

ESTUDIOS EXPERIMENTALES SOBRE EL PROCESO DEL ENVEJECIMIENTO EL VUELO SOYUZ 7 DE OCTUBRE DE 2003

Roberto Marco Cuéllar

Catedrático de Bioquímica de la UAM

Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" UAM-CSIC

El problema del envejecimiento en los sistemas biológicos es apasionante. Evidentemente y por diversas razones, preocupa a las sociedades avanzadas donde se ha producido un aumento significativo de la esperanza de vida unida a una disminución de la natalidad lo que acarrea el envejecimiento de las mismas.

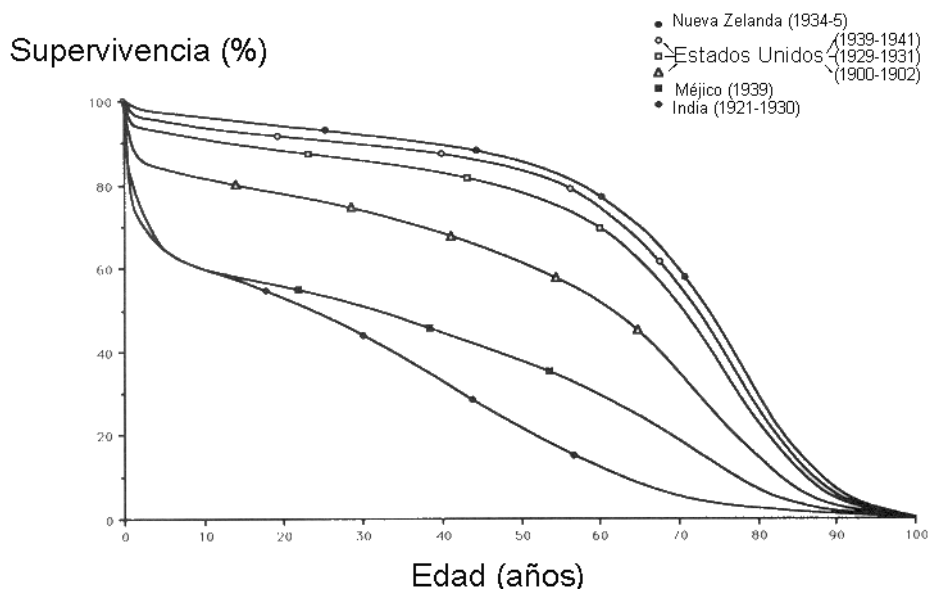
Por ejemplo, el 11 de Noviembre en uno de los artículos de Ciencia publicados en el *New York Time* como resumen del año que acababa, se lanzaba la pregunta ¿podemos vivir por siempre? "Could We Live Forever?", indicando la respuesta del Dr. James Vaupel, Director del Laboratorio de Supervivencia y Longevidad del Instituto Max Planck para la Investigación Demográfica en Rostock, Alemania.

Este especialista declaraba basado en estadísticas que desde 1840 hasta el día de hoy, la esperanza de vida de los países desarrollados se había ido incrementando en dos años y medio por década. Este incremento es absolutamente lineal, sin ninguna evidencia de ralentización. ¿Por qué esta tendencia no puede continuar? Tomadas al pie de la letra, según estas afirmaciones no habría ningún límite de muerte dictado por la Biología Básica hacia el que nos estemos precipitando.

Realmente depende cómo se interpreten estas palabras. Es inevitable que conforme sigan mejorando las condiciones de vida (nutrición, condiciones sanitarias, estilo de vida, etc.) se siga produciendo un aumento en la esperanza de vida de las poblaciones humanas. Sin embargo si analizamos la estructura de la curva de mortalidad de las personas humanas (y por ende, la de cualquier especie animal) encontramos unas curvas de longevidad semejantes a las que aparecen en la Figura 1.

Figura 1

Supervivencia de distintas poblaciones humanas en distintos momentos históricos y geográficos.



