que fragmentan el ADN. Es probable que para acelerar el proceso de descomposición, al mismo tiempo se inhiban los enzimas reparadores y los de biosíntesis.

Esto ocurre a valores muy altos de Calcio, pero ¿que ocurriría a valores altos, pero no tanto como para producir apoptosis?. Es de suponer que la acción moderada de enzimas lítico-destructores y de una reducción de la actividad regeneradora cause la acumulación de material celular defectuoso. Quien sabe si entre los enzimas autodestructores se encuentran los oxidativos, generadores de radicales libres, y entre los enzimas inhibidos se pueden encontrar los que deberían proteger frente a los radicales libres.

Los Leucocitos cuando han engullido un cierto número de bacterias o células infectadas por virus, se autodestruyen generando una gran cantidad de radicales hidroxilo y de NO. La NO Sintasa es activada por Calcio. La autodestrucción va precedida por una elevación pronunciada de calcio.

Las células infectadas por virus también sufren un aumento de concentración de Calcio. Esto provoca su autodestrucción, con la intención de destruir toda la carga de virus que, de otro modo, abandonarían la célula moribunda, para infectar otras células sanas. En este caso es de esperar que el aumento de Calcio active enzimas destructores de ADN y

de ARN, para abarcar todos los tipos de virus. Las posibilidades se multiplican al pensar en todos los tipos de material que puede ser necesario destruir en caso de infección. Todos los componentes celulares pueden ser afectados por un aumento de Calcio.

Parece lógico que si las células viejas deben morir desintegradas por mediación de una elevación de calcio intracelular, alcancen ese valor progresivamente y no de repente, y que llegado un punto de mal funcionamiento, se produzca un nuevo incremento, traspasando el "abismo" del Calcio.

Las células tienen un valor medio de concentración de Calcio, pero están sometidas a oscilaciones de elevada y baja frecuencia cuyo significado exacto se desconoce. Estas oscilaciones parecen representar un ritmo que armoniza todas las funciones celulares. Son como un compás o latido vital.

4-4-10.- La concentración de las poliaminas divalentes Espermina y Putrescina se reducen al envejecer. Estas aminas compiten con el calcio por sus centros de fijación. No hay otras moléculas o átomos que puedan ocupar esos centros, por tanto si uno de ellos se reduce, el otro debe aumentar.

Es de esperar que exista un equilibrio, de modo que si disminuye la concentración de poliaminas debe aumentar la cantidad de Calcio fijado, y en consecuencia la cantidad de Calcio libre. Es una ley general, de competencia por centros de fijación comunes, aplicable a otros iones y sustratos.

4-4-11.- Actualmente se aplican tratamientos contra algunos efectos del envejecimiento a base de moléculas inhibitoras de los canales de Calcio. Se pretende reducir la concentración de Calcio intracelular.

La Nifedipina mejora los procesos mentales deteriorados por la edad.

La Procaina y la Centrofenoxina mejoran el estado general de todo organismo envejecido.

Los corticoides se aplican desde muy antiguo para mejorar el estado general en gerontología. Inhibe a la fosfolipasa A₂, enzima que libera Acido Araquidónico y DOAs

de las membranas celulares, los cuales a su vez inducen la elevación del Calcio intracelular .

— La Aspirina ejerce su acción final evitando la elevación de Calcio libre en las plaquetas.

Para el corazón se utilizan una infinidad de diferentes inhibidores de los canales de calcio.

— No conozco ningún tratamiento antienviejimiento cuya finalidad sea elevar el calcio intracelular. Posibles tratamientos serían: los anestésicos, los disolventes , elevadas temperaturas, infecciones, adrenalina, Histamina, estados de hipoxia, respiración de atmósfera con alto contenido de Anhídrido Carbónico, ionóforos el Calcio, tabaco, etc.

4-4-12.- Cuando el citoplasma celular contiene mucho Calcio libre, las mitocondrias lo secuestran a costa de consumo de energía. Este Calcio es precipitado por el ácido fosfórico presente en el interior de la mitocondria, dando depósitos de fosfato cálcico amorfo. En las células viejas se detectan estos depósitos de fosfato Cálcico. Aparte de indicar que al envejecer el citoplasma adquiere una concentración elevada de Calcio libre, podemos esperar que las mitocondrias sufrirán alguna merma en sus facultades debido al efecto perturbador de estos precipitados salinos.

4-4-13.- En Eritrocitos el poder reductor indicado por la proporción NADPH/NADP⁺ aumenta con el pH y viceversa. (9). El poder reductor del NADPH nace en último término de la actividad de las Mitocondrias. Al envejecer se encuentra que las células disponen de menos poder reductor. Hay una menor concentración de moléculas reductoras. La mayor parte de las moléculas reductoras se regeneran a partir del NADPH y del NADH (formado en las mitocondrias).(10). Esto apoya la idea de que cuanto mayor sea el metabolismo, y por tanto el consumo de Oxígeno, mayor es el poder reductor del medio y se deberán formar menos peróxidos y radicales libres. La teoría de los radicales libre predice lo contrario, es decir, que al aumentar el consumo de Oxígeno se deberían formar más radicales libres. Parece un contrasentido que para generar moléculas reductoras sea necesario consumir Oxígeno.

4-4-14.- Cuando se provoca hipoxia en órganos de experimentación o se reduce su riego sanguíneo, al restituir el aporte de Oxígeno se comprueba que hay una gran producción y acumulación de DOAs. Una hipótesis que lo explica es la siguiente. La falta de oxígeno reduce los niveles de ATP y de NADH, y aumenta la concentración de Calcio. El Calcio activa la Fosfolipasa A₂, la cual libera Acido Araquidónico. El AA se acumula puesto que las Acilasas requieren ATP para devolver el AA a los fosfolípidos. Cuando se restituye el aporte de Oxígeno todos los enzimas que oxidan al AA trabajan a máximo nivel, pero sólo pueden llevar a cabo la función oxidativa, mientras que el segundo paso, la función reductora, está impedida por la falta moléculas reductoras. Regenerar los reductores requiere tiempo. Hay que restituir los niveles de ATP y las concentraciones de los iones que se han acumulado durante la hipoxia.

Los DOAs que se han acumulado son peróxidos y hepóxidos. Al mismo tiempo se ha formado Peróxido de Hidrógeno.

Otro efecto de la hipoxia es la acidificación celular la cual va acompañada de acumulación de Hierro y Cobre. Estos dos metales catalizan la transformación de los peróxidos de ácidos grasos en radicales Libres. También catalizan la conversión del Peróxido de hidrógeno en radicales Hidroxilo.

Dosis elevadas de Meclofenoxato, un inhibidor de canales de calcio, impide los efectos de la hipoxia.

En situaciones experimentales se ha comprobado la existencia de destrucción celular por radicales libres. Hay que considerar la posibilidad de que el AA y los enzimas que lo metabolizan tengan algo que ver con la generación experimental de radicales libres.

4-4-15.- Hay unos canales de calcio que se abren por la acción de Metales pesados (se ha probado con el Cu⁺⁺, Zn⁺⁺ y Cd⁺⁺ - Es probable que el Fe⁺⁺ tenga el mismo efecto -). La única manera de reconstituir la impermeabilidad de esos canales es añadiendo reductores de bajo peso molecular con grupos -SH.

Estos canales son insensibles a todos los inhibidores de canales de calcio conocidos. Estos mismos metales inhiben a la bomba de Calcio ATP dependiente.(11) Recuérdese

que al envejecer se acumulan grandes cantidades de Fe^{++} , Cu^{++} y Cd^{++} y que disminuye la concentración de sustratos reductores.

4-4-16.-- La Fosfolipasa A_2 se activa por el Calcio. La Fosfolipasa A_2 libera Acido Araquidónico de los fosfolípidos. La velocidad de metabolización de un sustrato es proporcional a su concentración. El metabolismo del AA aumenta con la edad.(12)

~~Experimentalmente, un aumento de Calcio va asociado a un mayor metabolismo de AA.~~
Es probable que el aumento del metabolismo de AA con la vejez sea debido a valores elevados de Calcio. El aumento del consumo de AA transformándolo en DOAs, es posible que sea la causa de la disminución del AA en los Fosfolípidos de las membranas celulares.

El AA asociado a los Fosfolípidos es el principal fluidizante de las membranas celulares.

4-5.- Hipótesis e) Debe acumularse algún residuo que explique las anteriores hipótesis.

Pretendo apoyar la hipótesis de que se acumulan unos Derivados Oxidados del Acido Araquidónico (DOAs) en las membranas celulares. Estos modificarían las propiedades de las proteínas de la membrana, incluyendo los canales iónicos, con lo que aumentarían las concentraciones de Ca^{++} , H^+ , K^+ , y Na^+ .

4-5-1.- He deducido en la primera hipótesis que la proporción de energía que se consume en bombear cationes hacia fuera de la Célula aumenta con la edad. Entonces debe aumentar en la misma proporción el flujo de cationes hacia adentro. Es un flujo pasivo, una infiltración si consumo de energía.

Algo cambia en las membranas con la edad. Sabemos que aumenta la concentración de Dolicol, de un modo progresivo, sin límite.

El Dolicol es una sustancia que fluidiza las membranas, pero inesperadamente sabemos que éstas se hacen más rígidas con la edad. Parece que el Dolicol se acumula para compensar parcialmente la rigidez producida por otras causas.

La membrana puede volverse rígida por acumulación de alguna sustancia o por el aumento de Calcio intracelular.

La segunda opción no es estable, puesto que el calcio intracelular sufre unas oscilaciones continuas, y otras esporádicas, en el ámbito de la superficie interna de la membrana. Es un proceso natural cuyo resultado es la modulación y armonización de los complejos sistemas intracelulares. No tiene sentido considerarla. Con los inhibidores de canales de Calcio sería muy fácil eliminar el envejecimiento, y sabemos que no es así, que sólo sirven para mejorar algunos aspectos asociados al envejecimiento.

La primera opción es posible. Hay que buscar pruebas que la apoyen.

Sabemos que las células acumulan DOAs cuando se les suministra en el medio.

Se ha comprobado que el suero y las células de la sangre acumulan DOAs progresivamente con la edad, y que los DOAs rigidizan la membrana. También se ha comprobado que algunos DOAs inhiben la multiplicación celular, incluso en células cancerígenas.

No se ha comprobado su acumulación en otras células. Es uno de los puntos de la teoría a investigar.

4-5-2.- La vejez y la juventud se contagian a los órganos trasplantados. Entonces hay algo soluble que va de órganos jóvenes a viejos o viceversa. Asimismo, estudios matemáticos teóricos indicaban que las curvas de mortalidad se comportan como si el envejecimiento fuera causado por la acumulación o el consumo de un metabolito. Se comprobó que realmente las células acumulan algún tipo de residuo, entre ellos la Lipofuscina y el Dolicol.

4-5-3.- La membrana celular está compuesta de una bicapa lipídica y una gran variedad de proteínas. Algunas de estas proteínas son canales y bombas que deberían regular las concentraciones de todos los componentes del citoplasma: iones, glucosa, Aminoácidos, etc. Todo entra y sale por unas "puertas" bien vigiladas.

