



JOSH MITTELDORF

DORION SAGAN

# EL CÓDIGO DEL ENVEJECIMIENTO

LA NUEVA CIENCIA  
DE ENVEJECER  
Y LO QUE SIGNIFICA  
PARA MANTENERSE JOVEN

 PAIDÓS





JOSH MITTELDORF

DORION SAGAN

# EL CÓDIGO DEL ENVEJECIMIENTO

LA NUEVA CIENCIA  
DE ENVEJECER  
Y LO QUE SIGNIFICA  
PARA MANTENERSE JOVEN

 PAIDÓS



JOSH MITTELDORF  
DORION SAGAN

# EL CÓDIGO DEL ENVEJECIMIENTO

LA NUEVA CIENCIA  
DE ENVEJECER  
Y LO QUE SIGNIFICA  
PARA MANTENERSE JOVEN

 PAIDÓS

# Índice

## PREFACIO

*De qué trata este libro*

## PRÓLOGO

*Tu acosador interno*

## INTRODUCCIÓN

*Cómo una obsesión de toda la vida con el envejecimiento  
y la salud se convirtió en mi profesión*

1. *No eres un automóvil: tu cuerpo no se «desgasta»*
2. *El destino de cierta carne: las variedades de la experiencia del envejecimiento*
3. *Darwin en camisa de fuerza: rastreando la teoría evolutiva moderna*
4. *Las teorías del envejecimiento y el envejecimiento de las teorías*
5. *Cuando el envejecimiento era joven: la senescencia replicativa*
6. *Cuando el envejecimiento era todavía más joven: la apoptosis*
7. *El equilibrio de la naturaleza: homeostasis demográfica*
8. *Así que no morimos todos al mismo tiempo: las artimañas de la Reina Negra*
9. *Vive más tiempo ¡ahora!*
10. *El futuro cercano del envejecimiento*
11. *Todas las fiestas del futuro*

## EPÍLOGO

*Agradecimientos*

*Glosario*

*Notas*

*Acerca del autor*

*Créditos*

«Sáltate a los expertos —dijo—.  
Lleva tu caso directamente ante la gente.  
¡Eso fue lo que Darwin hizo!»

Dedicado a mi madre,  
Harriet Mitteldorf (1922- )  
JJM

## PREFACIO

### *De qué trata este libro*

**¿Qué es el envejecimiento?** *Los científicos algunas veces utilizan la palabra **senescencia**. El significado común es un deterioro de muchas de las funciones corporales que viene con la edad. Algunas veces utilizamos la definición del demógrafo: un mayor riesgo de muerte con el paso del tiempo.*

*Se cree comúnmente que el envejecimiento es inevitable y universal. ¡No en tu vida!*

Durante el siglo XX, la tecnología médica dio pasos enormes hacia la conquista de las enfermedades infecciosas y la recuperación de los traumatismos. Con la higiene y las instalaciones sanitarias, los antibióticos en los años treinta y un arsenal siempre creciente de vacunas, muchas plagas del pasado se han erradicado: la polio, la sífilis, la tosferina, la difteria y el cólera alguna vez fueron temidas como sentencias de muerte, pero ahora son notas a pie de página en las estadísticas de mortalidad. Las enfermedades que permanecen están, todas, asociadas con el envejecimiento: la diabetes, la artritis y la osteoporosis están en aumento, y los Tres Grandes Asesinos son la enfermedad cardiovascular, el cáncer y el Alzheimer. Decenas de miles de millones de dólares se han gastado en investigación médica a lo largo de varias décadas en un intento por vencer estas enfermedades con el mismo enfoque que tuvo tanto éxito en el caso de las enfermedades infecciosas.

Este enfoque ha sido trabajar con el cuerpo, estimular su crecimiento y fortaleza innata, a fin de reforzar sus defensas naturales. Incluso la tradición reduccionista de Occidente, la medicina alópata, ha sido influida por la filosofía de la medicina natural, trabajando con el cuerpo en lugar de intentar subyugarlo con tecnología o medicamentos. Sin embargo, lo que los doctores todavía no entienden es que están trabajando con un paciente suicida.

### Genes del suicidio

«¡Hombre al agua!»

Corres a la barandilla y le lanzas una cuerda salvavidas. Si tan solo pudieras lograr que el salvavidas estuviera a su alcance, podrías jalarlo y regresarlo a un lugar seguro...

¡Buen tiro! El salvavidas está justo delante de él, pero no lo toma. ¿Está demasiado débil? ¿Ha perdido la voluntad de vivir? Le hablas. «Vete —responde—. ¡Déjame en paz!». Y ahora cambia tu entendimiento de su situación.

No cayó por la borda: él se lanzó al mar. Salvar a un hombre de ahogarse es una cosa; disuadirlo para que no se suicide requerirá un enfoque distinto. En la inmediatez de la crisis, podrías aprovecharte de su agotamiento, saltar al agua, dominarlo y llevarlo por la fuerza a un lugar seguro. Sin embargo, a la semana siguiente, podría intentarlo nuevamente. Así que para ayudar a este hombre tendrás que conocerlo, saber qué es importante para él, comprender por qué quiere suicidarse y convencerlo de que elija la vida.

En la actualidad, los doctores tratan de ayudar a un cuerpo que no quiere ser ayudado. Los esfuerzos por restablecer el equilibrio natural del cuerpo no funcionarán porque, a medida que envejecemos, el metabolismo natural del cuerpo se empeña en la autodestrucción. Los intentos por reforzar las defensas naturales del cuerpo están condenados al fracaso porque las defensas naturales están lentamente siendo apagadas con la edad.

Pueden producirse avances contra las Tres Grandes Enfermedades, y el envejecimiento mismo puede ser abatido, pero se requiere un enfoque distinto. Debemos estar dispuestos no solo a ayudar al cuerpo sino, también, a persuadir, convencer e, incluso, luchar con él cuando sea apropiado. Debemos aprender acerca de las hormonas y del lenguaje de señalización que regula el metabolismo. Debemos susurrar la palabra «juventud» en el propio lenguaje nativo de la bioquímica del cuerpo, un lenguaje que todavía sigue siendo un tanto extraño para nosotros. Sin embargo, este es el idioma en el que se pronuncia la totalidad del plan de vida, desde el desarrollo en el vientre hasta el envejecimiento y la muerte.

## Genes egoístas

La idea central de este libro es que el envejecimiento está integrado en nuestro cuerpo. No simplemente sucede sino que es regulado y controlado por nuestros genes. Nuestra autodestrucción está programada tanto como nuestro desarrollo en la infancia o nuestro desarrollo sexual en la pubertad. El crecimiento, la pubertad y el envejecimiento, todos ellos se despliegan sobre la base de un horario programado en los segmentos regulatorios de nuestro ADN.

Sin embargo, para un evolucionista, estas cosas no son lo mismo en lo absoluto. Un cuerpo fuerte nos ayuda a sobrevivir y a preservarnos. El desarrollo sexual es necesario para la reproducción. Estas cosas son buenas para nosotros, buenas para las posibilidades futuras de nuestros genes. Ayudan a nuestros genes a transmitirse, a prevalecer, a extenderse en generaciones subsecuentes. Esto encaja bien con la idea de la selección natural, la premisa fundamental de la evolución darwiniana. Es fácil entender cómo

evolucionaron los genes del crecimiento y el desarrollo sexual. Son «genes egoístas» porque ayudan al cuerpo, su vehículo, y, así, se ayudan a sí mismos.

No obstante, el envejecimiento tiene que ver con debilitamiento y muerte. No puede ser bueno para el cuerpo. Los genes pueden provocar el envejecimiento, pero el envejecimiento no puede promover las posibilidades futuras de esos genes; todo lo contrario, el envejecimiento termina la carrera de los genes mismos que lo provocaron. Esto no tiene sentido desde la perspectiva evolutiva prevaleciente. ¿Por qué habrían de matar a su cuerpo los genes egoístas? Sin embargo, múltiples líneas de evidencias sugieren que eso es exactamente lo que están haciendo. A medida que envejecemos, nuestros genes se vuelven contra nosotros, matando a células nerviosas y musculares sanas, permitiendo que la glándula timo se marchite, lo cual socava nuestro sistema inmunológico. Consideramos normal esta autodestrucción, pero, de hecho, no se aplica a todas las especies. Existen algunos animales y muchas plantas que no envejecen. Y aunque la teoría del gen egoísta no puede explicar por qué nuestro cuerpo hace esto, otra teoría —la teoría demográfica, que se describe en el capítulo 8— sí lo hace. La autodestrucción que damos por sentada está, de hecho, bajo el control evolutivo. Estas «tendencias suicidas» evolutivas, aunque como individuos no nos hacen «vivir un tiempo largo y próspero», resultan tener una función evolutiva vital.

Estos genes del suicidio son lo opuesto a los genes egoístas. En el curso de la evolución, los genes del envejecimiento deben haber luchado cuesta arriba contra la selección natural. Entonces, ¿cómo pudo haber evolucionado el envejecimiento?

Esta es una pregunta que se ha hecho una y otra vez desde que Darwin eludió el tema hace 150 años. De hecho, no mencionaba en absoluto la expectativa de vida o el envejecimiento en la primera edición de *El origen de las especies* (1859). Los escépticos lo confrontaron con el amplio rango de expectativas de vida que hay en la naturaleza. ¿Por qué las expectativas de vida no evolucionaron todavía más? ¿No es eso lo que deberíamos esperar de su teoría? La respuesta de Darwin en ediciones posteriores fue inusualmente vaga y poco convincente. Aunque desde entonces se han escrito muchos volúmenes y miles de artículos sobre el tema, en realidad solo hay tres tipos de respuesta.

### Tres historias evolutivas sobre el envejecimiento

La respuesta número uno es que, en realidad, en la naturaleza no existe el envejecimiento. Los animales en estado silvestre no viven el tiempo suficiente para morir de edad avanzada, porque mueren primero de otras cosas. Allá afuera hay un mundo altamente competitivo, «teñido de rojo en dientes y garras».\* Los organismos siempre están en riesgo debido a los depredadores, los accidentes y la hambruna. Nos

percatamos del envejecimiento cuando observamos que los animales domesticados están protegidos de sus enemigos naturales, y, por supuesto, la civilización ha ofrecido a los humanos una seguridad que no es para nada característica de nuestra historia evolutiva. El envejecimiento es un artefacto de los ambientes protegidos, y en el mundo natural donde la evolución sigue su curso, el envejecimiento no existe, así que no hay nada que explicar.

La respuesta número dos es que la selección natural se encuentra con compensaciones y hace concesiones. El cuerpo está haciendo su mejor esfuerzo por repararse a sí mismo y prevenir el daño, pero existen otras prioridades que le impiden llevar a cabo un trabajo perfecto. En la juventud, el cuerpo se permite a sí mismo acumular gradualmente el daño, aunque esto, al final, resultará ser fatal, porque descuidar la infraestructura libera recursos para la supervivencia y la reproducción.