En ella puede verse que el aumento de la esperanza de vida experimentado por la especie humana en tiempos relativamente recientes no es consecuencia de un incremento en la longevidad máxima, sino de la disminución, primero de la mortalidad infantil y más recientemente de la que afecta a edades más intermedias, conduciendo a una rectangularización de la curva de mortalidad.

Si no se produjeran fallecimientos accidentales, la curva de supervivencia de las sociedades desarrolladas tendería a ser sustituida por dos líneas casi-rectas, una horizontal cada vez más cercana al 100% de la supervivencia que llegaría a alcanzar la longevidad máxima de la especie, momento en el que otra línea recta, ésta vertical coincidiría con la muerte casi simultánea de todas las personas a la edad máxima indicada. Es verdad que tampoco se puede decir que este valor máximo no cambie en absoluto sino que no lo hace de forma significativa. Lo que ha ido retrocediendo de forma espectacular es el valor de la supervivencia media de la especie, el tiempo que sobrevive el 50% de las personas, cada vez más cerca del valor de la longevidad máxima.

Otro dato evidente que no voy a justificar con estadísticas es que si bien todas las especies tienen curvas de longevidad con perfiles semejantes a la indicada anteriormente para la especie humana, los valores de los parámetros cuantitativos, por ejemplo, tanto los valores de la supervivencia máxima como los de la supervivencia media de cada especie son diferentes y propios de cada una de ellas.

No existen razones intrínsecas de tipo esencial que indiquen que no pueda ser posible que nuestra longevidad no pueda ser muy diferente a la que en estos momentos demuestran los datos del tipo de los representados en la figura anterior. ¿Qué fija pues los valores de estos parámetros?. Quiero defender la noción que explica los valores concretos que estos parámetros adquieren en las distintas especies es lo que se ha llamado la "*Teoría evolutiva del envejecimiento*". La selección natural ha fijado el valor de estos parámetros del mismo modo que el de casi todas las propiedades estructurales y funcionales de los seres vivos.

En lo que respecta al envejecimiento, *las especies se seleccionan de tal modo que sus componentes sobreviven hasta que han podido reproducirse*. Obviamente si no lo hicieran, las especies desaparecerían. La evolución funciona de tal modo que este criterio se selecciona con un cierto margen de seguridad para asegurar que va a ser así y que si una especie desaparece, como ha ocurrido tantas veces y está ocurriendo en estos momentos, esto es por razones en cierta manera extrínsecas a la misma y no porque no pueda llegar al momento reproductivo.

Nuestros conocimientos de cómo opera la evolución son aún muy poco precisos e indudablemente irán aumentando de forma muy importante en esta época científica iniciada a mediados del siglo XX de aumento espectacular del conocimiento de los mecanismos subyacentes a los seres vivos. Por ejemplo, estamos por primera vez en la Historia de la Ciencia, ante la información completa del *genotipo* de algunas especies biológicas, es decir las secuencias que codifican por el conjunto de los componentes de algunas de ellas. Hemos dado valores definidos a un número que hasta ahora solo conocíamos de forma muy relativa y sin que nos sirviera para dar respuesta a las grandes preguntas de cómo funcionan y pueden modificarse los distintos organismos vivos.

Todavía queda muchísimo por hacer, más de lo que se ha conseguido. Tenemos por un lado, aumentar el número de especies para las que conocemos los valores de este catálogo, pero, más importante es conocer la función real de cada una de estas secuencias e integrarlas en un marco teórico que explique su *fenotipo*, es decir, sus propiedades tales como las podemos observar.

Entender mejor la adaptación de los seres vivos al medio ambiente en el que viven es un objetivo de investigación muy importante. La investigación de la adaptación biológica a otros ambientes muy distintos es una de las preguntas abiertas por las posibilidades ligadas a los progresos en la exploración especial.

Estamos viviendo en estos días una espectacular serie de *amarterizajes* de dispositivos de exploración de las condiciones en el planeta rojo. ¿Puede haber existido vida en él? ¿Cómo sería dicha vida? ¿Podemos establecer bases permanentes de seres vivos de origen terrestre en él? ¿Cómo se modificarían las propiedades de los mismos si se pudiera colonizar a largo plazo?.