De todas estas sustancias, los protones se distinguen por tener una capacidad para atravesar la bicapa lipídica que es muy superior a la esperada por comparación con los demás Cationes. Todavía no hay una explicación aceptada. Aunque hay una hipótesis que se ha impuesto sobre las demás debido a la capacidad de explicar gran parte de los datos experimentales. (13)

La interpretación propuesta en estos trabajos es sencilla. En la fase lipídica de la membrana hay disuelta una cierta cantidad de agua, que se asociaría espontáneamente formando cadenas lineales, que atravesarían la bicapa transversalmente. En esos instantes de existencia de la cadena, debido a la gran movilidad de los átomos de hidrógeno, se produciría una corriente de Protones a favor del gradiente electroquímico. Cualquier factor que aumente la probabilidad de formación de cadenas de agua (que es muy polar) dentro de una zona apolar, aumentará la permeabilidad a los Protones. La presencia de

moléculas orgánicas, liposolubles, con grupos hidroxilo y Carbonilo (polares, formadores de puentes de hidrógeno y con gran afección por el agua) y, átomos halogenados (aumentan la constante dieléctrica del medio), favorecerán la creación de canales de agua, y por tanto la permeabilidad de la membrana a los protones.

4-5-4.- El consumo crónico de alcohol reduce la proporción de Dolicol en las membranas celulares, pero no parece rejuvenecer, sino todo lo contrario. Sabemos que el alcohol es un fluidizante de las membranas. Probablemente el alcohol sustituye parcialmente la acción del Dolicol en su efecto fluidizante, pero no lo hace todo lo bien que debería. Por ejemplo el alcohol es mucho más polar que el Dolicol e introduce grupos hidroxilo en el interior de la bicapa lipídica.

4-5-5.- Los disolventes tienen efectos anestésicos, elevan el Calcio intracelular, fluidizan la membrana y aumentan la constante dieléctrica del medio.

En la hipótesis que propongo, la permeabilidad al Calcio y Protones no se debe directamente a la fluidez/rigidez de la membrana, sino a la composición, u otra propiedad de los DOAs. Sabemos que los anestésicos modulan a los enzimas que metabolizan los DOAs.

4-5-6.- Los DOAs son polares y pueden crear enlaces de hidrógeno. Si crean enlaces de hidrógeno, aumentarán el número de moléculas de agua que forman canales de agua a través de la membrana. Debido a su polaridad deben aumentar la constante dieléctrica de la membrana. Estas propiedades favorecerán la entrada de Protones por difusión a través de los "canales" creados por los DOAs y el agua.

4-5-7.- En una especie de ratones, se dan individuos con elevados niveles de receptores Ah, inductores del Citocromo P-448 (B6), e individuos con baja concentración de receptores (D2). Los de baja concentración viven un 50% menos que los otros; tienen un estado físico más pobre y menor capacidad reproductora.

Al Citocromo P-448 se le ha llamado P₁-450, P-450c y P-450IA. El lector lo puede encontrar con cualquiera de estos nombre en los artículos científicos. El nombre más antiguo es el de P-448.

El receptor Ah, al ser activado por un inductor interno (¿ DOAs ?), o externo (alfa-Naftoflavona, hidrocarburos Aromáticos policíclicos y Dioxinas), produce aumentos de Citocromo P-448 y de Fosfolipasa A2, entre otros cambios. Es interesante saber que las Dioxinas y los Hidrocarburos Aromáticos policíclicos producen disminución de la capacidad del sistema inmunológico, el mismo problema que se encuentra con la vejez. En ambos casos el Citocromo P-448 tiene algo que ver.

La activación del Ah interviene en la diferenciación, teratogénesis, promoción de tumores, inmunosupresión, etc.

Si en una célula el receptor Ah está en una concentración elevada, el inductor natural será muy eficaz, formándose mucho P-448.

Es muy difícil interpretar el efecto sobre la salud y longevidad del P-448, puesto que es uno de los principales enzimas detoxificantes. Su actividad es a veces beneficiosa y a veces perjudicial. Es capaz de inertizar a algunas sustancias tóxicas, pero por otra parte convierte en cancerígenas a otras sustancias que por si solas son inocuas (como los hidrocarburos aromáticos del humo del tabaco).

En general se ha encontrado que las especies de ratones con elevados niveles de Ah son más sanos, activos y longevos que los que tienen bajos niveles de Ah.

Hay que decir que estos híbridos en estudio tienen una longevidad que está por debajo de los ratones normales (450 días frente a 1000 días), y que los ratones con bajos niveles de Ah solo viven una media de 235 días las hembras y 345 días los machos. Teniendo en cuenta que la mitad de los ratones mueren de cáncer y la otra mitad de fallos renales pienso que la mortalidad en estos ratones no se debe a un envejecimiento típico sino a problemas con la eliminación de sustancias tóxicas.

Comparando el contenido de Citocromo total de la raza de ratones D2, con bajos niveles de receptores Ah, con la raza B6, con altos niveles de Receptores Ah, vemos que en el

caso del hígado, hay una pequeña diferencia a favor del D2: 0.79 ± 0.06 nM/mgr de proteína, frente a 0.62 ± 0.08 nM/mgr.

Tal vez tenga algún significado que las Dioxinas tengan una extraordinaria afinidad por el receptor Ah, al que se unen sin volver a separarse, dejándolo activado perpetuamente, siendo su actividad sobre estos receptores la que le da tanta potencia sobre las funciones celulares. Este tema requiere un estudio aparte.

Para entender lo expuesto, al lector que no sepa lo que es un Citocromo P-450, le será de ayuda saber que es un enzima, cuya misión es oxidar sustancias exógenas y endógenas. En algunos casos esta oxidación permite solubilizar y en último termino excretar sustancias liposolubles tóxicas. En otros casos la oxidación es un paso de biosíntesis de moléculas necesarias para el buen funcionamiento del organismo.

Este enzima tiene dos funciones complementarias. En primer lugar oxida al sustrato produciendo un peróxido. Seguidamente este peróxido es reducido a hidróxido y agua. Este último paso requiere la presencia de un sustrato reductor. Multitud de sustancias pueden actuar como reductor, entre ellas todas las consideradas anti radicales libres.

Para la actividad oxidativa el enzima requiere Hierro y Oxígeno (los elementos necesarios para explicar la acción de los radicales libres).

Para la actividad reductora se necesitan derivados solubles del Azufre y del Selenio. Este último es muy escaso en la alimentación, y es indispensable para la función reductora del Citocromo P-448 y de la Glutation Peroxidasa. Si hay deficiencia de Selenio, se acumulan Hidroperóxidos de ácidos orgánicos, que acaban descomponiéndose por el mecanismo de radicales libres.

El Citocromo P-448 se encuentra en forma latente en las células del intestino (no se ha comprobado en otras células). Cuando aumenta la concentración de hierro libre se activa su función oxidativa, formándose peróxidos de toda clase de sustancias. Si hay suficiente Selenio, también se activa la función reductora, eliminándose los peróxidos tan pronto como se forman. De este modo la actividad del P-448 es inocua.

El P-448 no sólo oxida sustancias extrañas al organismo, también oxida al AA y a los DOAs producidos por otras enzimas.

Recordemos que el nivel de sustancias reductoras en las células es proporcional al nivel de ATP, puesto que en las mitocondrias se genera ATP y NADH en competencia una con la otra. El NADH es el reductor primario. Es la moneda de cambio reductora, tal como el ATP es la moneda de cambio de Energía celular.

A partir del NADH (y NADPH) se regeneran los otros reductores como el Glutation, Ubiquinona, Vitamina E (*) y la Tiorredoxina. Estas sustancias reductoras se encuentran en el citoplasma, pero no en los orgánulos. Si tuvieran alguna actividad anti radicales libres, la célula contendría estos reductores en todos los compartimientos, pero parece ser que se encuentran sólo allí donde son necesarios, para servir como cofactores en síntesis en las que hay oxidación-reducción. Gracias a estos reductores con grupos -SH las proteínas del citoplasma mantienen sus propios grupos -SH sin oxidar, mientras que las proteínas del Retículo Endoplasmático tienen esos grupos casi completamente oxidados. Si disminuyera el poder reductor del medio citoplasmático muchas proteínas tomarían conformaciones anormales o se unirían entre sí por enlaces ditio (-S-S-). Sabemos que las células senescentes contienen una elevada cantidad de proteínas aglomeradas o con conformaciones defectuosas. Quizá todo ello esté relacionado.

(*) Los radicales fenoxilo de vitamina E son reducidos por la Ubiquinona, y esta es reducida por el NADPH, reciclándose. (14) La vitamina C también es capaz de regenerar a la Vitamina E.

La Tiorredoxina es indispensable para la síntesis de los nucleósidos precursores del ADN. No es extraño pensar que no habrá Mitosis a no ser que haya un alto nivel de poder reductor dentro de la célula, y esto ocurre sólo si hay un nivel mínimo ATP. Una célula que despilfarre energía en ciclos fútiles difícilmente llegará a dividirse. Este es el caso de las células envejecidas.

4-5-8. A continuación una lista de enzimas inducidos por la activación del receptor Ah: P-448 (P-450IA₂), NAD(P)H Menadiona reductasa, UDP gluconoil transferasa, Glutation transferasa, Aldehído deshidrogenasa, biosíntesis de fosfatidil colina,

metabolismo del ácido Araquidónico, deacilación de Lípidos, Fosfolipasa A₂, Gamma-glutamyltranspeptidasa, Protein kinasa C, gonadotropina coriónica, Tirosina kinasa pp60, P-450IIA, 60 kDa esterasa y c-erb-A.

4-5-9.- Unas conocidas sustancias antirradicales, Butilhidroxianisol y Butilhidroxitolueno, considerados secuestrantes de radicales libres parece que también ejercen su actividad mediante la inducción de enzimas detoxificantes. De momento se sabe que inducen los siguientes: Anilina hidroxilasa, Epóxido hidrolasa, Glucoronil transferasa, Glutation S-transferasa, Glucosa-6-Fosfato deshidrogenasa, UDP glucosa deshidrogenasa. También aumenta la concentración de grupos -SH libres en el Citosol (señal de un aumento de ATP y de NADH). (**)

4-5-10.- Ciertos estudios sugieren que valores bajos de poder reductor intracelular permiten la presencia de Peróxidos de AA, los cuales se supone que regulan las mononucleótido Ciclasas y sus respectivas diesterasas. Por tanto regulan los niveles de cAMP y cGMP, que son esenciales para el inicio y progreso de la Mitosis.(15). En un reciente trabajo se ha comprobado que el 12-HETE se acumula en las membranas de ciertas células de cultivo, y con ello inhibe la actividad de la Adenil Ciclasa, el enzima que sintetiza cAMP. Esta inhibición es específica para algunos de los 8 o 9 Isomorfos del Enzima. El cAMP regula procesos fundamentales como el metabolismo de Carbohidratos, Lípidos, Proteínas y Ácidos Nucleicos; la transmisión sináptica y los canales de iones.

4-5-11.- Si pretendemos disminuir la velocidad de envejecimiento alterando los niveles de P-448 o P-450IIB, el éxito será sólo parcial, puesto que por un lado mejoraremos la situación de unas células, pero por otro empeñaremos el de otras.

En organismos sencillos, como los insectos, ha sido relativamente fácil aumentar la longevidad mediante el tratamiento con sustancias que alteran los niveles de DOAs, (algunos anticombulsivos e inhibidores de Fosfolipasa A₂). Estos anticombulsivos aumentan la concentración de Citocromo P-450IIB.

4-5-12.- En animales superiores se aumenta notablemente la longevidad con restricción de ingestión de alimento. El ayuno reduce la acumulación de Dolicol en las células, y una de las hipótesis de la teoría es que el Dolicol se acumula para compensar la rigidez de la membrana producida por la acumulación de DOAs.