La respuesta número tres es que aunque el envejecimiento es malo para el individuo, es importante para la comunidad. El envejecimiento crea oportunidades para los jóvenes y, así, promueve el reemplazo poblacional a favor del cambio adaptativo. Otro beneficio comunitario del envejecimiento es que estabiliza las poblaciones. El envejecimiento nivela la tasa de mortalidad de modo que no todos los individuos mueran al mismo tiempo, como ocurre en las hambrunas y las epidemias.

La respuesta número uno (el envejecimiento es un mecanismo de los ambientes protegidos) ha sido desacreditada por estudios poblacionales de animales en estado silvestre. Se ha establecido que, ciertamente, en la naturaleza los animales viven el tiempo suficiente para que el envejecimiento importe. La respuesta número dos (compensaciones y concesiones) depende de manera crucial del supuesto de que el cuerpo solo puede trabajar bien en una sola cosa a la vez. Aunque esto parece ser cierto en casos particulares, no hay razón para pensar que el fortalecimiento en un área siempre deba venir a expensas del debilitamiento de otra, y, ciertamente, existen abundantes contraejemplos. Hay muchas evidencias genéticas y experimentales a favor de la respuesta número tres (el beneficio comunitario), pero la teoría evolutiva profundamente enraizada ha creado un fuerte prejuicio contra ella.

Este prejuicio está muy arraigado en nuestra cultura de la competencia individual. En economía, es el mito de los mercados libres. Socialmente hablando, es la idea de que el status es una recompensa para el talento y el trabajo duro. En la salud, es la creencia de que «la naturaleza sabe más». Y en el estudio académico de la evolución, el prejuicio encuentra eco como una suposición de que la selección natural ocurre solo entre los individuos, nunca entre equipos o grupos o comunidades. A medida que avances por estas páginas, espero mostrarte que estos son prejuicios, no ciencia, y que el prejuicio evolutivo se relaciona históricamente con ideas económicas y sociales desacreditadas.

## Genes del envejecimiento

La cría de animales es un arte ancestral. Los perros fueron domesticados mucho antes de que la historia quedara registrada. Sin embargo, en la década de 1980, el arte de los criadores dio un gran paso para acercarse a ser una ciencia cuantitativa a medida que se desarrollaron técnicas para analizar pequeñas diferencias en el ADN, para ver exactamente qué genes estaban siendo reproducidos. Tom Johnson, quien trabajaba en la UC-Irvine, estaba tras la pista de las ventajas de estudiar el envejecimiento en el gusano de laboratorio *Caenorhabditis elegans*. Estos gusanos están creciendo felizmente en una placa de Petri, viven solo un par de semanas y su envejecimiento es notablemente flexible en respuesta a la alimentación, la temperatura y los genes.

Johnson estudió gusanos que tenían una mutación en un gen que lo dejaba inoperante, como si no estuviera ahí. Después de que descubrió que los gusanos con el gen defectuoso vivían la mitad de tiempo que los normales, apodó al gen *AGE-1*. Nadie había imaginado jamás que un solo gen pudiera tener semejante efecto en la expectativa de vida. De hecho, los máximos expertos en evolución habían teorizado que «todo debería desgastarse al mismo tiempo», de modo que ningún gen pudiera tener un efecto perceptible. El descubrimiento de Johnson fue el más notable, porque una vida más larga no requería nada nuevo sino, más bien, la supresión de un gen existente. Esto implicaba que el efecto del gen *AGE-1* consistía en reducir la vida del gusano. ¿Qué estaba haciendo en el genoma? ¿Cómo llegó ahí? ¿Y por qué la selección natural lo toleró?

Johnson tenía una explicación preparada. Él creía (y todavía cree, me parece) en la explicación convencional de la evolución del envejecimiento, la respuesta número dos en la sección de arriba (compensaciones y concesiones). Los gusanos que no tenían el *AGE-1* pusieron solo una cuarta parte de los huevos que habían puesto otros. Era fácil ver cómo habían sido perdedores en la lucha darwiniana. De hecho, el descubrimiento de Johnson parecía una confirmación dramática de la teoría de que el envejecimiento era un efecto secundario de los genes para tener una mayor fertilidad, una mayor aptitud individual. El envejecimiento no había evolucionado de forma directa, no había sido elegido por derecho propio, sino como un costo por una mayor fertilidad, y, así, la paradoja se evitaba.

Sin embargo, algunos años después, esta historia se desenmarañó, y lo que había sido la confirmación de la teoría número dos se convirtió en una contradicción directa. Johnson descubrió que sus gusanos mutantes de hecho tenían *dos genes* que eran distintos. Además del *AGE-1*, había otro gen defectuoso no relacionado (*FER-15*) en un cromosoma separado.<sup>1</sup> A través de la cruce pudo separarlos. Los gusanos que tenían la mutación *FER-15* tenían una disminución de la fertilidad sin lapsos de vida extendidos. Los gusanos con la mutación *AGE-1* tenían lapsos de vida extendidos con fertilidad no

debilitada.<sup>2</sup> Era una paradoja darwiniana en todo el sentido de la palabra: el gen *AGE-1* encontrado en la naturaleza era el que daba al gusano un lapso de vida corto. Era el gen «defectuoso» el que provocaba que el gusano viviera más tiempo. El *AGE-1* no parecía un gen egoísta sino un gen del envejecimiento. Era justo el tipo de gen que la selección natural debía eliminar fácilmente. ¿Cómo había sobrevivido este gen, y qué estaba haciendo en el genoma del gusano?

El *AGE-1* era solo el primer caso de un gen del envejecimiento en gusanos. Ahora existen cientos de genes conocidos que amplían el lapso de vida cuando son borrados.<sup>3</sup> Es decir, estos genes, cuando están presentes, tienen el efecto de acortar la expectativa de vida. Algunos de ellos tienden a mejorar la fertilidad; otros, no. Algunos tienen otros efectos secundarios benéficos, pero alrededor de la mitad de los genes conocidos que acortan la vida no ofrecen nada a cambio, o, al menos, nada que se haya identificado todavía. Esta es una evidencia directa a favor de la respuesta número tres, la respuesta que desafía a la teoría evolutiva convencional.

Se han descubierto genes del envejecimiento en otros animales de laboratorio, así como en gusanos. Las otras especies populares para el estudio por parte de los científicos del envejecimiento han sido las células de la levadura, las moscas de la fruta y los ratones. Estas cuatro especies vienen de ramas muy distintas del árbol evolutivo. No obstante, comparten ancestros comunes, que se remontan a cientos de millones de años hasta los primeros eucariotas (células complejas con núcleo y otros organelos). Tú y yo y el ratón y el gusano y la mosca y las células de la levadura somos, todos, eucariotas, y existen algunos genes —incluyendo genes nocivos— que compartimos. ¿Por qué? ¿Por qué la naturaleza ha conservado a los genes «asesinos» que acortan la vida?<sup>4</sup>

La respuesta debe reflejar la unidad de la vida. Existen ciertas funciones fundamentales de la célula que surgieron en el pasado distante y se han conservado a lo largo de eones de evolución. Todos transcribimos nuestros genes en proteínas utilizando el mismo código genético, todos quemamos azúcar para obtener energía utilizando el ciclo de Krebs, y todos nos reproducimos de forma sexual a partir de un estilo de combinación y división celular conocido como meiosis. Todos envejecemos y morimos.

Resulta notable que el envejecimiento sea una de esas funciones vitales fundamentales que casi todos los eucariotas comparten. Se trata de genes que modulan el envejecimiento en las células de la levadura que son primos cercanos de los genes del envejecimiento que están en los gusanos, en las moscas y en los mamíferos, incluyéndote a ti y a mí. A pesar del hecho de que el envejecimiento es un desastre para el individuo, la evolución parece haber protegido y preservado los genes del envejecimiento como si fueran joyas de la corona. Es un claro indicativo de que el

envejecimiento debe tener una función biológica esencial.

## Genes aristócratas

Existe una analogía natural entre los ciclos poblacionales en la ecología y los ciclos económicos de auge y caída que aparecen en la marca del capitalismo adoptado por Estados Unidos y Occidente.

A principios del colapso económico de 1929, la administración del presidente Roosevelt pudo aprobar un amplio programa de supervisión gubernamental y regulación de prácticas empresariales. Siguió 40 años de crecimiento sin precedentes y el surgimiento de una clase media estadounidense, la primera vez en la historia que cualquier sistema económico hubiera apoyado a la mayoría de sus ciudadanos con comodidad y seguridad. Sin embargo, en 1980 comenzó el contragolpe de Reagan, la desregulación y el regreso a una competencia económica desenfrenada. El capitalismo se volvió rapaz, la clase media comenzó a reducirse, los ciclos económicos se acentuaron y una grieta cada vez mayor separa ahora a una élite adinerada de la mayoría que está en aprietos. Ha habido tres caídas bursátiles importantes en los 30 años posteriores a la desregulación, cada una seguida por un doloroso desempleo y estancamiento económico.

Sin la regulación, la competencia se vuelve destructiva. La idea de que la estabilidad y una amplia prosperidad pueden surgir de la competencia pura está totalmente desacreditada en la práctica, pero es un mito útil para el 1% que se beneficia enormemente cuando no existen reglas ni reguladores. Si dijeran la verdad sobre sus motivos, los gigantes corporativos rapaces jamás podrían vender la desregulación a una democracia informada. Así pues, promueven el dogma de un «libre mercado», no porque crean en esta o en aquella ideología, sino porque apoya la libertad de los más grandes y los más fuertes para saquear a todos los demás.

Históricamente, una parte importante del argumento de la benignidad de los mercados libres viene de la analogía con la evolución. (¡Simplemente, observa las maravillas que la naturaleza ha producido utilizando únicamente el cincel de nudillos desnudos de la competencia!). Esto es darwinismo social, la doctrina de que los ricos y exitosos no solo contribuyen más a la sociedad que tú y que yo, sino que tienen mejores genes para dar un puntapié. Es una perversión de las ideas de Darwin, pero desde el principio mismo, su sólida teoría biológica ha sido ligada a una ideología social elitista. Durante los primeros años del siglo XX, el darwinismo social tuvo un papel crucial a la hora de moldear la versión de la teoría evolutiva que surgió y que predomina hasta nuestros días.

Las personas son ricas y poderosas porque sus padres eran ricos y poderosos: no hay nada ni remotamente justo en ello. Sin embargo, el darwinismo social promueve la ficción de que existe un orden natural en la predominancia de una clase de élite

hereditaria. Como la «mano invisible» de Adam Smith un siglo atrás, la «lucha por la existencia» de Darwin ha sido caricaturizada para apoyar el mito de que la competencia pura y sin límites puede ser mágicamente transmutada en una sociedad armónica. La verdad es que la competencia con «uñas y dientes» no funciona en la economía y no funciona en la ecología. La competencia es vital, pero debe ser regulada, o, de lo contrario, plantea un riesgo fatal de inestabilidad para el sistema en su totalidad.<sup>5</sup>

Darwin mismo pertenecía a la aristocracia inglesa, y tenía problemas para reconocer la enorme importancia evolutiva de la cooperación. Sin embargo, en su trabajo posterior, *El origen del hombre*, Darwin habló explícitamente de un grupo que podía tener una ventaja evolutiva distinta a la suma de sus individuos.