Preguntas como estas nos pueden afectar más de lo que pensamos, pues sólo las podremos contestar si también sabemos cómo evolucionan y por qué se sustituyen las especies en nuestro planeta. Tenemos que evaluar de forma convincente y limitar consecuentemente los efectos biológicamente desequilibradores de nuestro planeta, consecuencia de la expansión numérica nunca previamente igualada de individuos de una especie biológica de nuestras características y de su incidencia (negativa) sobre las propiedades del ambiente terrestre.



D. Roberto Marco Cuéllar

Siguiendo y simplificando las propuestas de los teóricos clásicos de la Ciencia (Kuhn, Popper, Feyerabend, Lakatos, etc.), podemos decir que la investigación científica avanza mediante la combinación coordinada de dos tipos de acciones. Por un lado, la propuesta de conceptos, relaciones nuevas o la modificación de las ya establecidas y por otro, el análisis de las predicciones experimentales deducidas de las mismas, que nos indican la consistencia y robustez de dicha base teórica.

La complejidad de los fenómenos biológicos obliga a tratar de focalizar las investigaciones tanto teóricas como experimentales. Esto se refleja en el concepto de especie modelo. Entre los millones de especies biológicas que todavía sobreviven en nuestro planeta, la comunidad científica y su historia han ido seleccionando unas pocas especies distribuidas más o menos estratégicamente a lo ancho del gran árbol filogenético, especies en las que el grado de profundidad de nuestro conocimiento sigue aumentando con gran rapidez.

En estos momentos destacan algo más media docena de ellas; la levadura *Sacchromyces cerevisiae* entre los organismos eucarióticos unicelulares; el nematodo *Cenorhabditis elegans* y el insecto *Drosophila melanogaster* entre los invertebrados; el pez cebra, el anfibio *Xenopus laevis*, el ratón y el hombre entre los vertebrados; *Arabidopsis thaliana* entre las plantas. Aunque es seguro que este esquema se ampliará comparativamente a nuevas especies que cubran los vacíos dejados entre las mencionadas, sigue siendo cierto que es en ellas donde compensa seguir concentrando la investigación.

Por tanto, no podemos sorprendernos que algunas de ellas se hayan convertido en el foco de la atención de la Gerontología Experimental, es decir, el campo donde profundizar y contestar las numerosas preguntas abiertas en el campo del envejecimiento.

La *Drosophila melanogaster* es un sistema animal muy apropiado para realizar estudios de envejecimiento y para su utilización en Biología Espacial:

- 1) Es un organismo pequeño, fácil de mantener.
- 2) Tiene un ciclo de vida corto: una nueva generación en un poco más de diez días.
- 3) Incluso conservada en condiciones óptimas en el laboratorio su esperanza de vida es limitada (entre uno a tres meses).
- 4) Los animales adultos están formados fundamentalmente de células que no se dividen, postmitóticas.
- 5) Existe un gran conocimiento de su genética, desarrollo embrionario y de su biología.
- 6) Su genoma completo está secuenciado, sabiendo que comparten un número muy importante de genes con la especie humana.
- 7) Tenemos a nuestra disposición una tecnología muy amplia que permite hacer gran número de experimentos impensables en otras especies.

Es fácil comprender que estas características le hayan convertido en un sistema muy apropiado de estudios de envejecimiento y de la respuesta de los seres vivos a las condiciones espaciales.

En experimentos anteriores realizados en Biosatélites y en el Transbordador Espacial durante más de veinte años, hemos podido detectar que estos animales responden de forma anormal a su exposición a las condiciones espaciales, esencialmente a la exposición a microgravedad. Aumentan su motilidad y aceleran su envejecimiento posterior. Esta respuesta es especialmente detectable en imagoes de *Drosophilas* recién nacidas. Las *Drosophilas* más maduras (dos semanas de edad, responden de forma menos importante).

