

18 DE NOVIEMBRE DE 2005

Investigadores descubren nuevos genes que controlan la longevidad

El intentar comprender los mecanismos moleculares que controlan el envejecimiento ha llevado a investigadores del Instituto Médico Howard Hughes y a sus colegas a descubrir 10 genes nuevos que regulan la longevidad en levadura. Los estudios también sugieren un nuevo modelo de la forma en la que se retrasa el envejecimiento cuando se restringe la ingesta calórica.

Los biólogos moleculares Matt Kaeberlein, Brian Kennedy, Stanley Fields y sus colegas de la Universidad de Washington publicaron en el número del 18 de noviembre de 2005 de la revista *Science* que al disminuir la función de vías tales como TOR y Sch9, que responden a nutrientes, se extiende el largo de vida de la levadura. Fields es investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Washington.

"Aunque la levadura es un simple organismo unicelular, es capaz de revelar mecanismos del proceso del envejecimiento. Genes similares también podrían controlar el envejecimiento en organismos superiores."

— Stanley Fields

Los resultados de los estudios son importantes porque comienzan a proporcionar una explicación para el efecto de “la extensión de la vida” observado en animales de laboratorio cuando se restringe el alimento. Los estudios podrían ofrecer nuevas pistas sobre los mecanismos moleculares que utilizan los organismos vivos cuando el alimento es escaso, dijo Fields.

Aunque no parece ser intuitivo, experimentos anteriores habían mostrado que la restricción severa de alimentos lleva a un aumento en la longevidad -tanto como un 40 por ciento- en algunos animales. Aunque el fenómeno de longevidad estaba bien documentado en animales de laboratorio, los investigadores seguían sin estar seguros sobre la forma en la que sucedía.

Ahora, los experimentos de Kaeberlein, Kennedy, Fields y sus colegas están descubriendo algunas de las vías moleculares que están involucradas en el

control de la longevidad en levaduras y, por lo tanto, probablemente en organismos más complejos.

“Mediante un proceso de búsqueda genética a gran escala hemos identificado un conjunto de genes que retrasa el envejecimiento en levaduras”, explicó Kaeberlein. Él y sus colegas esperan utilizar ese modelo para ampliar la comprensión de la longevidad de animales superiores en la escala evolutiva, incluso en seres humanos. “Especulamos que es importante en organismos superiores”, agregó Fields, dado que se encuentran genes muy similares en la mayoría de las otras especies, desde gusanos hasta moscas de la fruta, ratones y seres humanos.

Kaeberlein dijo que el siguiente paso es comenzar un trabajo similar en el gusano redondo *Caenorhabditis elegans*. Después de eso, quieren estudiar el proceso en ratones, y eventualmente en seres humanos -con el objetivo de comprender el proceso de envejecimiento-.

Aunque es poco probable que suceda pronto, los descubrimientos podrían eventualmente ayudar a identificar blancos de ataque que puedan ser manipulados -quizás por medio de tratamientos con drogas- para alterar el proceso de envejecimiento, dijo Fields. Ya se sabe que una droga, rapamicina, afecta una de estas vías genéticas, pero tiene el efecto secundario peligroso de inactivar el sistema inmune.

“Nos gustaría comprender la forma en la que ocurre el envejecimiento en levaduras”, agregó Fields, porque “aunque la levadura es un simple organismo unicelular, es capaz de revelar los mecanismos del proceso del envejecimiento. Genes similares también podrían controlar el envejecimiento en organismos superiores”.

Los dos años de trabajo de laboratorio, gran parte del mismo realizado por Kaeberlein y Kennedy, fueron muy arduos, ya que se realizaron complejos estudios genéticos y bioquímicos con una colección especial de 4.800 cepas de células de levadura desarrolladas por otros científicos. Cada cepa de levadura fue diseñada para ser especial y diferente, al carecer de un gen diferente.

Una de las tareas más desafiantes del grupo involucró la separación de 564 cepas de levadura en tres categorías: de breve duración, no duradera y duradera. Tal trabajo involucró el examen cuidadoso de miles de células individuales de levadura con el microscopio, separando las “células hijas” de las “células madres” y separando las cepas de acuerdo a la longevidad.

En levaduras, el envejecimiento se mide al contar el “largo de vida replicativo”, número de células hijas producidas por una célula madre dada antes de la senectud. En los experimentos publicados en *Science*, los investigadores clasificaron a las células como no duraderas si el largo de vida medio era de menos de 26 generaciones. Si el largo de vida medio era de menos de 20 generaciones, esas cepas de levadura eran asignadas a la categoría de breve duración. Finalmente, si la vida media era de más de 36 generaciones, entonces esas cepas se llamaban duraderas.

Con el tiempo, los investigadores clasificaron gradualmente algunas mutaciones génicas que alteraban el largo de vida de las células. Como resultado, “se identificaron diez genes nuevos que están conectados con la longevidad y seis de ellos están involucrados en una sola vía” de respuesta de la célula a la nutrición, explicó Fields.

Por ejemplo, un gen que identificaron, llamado *TOR1*, parece regular la respuesta de la levadura a las condiciones alimenticias. Cuando se muta el gen, y no funciona correctamente, la levadura experimenta una respuesta de hambre similar a la de células con restricción de calorías -aún cuando los nutrientes son abundantes-. Las siglas TOR vienen del inglés “target of rapamycin”, que en español significa “diana de rapamicina”.

Lo que también está claro es que estos genes no funcionan solos. TOR y sus parientes son activos en redes. Fields y sus colegas están intentando identificar y analizar otras partes de tales sistemas.

“Esperamos que esto nos lleve a los mecanismos involucrados en la restricción calórica y la extensión de la vida”, dijo Kaeberlein.