Para mediados del siglo XX, la existencia de la cooperación fue negada totalmente por la corriente dominante de la teoría evolutiva. Ahora vivimos en una era de hiperindividualismo, y no es ningún accidente que, en nuestra cultura, la versión dominante de la teoría de Darwin se base en el egoísmo puro.

## Hacia dónde se dirige este libro

El envejecimiento es la antítesis misma de lo que Darwin denominó «aptitud»: el vigor competitivo y el potencial reproductivo de los organismos. Si el envejecimiento está gobernado por los genes que provocan que nos volvamos frágiles, que perdamos nuestra fertilidad y que muramos, entonces ¿cómo prevalecieron esos genes en la competencia evolutiva? ¿Cómo pudo haber evolucionado el envejecimiento?

Esa es una pregunta central en este libro. La respuesta es que la selección natural no es solo la vida y la muerte de los individuos, sino, también, el surgimiento y la caída de las poblaciones locales y de ecosistemas enteros. La evolución tiene que ver con la cooperación y con el egoísmo; el envejecimiento ha evolucionado como parte de las cuotas adeudadas por un individuo por participar en un ecosistema estable. La evolución y la ecología han inscrito una sentencia de muerte en nuestros genes. Literalmente, pagamos con nuestra vida para proteger a los ecosistemas, ya que una mayor tasa de mortalidad debida al envejecimiento impide el sobrecrecimiento salvaje que presagia un colapso completo de la población.

El envejecimiento parece ser provocado por un programa genético explícito. Una consecuencia de esto es que la ciencia médica tendrá que abordar las enfermedades de la edad avanzada con una actitud diferente. No podemos utilizar la «medicina natural». No podemos ayudar al cuerpo a sanarse, porque el cuerpo no está tratando de sanarse: está tratando de destruirse a sí mismo. En lugar de ello, debemos decodificar las señales que disparan la autodestrucción y reemplazarlas de forma artificial con las señales de la vitalidad juvenil.

Otra consecuencia es que la versión del gen egoísta de la teoría evolutiva no es la historia completa. Las madres enseñan a sus hijos a cuidarse a sí mismos. Pero ¿qué madre quiere que su hijo sea indiferente al bienestar de los demás? La Madre Naturaleza humana, como todas las madres, ha aconsejado a sus hijos contra el egoísmo excesivo. Ella quiere que se cuiden a sí mismos, por supuesto, pero como quiere que se lleven bien con el mundo, ha atemperado el egoísmo con el altruismo.

Esto parece ser una verdad intuitiva, fácil de entender por parte de cualquiera que no tenga un título avanzado en biología evolutiva (y, para mérito suyo, no pocos evolucionistas profesionales han descubierto que la versión del gen egoísta que aprendieron en la escuela era una imagen distorsionada de la realidad).

### Listo para la revolución científica

La ciencia del envejecimiento es un campo muy activo, con un alcance en expansión, con nuevos laboratorios, nuevas técnicas y un influjo de joven talento creativo. El campo no está, en absoluto, muriendo, pero sí está sacudiéndose. En reuniones y en artículos periodísticos, la desconcertante disparidad entre los resultados experimentales y las expectativas teóricas es evidente. Algunos investigadores tratan de ocultarlo, y sus explicaciones aparecen como algo incoherente u, obviamente, con fallos. Sin embargo, la mayoría están presentando los datos con un reconocimiento honesto, añadiendo comentarios como:

No comprendemos por qué ocurre esto.

Existe algún tipo de desregulación aquí, una falla del cuerpo en hacer lo correcto.

Es extraño que el daño que el cuerpo sufre parezca completamente evitable, y, sin embargo...

Lo que ellos no están viendo —o se rehúsan a ver— es que el cuerpo está destruyéndose a sí mismo de una forma programada.

Los teóricos evolutivos han tratado de comprender el envejecimiento dentro del marco de la teoría, según la aprendieron. Han llevado a cabo un trabajo tipo obrero de extender y modificar la teoría a medida que llegan a cada nuevo resultado, haciendo excepciones y elaboraciones sobre los temas básicos. No obstante, los especialistas en el campo tienden a la miopía, y pocos han dado un paso atrás para observar el panorama completo, para ver las señales de que los principios básicos de la teoría ya no coinciden con las observaciones básicas.

El problema esencial es que la teoría se ha construido de abajo hacia arriba, tomando al animal individual y su éxito individual como lo primordial. (Darwin no cometió este

error: llegó al ámbito después, en el siglo XX). Todas las formas en las que una comunidad funciona como un colectivo están abandonadas, con una lógica que no puede entenderse simplemente como la suma de los individuos.<sup>6</sup> La perspectiva limitada del gen egoísta es, actualmente, la norma. Los científicos evolutivos están muy conscientes de que su paradigma se basa en los individuos, excluyendo la adaptación comunitaria, y tienen sus razones para tener este fuerte sesgo a favor del individuo sobre el grupo. Tales razones incluyen una sobre-reacción a un exceso previo en la dirección opuesta, cuando los naturalistas hablaron de una forma demasiado simplista acerca de «lo bueno de las especies». Sin embargo, aunque el escepticismo de los biomatemáticos en relación con la selección grupal era entendible, ahora queda claro que están equivocados. Yo\* formo parte de la minoría, pero no soy el único que dice esto. Muchas personas inteligentes —incluyendo a premios Nobel y expertos que se encuentran a la vanguardia en el campo— han reconocido que hoy en día la ciencia evolutiva está pasando por alto algo básico. Quizás ya has percibido esto; si no, pienso que lograrás verlo en los capítulos que siguen.<sup>7</sup>

¿Por qué debería importar si la competencia evolutiva es individual o comunitaria?

¿Y qué tiene que ver todo esto con el envejecimiento?

Tener un lapso de vida fijo —morir según lo programado— es malo para el individuo, pero tiene ventajas para la comunidad. Para comprender qué es el envejecimiento y cómo surgió es necesario adoptar una perspectiva comunitaria de la evolución. El envejecimiento es una paradoja si tu paradigma está confinado a los genes egoístas, pero es posible comprender el envejecimiento si imaginas a la selección natural en un contexto más amplio, con grupos cooperativos que compiten en una clásica lucha darwiniana. La moda en la teoría evolutiva estos últimos 50 años ha sido pensar exclusivamente en términos de competencia individual, rechazando la competencia grupal. Esta ha sido la raíz del fracaso por parte de la comunidad científica en comprender el envejecimiento.

He dicho todo esto en foros científicos y en las páginas de las revistas sobre biología, y ahora voy a saltarme a los expertos y apelaré al buen juicio del lector. Durante 18 años he observado la respuesta de la comunidad académica a las ideas sobre la evolución comunitaria, incluyendo las mías. Ha sido tanto profundamente gratificante, como intensamente frustrante para mí: gratificante porque el mundo científico está avanzando en la dirección correcta, y, frustrante, porque el movimiento es demasiado lento. Todavía existe un enorme sesgo irreflexivo contra la «selección grupal». Los científicos de laboratorio siguen reportando sus resultados en términos de las teorías fallidas.

Hace años, de visita con mi madre (93 años, completamente lúcida), me quejé del conservadurismo de la comunidad científica. Quería iniciar un diálogo científico, y me sentía frustrado. «Lleva tu caso ante la gente —dijo—. Escribe un libro». Ese proyecto tuvo altibajos durante dos años. Luego encontré un aliado en Dorion Sagan. Él entendió mis ideas y me ayudó a ponerlas en el contexto de una teoría evolutiva con evidencias más amplias, a hacerlas más accesibles. Este libro es nuestra primera colaboración.

---

#### **NOTAS**

\* Tomado de un poema de 1849 escrito por Alfred, Lord, Tennyson, poeta laureado de Gran Bretaña e Irlanda, en memoria de su amigo Arthur Henry Hallam.

\* El pronombre *yo* se refiere a Josh Mitteldorf, y *nosotros* se refiere tanto a Josh Mitteldorf como a Dorion Sagan (excepto cuando resulta obvio a partir del contexto que *nosotros* implica una referencia más amplia).

## PRÓLOGO

# *Tu acosador interno*

Dorion Sagan

*El vacío, el concepto de la nada, resulta aterrador para la mayoría de las personas que viven en el planeta. A mí mismo me dan ataques de ansiedad. Conozco el miedo a ese vacío. Tienes que aprender a morir antes de hacerlo. Te rindes, te entregas al vacío, a la nada.*

HARRY DEAN STANTON

Cuando el escritor negro Jim Thompson tituló su novela policíaca de 1952 *El asesino dentro de mí*, se refería a la mente trastornada de un policía de un pequeño pueblo de Texas y no a la conducta automática de las células. Sin embargo, muy bien pudimos haber utilizado su título en nuestro libro, pues resulta que tú también eres presa de un asesino interno. A diferencia del ayudante del alguacil lleno de clichés de Thompson, tu asesino tiene la mirada puesta en sí mismo.

El libro que tienes en tus manos expone algo tan sorprendente como inesperado: que nuestro envejecimiento —que nos mata si no morimos primero por un accidente, una guerra o una enfermedad— es genético. ¿Qué es el envejecimiento? El envejecimiento, o senescencia, no puede definirse meramente como el proceso de hacerse más viejo. El tiempo pasa para una piedra, pero puede que no cambie de forma perceptible durante miles de años. Para ser más precisos, deberíamos definir la senescencia —el envejecimiento— no solamente como el paso del tiempo sino como una *mayor probabilidad de morir* con el paso del tiempo. Así pues, por ejemplo, mi casi homónimo (mi astrónomo padre pudo haber estado pensando en Orión, la constelación, que se acerca más a la forma como se escribe mi nombre), Dorian, personaje del clásico gótico de Oscar Wilde *El retrato de Dorian Gray*, escapa temporalmente a la senescencia que normalmente nos afecta a todos después de llegar al estado adulto. (Véase la Tabla de Mortalidad y una definición más detallada del envejecimiento). Dorian permanece joven mientras un retrato suyo, guardado en un armario, envejece en lugar de él. Un buen arreglo, o un arreglo diabólico. Después de una relación fallida en la que su prometida, una actriz, se suicida con cianuro, Dorian se vuelve un hedonista infeliz, asesina al pintor de su retrato, soborna a alguien para que se deshaga del cuerpo, y, finalmente, desesperado, apuñala a la ahora horrible pintura. En este punto, la pintura recupera su forma original mientras Dorian envejece 18 años en minutos, y su cadáver es

identificado únicamente por sus anillos. Así es la senescencia, determinante. Y, aunque es ficticia, semejante estilo de vida de «envejecer en un dos por tres», si bien es raro, parece marcar a algunas especies de aves, como al albatros. La senescencia, como verás, no es una sentencia de muerte por deterioro que se aplique a todos por igual. Puede ser rápida, lenta, o —sorprendentemente— no ocurrir en lo absoluto. (Véase capítulo 2.) Estos son el tipo de datos crudos y prácticos a los que el matemáticamente hipertrofiado pero evidentemente malnutrido neodarwinismo se le ha dificultado darles sentido. Hasta ahora.

Lo digo deliberadamente —muy deliberadamente— porque decirlo sugiere que mi coautor, Josh Mitteldorf, es un neodarwinista, una denominación que él rechaza tajantemente.