Figura 2

Tripulación del vuelo Soyuz 7: Pedro Duque, astronauta de la ESA acompañado de Kaleri, cosmonauta ruso y Foyle, astronauta norteamericano.



En el reciente vuelo taxi a la Estación Espacial Internacional, también denominado Misión Soyuz Española y finalmente Misión Cervantes, cuya ejecución fue posible gracias a la colaboración de Pedro Duque (Figura 2) hemos podido realizar varios experimentos biológicos:

- *Ageing* (Investigador Principal Dr. Roberto Marco). Análisis de los cambios en la motilidad y en el envejecimiento posterior de unas cuatrocientas moscas de distintas cepas seleccionadas por su respuesta al envejecimiento y a la gravedad.

- *Gene* (Investigador Principal Dr. Roberto Marco). Análisis de la Respuesta génica de un grupo de pupas de *Drosophila* que se desarrollaron durante tres días y medio en microgravedad.
- *Root* (Investigador Principal Dr. F. Javier Medina). Análisis de la Respuesta proliferativa de un grupo de semillas de *Arabidopsis* que se hicieron germinar durante cuatro días en microgravedad.

El vuelo se realizó en el mes de Octubre del 2003. El lanzamiento tuvo lugar a las 11.38 horas del 18 de Octubre en el cosmódromo de Baikonour (Kazhkastan) donde se terminó la integración de los experimentos biológicos y el aterrizaje en el mismo país asiático el 28 de Octubre del 2003 a primeras horas de la mañana. Las muestras biológicas fueron entregadas a los experimentadores en la Ciudad de las Estrellas en Moscú por la tarde del mismo día.

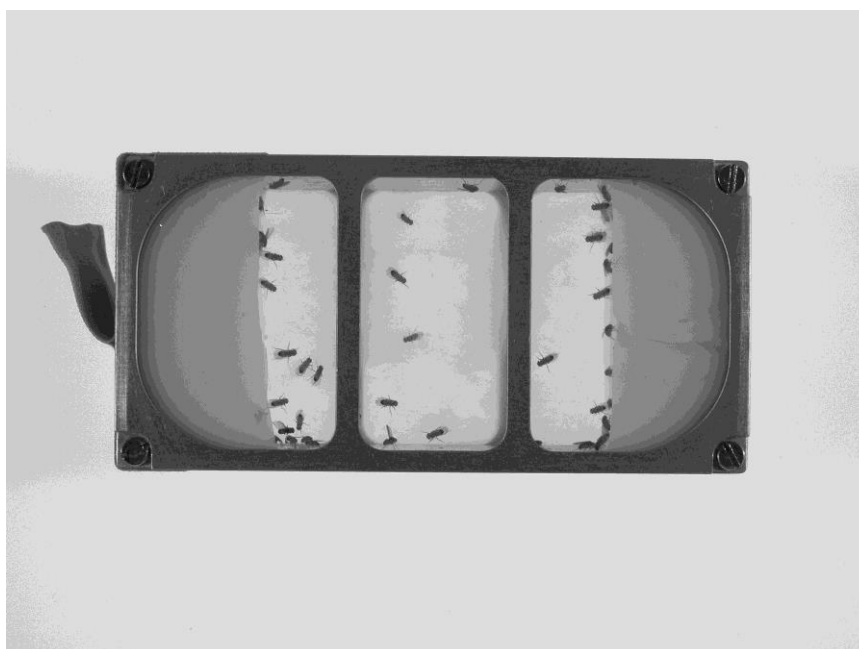
BREVE DESCRIPCIÓN DEL EXPERIMENTO AGEING

Hemos expuesto cuatro poblaciones de *Drosophilas* de características diferentes:

- 1) Moscas Seleccionadas para una vida larga. Jóvenes.
- 2) Moscas Seleccionadas para una vida corta. Jóvenes.
- 3) Moscas Seleccionadas para una vida corta. Maduras.
- 4) Moscas Seleccionadas para una respuesta anormal a la micrgravedad. Jóvenes.