De alguna manera el ayuno debe reducir la acumulación de DOAs. Sabemos que con el ayuno se reducen los niveles de los Citocromos P-450 y de Fosfolipasa A₂. Tal vez también se reduzcan los niveles de acilasas.

4-5-13.- La vitamina E es considerada la sustancia protectora contra los radicales libres en las membranas celulares. Tiene la capacidad de inhibir la Fosfolipasa A₂ en unas células (Células tubulares renales) y de activarla en otras (Células Endoteliales). Además tiene la propiedad de unirse y fijar al Diacilglicerol.

(**)<< The Ah Locus: Genetic differences in Toxicity, Cáncer, Mutation, and birth defects ; Daniel W. Nebert ; Toxicology, (1989) ; 20(3), 153-174 >>.

<< Induction of Microsomal Enzymes by Foreign Chemicals and Carcinogenesis by Polycyclic aromatic Hydrocarbons: G.H.A. Clowes Memorial Lecture ; Allan H. Conney ; (1982) ; Cáncer Research, 42, 4875-4917. >>.

4-5-14.- Se ha comprobado que las especies animales más longevas tienen los valores más bajos de Citocromo P-448 en fibroblastos. En el hombre su valor es nulo, y en el ratón es de los más elevados. Pienso que se trata de un mecanismo de defensa contra el cáncer, puesto que el P-448 produce muchas sustancias cancerígenas a partir de sustancias inocuas. Recuérdese que los ratones mueren de cáncer y de deterioro renal (los riñones filtran todas las sustancias tóxicas que circulan por la sangre).

4-5-15.- El humo de tabaco es cancerígeno para las personas que tienen concentraciones elevadas de P-448 en los bronquios y pulmones, mientras que es inocuo para los que tienen valores bajos de este enzima. Las sustancias cancerígenas metabolizadas por Citocromos dejan de ser peligrosa si previamente se administra un inhibidor del Citocromo P-448.

4-5-16.- El Citocromo P-448 es un enzima detoxificante que necesita Selenio, asimilado de los alimentos. En el mismo caso se encuentra la Glutation Peroxidasa. Se sabe que una falta de Selenio en la dieta produce los efectos típicos de deterioro celular por radicales libres, y que una deficiencia de vitamina E se puede compensar administrando Selenio. Se sabe que la Vitamina E estabiliza la función reductasa del Citocromo P-448, aumentando la vida media del enzima.

4-5-17.- El Metimazol, el ácido Ascórbico y el Glutation reducido protegen a las células contra los radicales libres por el mismo mecanismo. Reaccionan con los radicales libres tan punto como son formados por los Hemo-enzimas, como la Prostaglandin H Sintasa(17) Los Hemo-enzimas metabolizan sustancias por pasos. Primero producen un radical libre en el sustrato, el cual luego reacciona con el Oxígeno molecular. Finalmente el sustrato peroxidado debe ser reducido al Hidroxi-derivado. Durante estas transformaciones se producen moléculas muy reactivas, que no deberían escapar al medio celular, ya que son muy dañinas.

Se sabe que estas enzimas son poco eficientes, puesto que las moléculas anti radicales son capaces de reaccionar con los substratos a medio metabolizar con más eficacia que el propio enzima. Esto significa que los radicales libres producidos enzimáticamente pueden escapar al medio y reaccionar con el material celular.

Reafirmo mi opinión de que los radicales libres no se forman espontáneamente, sino que son formados activa y continuamente por enzimas que metabolizan una gran variedad de moléculas: sustancias químicas, hormonas, ácido Araquidónico, xantina, etc. Creo que los experimentos con radicales libres en los que no participan enzimas, son artefactos que no se pueden extrapolar a las células vivas en su medio natural.

4-5-18.- La glándula pineal está de moda. Esta glándula produce Melatonina, a la que se atribuyen propiedades antienvjecimiento. La glandula pineal reduce marcadamente su actividad con la edad.

Se sabe que algunas células que producen 12-HETE lo acumulan con la edad. (En las demás células no se ha comprobado). La capacidad biosintética de la glándula Pineal para 12- y 15-HETE es mucho más elevada que cualquier otra área del cerebro.(18).

Se cree que la acumulación de HETEs en los fosfolípidos es la causa de la inhibición de la formación de cGMP por las neuronas al ser estimuladas por Carbacol, Histamina, neurotensin, etc.

(19)

Es posible que la acumulación de 12-HETE en los fosfolípidos de las membranas de la glándula Pineal sea la causa de la disminución de producción de Melatonina.

5.- ¿ De donde proceden los DOAs ?.

A los DOAs se les llama Acidos Eicosanoicos en la literatura científica.

Los DOAs se producen por oxidación Enzimática del ácido Araquidónico (AA) liberado de las membranas celulares por la fosfolipasa A₂. No es una oxidación aleatoria. Los átomos de oxígeno se añaden al AA en unas posiciones concretas. Cada célula tiene unos DOAs característicos, que pueden ser comunes a otros tipos de células.

Los enzimas más corrientes son los Citocromos P-450, la Prostaglandin Sintasa, la Cicloxigenasa y las Lipoxigenasas.

El resultado final de la reacción es la formación de un grupo Hidroxilo o un Carbonilo.

La primera etapa de la reacción es la formación de un peróxido o un epóxido. La siguiente etapa es la reducción enzimática. Para ello hacen falta reductores. La mayor parte de los reductores son aptos, pues hay poca especificidad en esta etapa.

Los cofactores reductores básicos son el NADPH y el NADH. Ambos son sustratos esenciales en las reacciones de biosíntesis de lípidos, aminoácidos, glúcidos, etc.

En las mitocondrias no sólo se genera la energía de la célula en forma de ATP; sino que también se sintetiza la mayor parte del NADH.

El NADPH se genera a partir del NADH, en la membrana mitocondrial. Esta reacción se produce siempre que haya exceso de ATP, de lo contrario, la reacción se produce a la inversa.

Las células adiposas y el hígado son capaces de generar NADPH por la ruta del fosfogluconato, independiente de las mitocondrias. El NADPH producido se utiliza en la síntesis de Lípidos.

Si el consumo de ATP es muy elevado, los niveles de NADH pueden bajar. Tal vez esto pueda afectar a los niveles de las sustancias protectoras contra la oxidación (Los llamados protectores contra radicales libres).

El nivel de NADH mitocondrial va paralelo al de NADH citoplasmático. Al envejecer disminuye la concentración de estas dos sustancias y con ello la "protección" frente a la oxidación. Si no hay reductores, se pueden acumular peróxidos. Todos los peróxidos son muy reactivos y susceptibles de desencadenar las terribles reacciones en cadena de radicales libres, sobre todo si hay presencia de trazas de hierro o cobre. Los radicales libres son a la célula lo que el fuego a la naturaleza.

Entonces la mejor defensa contra los radicales libres es estar bien oxigenado y alimentado.

Los DOAs se producen en el metabolismo normal de todos los seres vivos. En condiciones patológicas su producción aumenta. En este caso, estaríamos hablando de enfermedades.

Durante la degradación de algunas Prostaglandinas y Tromboxanos se produce MDA (Malondialdehído) y Etileno, los dos indicadores utilizados por la teoría de los radicales libres. Por tanto, cuando se lea un trabajo en el que se indica que se producen radicales libres porque se detectan MDA y Etileno, habrá que pensar si no estamos detectando metabolismo acelerado del Acido Araquidónico.

También se considera que las bases púricas y pirimidínicas extrañas que se detectan en la orina provienen de la degradación del ADN por radicales libres, sin tener en cuenta que los t-RNAs contienen todas esas bases minoritarias y que son metabolizados y eliminados por la orina.

6.- ¿ Cual es la función normal de los DOAs ?.

Los DOAs tienen funciones reguladoras de la homeostasis celular. Producen multitud de actividades fisiológicas. Se sabe que actúan a nivel de la bioquímica celular, regulando los canales iónicos y las concentraciones de Calcio y de cAMP.

(20) El AMP cíclico estimula la cAMP protein kinase, que regula el metabolismo de carbohidratos, Lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. También regula la transmisión sináptica y el funcionamiento de los canales iónicos. El 12-HETE inhibe alguna isoforma de Adenyl Cyclases.

Desafortunadamente, las 8 o 9 isoformas no están aún clasificadas. El mecanismo es aún desconocido(21). Los 8-9, 11-12, y 14-15 EETs son producidos por los Hepatocitos. Se acumulan en fosfolípidos (PC, PE y PI) y Triglicéridos. Sólo menos del 1% se encuentra en forma libre. Los tres EETs son equiparables en producir un incremento de Ca^{++} citoplasmático por influjo de Calcio externo. Además, estos EETs cambian la fluidez y la permeabilidad iónica pasiva de las membranas. (22)

Los EETs son una clase de mensajeros que liberan Ca^{++} almacenado en orgánulos insensibles al IP_3 , (tal vez se trate de los Calciosomas). (23)

El 12-HETE que se acumula en las Plaquetas con la edad, es un inhibidor de la agregación, efecto mediado por inhibición de la Fosfolipasa A_2 . (24) Se han encontrado unos receptores intracelulares que se supone que regulan la expresión de proteínas.

Hay indicios de que pueden regular la actividad genética, puesto que se ha encontrado que se unen a los cromosomas. También pueden regular la expresión genética por medio de las protein kinasas, que controlan directa o indirectamente.

Algunos DOAs regulan el funcionamiento del corazón. (25)

También regulan la iniciación de la mitosis. Unos DOAs son inhibidores mientras que otros son activadores. (26). El 12-HETE es incorporado a PC y PI e inhibe la proliferación celular. Al estimular la mitosis el 12-HETE es liberado de PI. (27).

Algunos experimentos indican que actúan como mensajeros entre células, provocando cambios en las células receptoras, tales como incrementos de Calcio² libre, diferenciación celular, quimiotáxis, etc.

En el Hipotálamo, el Citocromo P-450 metaboliza el AA a hepóxidos (EETs). A continuación, estos EETs inducen la liberación de somatostatina por los terminales de la Eminencia Media (28). El 12-HETE es un producto de las Plaquetas, y muchas otras células, es incorporado y metabolizado por el endotelio microvascular cerebral de ratón. A 1 μ M inhibe la síntesis de prostaciclina y prostaglandinas. (29) Como hipótesis propongo además las siguientes funciones para los DOAs:

- Regulan la rigidez de las membranas celulares.
- Señalan el momento en que una célula debe dividirse.
- Intervienen en la diferenciación celular de todas las células.
- Producen la hiperdiferenciación celular, que sería otra manera de decir que producen envejecimiento.

El efecto de los DOAs sobre el metabolismo celular es tan amplio, y tan diferente entre las diferentes células, que hoy en día no creo que sea posible dar un programa del mecanismo de cómo los DOAs controlan los diferentes pasos del metabolismo celular. Pero estoy seguro que en el futuro, el círculo se cerrará, y el metabolismo de los DOAs quedará tan establecido como pueda estarlo el de los glúcidos o los Lípidos.

En mi opinión los DOAs no han alcanzado la importancia que se merecen considerando lo que pueden llegar a significar. Creo que en el futuro el conocimiento sobre los DOAs permitirá controlar el sistema inmunitario, el envejecimiento, las enfermedades crónicas, la forma física, etc. Creo que alcanzaremos el control de nuestro cuerpo.

7.- ¿ Porque se acumulan los DOAs ?

Los DOAs no permanecen fijados en las membranas por tiempo indefinido. Hay un recambio continuo con los DOAs del citoplasma.

Los DOAs del citoplasma se intercambian con los de la sangre y de aquí se eliminan por la bilis y por la orina.