No obstante, él comparte con los mejores (y, quizás, con los peores) neodarwinistas una familiaridad con una atracción hacia el desarrollo y el análisis de ecuaciones y modelos matemáticos que abstraen los elementos de la biología en formas algunas veces reveladoras e, incluso, predictivas. Yo tengo más una inclinación filosófica, pero alguna vez he llevado la ventaja, yo diría, de ser capaz de ver el bosque sin que me distraigan los árboles. Josh y yo estamos de acuerdo en esto: podrías decir que es la ventaja subestimada de las palabras que salen de la boca del bebé que aún no ha socializado; una especie de fenómeno tipo el emperador que no tenía puesta ropa. Como el niño en el cuento de Hans Christian Andersen que afirmaba lo obvio —que el emperador, cuyo traje todo mundo fingía admirar, en realidad no llevaba puesto ninguno— mis atisbos de un campo científico provinieron siempre del exterior. No me perdí en los detalles porque no los conocía, y no fui aplastado por la inercia de los mantras de la escuela de posgrado que nunca escuché. Cuando al principio traté de popularizar la idea de mi madre bióloga, Lynn Margulis, de que la evolución actúa principalmente por simbiosis y utilicé el término «selección grupal» —para referirme al proceso de llevar a cabo ciertas alianzas entre especies y sociedades bien organizadas que sobrevivían a su competencia menos homogénea— ella dijo:

—No puedes decir eso.

—¿Por qué? —quise saber.

—Simplemente, no puedes; la frase no está permitida.

En este libro verás por qué era, y sigue siendo, así. Es el núcleo de la nueva y fascinante visión biofísica del mundo de Josh, que plantea grandes riesgos para nosotros los humanos, que hemos sido embaucados durante mucho tiempo por quienes han prometido la extensión de la vida, y por la contraparte religiosa, la vida después de la muerte. Josh mismo, que tenía estudios de astrofísica, llega de fuera al campo de la biología, y, específicamente, a cómo envejecen los organismos. Sin embargo, en esto

está bien acompañado. Los influyentes innovadores del neodarwinismo moderno, desde el derechista Ronald Fisher hasta el izquierdista J. B. S. Haldane, venían de las ciencias «duras»: de la física, las matemáticas y la estadística. Esto fue, de hecho, parte del problema: poner a la «suave» biología sobre unas bases duras como las rocas, aun si al final eso significaba el sacrificio de supuestos de sentido común sobre el altar de la viabilidad matemática y el prestigio disciplinario. Cuando Richard Dawkins llama a William D. Hamilton su «héroe intelectual», rinde homenaje no a las ecuaciones que pretendían demostrar que el envejecimiento es una inevitabilidad evolutiva, sino a la imaginación curiosa, creativa, pero matemáticamente restringida, que podía concebir algo así.<sup>1</sup>

La vida, de interés para los socialistas y los comunistas, y, no menos, para los capitalistas y los fascistas, parece ser un fenómeno social. No solo social, sino, como sugiere la evidencia acumulada de la *simbiogénesis* —la producción de nuevas formas de vida a partir de la unión de organismos que han evolucionado de forma independiente—, hipersocial. La superficie de este planeta ha estado saturada durante miles de millones de años. Y es en este contexto de multitudes —el beneficio de su organización comparado con los peligros de su crecimiento desenfrenado— que, de acuerdo con Josh, puede entenderse el envejecimiento.

El envejecimiento, según el punto de vista aquí expresado —en el cual puedes pensar como una especie de gigantesco estudio de caso de la opinión alguna vez ingenua que la humanidad tuvo acerca del proceso— no es lo que pensabas que era. Este libro no contiene el punto de vista de tu abuelo sobre el envejecimiento. No contiene el punto de vista del envejecimiento sugerido por el consejo de mi abuelo: «Hagas lo que hagas, no cometas el mismo error que yo cometí. Hace aproximadamente 30 años, comencé a envejecer».

«No cometas el mismo *error*»: Claramente, era una broma que subrayaba irónicamente que no hay nada que podamos hacer, consciente o inconscientemente, ante un proceso inexorable. Sin embargo, de acuerdo con la teoría aquí expuesta, el supuesto de mi abuelo está completamente equivocado. El envejecimiento no es un error. Más bien, es algo que la naturaleza hace —aunque de forma inconsciente— *a propósito*. Según la nueva visión presentada por vez primera aquí a una audiencia popular, la senescencia no ocurre meramente por una exigencia externa o como resultado de la tendencia inevitable de la energía utilizable a perderse en el medio ambiente (*entropía*). Más bien, como verás, el envejecimiento, o senescencia, parece ser resultado de múltiples sistemas genéticos todos los cuales conspiran para matarnos desde dentro. Existen muchas señales de que el envejecimiento es genético. La prueba más clara es nuestra capacidad de lograr fácilmente que los organismos vivan más tiempo.<sup>2</sup> Las

moscas de la fruta son capaces de reproducirse para vivir ocho veces más de lo que viven. Los roedores hambrientos viven 40% más tiempo. Los nemátodos —pequeños gusanos redondos que se reproducen rápidamente, una especie favorita de los estudios de laboratorio— que son aislados del *mero* olor de la comida viven significativamente más tiempo.<sup>3</sup> Lo mismo ocurre con la mosca de la fruta. En otros experimentos de laboratorio con gusanos y células de levadura, los genetistas han podido aumentar el lapso de vida simplemente deshabilitando ciertos genes, a los cuales algunos han denominado «gerontogenes». Josh se refiere a ellos de una forma más sencilla, simplemente como genes del envejecimiento o del suicidio.

Los genes del suicidio constituyen más que un pequeño enigma dentro del estricto y egoísta paradigma de los genes. La comprensión de que el envejecimiento destruye a los organismos que tienen las herramientas para vivir más tiempo —mucho más tiempo— se desvanece frente a uno de los postulados más profundamente arraigados de la biología moderna: que los genes y los individuos han evolucionado para maximizar su propio mantenimiento y reproducción. Y, sin embargo, no existen evidencias irrefutables de que la naturaleza haya estado asesinando a los suyos durante un largo tiempo. ¿Por qué? Sabemos que la Madre Naturaleza no siempre es agradable, pero ¿cómo podría... cómo podría hacer semejante cosa?

Josh nos lo muestra. Aunque ciertamente el envejecimiento no preserva a individuos como tú o como yo, sí protege y vigoriza a las comunidades, las cuales, si lo pensamos bien, son una parte integral de la sobrevivencia de nuestra especie. En la historia evolutiva, poblaciones enteras —algo que no es diferente a ciertas economías e imperios vulnerables en su ancianidad, demasiado grandes como para *no* fracasar— habitualmente han sido aniquiladas. Sus miembros, que repentinamente se quedaron sin recursos, han muerto de hambre, o se volvieron blancos fáciles de depredadores que fueron reduciendo sus poblaciones mucho más allá del punto de renovación, o se volvieron presas fáciles de bacterias o virus de rápida reproducción.

Desde el punto de vista de la población, esta perspectiva tiene una historia escabrosa. En su fase temprana fue completamente ridiculizada y, en algunos casos, apropiadamente criticada por su descuidada retórica y por su matemática ingenua. No obstante, Josh, un innovador en el modelaje biológico computarizado con un doctorado en física teórica, no es un ingenuo de las matemáticas. La ciencia evolutiva se encuentra inmersa en una transición de una perspectiva basada en la mera competencia a un esquema más amplio en el que la competencia y la cooperación interactúan en formas complejas e inesperadas. Si expandimos nuestra perspectiva para unirnos a biólogos como Lynn Margulis, David Sloan Wilson, E. O. Wilson (no tienen parentesco), Stephen Jay Gould, Ernst Mayr y Sewall Wright, quienes consideran que los genes únicamente

han existido dentro de las células y en las poblaciones que compiten en niveles superiores, podemos comenzar a comprender de forma intuitiva el argumento de Josh de que el envejecimiento —que asegura una muerte oportuna— no «ocurre simplemente», sino que es orquestado por múltiples mecanismos genéticos.

Podrías decir que envejecer hasta morir es una enfermedad sexualmente transmitida, pero la transmisión es la forma normal, a través del genoma parental. Y aunque puedes apostar que la «enfermedad» va a sacarte de este mundo, forma parte de la salud de la comunidad en general. Como la ocurrencia de Harry Dean Stanton que se mencionó más arriba, existe una nada que ordena, un silenciador rotundo, al final de nuestro camino. Sin embargo, puede no ser tanto una conspiración cósmica o una casualidad del universo que se nos dé el máximo regalo solo para que, al final, nos sea quitado. Más bien, puede formar parte de un programa evolutivo metódico. La naturaleza puede ser el más grande tipo rudo, que no tiene ningún escrúpulo a la hora de mantener en marcha el envejecimiento, porque recicla la materia y la información, ayudando a la producción de modos de supervivencia incluso mientras protege contra los peligros del sobrecrecimiento: la contaminación asfixiante, la escasez de alimentos, la hambruna y el hecho de que nos convirtamos en una comida al mayoreo para el depredador correcto, que jamás ha de ser consumida nuevamente.

El papel adaptativo teorizado del envejecimiento protege contra estos acontecimientos que tienen potencialmente un nivel de extinción, así como una infección virulenta, que es más probable que arrase con una población densa de organismos genéticamente similares, matándolos a todos y no que aniquile a un grupo de organismos que mueren de forma escalonada, por envejecimiento, y, por tanto, vuelven a mezclar sus genes más rápido en organismos que se reproducen sexualmente. Este aspecto de la idea de Josh se traslapa con la famosa teoría de la Reina Roja del sexo.

El nombre de Reina Roja viene de *A través del espejo y lo que Alicia encontró allí* y hace referencia a una conversación con la Reina Roja, una pieza de ajedrez animada, que le dice a Alicia que debe correr lo más rápido posible, simplemente para quedarse donde se encuentra: la lógica refleja la que se utiliza para explicar la persistencia de la reproducción sexual, que fuerza a los organismos a diluir sus potenciales genes egoístas uniéndolos a los de otro ser. El nombre Reina Roja fue utilizado por vez primera por el biólogo evolutivo Leigh Van Valen, quien lo aplicó a las especies que tienen que evolucionar —correr tan rápido como puedan— simplemente para poder evitar la extinción en un ambiente salpicado de otros organismos que evolucionan rápidamente. Como Josh y John Pepper publicaron un artículo donde mostraban matemáticamente que la persistencia del envejecimiento puede explicarse por su aumento en la variedad —aumentando la reproducción sexual y la recombinación genética al incrementar la tasa de

renovación mediante la muerte de los individuos— le sugerí que llamara a su teoría la Reina Negra.

Formalmente similar al argumento de la Reina Roja a favor del mantenimiento de los seres que se reproducen de forma sexual —ellos desinteresadamente «regalan» sus genes porque mezclarlos con los del sexo opuesto eleva su tasa de recombinación, manteniéndolos un paso adelante de sus depredadores— la idea de la Reina Negra nos fuerza a interpretar la eliminación de los genes al momento de la muerte en términos del efecto positivo que tiene para la protección de las poblaciones. Del mismo modo que la Reina Roja, que protege a los reproductores sexuales de los patógenos, la Reina Negra aumenta el reemplazo genético, creando un «blanco en movimiento» más difícil de alcanzar. No obstante, la teoría de Josh implica mucho más, y el nombre de Reina Negra es más estenográfico, una especie de versión científica no supersticiosa de la más conocida Parca.

