

7.<sup>è</sup> Caracteritza la involució funcional l'harmonia amb què es realitza. Les diferents funcions somàtiques i mentals declinen harmònicament. La falta d'aquesta harmonia ens indica una involució ja patològica o una malaltia concreta amb símptomes involutius.

8.<sup>è</sup> No hem de preguntar per l'última causa de la involució, sinó prestar atenció, com a biòlegs i metges, als seus mecanismes expressius i realitzadors, que són els únics que podem modificar.

9.<sup>è</sup> El moment de la involució ve predeterminat gènicament. Però el fet constitucional no és pas un fatalisme, sinó que té un dinamisme com a resultat del seu contacte inevitable amb la circumstància ambiental. Aquest dinamisme és modificable positivament o negativament.

I 10.<sup>è</sup> No hem de confondre involució amb rendiment sexual. Poden no ésser paral·lels. Tampoc no l'hem de confondre amb el climateri femení, que no és pas una decadència, sinó un pas difícil entre dos equilibris; és a dir: una crisi. La involució no és una crisi; és un declinar progressiu.

Finalment, voldria fer notar que si bé la involució com a fenomen biològic i psíquic és inevitable, no ho és com a fenomen personal. Si defineix la persona el fet de tenir «consciència i responsabilitat», i si considerem l'home com un «ésser històric» condicionat pel passat, però també obert al futur, com a realitzador d'un projecte de vida, hem d'afirmar que la seva vida moral no està lligada a una involució ineludible. L'home pot millorar moralment fins a la mateixa mort; per això LAÍN ENTRALGO ha dit que l'animal espera, mentre que l'home té Esperança.

*Dr. ALSINA i BOFILL*

Seguidament el doctor PUIG I MUSET s'ocuparà dels **aspectes bioquímics de la involució funcional**.

*Dr. PUIG i MUSET*

En plantejar-nos l'aspecte bioquímic de la involució funcional se'ns presenta l'escull amb què un hom sempre topa quan d'un tema no n'hi ha idees massa concretes: de fet en sorgeixen tants d'aspectes com punts de vista diversos han tingut els investigadors que s'han interessat pel problema.

En el cas de l'envelliment, aquest fet es complica quan volen ésser considerats els fenòmens de la senescència no solament en l'home i en els animals superiors, ans en tots els éssers vivents, ja que la primera premissa a establir és la de la universalitat del procés de la involució funcional.

Això ens obliga a considerar mecanismes bioquímics que resultin comuns a tota la matèria vivent, cosa que pressuposa una difícilíssima discriminació, només possible partint de la base d'una «orientació» o, si voleu, d'un «prejudici» determinat.

Centrem, doncs, les nostres consideracions no pas a la totalitat, sinó a una mínima part de l'organisme animal: un fragment de teixit connectiu o cutani, per exemple.

L'observació elemental d'aquest teixit ens demostra que és format per un conjunt de cèl·lules de tipus variats i per unes fibres que constitueixen el col·lagen. Tant les unes com les altres són sotmeses a un procés constant de renovació. Ara: pel que fa referència al col·lagen, la seva involució funcional és ben remarcable. I això ja ens demostra com aquest procés és originat a la més íntima estructura molecular de la matèria vivent. En efecte, el col·lagen experimenta modificacions que són funció de l'edat de l'animal: amb els anys es fa dur, cristallí i menys soluble. De fet la determinació de la pèrdua de l'elasticitat —fenomen que és la conseqüència d'aquests canvis estructurals— és una mesura ben objectiva de l'envelliment del teixit.

Segons COHN, d'Utha, la simple disminució de l'elasticitat del teixit pulmonar —amb la hipòxia que això implica— pot explicar totes les modificacions bioquímiques i estructurals del col·lagen i, en altres publicacions, hom ha insistit sobre la influència exercida per les radiacions ionitzants sobre aquests fenòmens. Recordem ara només que els radicals OH tenen una importància primordial en tots aquests processos en determinar el pas de la prolina a la hidroxiprolina. Aquesta transformació estructural del col·lagen permet el *cross linking* entre diferents cadenes d'aquest constituent essencial del teixit connectiu i, segons J. A. BJORKSTES, també moltes d'altres proteïnes experimenten alteracions estructurals del mateix tipus. Aquesta hipòtesi de les *cross linking proteins* és, de fet, la base de tota la teoria de l'esmentat autor sobre l'envelliment orgànic. Segons ell, els «agents lligants» responsables del fenomen serien els àcids dibàsics formats en el cicle de Krebs (incloent-hi el màlic, el fumàric i el succínic), les quinones i els aldehids formats per l'oxidació dels greixos i, en general, els radicals lliures.