Antes de ser excretados los DOAs deben sufrir varios pasos de oxidación, de modo que quedan inactivados. La presencia de varios grupos Carbonilo e hidroxilo los hace muy polares y por tanto más solubles en agua. Esta función degradativa la realizan los Citocromos-P-450.

Las acilasas fijan los DOAs en los lugares ocupados habitualmente por el Ácido Araquidónico, en competencia con este.

Los enzimas que oxidan el AA a DOAs son enzimas de membrana. Puede que la actividad de estos enzimas esté regulada por la proporción de DOAs en la membrana y en el Citoplasma. De hecho se han estudiado algunos enzimas que metabolizan AA y se ha comprobado que están fuertemente regulados por sus propios metabolitos.(30)

Aunque el metabolismo del ácido Araquidónico está aumentado en la vejez, tanto el ácido Araquidónico como el Linoleico disminuyen de concentración al envejecer.

Se puede diseñar un mecanismo por el que los DOAs se acumularían progresivamente, tanto en el citoplasma como en las membranas, sin posibilidad de volver hacia atrás, al menos de un modo natural. Es el reloj anteriormente comentado en la similitud con un programa de ordenador, aunque no se trataría de un reloj de péndulo, sino más bien un reloj de arena.

Ejemplo: Un Enzima E_1 metaboliza el AA a DOA_1 . Este DOA_1 se acumula en las membranas, y es muy activo en el control de los procesos intracelulares. Se degrada por la acción del enzima E_2 que lo convierte en un DOA_2 , más polar e inerte, el cual abandona la célula y se elimina.

El DOA₁ inhibe al propio enzima del que procede, al mismo tiempo que activa al enzima que lo degrada. Por este mecanismo se puede mantener una concentración constante de DOA₁.

FLA₂ E₁ E₂

FL → AA → DOA₁ → DOA₂ → Eliminación y
otras células

DOA₁ (Inh) DOA₁ (Act)

DOA₂ (Act) DOA₂ (Inh) ← DOA₂ (Otras células)

FL: Fosfolípidos.

FLA₂: Fosfolipasa A₂

AA: Acido Araquidónico.

E₁: Enzima 1 (por ejemplo una Lipoxigenasa).

E₂: Enzima 2 (un Citocromo P-450).

DOA₁ (Inh) : Acción inhibitora del DOA₁ sobre un enzima.

DOA₁ (Act) : Acción Activadora del DOA₁ sobre un enzima.

Un DOA₂ procedente de otro grupo de células (otro órgano), entra en la célula e interfiere en el equilibrio anterior, activando E₁ e inhibiendo E₂. Esto hará aumentar la concentración de DOA₁.

Al mismo tiempo el DOA₂ se fija en la membrana celular, en competencia con DOA₁ y con el AA.

Algunas de las actividades celulares del DOA₂ serian opuestas a las del DOA₁.

Cuando la célula es activada por una hormona, se liberan DOA₁ y DOA₂, en unas cantidades y proporciones que cambian con la edad. La mezcla de efectos de los dos DOAs da como resultado una degeneración de las funciones celulares.

Los papeles se intercambiarían en las células de las que procede el DOA₂.

EL resultado de esta interacción entre los dos grupos de células, por medio de sus DOAs, sería un aumento progresivo de la mezcla de DOAs en sus citoplasmas y membranas celulares.

Pueden proponerse otros mecanismos teóricos que expliquen la acumulación de DOAs. Para ello hay que utilizar lo que actualmente sabemos sobre los DOAs:

- Algunos DOAs ejercen funciones opuestas entre si en la bioquímica celular.
- Los DOAs unas veces actúan como inhibidores y otras como activadores de sus propios enzimas.
- Los DOAs tienen la capacidad de salir de las células y ser asimilados por células vecinas. Los diferentes componentes de la sangre acumulan y transportan los DOAs hasta los lugares más remotos del cuerpo.
- Los DOAs no están fijados de por vida. Son renovados continuamente. No se trata de llenar un depósito, sino la capa freática, inicialmente seca.

8.- Obesidad, hipertensión, diabetes, Alzheimer y envejecimiento.

En células adiposas de los individuos obesos (39% superior al peso ideal) la concentración de calcio (203 nM) es superior que en células equivalentes de individuos de peso normal (146 nM). Se comprueba que padecen una falta de respuesta a la Insulina que está correlacionada con los valores elevados de Calcio. Si se administra Verapamil o Nifedipina, dos bloqueadores de canales de calcio dependientes de voltage, el Calcio intracelular se reduce en gran manera y las células vuelven a ser sensibles a la Insulina. Parece que los valores elevados de Calcio no son provocados por la obesidad adquirida, sino que es una característica innata, previa al estado obeso, puesto que si los individuos obesos adelgazan, mantienen sus valores elevados de Calcio.(31).

Se está demostrando que la diabetes es producida por valores excesivos de insulina en la sangre. Un exceso mantenido de Insulina produce por si mismo la aparición de Diabetes. En cierta manera tiene una lógica. Se puede explicar de esta manera: Las células beta del Páncreas segregan insulina cuando su Calcio intracelular se eleva en respuesta a una entrada de Glucosa. La glucosa por si misma hace elevar el Calcio intracelular en todas las células. Si hay mucha insulina en la sangre, es que hay una concentración elevada de glucosa, y esto ocasiona que las células beta del Páncreas tengan una elevada concentración de Calcio. El Calcio elevado y sostenido acaba en Apoptosis, es decir autodestrucción celular. Es un fenómeno parecido al que ocurre con las neuronas excesivamente estimuladas con el neurotransmisor Glutamato. Acaban muriendo por exceso de concentración de Calcio.

Al envejecer se comprueba una falta de respuesta de las células a la Insulina. Es probable que sea causada por los valores elevados de Calcio.

La Gliburida es una sustancia antidiabética que permite a las células beta del páncreas segregan insulina con menor concentración de glucosa en sangre. Se ha comprobado que la Gliburida inhibe la actividad fisiológica de los EETs en la musculatura vascular. Los EETs abren canales de Potasio activados por Calcio.(32) Esto significa que los EETs permiten la apertura de estos canales con menor concentración de Calcio. A la inversa, la

Gliburida produce incrementos de calcio en las células beta, y probablemente en otras células, permitiendo segregarse insulina con menor estimulación por glucosa.

La glucosa incrementa el calcio intracelular en las células beta, (y en muchas otras células), provocando la secreción de insulina. Los diabéticos desarrollan hipertensión con la edad. Los EETs parecen ser los mensajeros intracelulares que relajan la musculatura lisa vascular. Producen vasodilatación y en consecuencia reducen la presión sanguínea. Creo que puede haber algún problema con los DOAs (tal vez los EETs) de las células de diabéticos.

El 5- y el 12-HETE son esterificados en gran proporción en fosfatidil colina (PC) y fosfatidil Etanolamina (PE) de células beta del páncreas cuando son añadidos al medio de cultivo. También se esterifican en menor cantidad en fosfatidil Inositol (PI), pero al ser un fosfolípido minoritario, podemos pensar que la proporción de HETE esterificado respecto a AA es mayor. Normalmente las células, al ser estimuladas externamente segregan AA y los DOAs esterificados en sn-2 de PI. Nanomolar 5-HETE produce un rápido y puntual incremento de emisión de Insulina, el cual es aditivo a incrementos producidos por concentraciones variadas de glucosa. Al mismo tiempo, nanomolar concentraciones de 5-HETE induce esterificación de AA en PC, PE y PI. Glucosa 8.5 mM produce liberación de AA de PC y PI. Contrariamente, una concentración 100 veces mayor de 5-HETE produce liberación de AA de los fosfolípidos, y no afecta la emisión de Insulina.(33) Todo junto hace pensar en acumulación de 5- o 12-HETE con la edad, lo cual inhibiría la emisión de insulina estimulada por glucosa, mientras que el AA liberado en gran cantidad sufriría metabolismo acelerado, produciendo gran cantidad de DOAs. Incluso se podría llegar a un punto de muerte celular.

En la Diabetes del adulto (Tipo II) se comprueba que los transportadores de Glucosa GluT4 se encuentran acumulados en el interior de las células, y no son inducidos a salir a la superficie por la Insulina.(34). El mismo problema con GluT4 aparece en la obesidad. Es interesante saber que los obesos padecen una incidencia mayor de Diabetes que los individuos con peso normal. La Diabetes tipo II también aumenta con la edad. Pienso que el aumento de concentración de calcio puede tener mucho que ver con ello, de un

modo semejante a como ocurre con los obesos. Teniendo en cuenta que la circulación de vesículas intracelulares está regulada por flujos locales de Ca^{++} , es muy probable que cualquier anomalía que esté acompañada por valores elevados de Calcio, presentará acumulación de Glucosa en la sangre debido a la dificultad de los músculos, adipocitos y hepatocitos para asimilar y transformar esa glucosa. El reciclado de ligandos de cualquier clase está controlado por el pH de los endosomas y lisosomas.(35) La elevación de Calcio inducida por la Glucosa se debe a la apertura de canales de Calcio controlados por voltaje, inhibibles por sustancias como el Verapamil. No se sabe como puede la Glucosa abrir los canales de calcio, pero hay indicios de que lo hace a través de uno de sus metabolitos, el Gliceraldehído (o uno de sus derivados fosforilados). También interviene la ADP-Ribosa, que es un inhibidor de los Canales de K^+ , lo que provoca la despolarización de la membrana celular y consiguiente apertura de los canales de Calcio activados por Voltaje. Ya he apuntado con anterioridad la importancia de los EETs en la emisión de insulina por las células beta del Páncreas.

Las entradas de Calcio son oscilantes. La frecuencia y la intensidad de la oscilación es proporcional a la cantidad de Glucosa. Las Mitocondrias más cercanas a la membrana celular asimilan el calcio que se difunde hacia el interior de la célula, actuando como una línea de pozos que recogen el agua que se desborda de un diqué. De este modo la elevación de Calcio queda limitada a las cercanías de la superficie interna de la membrana celular. Si la estimulación por glucosa es prolongada, las mitocondrias no dan abasto y la célula se carga de Calcio. En este sentido, se ha comprobado que la administración de una dosis intravenosa elevada de Glucosa produce la fragmentación del ADN de las células de los túbulos proximales del riñón, de un modo semejante a como se produce la apoptosis por otros métodos. Aunque no se ha comprobado específicamente la concentración de calcio, si se ha observado una elevación del 20% en la actividad de la ADN endonucleasa Ca^{++}/Mg^{++} dependientes.(36).

En definitiva, valores elevados de Calcio intracelular pueden ser los responsables de la insensibilidad de las células a la Insulina, en diabetes, obesidad y vejez. Es probable que

el mismo problema exista con otras hormonas que regulan procesos celulares por el mismo mecanismo que la Insulina.

La enfermedad de Alzheimer afecta principalmente a tres regiones del cerebro: el Cortex Frontal, Cortex Temporal e Hipocampo. En estas tres regiones, y en ninguna más, se encuentra una gran elevación de la proporción de Fosfolípidos de Inositol. También se encuentra deficiencia de Dolicol en todo el cerebro, el fluidizante natural que debería compensar la rigidez de los posibles DOAs. (37).

Los Fosfolípidos de Inositol son el almacén donde se acumulan los DOAs, junto al Acido Araquidónico. Esto podría indicar que hay una gran acumulación de DOAs en las membranas celulares de las zonas afectadas por la enfermedad de Alzheimer. Los DOAs y los fosfatos de Inositol son los metabolitos que regulan la concentración de Calcio intracelular. Valores demasiado altos o bajos de Calcio producen la muerte celular. Las zonas afectadas por la enfermedad sufren una pérdida progresiva de neuronas, de modo que se supone que esta pérdida es la causa del deterioro de las funciones mentales en los enfermos de Alzheimer.