Más que protegerlas manteniendo la tasa protectora de recombinación genética, el envejecimiento, o senescencia, evita que las poblaciones acaben con sus recursos, y las protege de la aniquilación por hambruna. Esto se remonta al dato previamente mencionado de que oler comida puede acortar tu vida; esto, si eres un nemátodo o una mosca de la fruta. La ampliamente reconocida conexión entre no comer demasiado — restricción calórica o alimenticia— y la longevidad también tiene lógica aquí: en el medio ambiente la comida no es solo un recurso nutricional, sino una señal en el entorno de que no hay peligro de padecer hambrunas, al menos, no todavía, pero puede muy bien haberla si la población crece demasiado rápido, destruyendo su base de recursos. La esencia de la idea de Josh es que es más probable que las poblaciones que crecen con demasiada rapidez fracasen, y esto ha sucedido tantas veces que la evolución favorece a aquellos que ajustan el tamaño de su población de modo que no sea un destello en la charola evolutiva. Paradójicamente, la muerte —distribuida genéticamente por medio de venenos internos como los radicales libres\* o restringiendo el acceso del cuerpo a enzimas necesarias como la telomerasa— nos mata pero refuerza a los grupos de los que formamos parte, nuestras poblaciones con las que estamos genéticamente conectados.

Aunque la selección grupal ha sido gravemente calumniada, el antiguo glaciador del rechazo instantáneo hacia la importancia de los grupos en la evolución está comenzando a derretirse. Daniel Dennett, por ejemplo, en su epílogo a una edición revisada de *The Extended Phenotype* de Richard Dawkins, escribe:

Cada uno de nosotros camina todos los días portando el ADN de varios miles de linajes (nuestros parásitos, nuestra flora intestinal) además de nuestro ADN nuclear (y mitocondrial), y todos estos genomas se llevan bastante bien bajo la mayoría de las

circunstancias.<sup>4</sup> A fin de cuentas, todos están en el mismo bote [como] un ser humano individual, con su más de un billón de células, cada una descendiente de la unión de la célula madre y la célula padre que comenzó el viaje del grupo [...] (citando a Dawkins) «En cualquier nivel, si un vehículo se destruye, todos los replicadores que se encuentren dentro serán destruidos. La selección natural [...] favorecerá, por tanto, a los replicadores que hagan que sus vehículos se resistan a ser destruidos. En principio esto podría aplicarse a los grupos de organismos, así como a los organismos en lo individual, pues si un grupo es destruido todos los genes que se encuentren dentro de él también son destruidos». Así pues, ¿lo único que cuenta son los genes? Para nada.

En las siguientes páginas, Josh —con cierta ayuda de parte mía— se embarca en un examen meticuloso de conceptos evolutivos como el envejecimiento, mostrando cómo aquello que Dennett llama «entidades grupales... una manada de antílopes, una colonia de termitas, una pareja de aves y su nidada de huevos, una sociedad humana» son destruidas de forma rutinaria cuando no desarrollan medidas protectoras contra el hecho de perecer en el sentido ecológico, paradójicamente, por una sobrepoblación. La famosa hipótesis de la Reina Roja de Leigh Van Valen de los años setenta sostiene que los organismos deben evolucionar no para vencer sino, simplemente, para mantener el paso de otros organismos que están evolucionando. Cambiar o morir. Como se dijo, la aplicación más famosa es para los organismos que se reproducen sexualmente, cuyas combinaciones genéticas a través del sexo presentan un objetivo más difícil y móvil para los patógenos microbianos que rápidamente se reproducen y evolucionan. Si esto es correcto, entonces nuestro deseo sexual puede reflejar, en parte, el éxito acerca de que los organismos macroscópicos se recombinan más rápido que lo que los infectores microscópicos pueden matarlos. Incluso puede interpretarse que sugiere que el deseo de variedad en las parejas sexuales es una manifestación humana de una adaptación animal (y vegetal) para permanecer vivo, no solo a nivel del individuo sino, también, de la población y la especie. La lógica de la Reina Negra es similar. Como el «ojo alegre» del don Juan que brinda una ventaja a su población con genes mezclados, la muerte limpia la pizarra, haciendo espacio para combinaciones genéticas nuevas y potencialmente más resistentes, mejorando la posibilidad de que las poblaciones alcancen una diversidad genética máxima. También, en la liberación regulada del envejecimiento, protege a la población de que se aniquile a sí misma como secuela del sobrecrecimiento, una preocupación real ahora para el *Homo sapiens*, una especie que parece haber utilizado su «inteligencia» para eludir este mecanismo que hace mucho tiempo evolucionó.

La nueva tanatología de Josh representa una innovación biológica fascinante a la cual

debemos prestar atención con cuidado si no queremos aumentar la sobrepoblación que llevó, en primera instancia, a la vida que está siempre en evolución al negocio de la muerte programada. Si todos engañáramos de forma intencional a nuestro cuerpo para que viviera más tiempo de lo que hemos sido optimizados para vivir —o si la medicina moderna encuentra una forma integral de suprimir nuestros genes del suicidio— los resultados podrían ser catastróficos para el destino de nuestra especie en general. La implementación total de la clase de egoísmo individual que la evolución estaba tratando de evitar podría firmar la sentencia de muerte, ganando la batalla del envejecimiento y perdiendo la guerra de la supervivencia. Hago la observación de que a las tasas actuales de duplicación cada medio siglo, tendremos *trillones* de personas para el año 4000. Nuestra inteligencia técnica puede habernos conducido a este lío pero puede que no nos saque de él. No obstante, ya se ha lidiado con problemas similares en la evolución con anterioridad, simplemente a través del tipo de selección grupal que el envejecimiento representa. Y existe un ángulo filosófico. La muerte es una posibilidad desgarradora, tan horrible como inevitable. No obstante, de acuerdo con los puntos de vista aquí expresados, todo nuestro envejecimiento que lleva a la muerte, toda nuestra decadencia, puede verse a través de una lente más comprensiva. En lugar de combatir el envejecimiento, podemos ser consolados por él, viéndolo como una forma en la que muchas especies que tienen una tendencia a crecer demasiado rápido han logrado sobrevivir, como lo ha hecho la nuestra, hasta ahora, y, quizás, seguirá haciéndolo, y sus miembros cambiarán y envejecerán, renaciendo y recombinándose, hacia el futuro distante.

Así pues, el trabajo de Josh nos ayuda a comprender la extraña naturaleza de nuestra muerte, y difícilmente podría haber un elogio más elevado. No temas al Segador, aun si está merodeando desde dentro. La naturaleza sabe lo que hace. De hecho, es como una mujer un tanto dominante. Es un poco discordante al principio, pero, al final, no te importa tanto. Más vale malo por conocido, como dicen.

Antes de irme permítanme decirles que soy un ávido defensor de la logística evolutiva de Josh. Esa logística forma parte de un nuevo régimen de salud que tiene una mejor lógica evolutiva que cualquiera que haya yo visto. Son muchos los intentos por engañar al envejecimiento, y deberíamos esperar que sean falsos. Los conquistadores españoles que arribaron a América navegaron en busca no solo de oro, sino de la fuente de la juventud. Ponce de León seguía a la caza de semejante fuente natural del elixir de la eternidad cuando recibió un tiro de muerte con una flecha envenenada en 1521 a la edad de 47 años. Siglos más tarde, el místico italiano Alessandro di Cagliostro promovió un elixir que —él afirmaba— extendería la expectativa de vida a los 300 años. Cagliostro murió en 1795, a los 52 años. Yo no soy Cagliostro o el conde de Saint Germain —su

supuesto mentor, que se reporta, por ejemplo, en los diarios de Casanova, existió durante varios siglos— y soy crítico cuando me dicen lo que quiero escuchar. En «El experimento del doctor Heidegger», escrito por Nathaniel Hawthorne, el anfitrión epónimo invita a sus canosos huéspedes a beber una extraña pócima.<sup>5</sup> Después de unos cuantos sorbos, se encuentran cautivados, animados, coqueteando, bailando y maravillándose por sus imágenes que ven en el espejo. Pero, desafortunadamente, el efecto expira al término de su cena, y se dan cuenta de que la droga era un alucinógeno y no un suero de la juventud: solo los hizo soñar que habían revertido el envejecimiento.

No existen milagros en este libro. Sin embargo, el trabajo de Josh nos ha permitido entender que el envejecimiento no «simplemente ocurre». Eso implica la posibilidad de que exista toda una nueva estrategia para impedirlo. No tenemos que arreglar todo lo que vaya mal si tan solo podemos engañar al cuerpo para que piense que es más joven. De hecho, esto ya se está logrando, en formas desconcertantes que no tienen sentido en términos de la teoría preexistente.

Cuando con la ayuda de este libro notamos que algunas especies (almejas, tiburones, tortugas, langostas) no muestran signos de envejecimiento en el sentido estadístico preciso de que sea más probable que mueran al año siguiente que en el actual, la idea de engañar al envejecimiento, o de «engañar a la Reina Negra» queda fuera del alcance del estafador y se aleja del ámbito del sueño literario. Se mueve directamente hacia la tierra de la realidad. Extrañamente, como verás, comer muchos alimentos nutritivos o comer demasiado bien, de hecho, le quita años a nuestra vida. Y, sin embargo, puede engañarse al cuerpo para que piense que no está recibiendo demasiado, sin que tú pases hambre. Emocionado tanto por el conocimiento mismo como por la oportunidad de ponerlo en práctica, he comenzado —como al parecer seguramente lo harán muchos de los lectores de este trabajo— a aplicar esta logística evolutiva para proteger mi propia vida, salud, productividad y longevidad. La vitamina D, la Kundalini y la ketogénica, la melatonina y la meditación, el ayuno intermitente y la restricción calórica, el baloncesto, caminar y bailar, alternar duchas calientes y frías (parte del shiatsu y del protocolo de la Reina Negra), el vino tinto y la luz del sol: el hecho de reconocer a la Reina Negra aporta a nuestro autoconocimiento y el esfuerzo de «engañarla» para vivir más tiempo también nos compra más tiempo y nos brinda una mayor sensación de bienestar. Comprender que la naturaleza no va a protegerte en una condición prístina simplemente porque te cuides —de hecho, ella va a cuidarte en el sentido mafioso y sicario de la frase— es una llamada de advertencia en múltiples áreas.

---

#### NOTAS

\* Los radicales libres son moléculas inestables que pueden oxidar el tejido aledaño, destruyéndolo. Participan en el envejecimiento a través de la muerte celular programada, pero también pueden ser útiles, por ejemplo, cuando

son utilizados por el sistema inmunológico en contra del cáncer.

