

Envejecimiento, un vistazo bajo la superficie

Marta Aparicio Sánchez¹
IES Licenciado Francisco Cascales

Resumen

Con el avance en las técnicas biomédicas se ha conseguido un aumento de la esperanza de la vida. No obstante, esto lleva consigo una serie de consecuencias y un impacto en el deterioro de nuestro organismo. Por ello, el modelo de pez cebra (*Danio reiro*) como modelo de investigación, no solo nos abre infinitas puertas para mejorar las condiciones de vida agravadas durante nuestra vejez, sino que también nos ayuda a entender de manera más comprensible las causas que lo provoca. Entre estas causas destaca una inactividad de una enzima presente en los extremos de las estructuras cromosómicas (telomerasa). Por ello, mediante la generación de líneas mutantes y transgénicas de Pez Cebra se pretende analizar su repercusión en el proceso de envejecimiento.

Palabras clave: envejecimiento, telomerasa, Pez Cebra, telómeros.

¹ 5708014@alu.murciaeduca.es
<https://iescascales.wordpress.com/>

Este trabajo es resultado del proyecto realizado en el programa del Bachillerato de Investigación de centro y presentado en el XIV Congreso Regional de Investigadores Junior organizado por la Universidad de Murcia.

AGEING, A LOOK BELOW THE SURFACE

Abstract

Advances in biomedical techniques have led to an increase in life expectancy. However, this brings with it a series of consequences and an impact on the deterioration of our organism. Therefore, the zebrafish (*Danio reiro*) as a research model not only opens endless doors to improve the aggravated living conditions in our old age, but also helps us to understand more comprehensibly the causes of this. One of these causes is the inactivity of an enzyme present at the ends of chromosomal structures (telomerase). Therefore, by generating mutant and transgenic lines of zebrafish, the aim is to analyse their repercussions on the ageing process.

Keywords: aging, telomerase, Zebra Fish, telomeres.

Introducción

El envejecimiento ha sido un gran interrogante desde que el ser humano ha sido consciente de su muerte. Por ello, se ha buscado sin cesar lo que se conoce como el elixir de la inmortalidad o de la eterna juventud con el fin de evitar las consecuencias que acarrea el envejecimiento. Entendemos por envejecimiento al deterioro neurológico, fisiológico e inmunológico que hacen que el Alzheimer o la osteoporosis sean enfermedades frecuentes de la vejez. No obstante, todas las causas del envejecimiento siguen siendo el punto de mira de los investigadores puesto que son indeterminables las causas que definen este complejo proceso.

Se ha observado en las últimas décadas como un pequeño vertebrado acuático consigue presentar ventajas que estos roedores no tienen. Se trata del pez cebra (*Danio reiro*) cuyas características destacables son: un menor tamaño, una rápida organogénesis, su dimorfismo sexual y un menor esfuerzo de mantenimiento. Además, gracias a la versatilidad con la que se ve dotada el pez cebra en relación a su utilización en el desarrollo de herramientas biotecnológicas, se ha permitido observar su alto grado de semejanza genética, además de fisiológica, respecto al genoma humano ya sea a nivel molecular y fisiopatológico (Cayuela et al., 2012). Consecuentemente, la facilidad con la que supone su manipulación génica nos permite manipular genes implicados en determinadas enfermedades para su estudio.

Marco teórico

El estudio del envejecimiento ha sido un tema de interés desde la antigüedad, donde figuras como Hipócrates y Galeno en la Antigua Grecia sentaron las bases para comprenderlo. Hipócrates lo asoció con desequilibrios humores, mientras que Galeno refutó esta idea, vinculando el envejecimiento con un proceso fisiológico natural. A lo largo de la historia, se han propuesto tratamientos y teorías sobre el envejecimiento, desde la idea de prolongar la vida en la Edad Moderna hasta la introducción de conceptos como la gerontología y la geriatría en el siglo XX.

El descubrimiento de los telómeros, estructuras protectoras en los extremos de los cromosomas, por parte de científicos como Müller y McClintock, marcó un hito en la comprensión del envejecimiento celular.