El exceso de Fosfolípidos de Inositol también podría indicar una deficiencia en su metabolismo, indicando que sus funciones normales están paralizadas. Entre estas funciones se encuentran el control del transporte de componentes celulares por los axones. Esto explicaría la falta de Dolicol en todo el cerebro y muy especialmente en las zonas afectadas por Alzheimer. (Aunque los Fosfolípidos de Inositol contienen una gran cantidad de AA y de DOAs, la proporción de Fosfatos de Inositol respecto a los demás fosfolípidos es escasa, de modo que la mayor parte del AA de las membranas se encuentra en los demás fosfolípidos). Teniendo en cuenta que estos enfermos estaban en perfectas condiciones en su juventud, no creo que falle un enzima que metaboliza AA, sino que puede deberse a un caso de acumulación de DOAs que impide la actividad normal de los enzimas de membrana.

No está claro si hay un aumento de Calcio intraneuronal en la enfermedad de Alzheimer. No hay posibilidad, por razones éticas, con los métodos actuales, de determinar si la concentración de Calcio es más elevada en enfermos de Alzheimer que en otras personas

de la misma edad. Se ha publicado que los fibroblastos de enfermos de Alzheimer tienen una concentración anormalmente elevada de Calcio total, pero muy baja de Calcio libre. Esto recuerda a los casos de los diabéticos, hipertensos y obesos. En todos los casos hay un aumento de concentración de Calcio en algunos tipos de células. (No se ha comprobado lo que ocurre con el resto de células, de modo que no se puede afirmar que sea un fenómeno general).

Una hipótesis que permitiría trabajar en la explicación de lo anterior es que las células de todo el cuerpo, y especialmente las de la sangre, son capaces de asimilar DOAs. Estos DOAs harían envejecer un órgano, deteriorándolo o destruyéndolo, mientras que el resto de las células serían afectadas en menor medida. En el órgano dañado se podrían detectar precozmente parámetros como elevaciones de Calcio o disminuciones de pH, que no impedirían las funciones normales, hasta que a cierta edad aparecería la enfermedad con todas sus consecuencias.

Por poner unos ejemplos hipotéticos, podría ser que el Alzheimer se debiera a DOAs producidos por los Eosinófilos, y que la hipertensión sea debida a DOAs producidos por las plaquetas. Con un simple análisis de sangre se sabría que enfermedad se está incubando, permitiendo tratamientos preventivos.

Es interesante destacar que se ha encontrado un elevado nivel de presencia de un virus en el cerebro de enfermos de Alzheimer. Aunque se ha descartado que ese virus sea la causa del mal, es posible que la infección por el virus desencadene el inicio de las crisis en algunas personas genéticamente predispuestas. Esto se debería a que al aumento de Calcio debido a la enfermedad de Alzheimer, se sumaría el aumento de Calcio debido a la infección vírica.

Este mismo mecanismo puede explicar a la aparición de Diabetes. Una elevación del Calcio intracelular debido a una infección vírica en las células beta, añadida a una elevación producida por valores elevados de Glucosa en sangre; provocaría la apoptosis de las células beta en personas susceptibles.

Si el envejecimiento va acompañado por una elevación de Calcio en todas las células, entonces cualquier enfermedad asociada con incrementos de concentración de Calcio se vera agravada con la edad. Este es el caso de la Diabetes, la Hipertensión, la obesidad y la enfermedad de Alzheimer.

En el mismo sentido es de esperar que un organismo envejecido sufra con mayor intensidad las situaciones asociadas a calcio celular elevado: quemaduras, infecciones, traumatismos, intoxicaciones, comilonas, estrés, cansancio, falta de oxígeno, etc. Una combinación de más de uno de estos factores puede ser fatal.

Hay muchas teorías sobre la causa de la enfermedad de Alzheimer. Zaven S. Khachaturian propone que la causa es un fallo en el control de la concentración de Calcio intracelular. En el cerebro de enfermos de Alzheimer se encuentra que el Calcio total está muy elevado (No se puede medir el Calcio libre).

Los fibroblastos procedentes de donantes enfermos de Alzheimer, después de dividirse varias veces en un medio de cultivo, tienen una elevada cantidad de calcio fijado, pero sorprendentemente su calcio libre es muy bajo. Debido a este hecho, se cree que el problema de los enfermos de Alzheimer se debe a alguna causa que produce una disminución de la concentración de calcio libre, lo cual es casi tan perjudicial como un exceso.

En mi opinión, los fibroblastos, en el cuerpo humano, se encuentran bañados por una sopa de DOAs que activan constantemente los canales de calcio de la membrana citoplasmática (y probablemente de algún orgánulo). El citoplasma se llena de calcio y en consecuencia se activa la acumulación de calcio por los orgánulos (Retículo Endoplasmático, Calciosomas, Mitocondrias). Se sabe que el RE ségrega un mensajero (es muy posible que se trate de algún tipo de DOA) que regula la entrada de calcio por los canales de la membrana Citoplasmática. Cuando el RE está lleno, no se envía señal a los canales, y estos se cierran. Los DOAs ejercen el efecto contrario, potenciando la entrada de calcio. Probablemente se llega a una concentración de Calcio más elevada que

cuando no hay DOAs. Este mensajero que segrega el RE traspasa fácilmente la membrana celular y emigra hacia las células vecinas donde provoca la entrada de calcio, tal como hace en la célula de origen.

Por otra parte las membranas contienen DOAs fijados a los fosfolípidos, que es posible que inhiban los canales y las bombas de calcio.

La elevada concentración de calcio intracelular activa las bombas de calcio, compensando, al menos parcialmente, la entrada masiva por los canales. TENEMOS UN CORTOCIRCUITO QUE CONSUME ENERGÍA INUTILMENTE.

Los orgánulos tendrían mecanismos compensatorios para adaptarse a la concentración elevada de calcio citoplasmático. Sufrirían una hipertrofia que los prepararía para acumular grandes cantidades de calcio. Varios orgánulos responden liberando calcio cuando la célula es estimulada por hormonas, por un mecanismo en el que intervienen los fosfatos de Inositol. Sabemos que al envejecer los fosfatos de inositol acumulan HETES, que confieren nuevas propiedades a los estímulos mediados por Inositol fosfatos y Diacilglicerol. Tanto en Alzheimer como en envejecimiento el metabolismo de Fosfolípidos de inositol se encuentra alterado.

Los DOAs fijados y los DOAs libres pueden tener efectos contrarios sobre los canales de Calcio. En general se encuentra que los Hepóxidos y los Peróxidos de AA (precursores de los HETEs) elevan los niveles de Calcio libre, mientras que los Hidróxidos (HETEs) fijados a membrana son inhibidores del aumento de Calcio libre.

Cuando los fibroblastos se sacan de su medio natural, los canales dejarían de estar activados por los DOAs libres, pero seguirían estando inhibidos por los DOAs fijados. El calcio ya no podría salir de los orgánulos que acumulan calcio, pues sus canales no tienen quien los active. Si el RE está lleno de calcio, no segregará el activador de canales de calcio de la membrana citoplasmática. Por tanto, no entrará calcio al citoplasma, pero si que seguirá bombeándose hacia fuera. Se alcanzará un nuevo equilibrio en la concentración de Calcio a un valor más bajo.

En estas células la membrana celular es menos permeable al Calcio. Con isotopos de Calcio⁴⁵ se observa que hay un menor intercambio entre el Calcio intracelular y el extracelular.

Si añadimos un ionóforo de Calcio (que transporta calcio a través de la bicapa lipídica de la membrana celular), las funciones de la célula mejoran. Pero no puede haber ningún control armonioso sobre los movimientos de calcio, y es bien conocido que las células están constantemente sometidas a oscilaciones de concentración de calcio, cuyo significado parece ser la armonización de las diferentes funciones celulares.(38).

Hipótesis sobre el origen de la enfermedad de Alzheimer:

-La acumulación de DOAs en las membranas de las neuronas cambia las propiedades de los enzimas Protein Kinasa (PK) cAMP dependiente, PK C (dependiente de Acilglicerol), PK dependiente de Calcio, entre otros enzimas. Como consecuencia de ello, la NO sintasa se hace hipersensible a la estimulación por calcio.

-Al mismo tiempo que se acumulan DOAs, aumenta la concentración de Calcio. Esto por si mismo ya causa perjuicio a las neuronas, en envejecimiento normal y en enfermedades degenerativas como Alzheimer.

-Ocasionalmente se produce un aumento agudo de concentración de calcio libre en las neuronas por diferentes causas: una enfermedad común (gripe), estrés, intoxicación, etc.

-Al incremento agudo de calcio se suma el incremento crónico debido al envejecimiento, de modo que se alcanza un punto en que se producen efectos tóxicos.

-El efecto tóxico principal es la activación del enzima NO-Sintasa. El NO producido en exceso migra a las células vecinas. Las células que no tienen protección contra el NO \cdot , o que generan H $_2$ O $_2$ de modo natural, sufrirán destrucción. (El NO \cdot reacciona con la H $_2$ O $_2$ produciendo HO \cdot , sin necesidad de Fe II o de Cu I).

-Morirán las células vecinas a las neuronas que producen NO \cdot , mientras que ellas mismas sobreviven. Se ha comprobado que esto es así, y que en la enfermedad de Alzheimer las células que producen NO \cdot son especialmente resistentes. El hipocampo, la zona del cerebro clave para la enfermedad de Alzheimer, es una zona especialmente rica en neuronas que producen NO \cdot .

-Parece que las placas seniles y las deposiciones de proteína Amiloide tienen poca relación con la enfermedad de Alzheimer, aunque la prensa y un buen número de investigadores siguen creyendo que son la base de la enfermedad.(39)

9.- ¿ Como se puede reducir la acumulación de DOAs?.

Los programas informáticos necesitan un reloj, con su contador e indicadores. Si manipulamos estos soportes del programa, lo podemos engañar y mantenerlo repitiendo la misma secuencia indefinidamente. Creo que podría hacerse lo mismo con un ser vivo. En esta analogía, la maquinaria del reloj sería el conjunto de enzimas que metabolizan el ácido Araquidónico; el contador sería la concentración de DOAs en las membranas celulares y el indicador sería el conjunto de componentes celulares cuyas propiedades son alteradas por la concentración de DOAs. Ya hemos visto que los DOAs tienen una actividad muy poderosa sobre una gran cantidad de enzimas y de canales iónicos.

Los DOAs no se encuentran fijados de un modo permanente. Pasan de unas células a otras a través de los fluidos extracelulares y de la sangre, por tanto, si encontramos alguna manera de eliminar los DOAs de la sangre, podremos reducir su acumulación en las células. Se podría hacer una especie de **diálisis de los ácidos grasos libres**.

También se puede reducir la síntesis de DOAs o aumentar su degradación, actuando sobre los enzimas que los metabolizan. Hay sustancias que aumentan la proporción de determinados Citocromos P-450 a costa de otros. Se podrían activar los Citocromos que degradan e inhibir los que sintetizan DOAs. Este procedimiento tiene el inconveniente de que cada tipo de célula acumula una clase de DOA, de modo que es posible que beneficiemos a unos órganos, pero perjudiquemos a otros. Otro inconveniente es que si aumentamos el metabolismo de los DOAs, también aumentamos el del AA, ya de por sí elevado en la vejez, con lo que cambiaríamos aún más la composición de la membrana celular.