## INTRODUCCIÓN

# *Cómo una obsesión de toda la vida con el envejecimiento y la salud se convirtió en mi profesión*

Josh Mitteldorf

### Miedo a la muerte y miedo al miedo a la muerte

Tenía tres años cuando mi padre me dijo que algún día yo iba a morir. Quedé aterrizado. El pensamiento de que unas cuantas décadas de vida serían seguidas por una eternidad conformada por la nada me obsesionó, me llevó frecuentemente a sentir pánico y me envió a meterme a la cama de mis padres a mitad de la noche. Ahora sé que esta clase de miedo no es poco común en los niños pequeños, pero vincularlo con algo tan abstracto y distante parece inusual.

Tuve una experiencia inmediata y de primera mano con la incoherencia paralizante que ese miedo patente podía evocar. Nadie tenía que decirme que el miedo mismo —no la muerte, sino el miedo a la muerte— era una plaga horrible e insoportable. Sin embargo, al ser un niño pequeño quedé silenciado por la vergüenza y el bochorno. Presumía que mi susceptibilidad hacia el miedo era mi debilidad personal y que estaba solo en lo referente a superarlo. Aprendí a distraerme y a sacar de mi cabeza los pensamientos relacionados con la muerte. Me repetía que algún día enfrentaría el espectro de la muerte, pero, por lo pronto, simplemente era demasiado incómodo. El trato que hice fue que me daría el lujo de distraerme con la promesa de que regresaría a este asunto de la mortalidad y lo resolvería cuando tuviera 35 años. Sí, aun siendo un niño de preescolar tenía cierta afinidad por los números, y pensaba que el número 35 estaba prudentemente alejado en el futuro remoto, pero todavía se encontraba a mitad del camino de la edad que mi padre me dijo que podría esperar vivir.

Resulta que me desconecté del tema por alrededor de una década. A los 35 años estaba maravillosamente ocupado con la adopción de mi primera hija, pero a los 46, confluyeron la disposición interna y los eventos externos, y me llevaron a la

contemplación de la muerte. Comencé con el estudio científico, el cual me llevó no solo a otros estudios y a este libro, sino, también, a tener un cuerpo más juvenil, a gozar de una energía renovada, una mejor salud y una sensación de relajación y fortalecimiento en un área que alguna vez me había paralizado con miedo.

### Preocupaciones por el cáncer y paranoia por la contaminación

Llegué a la mayoría de edad en la década de 1960, justo cuando el término «natural» entró en escena. En aquel entonces pensaba, como la mayoría de las personas sigue creyendo, que permanecer sano y aumentar mis probabilidades de tener una larga vida eran lo mismo. Mis ideas acerca de cómo permanecer saludable eran dar a mi cuerpo todas las cosas que necesitaba: vitaminas, minerales, proteínas completas, mucho descanso, ejercicio moderado y un estilo de vida con un bajo nivel de estrés. Mi objetivo era dormir nueve horas cada noche por la misma razón por la que mi meta era comer 120 g de proteína —aproximadamente medio kilo de carne magra todos los días— porque más es mejor.

Tenía miedo. Principalmente, tenía miedo al cáncer. Cualquier pequeña dosis de radiación, cualquier aditivo alimentario o pesticida o cualquier contaminante que hubiera en el aire podría disparar una mutación carcinogénica. Ahora pienso en el cáncer como una enfermedad sistémica, pero, en aquel momento, tenía la creencia de que una sola célula defectuosa, un solo brote desafortunado podía esparcirse para matarme en cualquier momento. Esa creencia, en sí misma, era una receta para la paranoia. La idea de que estaba siendo envenenado por la vida moderna constituía un objetivo para mi obsesión. La contaminación del aire me ponía nervioso, y el humo del cigarro me distraía. Eran los años setenta y los cigarros estaban en todas partes, incluso en California.

Yo era un estudiante de astrofísica en la UC-Berkeley y utilizaba modelos informáticos para estudiar el cosmos. Aunque era científico por naturaleza, así como por profesión, pasaron años antes de que se me ocurriera explorar la ciencia del envejecimiento o, siquiera, aprender lo que la ciencia médica tenía que decir acerca de las correlaciones de la longevidad con el estilo de vida.

Comía granola crujiente y pan integral. Probé la levadura nutricional, la lecitina y la espirulina y me entusiasmé con cada nuevo milagro para la salud y la longevidad sobre el cual leía. El vegetarianismo seguía confinado a un grupo marginal de lunáticos de la salud y adventistas del séptimo día. Cuando comencé a practicar yoga en 1972 pensaba que Berkeley era uno de los pocos lugares en el país en el que podías encontrar una clase semanal de yoga. A través de los años, el yoga me entrenó para tener una sensibilidad hacia mi propio cuerpo que me proporcionó una oleada de conocimiento empírico que

ahora considero complementario para los datos clínicos.

Una tarde, aproximadamente seis meses después de mi descubrimiento del yoga, estaba recostado en el piso en *savasana* (relajación profunda: literalmente, «postura del cadáver») cuando la voz de mi querida y admirada instructora sugirió a la clase que, quizás, podíamos descubrir que nuestra práctica nos estaba llevando a comer menos carne. Me desperté sobresaltado y me enderecé como de rayo. En semanas anteriores había sugerido que elimináramos el café, el alcohol, la televisión, la marihuana (estábamos en Berkeley) y los cigarrillos; todo se desarrolló sin inconvenientes porque nunca me había sentido atraído hacia ninguna de esas cosas. Sin embargo, ¿qué estaba pensando cuando incluyó la carne en los intoxicantes y en las drogas que alteran la mente? Yo nunca había cuestionado que una dieta que fuera ultra elevada en proteína pudiera no mantenerme fuerte y saludable. La frase «sandez de la nueva era» no se había inventado todavía, pero esas fueron exactamente las palabras que mi mente estaba balbuceando.

Seis semanas después, ya era vegetariano, y jamás he volteado la mirada atrás: La sugerencia hipnótica de mi instructora despertó mi latente incomodidad con el asesinato de animales. No tenía nada que ver con la ciencia. Ahora existen evidencias que vinculan el bajo consumo de carne con la longevidad, pero, ciertamente, yo no sabía nada de eso en aquel tiempo.

Era 1982 cuando me hice amigo de Howie Frumkin (ahora decano de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Washington). Incluso en aquella época, acabado de salir de la escuela de medicina, su benévola calidez y sus ojos brillantes coexistían de forma natural con un intelecto imponente. Lo vi en su oficina en el Hospital de la Universidad de Pensilvania y le confesé que pasaba noches sin dormir preocupado por el cáncer desde que tenía memoria. «El cáncer es una enfermedad de la edad avanzada», me dijo. Me pidió que me sentara y me mostró las gráficas. Con excepción de la leucemia infantil, la mayoría de las formas de cáncer eran un riesgo muy bajo para las personas jóvenes, elevándose de forma pronunciada y alcanzando su punto máximo entre los 70 y los 90 años. Esto era completamente nuevo para mí y me dio mucho gusto escucharlo. Quedé liberado de una obsesión.

## La alfalfa y la aflatoxina

A mediados de la década de 1980, Bruce Ames introdujo otro cambio trascendental en mi programa de longevidad con una serie de artículos en la revista *Science* acerca de los pesticidas naturales. Ames había estado estudiando los carcinógenos en la dieta y se había vuelto famoso por la invención del Test de Ames, una rápida forma de analizar los aditivos alimentarios para conocer su potencial carcinogénico que ha ahorrado miles de

millones de dólares a la industria y ha vuelto innecesaria la matanza de miles de conejos inocentes.

Yo era el estereotipo del Señor Natural, basándome en mi creencia de que los pesticidas y conservadores en mis alimentos eran las mayores amenazas para mi vida y mi salud. Entonces, Ames vino con una nueva historia. Al parecer los humanos no inventaron los insecticidas. Durante todo el tiempo en el que ha habido escarabajos y chapulines en el planeta, las plantas han estado fabricando armas químicas para protegerse a sí mismas. Se ha descubierto en pruebas en ratones y ratas que algunos de estos pesticidas son carcinogénicos. Sin embargo, de acuerdo con los principios de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) no pueden prohibirse o regularse o, siquiera, etiquetarse. Vienen bajo la categoría GRAS, siglas en inglés que significan «generalmente reconocidos como seguros».

Durante muchos años después de la Bomba Ames, molesté y causé incomodidades a mi familia (mi esposa fue muy paciente) al rehusarme a comer pimienta negra, betabel, germinado de alfalfa, mantequilla de cacahuete (aflatoxina), chirivías, papas (solanina), albahaca, apio, mostaza y espinacas (ácido oxálico). Estas cosas se encontraban en la parte alta de la clasificación de peligros de Ames en la dieta estadounidense, basada en una combinación de pruebas de laboratorio para encontrar carcinogenicidad y su prevalencia en nuestros alimentos.

El brócoli estaba también en esa lista, pero ¿cómo podía dejar el brócoli?

En la primavera de 2014, un familiar lejano apareció de la nada y me envió un correo electrónico con un árbol familiar del lado de mi abuela paterna. Me dijo que Bruce Ames es mi primo segundo. Quedé encantado. A los 85 años de edad, Bruce todavía dirige un laboratorio activo en UC-Berkeley, sus ojos brillan más que nunca y sigue publicando investigaciones innovadoras.

Siempre tendré el más profundo respeto por Ames y su trabajo, pero ahora ya no doy tanta importancia a su enfoque hacia las toxinas en la dieta. Una carga moderada de toxinas en la dieta es, de hecho, bueno para nosotros,<sup>1</sup> y es probable que vivamos más con las toxinas que sin ellas.<sup>2</sup> Regresaremos en el capítulo 6 a esta idea ilógica que nos introduce a uno de los principales mensajes ilógicos que contiene este libro.

## La epigenética y una epifanía

En enero de 1996, leí un artículo en *Scientific American* acerca de la restricción calórica y la extensión de la vida. El profesor Richard Weindruch, un biólogo de la Universidad de Wisconsin, hablaba de su investigación con animales que vivían más tiempo entre menos se les alimentaba.<sup>3</sup> No era tan solo una rareza en el metabolismo de una rata de laboratorio. Los experimentos incluían a perros y arañas, células de levadura y lagartijas,

y ahora Weindruch estaba trabajando con monos Rhesus. Los resultados indicaban que todos ellos vivían más tiempo cuando tenían una dieta de hambre.

Fue esta revelación que inició el cambio en mi forma de pensar lo que me ha llevado a mi actual comprensión del envejecimiento, de su origen evolutivo y de su profunda relación con la salud. Pocos días después de leer este artículo, haciendo largas caminatas en el parque, rascándome la cabeza, supe que había estado combatiendo al enemigo equivocado. El envejecimiento es un trabajo interno, un proceso de autodestrucción. Deduje este mensaje del hecho de que el cuerpo tiene la capacidad de impedir el envejecimiento cuando se encuentra en privación extrema, recortando desesperadamente su presupuesto de energía para conservar cada caloría. Esto significa que cuando hay abundancia de alimentos, el envejecimiento es evitable, pero el cuerpo no está tratando de evitarlo. Al parecer, el envejecimiento debe estar programado en nuestros genes.