De cada una de las poblaciones se volaron 100 animales. Dos contenedores como los representados en la Figura 3 con cincuenta machos de cada una de las cepas mencionadas en los apartados anteriores.

Figura 3
Contenedores utilizados en el experimento.

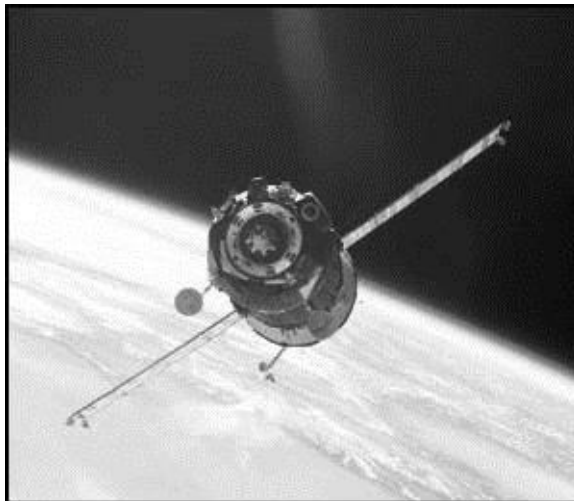


Como en estos experimentos es muy delicado realizar la selección de los animales en el lugar del lanzamiento, debido a las dificultades de disponer de las instalaciones, decidimos enlentecer la respuesta vital de los animales transportándolos a 13° C.

Los animales se entregaron a los representantes de la agencia rusa Energía y de la Agencia Espacial Europea (ESA), el día 17 de octubre, unas doce horas antes del despegue de la nave.

Una vez el Soyuz (Figura 4) acoplado a la Estación Espacial Internacional y trasladado el equipo a la misma, Pedro Duque extrajo los biocontenedores de los tres experimentos insertándolos en un incubador a 22° C que se encuentra en el segmento ruso de la Estación.

Figura 4
Nave Soyuz acercándose a la Estación Espacial Internacional



En tres días diferentes, aproximadamente a la misma hora, los contenedores del experimento Ageing se sacaron del Incubador y se grabó la motilidad de las Drosophilas. Los días fueron: el tercero, el quinto y el séptimo del vuelo.

Finalmente, los experimentos fueron introducidos de nuevo en el Contenedor de Transporte y tras su instalación en la cápsula descendieron con la tripulación, aterrizando el día 28 de Octubre.

Como hemos dicho, los experimentos fueron recuperados en Moscú el propio día 28 y desde entonces están siendo analizados por nuestros equipos de investigación.

Conclusiones preliminares:

- A) Los animales han mostrado un cierto incremento en la motilidad en microgravedad.
- B) Los animales sometidos a las condiciones espaciales son más sensibles a condiciones ambientales anormales que los controles. Es pronto aún para poder decir mucho sobre la respuesta del envejecimiento en este experimento.
- C) Aunque las investigaciones recientes en sistemas modelo se han centrado en detectar los cambios que conducen a un alargamiento de la vida, no hay duda que conocer en más detalle como el “estilo de vida” puede afectar al envejecimiento es importante para optimizar las pautas de envejecimiento humano.
- D) Aunque en principio no es posible experimentar la falta de gravedad durante tiempos prolongados excepto en laboratorios como los que se están montando en la Estación Espacial Internacional (ISS). Dicho esto, es interesante indicar que existen una serie de aparatos que son capaces de neutralizar la acción de la gravedad en Tierra como los clinostatos, la llamada *Random Positioning Machine* o la levitación magnética. De hecho, los experimentos que acaban de terminar y que en estos momentos están siendo analizados, van a ser complementados en breve con la reproducción de los mismos en las instalaciones del USOC (Centro de Apoyo a Usuarios de la Agencia Espacial Europea) Holandés en Ámsterdam, conjunción que en lo que sabemos es la primera vez que se va a realizar en un experimento espacial, es decir, la comparación estricta de experimentos en la ISS y en los sistemas de simulación en Tierra.