Según el mecanismo que propongo, lo que inicia todo el proceso de acumulación de DOAs es que los DOAs de unas células entran y se fijan en las membranas de otras células diferentes. Hacer reversible este proceso es como separar dos gases que previamente hemos dejado mezclar.

El tratamiento con Fenobarbital y otras **sustancias potenciadoras del Citocromo P-450b** actuarían por el mecanismo de destruir DOAs. Su efecto sobre la longevidad de los animales de experimentación se puede deber a que actúan sobre las células que en condiciones normales limitan la longevidad. Puede que cada sustancia actúe de forma diferente en cada especie animal.

El ayuno produce unos cambios en la composición de enzimas celulares, de modo que se reducen los que metabolizan el Ácido Araquidónico. Es posible que como resultado de ello, la concentración de DOAs libres disminuya y las acilasas trabajen a ritmo reducido. No se eliminarían DOAs, pero se acumularían más lentamente. Sabemos que el ayuno reduce la síntesis y acumulación de Dolicol. También sabemos que el **ayuno retrasa el envejecimiento**. Estos dos resultados se pueden explicar con la teoría de los DOAs:

1°.- La acumulación de DOAs es la causa del envejecimiento.

2°.- El DOLICOL se acumula para compensar la rigidez que los DOAs producen en la membrana celular.

Las **transfusiones de sangre**, limpia de DOAs, pueden producir algún alivio, pero no sería práctico ni económico. El suero aun sería menos efectivo.

Si se encuentran **inhibidores de las Acilasas** de los DOAs es posible que tengan capacidad anti-envejecimiento. Estos inhibidores deberían estar acompañados de sustancias que aumentaran la capacidad de las células para degradar DOAs, y de activadores de la Fosfolipasa A₂, la cual liberaría los DOAs de las membranas. Sería un tratamiento muy complejo y delicado, y es posible que hubiera resultados dispares entre la población.

Se podría aumentar la **secreción de DOAs por la hiliis y por la orina**. Habría que estudiar como se regulan estas funciones.

Es posible que el **embarazo** tenga como efecto secundario un cierto rejuvenecimiento. Todo depende de si los DOAs pueden pasar la placenta y acumularse en el nuevo ser en

crecimiento. Si esto es así, es de esperar que las madres de mayor edad dejen a sus hijos una herencia de DOAs superior a las madres jóvenes. Quien sabe si esto explicaría alguna de las diferencias estadísticas que se han encontrado comparando los hijos de madres de diferente edad. Puede que haya una concentración de DOAs ideal para dar hijos sanos y longevos. Ni demasiados jóvenes ni demasiado mayores.

Los órganos que se regeneran podrían ser parcialmente extirpados. Con esta extirpación se eliminarían una cantidad proporcional de DOAs. Al dividirse para recuperar su volumen final, las nuevas células diluirían los DOAs. Este caso se podría aplicar al hígado, considerado el órgano clave de la salud del resto del cuerpo.

Las donaciones de sangre se pueden considerar un tipo de extirpación.

Al intentar interpretar los resultados, debería considerarse que cuando un organismo muere de vejez, lo hace por el mal estado de unos pocos órganos, mientras que la mayor parte del organismo todavía es funcional.

Si actuamos sobre los Citocromos de las células que más envejecen, podremos alargar la vida en un tanto por ciento considerable, pero lo más probable es que a la vez perjudiquemos el estado de otros órganos.

Como el estado de vejez de un órgano o grupo de células viene determinado por el aumento de concentración de Ca^{++} Citoplasmático libre, el cual va asociado a la acidificación del citoplasma, se puede comprobar su evolución por HRMN y ver cual es el órgano limitante. Repitiendo el experimento con animales tratados con medicamentos, podremos averiguar su efectividad, sin esperar años a que mueran de viejos.

10.- ¿ Es posible eliminar DOAs acumulados, es decir, rejuvenecerse ?.

Para rejuvenecerse sólo es necesario reducir la concentración de DOAs en las membranas celulares y, según lo comentado en el apartado anterior, es perfectamente posible.

Cualquiera de los procesos para reducir la acumulación de DOAs también puede reducir los DOAs previamente acumulados.

Es posible que los tratamientos deban ser muy lentos, para evitar efectos secundarios impredecibles.

Lo que ha tardado décadas en transformarse, no creo que pueda hacerse reversible en unos pocos días.

El rejuvenecimiento puede ser muy peligroso, puesto que en todas las autopsias de ancianos se pueden detectar tumores que no progresan gracias a que se han detenido por la misma causa que impide la división de las células normales. Esta misma causa evita que los tumores cancerígenos evolucionen con rapidez en ancianos, de modo que al final fallecen de otras causas antes que de cáncer.

Se ha comprobado experimentalmente que la acumulación de determinados DOAs frena la multiplicación de células cancerígenas en cultivo. Esto apoya la teoría, puesto que lo anterior es aplicable a las células normales.

Es probable que un anciano rejuvenecido artificialmente muera de cáncer en pocos días. Tal vez habría que hacer un tratamiento anticancerígeno previo al antienvjecimiento, y para ello la ciencia médica aún debe avanzar mucho. En mi opinión, de momento, los tratamientos sólo podrán aplicarse a personas no muy ancianas.

¿ Porqué no se producen casos espontáneos de extrema longevidad?. Creo que es debido a que el desarrollo intrauterino implica la asimilación y acumulación de DOAs de la madre. Este proceso regularía la diferenciación celular y el desarrollo armónico del crecimiento del feto. En caso de incapacidad del feto para asimilar DOAs, o de la madre

para producir y cederlos, el desarrollo y crecimiento no serían adecuados y se produciría aborto. Una madre que no envejece, o que es demasiado joven, no podría engendrar hijos. Es muy posible que los tratamientos antienvjecimiento sean incompatibles con los embarazos.

11.- Como probar la teoría. Experimentos.

Hay unos experimentos que deben dar resultado positivo y explicable por la teoría de los DOAs. Si no se cumplen, se puede considerar que la teoría es errónea.

~~A continuación presento una serie de experimentos que se pueden deducir de las hipótesis de la teoría. Cualquiera que la lea y entienda puede proponer más y/o mejores experimentos.~~

~~Debería comprobarse que todos los seres vivos que envejecen acumulan DOAs en sus membranas celulares y en los fluidos corporales. Cada tipo de células tendría sus DOAs característicos. La cantidad acumulada sería proporcional a la edad fisiológica. Ya se ha probado la acumulación de DOAs en los Hematíes, Leucocitos y en el suero sanguíneo.~~

~~La metodología para cuantificar los diferentes DOAs está bien definida. Hay muchos trabajos publicados.~~

~~Se debe comprobar que el pH celular es progresivamente más ácido con la edad. El método de la resonancia magnética nuclear del Fósforo 31, comparando las señales de los fósforos del ATP, permiten determinar con precisión el pH de pequeñas zonas de los órganos. Se podría, por ejemplo, determinar el pH de zonas concretas, asociadas a enfermedades como Alzheimer, infarto, artritis, etc.~~

~~También se podría hacer un mapa de pH del cuerpo humano en función de la edad, de este modo se podría hacer chequeos a las personas en los que se podrían observar órganos, o zonas de un órgano que presentan una alteración de pH. Los resultados fuera de lo normal podrían indicar enfermedades degenerativas, cáncer, regiones con poca circulación sanguínea, etc. Los escaners de P³¹ son algo corriente hoy en día. No es ninguna tecnología extraña.~~

Se ha de comprobar que el calcio libre también aumenta con la edad. No hay ningún método para medir la concentración de Calcio libre en organismos intactos. Actualmente hay métodos para medirlo en células en cultivo. En estas células se han encontrado valores dispares. No hay unanimidad. Pienso que la concentración de Calcio depende del medio de cultivo.

~~En un organismo intacto las células están sometidas a la acción de una sopa de DOAs que provienen de las células de todo el organismo. Estas células apenas se dividen, mientras que en cultivo hay multiplicación, y, por tanto, rejuvenecimiento por dilución de los DOAs entre las células hijas.~~

El medio de cultivo celular estandar es sintético, y se le añade un 10% de suero de ternero. La Albúmina del suero es un secuestrante de DOAs. Si el cultivo se hiciera en 100% de suero de un animal viejo, probablemente medirían unos valores de Calcio libre muy superiores que con el medio de cultivo estandar. En <<El envejecimiento, pág. 101>> podemos leer: "el suero sanguíneo procedente de pollos de más edad ha retrasado el ritmo de crecimiento y reducido la duración de la vida de las células procedentes de un animal más joven. Más precisamente, las células que recibieron suero procedente de un donante de 6 semanas se multiplicaron unas 20 veces; de un donante de 3 años, 8 veces; de un donante de 9 años sólo 2 veces.

Parece que realmente existe algo en la "sangre nueva". (...). Tal vez termine por ser el principio de importantes avances científicos." Actualmente sabemos que el suero sanguíneo acumula HETES y HPTES. Falta saber si estos son capaces de inhibir la multiplicación celular, tal como ocurre con otros DOAs. (Si alguien intenta repetir los experimentos de Hayflick, no se olvide de añadir Selenio al medio de cultivo).

Las células humanas tienen un tamaño entre 10 y 30 μm . Se comercializan electrodos para determinar Ca^{++} , Na^+ , H^+ , etc., cuyo diámetro es de sólo 0.1 μm . Es como pinchar un huevo con una aguja de coser. Estos electrodos fueron desarrollados por Raoul Kopelman en la Universidad de Michigan. Los comercializa su empresa "Physical Optics Corporation" en California. Los datos son de 1995, por lo que es posible que ahora lós

electrodos sean mucho más finos, como para medir el pH de una mitocondria dentro de una célula viva. Tal vez algún artilugio permita medir el pH y la concentración de Calcio libre en células de personas y animales directamente, sin biopsias ni cultivos en placa.

El método más corriente de medir el Ca^{++} es mediante la introducción de colorantes dentro de las células de cultivo. Estos colorantes varían la absorción de determinadas longitudes de onda de luz en función de la concentración de calcio. El tejido humano permite la transmisión de luz roja a su través. Si se modifican los colorantes sensibles al calcio de modo que se puedan utilizar en las longitudes de onda que no son absorbidas por el tejido humano, tendremos una tecnología para medir el calcio intracelular en vivo.

Los medicamentos que reducen la síntesis de DOLICOL, por inhibición de la síntesis de sus precursores, deberían disminuir la longevidad. Son sustancias del tipo de la Lovastatina.

Cualquier fenómeno que aumente la concentración de AA libre, deberá favorecer la síntesis de DOAs, y por tanto el envejecimiento: algunas sustancias químicas, la hipoxia, atmósfera rica en anhídrido Carbónico, temperaturas altas, quemaduras, infecciones, heridas, magulladuras, contusiones, derrames internos, alergias, comidas grasas, cirrosis, estrés, etc.

Donde se acumula Dolicol, debería encontrarse una acumulación proporcional de DOAs.

Las enfermedades de envejecimiento precoz no deberían forzosamente explicarse por este mecanismo de envejecimiento. Pero si se encontraran valores altos de DOAs o falta de Dolicol, podrían aplicarse los mismos tratamientos paliativos o curativos que en el envejecimiento normal.

Los tratamientos antienvjecimiento conocidos: ayuno, medicamentos, selección de individuos longevos, etc., deberían estar de acuerdo con los cambios en DOAs, Dolicol, pH y Calcio encontrados en la vejez.