Puedes llamarla una conjetura afortunada, o, quizás, que fue una perspectiva de una visión de conjunto que solo alguien externo al campo podría tener. La revelación de que el envejecimiento está programado en nuestros genes ha estado en el núcleo de mi investigación desde entonces, y también es el tema principal de este libro. Aunque era algo desconocido para mí, hubo otra evidencia de esta revelación en 1996. En la actualidad existen muchas más evidencias de ese tipo. Se han descubierto algunos de los genes que regulan el envejecimiento, y han comenzado a salir a la luz algunos de los mecanismos epigenéticos que hacen que ocurra el envejecimiento. (La epigenética es la ciencia de cómo se activan y desactivan los genes).

Esta revelación teórica vino con un extra en la forma de implicaciones prácticas para el autocuidado. Todo ese magnífico pan integral y tofu orgánico habían comenzado a dejar su huella, y en mi abdomen se formaba una llanta de repuesto por primera vez en mi vida. Había sido afortunado en tener uno de esos metabolismos que me permitían atiborrarme de comida sin consecuencias, pero ahora peso alrededor de cinco kilos más de lo que había pesado cuando tenía 20 o 30 años. Inmediatamente comencé a limitarme, a perder peso por fuerza de voluntad bruta. Perder peso fue más difícil de lo que había pensado, pero me sentía fenomenal. Tenía tanta energía que volví a correr, y ese otoño corrí mi primer medio maratón. También experimenté, al fin, una libertad del grillete que había puesto en mí el miedo a la muerte desde la infancia.

Me daba cuenta de que había estado buscando la longevidad en todos los lugares equivocados. Mi énfasis en maximizar la nutrición y minimizar las toxinas había estado errado. Había pasado por alto una gran verdad acerca de mantenerse saludable, pero, más que eso, había malinterpretado la naturaleza del enemigo. Todo mi pensamiento había echado raíces en ideas vagas e informes acerca de qué era el envejecimiento y cómo operaba. Para mí, la ciencia, la salud y el envejecimiento comenzaban a conjuntarse por

vez primera.

El mensaje de salud fue sorprendente y confuso, pero hubo otro hilo en esta historia que estimuló mi interés intelectual. Me hacía preguntas acerca de los efectos de la restricción calórica (RC) y sobre cómo podía haber evolucionado. Cada función de cada célula y órgano de nuestro cuerpo ha sido moldeada por un proceso de evolución y solo puede comprenderse en ese contexto. ¿Cómo podría ser la extensión de vida una respuesta adaptativa a la inanición?

Muchas especies animales distintas responden a la RC. Esto solo puede significar que tiene algún valor muy general vivir más tiempo cuando el alimento es escaso. Si la evolución ha producido este mismo recurso para tantas especies diferentes, entonces debe tener un propósito, y ese propósito debe ser tan general que se aplica a las células de la levadura y a los perros.

Sin embargo, ¿cuál podría ser ese propósito? Hice conjeturas acerca de la razón por la que los animales que pasan hambre deben tener acceso a una fortaleza extra: debe ser para ayudarlos a sobrevivir a la hambruna. Todavía no me quedaba claro por qué el envejecimiento habría de estar programado en nuestros genes, pero, por alguna razón, la naturaleza prefiere un lapso de vida fijo y predecible a un lapso de vida que esté sujeto a las vicisitudes del azar. Si la selección natural estaba favoreciendo una expectativa de vida que no es ni demasiado larga ni demasiado corta, entonces, cuandoquiera que hay hambruna es lógico que el envejecimiento quede fuera de la escena, ya que muchas vidas se están acortando debido a la hambruna. Por otra parte, el envejecimiento tiene que hacer un fuerte recorte al lapso de vida en tiempos de abundancia; de otra forma, no habría lugar para expandir el lapso de vida cuando las condiciones cambiaran.

### Desde una época previa al correo basura

Estas ideas acerca de la restricción calórica y el origen evolutivo del envejecimiento eran fascinantes para mí; era la emoción más intelectual que había experimentado desde que me topé con las grandes ideas de la cosmología una década atrás. Hice un ensayo —conciso, ingenuo y un tanto engreído— y lo envié a una lista de correo electrónico de alrededor de mil biólogos evolutivos que había encontrado en línea. Ahora bien, era una época en la que la Red Informática Mundial era joven y se basaba en el texto. El correo electrónico comenzaba a expandirse del gobierno y las universidades a tener un uso más generalizado, pero todavía no existía el correo basura (*spam*). ¿Puedes recordar una época en la que el Internet era algo prístino? Había un pacto de caballeros que consistía en que, aunque el envío masivo era, en esencia, gratuito, no permitiríamos que la bandeja se contaminara con mensajes comerciales no solicitados. Así pues, mi mensaje no fue desechado ni ignorado.

Recibí alrededor de 30 respuestas, algunas de ellas muy generosas y solícitas. Todas ellas me decían que mi forma de pensar era equivocada, porque la evolución no trabaja para la comunidad, sino únicamente para el individuo. Las personas se tomaron el tiempo de explicarme que estaba cometiendo un error común, un error que otros científicos habían cometido en el pasado, pero los evolucionistas habían corregido su forma de pensar en la década de 1970. No hay tal cosa como la «selección grupal». La selección natural trabaja únicamente para beneficio del individuo. Me dijeron que leyera *Adaptation and Natural Selection [Adaptación y selección natural]* de George C. Williams.

Así pues, aquí estaba un auténtico misterio científico arrojado sobre mi regazo. Rápidamente comencé a hacerlo algo mío y poco a poco me fui entregando a su exploración.

Había imaginado que la evolución podría disponer que los animales mantuvieran cierta fortaleza en reserva para los tiempos difíciles. ¿Cómo requería esto «selección grupal»? Y, si la requería, ¿qué tenía de poco científica la «selección grupal»? Yo tenía mucho que aprender. No era tan arrogante como para dudar que estos expertos que amablemente habían respondido a mi pregunta supieran algo que yo no sabía. Sin embargo, tenía curiosidad de saber por qué ninguno de ellos ofreció una explicación alternativa para la evidente paradoja: que los animales que sufrían hambre podían vivir una vida más larga y más saludable que aquellos que tienen todos los nutrientes que necesitan. Decidí mantener mi mente abierta respecto a si mi forma de pensar tenía fallas, como estos expertos habían sugerido o, si, quizás, estaba viendo algo que ellos habían pasado por alto.

## Los expertos tenían razón

Como científico, soy más pensador que lector. Cuando me enfrento a un nuevo problema, tiendo a salir y hacer una larga caminata y permitir que mis pensamientos pasen por un filtro o garabatear ecuaciones en una libreta o, incluso, poner a prueba un ejemplo simplificado representado por números en una hoja de cálculo. Comparado con buscar en Google la respuesta, este proceso es terriblemente ineficiente. Del mismo modo me lleva por el mal camino y hago las cosas mal al menos con la misma frecuencia con la que las hago bien. Continúo por este camino, primero, porque para mí no hay una satisfacción tan grande como involucrarme en un acertijo científico. Racionalizo el uso ineficiente del tiempo con la esperanza de que poner a prueba muchas ideas equivocadas y seguirlas hasta el final otorga convicción a mi conocimiento y una profundidad a mi entendimiento de cómo funciona el mundo.

Sin embargo, después de muchas caminatas en el parque me di cuenta de que los

expertos tenían razón cuando decían que si la evolución tiene una preferencia por el envejecimiento, esto tenía que ser a través de la selección grupal. Si la competencia darwiniana fuera entre individuos que viven más tiempo e individuos que viven menos tiempo, aquellos que viven más dejarían más progenie y sus genes llegarían a desplazar a los genes de vida más corta. Esto no quiere decir que el envejecimiento no pueda evolucionar: sigue existiendo la posibilidad de que una comunidad de individuos con un lapso de vida fijo se adapte mejor en algunos sentidos que una comunidad similar donde los lapsos de vida puedan variar. Para que esta ventaja se volviera un factor en la evolución se requeriría la competencia de una comunidad en contra de otra, y esto es a lo que los expertos se referían cuando hablaban de «selección grupal». (No tienes que entender esto ahora; ciertamente a mí me llevó mucho tiempo comprenderlo. Poco a poco irá quedando claro).

No obstante, todas las caminatas en el bosque que había disfrutado ese verano no pudieron aclararme cuál era la objeción a la selección grupal. ¿Por qué los expertos estaban tan convencidos de que la selección grupal no formaba parte de la caja de herramientas de la evolución? Después de todo ese análisis de las cosas por mí mismo, finalmente leí el libro de Williams que tantos evolucionistas me habían recomendado. Me pareció que era estimulante y movía a la reflexión. Abrió mis ojos a una forma de pensar más concreta y disciplinada acerca de la evolución. Sin embargo, aún no entendía qué tenía de malo la selección grupal. ¿Podría ser simplemente un prejuicio científico que prevalecía entre todos estos expertos?

## El antiguo Darwin y el nuevo Darwin

Me afilié al Departamento de Biología de la Universidad de Pensilvania porque era conveniente y quedaba cerca de mi casa. Hablé con profesores, tomé cursos sobre evolución y leí libros para aprender cómo piensan los biólogos evolutivos. Aprendí que durante los últimos 70 años, el campo ha estado dominado por una metodología conocida como «genética de poblaciones» o «nueva síntesis», o con un tercer nombre — que utilizaré a lo largo de este libro—, el neodarwinismo. El neodarwinismo no es lo mismo que la evolución darwiniana. Darwin era un naturalista, un estudiante del mundo natural que describía lo que veía y trataba de integrar sus observaciones al conocimiento. Su pensamiento era (debidamente, pienso yo) vago e, incluso, en ocasiones, modestamente contradictorio —su fanático contemporáneo Samuel Butler incluso lo comparó con la «contracción nerviosa de la nariz de un perro»— cuando descubrió los distintos modos en que puede operar esa selección natural.

El neodarwinismo surgió en los años treinta y fue un intento por hacer que la teoría darwiniana fuera más cuantitativa y rigurosa. De hecho, el campo fue fundado por

matemáticos que poseían poco conocimiento acerca de la biología propiamente dicha. Como físico, por lo tanto, me sentí inmediatamente cómodo con el estilo y los métodos del neodarwinismo. Es directo y convincente desde un punto de vista lógico. Sin embargo, entre más me sumergí en la teoría, más me di cuenta de que el neodarwinismo no funciona muy bien como una descripción de la vida real. Muchas grandes cosas relacionadas con la vida en general simplemente no tienen sentido en el contexto del neodarwinismo: ahí están como ejemplo el envejecimiento y la muerte. Trataré de mostrarte en los próximos capítulos por qué no pienso que puedas justificar los hechos básicos del envejecimiento dentro del marco del neodarwinismo. Además, es evidente que el neodarwinismo no puede explicar la reproducción sexual o la estructura del genoma que, de hecho, parece «diseñado» para hacer que la evolución resulte posible; el neodarwinismo tampoco tiene un lugar para el fenómeno recientemente verificado de la herencia epigenética o la transferencia horizontal de genes.