Posteriormente, se identificó el problema de la replicación terminal y se comprendió que el acortamiento de los telómeros era un factor determinante en el envejecimiento celular.

El descubrimiento de la telomerasa, una enzima capaz de mantener la longitud de los telómeros, revolucionó la investigación del envejecimiento y del cáncer. Investigadores como Blackburn y Greider fueron clave en este avance. Además, la relación entre envejecimiento y cáncer ha llevado a la realización de experimentos con modelos animales, como el pez cebra.

El pez cebra ha demostrado ser un modelo útil para comprender una variedad de enfermedades humanas, desde trastornos neurológicos hasta enfermedades cardiovasculares e infecciosas. La investigación con pez cebra ha proporcionado información crucial sobre el papel de la telomerasa en la formación celular, el desarrollo del cáncer y la regeneración de tejidos, contribuyendo significativamente al avance científico en el campo del envejecimiento y la salud humana.

Objetivos

Los objetivos del presente proyecto se diferencian en:

Generales:

1. Entender la relación entre el acortamiento telomérico y el envejecimiento.
2. Demostrar la importancia y el papel que juega la enzima telomerasa.
3. Concienciar de las cualidades y ventajas del pez cebra como modelo experimental.

Específicos:

1. Estudiar el efecto de la deficiencia de telomerasa en un modelo de pez cebra con un sistema inmune deficiente (rag1 -/-).
2. Estudiar la supervivencia de peces que carecen de linfocitos T a

la misma vez que sobreexpresan telomerasa en las células sanguíneas (drl: tert).

Metodología

En la primera parte del trabajo se empleó una metodología cualitativa no interactiva, basado en una revisión bibliográfica a partir de los documentos aportados por Google Académico. Se buscaron palabras clave como: “pez cebra”, “envejecimiento” o “factores del envejecimiento”; con el objetivo de encontrar las consecuencias de las alteraciones teloméricas y describir experimentos previos a este como punto de partida.

La segunda fase del trabajo se realizó mediante una metodología cuantitativa experimental, en la que se manipulo el pez cebr a través de la generación de líneas mutantes y transgénicas con el fin de analizar su repercusión en el proceso de envejecimiento.

Desarrollo teórico

Entender la relación entre el acortamiento telomérico y el envejecimiento:

El envejecimiento se caracteriza por una degeneración progresiva que conduce a una función deteriorada y mayor vulnerabilidad a la muerte, siendo un factor principal de riesgo para diversas patologías como la diabetes, el cáncer, enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares (Landinez, 2012)

Se desarrollaron nueve factores que representan denominadores comunes del envejecimiento y su comprensión es crucial para abordar las causas subyacentes y desarrollar estrategias para promover la salud en la vejez (Otín et al., 2013): inestabilidad genómica, factores epigenéticos, pérdida de proteostasis, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de las células madre, desgaste de los telómeros, comunicación intercelular alterada y detención de nutrientes desregulada.

Demostrar la importancia y el papel que juega la enzima telomerasa:

Los telómeros constituyen los extremos de los cromosomas y sirven de caperuzas protectoras ante el daño del ADN durante la división celular. Con el transcurso de la edad, se produce un acortamiento telomérico hasta llegar a una longitud crítica en la que la célula entra en senescencia celular (Blasco, 2005).

Para contrarrestar la degradación progresiva de los telómeros existe un gen (*tert*) que codifica una enzima llamada telomerasa que tiene la capacidad de mantener la longitud de los telómeros de forma estable, prologando así el tiempo de vida de las células. No obstante, en humanos, la telomerasa se encuentra parcialmente inactiva (Blasco, 2010).

Concienciar de las cualidades y ventajas del pez cebra como modelo experimental:

Se ha observado que los peces cebra deficientes en telomerasa (*tert* $-/-$) muestran un envejecimiento prematuro y una reducción en su esperanza de vida, similar a lo que se observa en los humanos, pero no en los ratones, lo que sugiere una similitud en la longitud de los telómeros entre estos vertebrados (Novoa et al., 2019).