Els processos d'envelliment van també lligats a modificacions d'altres components no proteics de l'organisme. Són ben coneguts els augments del contingut en greixos i colesterol, i en especial en pigments ceroides i lipofuscines que només són trobats en els òrgans d'animals vells. Són pigments fluorescents que semblen formats com a conseqüència de la interacció de lípids autooxidats, lipoperòxids i proteïnes. Basant-se en aquests fets, STRETER ha formulat la *clinker theory*: aquests pigments lipofuscínics de la vellesa són les deixalles o escòries de l'autooxidació.

Ja sabem que un altre aspecte estructural relacionat amb la involució és el de la tendència a la calcificació hística, la base bioquímica de la qual és la formació de la hidroxil-apatita, i sabem també que en aquest procés els radicals hidroxílics hi tenen tanta o més importància que el calci. Però si passem de l'anàlisi dels fets aïllats a les hipòtesis que pretenen d'agrupar totes aquestes dades, ens pertoca d'insistir en la importància de la formació, en gran quantitat, de radicals lliures del tipus OH i O<sub>2</sub>H que, com ja assenyalàvem en la nostra esmentada intervenció en el Col·loqui sobre colesterol, tenen una intervenció decisiva en totes les alteracions estructurals que hem revisat breument. L'americà HARTMAN, que tingué una intervenció tan important al Symposium celebrat a Chicago sobre radiacions i peròxids —al qual tinguérem ocasió d'assistir—, pot ésser considerat el campió d'aquesta hipòtesi per la qual sento una especial predilecció a causa de les recerques efectuades en aquest terreny, en especial en estudiar les relacions existents entre radiacions, formació de radicals lliures i processos d'envelliment. En efecte: aquesta hipòtesi, ultra explicar al mateix temps la patogènia de la «vellesa normal» i la de la «vellesa per radiacions», implica, com diu COHEN, una possibilitat més o menys remota de tractament preventiu dels processos involutius amb drogues antiradiacions, és a dir, és una hipòtesi optimista en tots els seus aspectes.

Recordats aquests aspectes relacionats amb les modificacions de tipus bioquímics, passem ara a considerar el problema de la involució cel·lular, no ja des del punt de vista de la renovació cel·lular, que ens portaria per camins encara més intricats, sinó pel que fa referència a aspectes més planers, com són els relacionats amb el mecanisme de desaparició de les cèl·lules velles per tal de donar pas i cabuda a les noves. Sobre aquest punt s'estan afiançant actualment nous conceptes que parteixen del coneixement del lisosoma, aquest component citoplasmàtic la primordial importància bioquímica del qual fou descoberta per l'americà DE DUVE fa poc més de deu anys.

En efecte: les recerques de l'esmentat autor i de molts d'altres han demostrat que dins el citoplasma cel·lular hi ha uns òrgans subcel·lulars, heterogenis en forma i en volum, que són com una mena de sacs plens d'enzims i que aquests enzims poden ésser alliberats en circumstàncies ben precises.

El coneixement d'aquestes formacions només ha estat possible gràcies a l'ús de les tècniques d'ultracentrifugació. Emprant aquesta tècnica, DE DUVE comprovà que una sèrie d'enzims hidrolítics —tals com la RNasa, la DNasa, la catepsina, la beta-glucuronidasa i la fosfatasa àcida— només eren trobats en una determinada fracció de l'ultracentrifugat que no correspon ni a les mitocondries ni als microsomes. Però gairebé tan

important com el contingut d'aquests microsaquets és el fet que llur membrana sigui de tipus lípido-protídic amb un especial predomini dels lípids insaturats, almenys en unes determinades zones. I diem això perquè l'alliberament dels enzims continguts a l'interior és degut exclusivament a la destrucció d'una part de la membrana. No és d'estranyar que els lisosomes hagin estat considerats com els «òrgans de suïcidi» de la cèl·lula, ja que l'alliberament de tot llur contingut enzimàtic condueix indefectiblement a la lisi total de la cèl·lula. Hom admet actualment que aquest és el mecanisme gràcies al qual la cèl·lula vella desapareix per tal de cedir el seu lloc a una altra de nova.