Células sanguíneas con el ADN marcado radioactivamente, introducidas en la sangre de un receptor, deberían mostrar que han adquirido la edad del receptor después de un espacio de tiempo no muy largo.

Tratamientos con fármacos inhibidores de las Acilasas, y con activadores de Citocromos degradativos deberían aumentar la longevidad. También se pueden inducir cambios genéticos que modifiquen la actividad de los enzimas antes nombrados.

Si se incluyen fármacos contra la Fosfolipasa A₂, todo se complica más, y deberían hacerse experimentos con muchas combinaciones, pero seguro que alguna de ellas sería efectiva.

Aunque ya se ha experimentado, podría repetirse experimentos de trasplantes de piel u órganos, de animales viejos a jóvenes y viceversa, y comprobar los resultados desde el punto de vista de la teoría de los DOAs.

Cultivos celulares con Suero de animales viejos, a los que se añade un tanto por ciento de suero de animal joven permitiría deducir teóricamente si hay algo en el suero que afecta a la senescencia celular.

Si se hacen extractos de órganos viejos, en los que se ha permitido la degradación de las membranas, y se utilizan para el cultivo celular, se debería comprobar que ese extracto es tóxico para el cultivo de celular del mismo tipo de las del órgano extraído. Es decir, hepatocitos jóvenes crecerían con dificultad en extractos de hígado de animal viejo, pero podrían vivir bien en extractos de, por ejemplo, pulmón o cerebro.

Animales alimentados con otros animales viejos de la misma especie, deberían vivir menos que los mismos animales alimentados con los cuerpos de animales jóvenes. En mis cultivos de Drosófilas he podido constatar que las especies caníbales llegan al estado de pupación antes que otras especies. (

Las larvas se comen los cadáveres, las pupas y los adultos que se quedan quietos para reposar, pero no atacan a otras larvas). Sería de gran ayuda que algún especialista lo

comprobará de un modo científico, no artesanal, como es mi caso. (Mis experimentos no resisten un juicio científico, pero muestran tendencias y dan ideas).

En principio es posible que los DOAs de la alimentación pasen al cuerpo del que los come. Algunos alimentos contendrían DOAs iguales a los del propio organismo. Serían alimentos perjudiciales para la salud. Tal vez esto explique porqué no conviene comer carne de cerdo, y menos sus entrañas. Se dice que el cerdo es el animal más parecido al hombre en su bioquímica y fisiología.

Se pueden sintetizar DOAs marcados con isótopos y utilizarlos como sondas para investigación. Se podría efectuar experimentos como los siguientes:

- Comprobar la relación entre cada DOA y cada órgano. Incluso se podría distinguir que DOAs acumulan las diferentes células de cada órgano.
- Comprobar las interacciones entre parejas de DOAs, inyectando uno de ellos sin marcar, pero a una dosis más elevada.
- Comprobar el efecto de medicamentos y otros tratamientos sobre la acumulación y eliminación de los DOAs.
- Comprobar como varia la velocidad de acumulación de DOAs con la edad.
- Comprobar que DOAs se asimilan con los alimentos y donde se acumulan.
- Comprobar si enfermedades como Alzheimer, artrosis, arteriosclerosis, cirrosis, hepatitis, enfermedad de Wilson, eczemas, flebitis, psoriasis, obesidad, caspa, alergias, entre otras, van asociadas a la acumulación de DOAs específicos.
- Comparar la acumulación de DOAs en diferentes estados fisiológicos: ejercicio físico, trabajo intelectual, diabetes, sueño nocturno, estrés, enfermedades corrientes, ingestión de tóxicos (alcohol, tabaco, vapores de disolventes, anestésicos, antifúngicos, etc.), con la intención de encontrar un estilo de vida más sano.

- Se podría marcar Dolicol e inyectarlo en la sangre. Al mismo tiempo se aplicarían diferentes tratamientos de los que se sabe su efecto sobre la acumulación de DOAs. De ello se podría deducir si la acumulación de Dolicol es subsidiaria de la acumulación de DOAs.

- Podría comprobarse el efecto sobre la longevidad y sobre la acumulación y/o eliminación de DOAs con dietas pobres o carentes de los ácidos grasos esenciales (Araquidónico, Linoleico y linolénico). Deberían ser dietas temporales, no de por vida, puesto que ya sabemos que su carencia absoluta es mortal.

- Sintetizar homólogos del AA en los que se ha sustituido un hidrógeno por átomos de Fluor o Clom, con la intención de que los enzimas no puedan oxidar en ese punto. Comprobar el efecto de estas sustancias sobre la acumulación de DOAs en todas las circunstancias apuntadas en puntos anteriores.

Hay sustancias que se unen a Citocromos P-450 específicos inactivandolos totalmente. Hemos visto que los P-450IA y P-450IIB tienen mucha relación con el envejecimiento. Activando unos e inhibiendo otros deberían encontrarse variaciones en la longevidad. Esas sustancias beneficiosas serían las que aplicadas a animales viejos, les reducirían inmediatamente las concentraciones de H^+ y de Ca^{++} .

La teoría también puede ser refutada si se encuentra otro sentido a la acumulación de DOAs y de Dolicol. Las otras teorías deben explicar que papel juegan los DOAs en la bioquímica del envejecimiento.

12.- Perspectivas futuras.

Si la teoría es correcta se abren posibilidades inmediatas de tratamientos antienvjecimiento, de modo que en 2-3 años ya se podrían lograr algunos resultados. La base de la teoría es muy clara y específica.

De lo expuesto en el apartado anterior se deducen varios posibles tratamientos antienvjecimiento. Todavía hace falta mucho estudio experimental para deducir un tratamiento idóneo. Con los conocimientos que ahora tengo no se me ocurre un método definitivo, pero es posible que alguien lo encuentre, (si es que alguien se interesa por esta teoría y, tiene medios para estudiarla).

Para cada edad podría haber un tratamiento idóneo.

La teoría permite enfocar muchos problemas asociados a la vejez desde un nuevo punto de vista. Esto puede ayudar a conseguir nuevos tratamientos para enfermedades corrientes.

Los genetistas pueden estudiar los genes que codifican y regulan todas las proteínas que intervienen en los diferentes aspectos de esta teoría, para encontrar remedios duraderos y económicos. El futuro de los tratamientos antienvjecimiento está en sus manos. Aunque ya he expuesto mis reservas a los tratamientos genéticos.

De todos modos, la longevidad máxima seguirá estando limitada a los 120 años, debido al telomero que limita el número de divisiones celulares. Aunque no hay duda que también este límite será superado con tiempo.

¿ De ser cierta la teoría, y encontrarse un remedio, de que morirá la gente?. Seguirá habiendo accidentes, suicidios, suicidios lentos (alcohol, drogas, tabaco, comida basura, estrés, etc.); de cáncer, infecciones, guerras, violencia; etc. La mayoría de la gente que llegue a la "nueva" vejez, es probable que muera por problemas nefríticos y por derrames

internos. Estos problemas se deberían a la falta de células de recambio para mantener los tejidos que necesitan renovación celular frecuente.

Posiblemente la decadencia y muerte sea más rápida que con el actual tipo de envejecimiento.

13.- Consideraciones morales.

Puede haber personas que piensan que cambiar lo que la naturaleza ha programado para la especie humana no puede llevar a nada bueno. Una pequeña parte de la Naturaleza es la especie humana, y esta especie ha modificado al mundo y a si mismo desde que ha existido. Desde tiempos remotos la humanidad ha soportado el sufrimiento, el dolor, el hambre, la guerra, el frío, la enfermedad, el miedo, etc. Era algo natural. Estar enfermo por parásitos e infecciones era lo normal. Así ocurre con nuestros pariente los primates. Todas estas cosas negativas endurecen al hombre. Gracias a que han existido civilizaciones en las que ha sobrado el alimento, se han podido desarrollar la cultura, la higiene y los cuidados médicos, que han permitido llegar a la vejez a un cierto número de personas, generalmente los mejor situados económicamente. Esta clase favorecida podía adquirir y crear cultura. Gracias a ello se ha llegado a la civilización moderna. Si toda la gente hubiera muerto entre los 20 y 35 años, como era corriente, seguiríamos en la prehistoria.

De acuerdo que hay demasiada diferencia entre las condiciones de vida de las diversas regiones del mundo, pero todos los países van evolucionando en mayor o menor grado.

La humanidad es como una flecha lanzada hacia un destino desconocido. La punta, más dura, va delante cortando el aire, pero el resto de la flecha le sigue sin alejarse mucho. El que va delante tiene más probabilidades de sufrir un mal encuentro, pero a cambio llega antes.

En la actualidad con la longevidad ya existen grandes diferencias entre diferentes grupos humanos.

Sigue habiendo alimentación deficiente, escasos medios sanitarios, demasiadas guerras y mala distribución de riqueza. Pretender que debe haber más igualdad entre los humanos antes de alcanzar otro salto en la longevidad no es coherente con la actual situación en el

mundo. Cualquier avance médico acaba beneficiando a todo el mundo en mayor o menor grado.

De encontrarse un remedio óptimo, creo que la humanidad cambiará hacia un mundo mejor, no por el hecho de vivir más y mejor, sino por lo positivo que sería que la gente tuviera la vitalidad de un joven de 20 años durante 100 años. Mejoraría la productividad industrial e intelectual. Los enormes gastos dedicados a la gente mayor podrían dedicarse a los discapacitados, a la sanidad, la enseñanza, la pobreza, la ayuda al tercer mundo, la investigación, la cultura, etc. La productividad sería tan elevada que se alcanzaría un nivel de vida jamás conocido. Estudiar y aprender sería mucho más fácil, puesto que a la capacidad y energías de los jóvenes, se uniría la responsabilidad y experiencia de los adultos. Una mayor justicia social y atención a la gente necesitada mejoraría la convivencia y reduciría la delincuencia. No se habría llegado a la felicidad garantizada, pero se habría dado un nuevo paso hacia ese objetivo.

Es probable que la inexistencia de una ancianidad prolongada y la baja tasa de enfermedades crónicas haga que la gente sea más optimista y menos materialista. Con ello se conseguiría un mundo más pacífico y solidario.

Creo que añadir 50 años de juventud a la vida humana puede dar como resultado un gran salto hacia un mundo mejor.

NOTAS FINALES.

Dado que ésta tesina esta fundamentada en artículos, investigaciones e hipótesis comprobadas sobre el envejecimiento y teorías de los DOAs me dedique a recopilar toda la información existente sobre el envejecimiento y la teoría de los DOAs, la cual es la teoría mas aceptada sobre el envejecimiento y pude hacer un trabajo en el que puntualizo los por menores en los que se basa la decadencia del organismo humano. Quizá sea prematuro indagar si podemos retrasar la muerte pero esta investigación necesita mucho mas de la ciencia para darnos una respuesta. Queda a discusión mucho de lo que implica el que la ciencia se anteponga a una divinidad o los problemas que pueda ganar al hombre tratar de ganar sobre la naturaleza. Por mi parte sólo dejo una premisa de algo que la ciencia hasta hace pocos años no se había aventurado ni siquiera a preguntárselo.

Sé que habrá cierta dificultad para entender y asociar algunas cosas. El tema, realmente, no es sencillo. Me gustaría que cualquier persona con nociones científicas pudiera entender la base de lo expuesto, por ello agradecería la disposición de cualquier institución con medios para experimentar, por lo que cualquier avance que se produzca sobre estas ideas dependerá de medios científicos.

Rodrigo Sánchez Olguín.