Además, se ha encontrado que la deficiencia en la inmunidad adaptativa, como se observa en peces cebra deficiente en el gen *rag1* (gen *Rag1* $-/-$ o $+/-$), está asociada con un envejecimiento prematuro y una menor esperanza de vida (Anchelin et al., 2013).

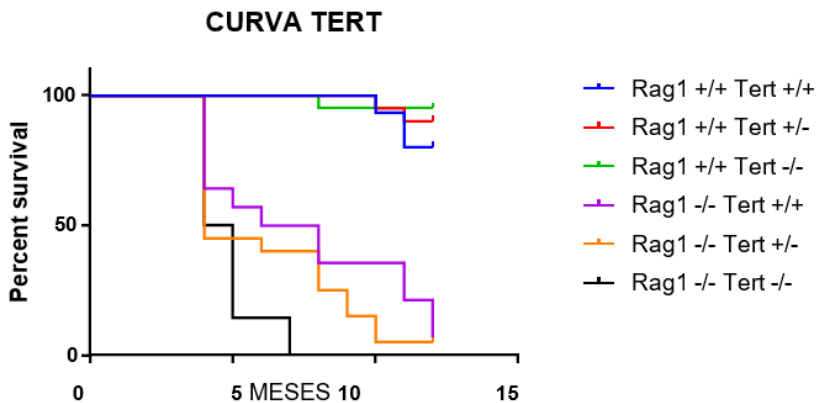
*Estudiar el efecto de la deficiencia de telomerasa en un modelo de pez cebra con un sistema inmune deficiente (*rag1* $-/-$):*

Se llevó a cabo el registro de la mortandad de los peces a través de la siguiente tabla.

Tabla 1. Criterios de evaluación del estado del pez cebra.

INDICADORES DE EVALUACIÓN	PARÁMETROS
Natación	0-3
Evaluación corporal	0-3
Tono muscular	0-3
Distensión abdominal	0-3
Lordosis	0-3

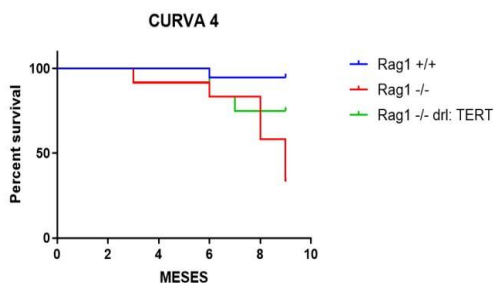
Fuente: elaboración propia.



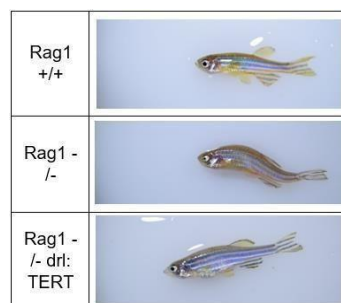
Fuente: elaboración propia.

Se observa como los peces de genotipo Rag 1 $-/-$ y Tert $-/-$ presentan menor esperanza de vida, llegando al 0% alrededor de los seis meses y medio provocada por un envejecimiento prematuro. No obstante, manteniendo el gen Rag1 homocigoto recesivo y habiendo mutando un solo alelo del gen Tert (línea naranja) presentan una mayor supervivencia que la línea de pez doble mutante homocigota. Del mismo modo, esta esperanza de vida se prolonga aún más cuando el gen tert no se ha visto mutado (línea morada).

Estudiar la supervivencia de peces que carecen de linfocitos T a la misma vez que sobreexpresan telomerasa en las células sanguíneas (drl: tert):



Fuente: elaboración propia.



Fuente: elaboración propia.

La línea que representa los peces mutantes en rag1 (línea roja) empieza a decrecer al cabo de los tres meses aproximadamente mientras que, los peces en los que ha sido sobreexpresada la telomerasa, consiguen mantener una supervivencia mayor.