És molt important, doncs, l'estudi dels factors que poden influir de manera positiva o negativa sobre l'estabilitat de la membrana dels lisosomes. Els factors estabilitzadors són molt heterogenis. Per altra banda, TAPPEL ha demostrat que la formació de peròxids lipídics i de radicals peroxidics altera la membrana lisosòmica, fets que han estat comprovats per altres autors.

D'altra banda, HOCHESTEIN i COHEN, entre altres, han estudiat el fenomen complementari o invers: les substàncies antioxigen com la vitamina E, algunes quinines i en general totes les que eviten la formació de peròxids i lipoperòxids eviten també la destrucció de la membrana dels lisosomes. I les substàncies que, com el carotè i la vitamina A, faciliten la formació de peròxids, faciliten també aquella destrucció tant *in vitro* com *in vivo*.

Pel que fa referència al pas dels ions a través de les membranes hom admet que han d'existir uns microporus a les capes lipòidals que les constitueixen. Partint del fet que en aquestes capes lipídiques, a l'igual que succeeix en tots els fosfàtids, hi ha una barreja o alternança d'àcids grassos saturats i no saturats, hem ideat una interpretació geomètrica i dinàmica de la formació d'aquests porus, basada en l'estructura relativa *cis* o *trans* dels dobles enllaços. L'adopció de l'una o de l'altra posició faria que la molècula de l'àcid no saturat quedés més o menys doblegada i, com a conseqüència, que es formi un buit més o menys gran a nivell de la unió amb l'àcid saturat. Totes aquestes consideracions estructurals, de base bioquímica, poden també ésser aplicades a la membrana del lisosoma. Veiem, doncs, com ben variades influències poden modificar notablement la seva integritat o permeabilitat i, en definitiva, frenar o bé facilitar l'expansió dels enzims emmagatzemats per tota la cèl·lula i determinar la seva destrucció.

Cal reconèixer, amb tot, que un obstacle insuperable per a prendre en consideració com a fet general l'alteració del col·lagen com a causa de l'envelliment és el fet que no tots els éssers vivents en tinguin. La mateixa observació podria ésser feta pel que respecta als lisosomes, bé

que no en forma tan rotunda, atès que és molt possible que en totes les cèl·lules hi hagi estructures més o menys equivalents.

Però, en canvi, no hi ha cap dubte sobre la ubiqüitat dels radicals peroxidatius que no solament són formats —i, per tant, trobats— a la matèria vivent, sinó en reaccions orgàniques i inorgàniques deslligades de la funció vital. Així determinen processos tals com l'enrancament de l'oli, dels greixos i del vi, o l'oxidació d'alguns metalls. Fins i tot en les últimes recerques d'exploració de l'espai ha estat posada en relleu llur presència a les últimes capes de l'atmosfera.

Tenim, doncs, uns components simples de tipus realment universal que resulten relacionables amb molts aspectes bioquímics de la involució funcional. Ara només falta que les teories que actualment podem formular sobre la seva intervenció en aquest procés siguin confirmades per ulteriors estudis ja encarrilats amb aquesta finalitat.

*Dr. ALSINA i BOFILL*

El doctor MASSONS ens parlarà ara dels **possibles punts d'actuació terapèutica** sobre la involució funcional.

*Dr. MASSONS*

En sentit estricte no disposem de cap remei per a guarir la involució. Cap dels intents no és avui realitat, i tots són, uns història, i d'altres, pura anècdota.

Potser el més fonamentat de tots és el sèrum de BOGOMOLETZ, obtingut de conills injectats amb cèl·lules conjuntives de melsa humana i destinat a excitar —a petites dosis— el mesènquima de l'home.

Els altres, com el més recent de les administracions de procaïna de la doctora ANNA ASLAN, o les experiències de VORONOFF d'empelts de testicle de simis o la lligadura del deferent de STEINACH són poc menys que oblidats.

Bé que existeixi la frase «Senecta autem morbus», no podem considerar la vellesa com una malaltia. D'aquí ve que l'aspiració del metge hagi d'ésser modesta. Per una banda, ha de limitar-se a frenar les involucions parcials quan compareixen abans de temps o són molt més intenses que les de la resta d'òrgans, tot donant lloc a la instauració de quadres morbosos. I per una altra, ha de tenir en compte que les malalties —unes més que altres—, l'alimentació, la forma de vida i les irradiacions a què estem sotmesos influeixen poderosament sobre l'evolució de la senilitat.