BIBLIOGRAFIA

<<Chemistry & Industry, 2 June 1997, página 429>> :

1.- << Korenchevsky, V. ; Problem of autointoxication in gerontology ; *Experientia*, Suppl. IV , 216-224 >>.

2.- << The ageing, growth and death of cells. Sheldrake, A.R., (1974). *Nature*, 25, 381-385 >>.

3.- << A membrane Hypothesis of Ageing, Zs.-Nagy, I, J. *Theor. Biol.* , 75 (1978), 189-195 >>; << The Theoretical background and cellular autorregulation of Biological waste product formation, Zs.-Nagy, I ; Lipofuscin; pag. 23-50; Science Publishers, Amstendam (1988). >>.

5.- << A. V. Nagomy ; Changes in pH with ageing in blood and extracts from organs and tissues of white rats ; *Proc. Zool. Biol. Ins. Kharkov Univ. Ukr. S.S.R.* ; 3,(1936),63-64.>>

6.-<< Harold R. Massie, Trevor R. Williams, James R. Colacicco ; Changes in pH with age in *Drosophila* and the influence of buffers on longevity ; *Mecanisms of Ageing and Development*, 16 (1981) , 221-231.

7.- << Calcium and Ageing in the Rotifer *Mytilina brevispina* var *reduca* ; Sincock, Andrew M. ; *J. Gerontology*, (1974), 29(5), 514-517. >>, << Calcium and Calmodulin changes with ageing in C57BL/6J mice ; Massie Harold R.,; *Gerontology* (1989), 35(2-3), 100-105. >>.

8.- << Iron accumulation and Lipid peroxidation in ageing C57BL/6J mice; Massie Harold R.,...; ; Exp. Gerontol., (1983), 18(4) , 277-285.

9.- << Influence of pH and Methylene blue on the pathways of Glucose metabolism in erithrocytes ; Rapoport, S.,... ; Int. Symp. Strukt. Funkt. Erythrocyten, 6th 1970 (Pub. 1972) , 241-204.10

10.- << Age related changes in Arachidonic acid peroxidation and Glutathione Peroxidase activity in human Platelets ; E. Vericel,... ; Prostaglandins, (1992), 43(1), 75-85. >>

11.- <<Effects of Heavy metal on Rat Liver Microsomal Ca⁺⁺-ATPase and Ca⁺⁺ Sequestering ; Guo H. Zhang, ... ; The Journal of Biological Chemistry ; (1990) ; 265(4), 2184-2189.

12.- << Age related changes in Arachidonic acid peroxidation and Glutathione Peroxidase activity in Human Platelets ; E. Vericel, C. Rey, C. Calzada, P. Haond, P.H. Chapuy and M. Lagarde ; Prostaglandins, 43-1: 75-85, (1992) >>.

13.- << John Gutknecht ; Proton conductance Through Phospholipid Bilayers: Water wires or Weak Acids ; Journal of Bioenergetics and Biomembranes, 19, (1987) 427-442 >> ; << En la misma revista están los artículos de Nagle, J.F. en pag 413-426 y de Deamer, D.W. pag. 457-479 >>).

14.- << Ubiquinone-Dependent Recycling of Vitamin E Radicals by Superoxide ; Detcho A. Stoyanovsky, ... ; Archives of Biochemistry and Biophysics. (1995) ; 323(2) 343-351.

15.- << Polyunsaturated Fatty Acids, Vitamin E, and the Proliferation of Aortic Smooth Cells ; David G. Comwell, ... ; Lipids, Vol. 14 (2), 194-207 (1978). (El artículo es

muy antiguo y no podían tener en cuenta los efectos de los DOAs sobre el Ca^{++} y cAMP).

16.- < Inhibition of Adenylyl Cyclases by 12(S)-Hydroxyeicosatetraenoic Acid; Xiao-Quan Wang,; Biochemical and Biophysical Res. Com.; 228, 81-87. (1996).

17.- . << The mechanism of inhibition of Prostaglandin H Synthase-catalised Xenobiotic Oxidation by Methimazole; Thomas W. Petry and Thomas E. Eling; JBC, 262, 14112-18;1987>>.

18.-) << 12 and 15 Lipoxygenases in rat Pineal gland. Prostaglandins, 28 (1984), 279-85. Yoshimotot., Kusaka M., Shinjo F. and Yamamoto S. >>.

<< Brain 12-HETE formation in different species, brain regions, and in brain microvessels. Neurochemical Res. (1987). 12: 1029-33. Hambrecht GS, Adesuyi SA, Holt S, Ellis EF >>.

19.- << Blockade of receptor mediated cyclic GMP formation by Hydroxyeicosatetraenoic acids. J. Neurochemistry (1987), 49:331-41. Mckinney M. >>.

20.- << 5,6-Epoxyeicosatrienoic acid mobilises intracellular Calcium in anterior pituitary cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 139, 1188-94. (1986). Snyder G., F. Lattanzio,>>.

<<Activation of K^+ channel in vascular muscles by Cytochrome p450 metabolites of Arachidonic acid. European Journal of Pharmacology, 230 (1993) 215-21. Shiling Hu and Helen S. Kim. >>

11,12-EET es un potente inhibidor de la Na^+-K^+ -ATPasa, el enzima responsable de mantener gradientes iónicos en el corazón. << Novel Renal Arachidonate Metabolites. Am. J. Med. Sci. 295, 268-74. (1988). Carroll, M.A., M. Schwartzman, D. Sacerdoti, and J.C.McGiff >>.

21.- << Inhibition of Adenyl Cyclases by 12(s)-Hydroxyeicosatetraenoic Acid. *Bioch. And Biophysical Research Comm.* 228, 81-87, (1996). Xiao-Quan Wang, Masaaki Otsuka,>>.

22.- << Epoxieicosatrienoic acids (EETs) elevates Cytosolic calcium in isolated rat Hepatocytes. *FASEB J.* 6, A1053. A.Karara, M.Breyer, J.R.Falck and J.Capdevila>>.

23.- << Noncyclooxygenase metabolites of Arachidonic acid amplify the vasopresin-induced Ca^{++} signal in glomerular mesangial cells by releasing Ca^{++} from intracellular stores. *JBC*, 266, 4295-?. Force T., G. Hyman, R. Hajjar, A. Sellmayer, and J.V.Bonventre >>.

24.- << Feedback regulation of platelet function by 12-Hydroxyeicosatetraenoic acid: Inhibition of Arachidonic Acid liberation from Phospholipids. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1044 (1990). 165-8. Fujio Sekiya, Junichi Takagi, Ken-ichi Sasaki,>>.

25.- << Modulation of the β -adrenergic Response of Cardiomyocytes by specific Lipoxigenase Products Involves Their incorporation into Phosphatidylinositol and Activation of protein Kinase C. *JBC*, 269, 29055-60, (1994). Gerd Wallukat, Rosemarie Morwinski, and Hartmut Kühn>>.

26.- << The Mitogenic Effect of 15- and 12- Hydroxyeicosatetraenoic Acid on Endothelial Cells May be Mediated via Diacylglycerol Kinase inhibition. *JBC* 262, 17613-22. (1987). B.N.Yamaja Setty, Janet E. Graeber, and Marie J.Stuard.>>

27.- << Esterification of 12(s)-HETE into the Phospholipids of Human Peripheral Blood Mononuclear cells: Inhibition of the Proliferative response. *Journal of Cellular Physiology.* 164. 154-63 (1995). Catherine Joulain, N. Meskini, G. Anker,>>.

<< Inhibition of Human Malignant Neuroblastoma Cell DNA Synthesis by Lipoxigenase Metabolites of Arachidonic Acid (12- and 15-HETE). *Cancer Research*,

45, 561-63. (1985), Eric J. Werner, R.W.Walenga, R.L.Dubowry, S. Boone and M.J. Stuart >>.

28.- << Epoxygenase Products of Arachidonic Acid Are Endogenous Constituents of the Hypothalamus Involved in D₂ Receptor-Mediated, Dopamine-Induced Release of Somatostatin. *Endocrinology*, 126, 1534-40. (1990). Marie-Pierre Junier, Fernand Dray, Ian Blair,>>.

29.- << Murine Cerebral Microvascular Endothelium Incorporate and Metabolize 12-HETE Acid. *Journal of Cellular Physiology*, (1988), 137, 75-85. S.A. Moore, L.J. Prokuski, P.H. Figard, A.A. Spector and M.N. Hart >>.

30.- << Altered Arachidonic acid metabolism in Platelets and aortas from Selenium deficient rats ; Schoene N.W. , Morris V.C. and Levander O.A. ; *Nutr. Res.* 6: 75- (1986) >>. Por ejemplo, en el caso de la Glutation Peroxidasa, su capacidad está reducida por dietas con bajo contenido de ácido Linoleico (recordemos que este ácido es el precursor del ácido Araquidónico). << Glutatione Peroxidase activity in vitamin E and essential fatty acid -deficient rats; Jensen G. E. And J. Clausen; *Ann. Nutr. Metab.* 25: 27- (1981) >>.

31.- << Possible role of Cytosolic free Calcium concentration in mediating Insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia ; B. Draznin, K.E. Sussman,; *The Journal of Clinical Investigation* ; 82 (1988), 1848-1852 >>.

32.- <<Activation of K⁺ channel in vascular muscles by Cytochrome p450 metabolites of Arachidonic acid. *European Journal of Pharmacology*, 230 (1993) 215-21. Shiling Hu and Helen S. Kim. >>.

33.- << Effects of Hydroxyeicosatetraenoic acids on fatty acid esterification in phospholipids and insulin secretion in Pancreatic Islets. *Endocrinology*, (1985), 117, 1011-19. Suzane G. Laychock >>.

34.- << Family of glucose-transporter Genes: Implications for Glucose homeostasis and Diabetes ; M. Mueckler ; *Diabetes* 39(1), (1990), 6-11>>.

35.- << Uptake of Insulin and other ligands into receptor-rich endocytic components of target cells: the Endosomal apparatus. *Ann. Rev. Of Physiol.* (1985), 47, 383-403. J.J.M. Bergeron, J. Cruz, M.N. Khan, and B.I. Posner >>.

36.- < Glucose Loading Induces DNA Fragmentation in Rat proximal Tubular Cells; Nahoito Ishii,; *Metabolism*, Vol. 45, No 11, 1996, pag. 1348-53 >.

37.- << Lipid composition in different Regios of the brain in Alzheimer's disease/senile dementia of Alzheimer type ; M. Söderberg, C. Edlund, Y. Alafuzoff, K. Kristenson, and G. Dallner ; *Journal of Neurochemistry*, (1992), 59: 1646-53 >>. En otro trabajo más antiguo se afirma que el Dolicol aumenta con la enfermedad de Alzheimer << Dolichols, Lysosomal membrane Turnover and relationships to the accumulation of Ceroid and Lipofuscin in Inherited Diseases, Alzheimer's Disease and ageing. L.S. Wolfe, G.O. Ivy and C.J. Witkop. *Chemica scripta*, 27, 79-84 (1987)>>.

38.- Hay mucha información sobre este tema en: (12).<< CALCIUM, MEMBRANES, AGING AND ALZHEIMER DISEASE. Edited by Zaven S. Khachaturian, Carl W. Cotman, and Jay W. Pattergrew. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1989 >>.

39.- << Molecular insights into Alzheimer's disease. Jay W. Petergrew. En (12) >>. << A new definition of Alzheimer's disease: A Hippocampal dementia. *Lanced* 1:14-16; 1985; Ball, M.J., V. Hachinski,>>.