Asimismo, partiendo del fenotipo inicial que presenta la línea control (peces silvestres, rag1 +/+), observamos como los peces homocigotos recesivos en rag1 que sobreexpresaron la telomerasa presentan un mejor aspecto que los peces deficientes en rag1 (rag1 -/-).

Discusión y conclusiones

En definitiva, observamos como los peces deficientes en rag1 pero que sobreexpresan la telomerasa en las células sanguíneas, presentan una mayor supervivencia que los peces que no tienen estas características. Asimismo, estos presentan un mejor aspecto que los peces que no presentan sistema inmune adaptativo.

La explicación radica en que, en ausencia de inmunidad adaptativa, los peces cebra potencian su respuesta inmune innata, que es la primera línea de defensa contra enfermedades y no implica la producción de anticuerpos. La respuesta inmune innata supone un aumento de la reacción inflamatoria que provoca daños en el tejido y contribuye a un envejecimiento prematuro. Asimismo, la diferencia en la respuesta inmune entre mamíferos y peces sugiere que, a pesar de las similitudes en sus sistemas inmunes, estos últimos pueden tener un sistema inmune innato posiblemente más eficiente que el de los mamíferos.

Finalmente, se llegaron a las siguientes conclusiones:

Generales:

1. Con cada división celular, los télómeros se van degradando progresivamente hasta alcanzar un estado crítico en la que la célula entra en apoptosis. Con el transcurso del tiempo, las células con un acortamiento telomérico aumentan, por lo que supone el deterioro general del organismo y, por lo tanto, el envejecimiento.
2. La enzima telomerasa resuelve el problema de la replicación terminal de nuestras células consiguiendo mantener dentro de unos límites la longitud

de los telómeros. La importancia de la telomerasa radica en su intervención en procesos fundamentales como el desarrollo embrionario (células madre).

3. El pez cebra presenta numerosas ventajas que lo hacen un modelo óptimo para el laboratorio. Entre ellas destacamos su pequeño tamaño, su rápida organogénesis, larvas transparentes, una alta semejanza genética respecto al genoma humano y una fácil manipulación génica.

Específicas:

1. Los peces homocigotos recesivos tanto en *tert* como en *rag1* terminan muriendo (0% supervivencia) alrededor de los seis meses. No obstante, observamos un aumento de su supervivencia al mutar únicamente uno de los alelos del gen *tert* (*tert +/-*). Asimismo, esta supervivencia en los peces *tert +/+* es aún mayor.
2. Tras 8 meses observamos como los peces *rag1 -/-* mostraron una menor supervivencia. No obstante, la sobreexpresión del gen telomerasa en las células sanguíneas incrementó su longevidad. Asimismo, al sobreexpresar el gen telomerasa se pudo apreciar a nivel visual en las fotografías cómo estos peces presentaban un aspecto más saludable en comparación a los mutantes.

Referencias

- Con López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Blasco M. A. (2005). Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nature reviews. Genetics*, 6(8), 611–622. <https://doi.org/10.1038/nrg1656>
- Novoa, B., Pereiro, P., López-Muñoz, A., Varela, M., Forn-Cuní, G., Anchelin, M., Dios, S., Romero, A., Martínez-López, A., Medina-Gali, R. M., Collado, M., Coll, J., Estepa, A., Cayuela, M. L., Mulero, V., & Figueras, A. (2019). Rag1 immunodeficiency-induced early aging and senescence in zebrafish are dependent on chronic inflammation and oxidative stress. *Aging Cell*, 18(5). <https://doi.org/10.1111/accel.13020>
- Landinez Parra, N. S., Contreras Valencia, K., & Castro Villamil, Á. (2012). Proceso de envejecimiento, ejercicio y fisioterapia. *Revista cubana de salud pública*, 38, 562-580.
- Blasco M. A. (2005). Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nature reviews. Genetics*, 6(8), 611–622. <https://doi.org/10.1038/nrg1656>
- Blasco, M. (2010, April). El Ying y el Yang de los telómeros: cáncer y envejecimiento. En *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* (Vol. 76, No. 1).