Un día, en la Biblioteca Biomédica en Pensilvania, busqué un ensayo de uno de los teóricos más respetados en la ciencia evolutiva, John Maynard Smith. El título del ensayo era «Selección grupal».<sup>4</sup> Quizás la forma de escribir de Maynard era más lúcida que con lo que me había encontrado antes, o, tal vez, finalmente yo estaba prestando atención y reconociendo las virtudes de las autoridades en el tema. En uno de esos momentos en los que el jarrón se convierte en dos rostros, comprendí por qué los mejores teóricos en el campo habían rechazado la idea de que la selección natural podía actuar sobre los grupos.

La innovación evolutiva depende de las mutaciones que surgen por el azar. La mutación aparece primero en un solo individuo, y, a partir de ahí, o bien se disemina a través de la población, o muere. Supongamos que surge una mutación que es negativa para el éxito del individuo pero que, finalmente, sería buena para la comunidad si todo el mundo adoptara la característica. Una tendencia hacia la cooperación es un buen ejemplo. No hace nada en favor del individuo, y, de hecho, probablemente pondrá al individuo en desventaja si él/ella es el único que coopera mientras todos los demás se están aprovechando de su ayuda, pero no ofrecen nada a cambio. Por supuesto, una comunidad que coopera puede ser mucho más efectiva en las tareas de grupo que una comunidad en la que cada individuo trabaja de forma aislada. Sin embargo, ¿cómo llegamos a ese punto? El gen de la cooperación comenzó solamente en un individuo, y no hay razones para suponer que pueda diseminarse para dominar al grupo. De hecho, la selección natural está trabajando en contra de él desde el inicio. Si semejante gen no puede esparcirse a lo largo del grupo —una batalla cuesta arriba— entonces jamás descubriremos si beneficia al grupo o no.

Por primera vez comprendí por qué los expertos tenían dudas acerca de la selección grupal. Recuerdo haber sentido el estómago revuelto mientras regresaba en bicicleta de la biblioteca a casa.

### Un acertijo científico que valía la pena

No habría de tener una victoria sencilla; ni siquiera, la arrogante satisfacción de saber que había visto en un instante lo que los expertos en evolución no habían podido ver. Sin embargo, a lo largo de los días posteriores llegué a darme cuenta de que lo que tenía era un auténtico enigma, un acertijo científico que valía la pena. Para mí era más claro que nunca que la evolución había elegido reducir la esperanza de vida, que había instalado el envejecimiento en los genomas de la mayoría de las especies animales. No obstante, ahora apreciaba la paradoja: el envejecimiento es malo para el individuo y bueno para la comunidad. ¿Cómo es que los genes que controlan el envejecimiento logran esparcirse y dominar a cualquier comunidad como un prerrequisito para que su ventaja comunal se vuelva efectiva? ¿Cómo ha logrado persistir el envejecimiento en el genoma cuando cualquier individuo canalla podría mutar sus genes del envejecimiento y convertirse en el nuevo rey del gallinero? Era un acertijo con el que podía involucrarme profundamente y en el cual encontrar un desafío y satisfacción. Con suerte, podría transferir las habilidades en la creación de modelos matemáticos que habían sido tan útiles en mi carrera como físico y aplicarlas en una nueva área.

Ese mismo año me topé con un artículo en la sección de «Ciencia» del martes del *New York Times* acerca de un profesor en la Universidad de Binghamton que había dedicado su carrera al estudio de la selección grupal. Comenzaba así:

DAVID SLOAN WILSON era un recién egresado del doctorado que estaba en sus veintes cuando fue a visitar a uno de los principales teóricos de la biología evolutiva e intentó el equivalente intelectual de venderle el ateísmo al papa.

«Simplemente entré a su oficina y le dije: “Voy a convencerlo acerca de la selección grupal”», recuerda el doctor Wilson. Fracasó. Su objetivo, George C. Williams, de la Universidad Estatal de Nueva York en Stony Brook, había formado su reputación borrando de manera efectiva esa misma idea del mapa intelectual apenas unos años atrás en un libro de 1966, *Adaptation and Natural Selection*.<sup>5</sup>

Le escribí a David, y fue muy amable en invitarme a ir y pasar una tarde con él en Binghamton. En los meses siguientes, colaboramos muy de cerca y a mí me pareció como un retorno al hogar.<sup>6</sup> Con el tiempo, me presentó a la amigable y cooperativa facción izquierdista de la comunidad de los biólogos evolutivos: aquellos que estudian y

defienden el proceso de la selección grupal. Tenía un problema fascinante para investigar. Tenía un mentor, y un pie en la puerta.



*No eres un automóvil:  
tu cuerpo no se «desgasta»*

*Así como el aumento constante de entropía es la ley básica del universo, la ley básica de la vida es ser siempre cada vez más estructurada y luchar en contra de la entropía.*

VÁCLAV HAVEL

*Soy una máquina extraordinaria.*

FIONA APPLE

¿No parece extraño que nuestro cuerpo se forme a sí mismo milagrosamente a partir de un solo óvulo hasta convertirse en un adulto plenamente formado y perfectamente funcional, pero, luego, no parece mantenerse en buen estado, ya que gradualmente se deteriora y, finalmente, falla? Es como si el adolescente de la casa de al lado, que armó totalmente un Toyota Camry 2002 con restos obtenidos de un depósito de chatarra, cayera en un bache y no pudiera averiguar cómo cambiar una llanta.

Ciertamente, no es una cuestión de que *no pueda* sino de que *se rehúsa a hacerlo*. El cuerpo sabe perfectamente cómo repararse y mantenerse, pero eso no forma parte de su programa genético, ni es parte de su misión evolutiva. Los modos de reparación se apagan progresivamente a medida que envejecemos.

Antes de comenzar, ¿qué piensas acerca del envejecimiento?

Antes de hablarles a las personas acerca del envejecimiento, siempre les pregunto a qué conclusión han llegado por su propia cuenta. Todo el mundo ha pensado en el envejecimiento, al menos lo suficiente como para asumirlo en sus seres queridos y en su propia vida. ¿Qué es el envejecimiento y de dónde viene?

Cuando hablo a una audiencia de biólogos evolutivos, la respuesta de la mayoría es que «el envejecimiento es un efecto secundario pleiotrópico de los genes para la fertilidad». A esto nos referíamos como la «respuesta número dos» al misterio del envejecimiento en el prefacio. Sin embargo, fuera de los departamentos de evolución de la universidad, jamás he encontrado personas que respondan de esta manera. En su lugar, existen dos ideas populares acerca del envejecimiento. Cerca de la mitad del público

educado ya tiene la idea correcta (como argumentaré) acerca de la importancia del envejecimiento; este capítulo está dirigido a la otra mitad.

La idea correcta es que el envejecimiento ha sido programado en nuestros genes a través de la evolución, una adaptación para hacer espacio para que la siguiente generación crezca. El efecto consiste en democratizar, en mantener a la comunidad diversa y resiliente, y, sobre todo, estabilizar al ecosistema en contra del crecimiento asimétrico de alguna de las especies. La idea equivocada es que el cuerpo se desgasta por la misma razón por la que las máquinas lo hacen: gradualmente se oxidan, acumulando pequeñas muescas y abolladuras. Si así es como piensas en relación con el envejecimiento, mi meta en este capítulo es convencerte de lo contrario.

Las cosas se desgastan. Nada dura para siempre. Esta es la idea más antigua y sigue siendo la más generalizada acerca de lo que es el envejecimiento. Resulta seductora porque algunos aspectos del envejecimiento encajan en este cuadro; sin embargo, la idea también es profundamente defectuosa. Es una aplicación equivocada de la ley física básica, y tampoco logra explicar algunos hechos familiares acerca del envejecimiento.

### Cuerpos frente a máquinas

Las juntas y los soportes de tu auto se llenan de marcas y de óxido con el tiempo, y siguen funcionando, pero con menos libertad y más chirridos. ¿Acaso no es justo lo que ocurre a nuestras rodillas y hombros artríticos a medida que se desgasta el cartílago? Los cuchillos se desafilan y sus hojas desarrollan marcas y desportilladuras, tal y como ocurre con nuestros dientes. Las tuberías de tu casa se corroen tras muchas décadas, y se acumulan sedimentos en las paredes interiores, impidiendo el flujo. Esto se parece mucho a la aterosclerosis: la enfermedad cardíaca coronaria. A menudo, el desempeño de un motor automotriz viejo se resiente debido a que se desgastan los anillos de los pistones, haciendo que haya fugas dentro de los cilindros. Nuestro desempeño atlético disminuye con la edad, y es natural imaginar que ocurre por razones similares. Los bioquímicos podrían hablar de «fugas en la cadena de transporte de los electrones» de nuestras mitocondrias, que son miniplantas eléctricas dentro de cada célula. En los inviernos nevados y salobres del noreste estadounidense, las carrocerías de los autos se oxidan con el paso de los años. Como los habitantes de Nueva Inglaterra podrían decir: «El auto tiene cáncer». Incluso las computadoras que no tienen partes móviles están sujetas al deterioro del desempeño con la edad, porque cada vez más y más aplicaciones corren en un segundo plano, cada una apropiándose de una porción de la «atención» del procesador. Nuestro sistema inmunológico falla de una manera parecida cuando nuestro torrente sanguíneo acumula *células T de memoria*, glóbulos blancos que son expertos en responder a las enfermedades de nuestro pasado; pero, mientras tanto, hay una escasez de

*células T ingenuas* que pueden responder al siguiente desafío.

Los más apremiantes de todos son los grandes problemas que aparecen repentinamente y envían tu auto al taller. La transmisión falla o se desgastan los frenos o un conducto oxidado del escape finalmente tiene fugas hacia el compartimento del pasajero. Estos problemas son mucho más frecuentes en un auto viejo que en un auto nuevo, y esa es la razón por la que jubilamos al auto antiguo y compramos uno nuevo. De manera similar, nuestro cuerpo se vuelve más vulnerable con la edad. Tu probabilidad de sufrir un ataque cardíaco es 15 veces mayor a los 80 años que a los 40. Es 20 veces más probable que se te diagnostique cáncer a los 80 años, que a los 40 (y es 10 veces más probable que mueras de cáncer). La incidencia de enfermedades infecciosas ordinarias también se eleva con la edad, y aunque el aumento no es tan dramático, las mismas enfermedades pueden ser mucho más serias en una persona mayor. En conjunto, la neumonía y la influenza son la octava causa más importante de muerte en Estados Unidos, y casi todas estas muertes se dan en personas de más de 70 años; principalmente, de más de 80.

Estas similitudes superficiales ocultan algunas diferencias importantes. Si dejas tu auto en la cochera la mayor parte del tiempo y solo manejas 3 200 kilómetros al año, durará mucho más tiempo. Sin embargo, si te quedas en casa y no usas tus músculos corres el riesgo de envejecer rápidamente y tener una muerte temprana. El ejercicio es lo mejor que puedes hacer para alargar tu vida. ¿Por qué el ejercicio no desgasta tu cuerpo de la forma en que manejar a alta velocidad desgasta tu auto?

Esta es nuestra primera pista de que hay algo muy diferente entre el envejecimiento en un cuerpo vivo y el desgaste en una máquina. El cuerpo puede arreglarse a sí mismo en una forma en que la máquina no puede hacerlo. Así pues, en el caso del cuerpo, su estado de reparación depende de la diferencia entre el daño que está hecho en vida y la reparación que se lleva a cabo de forma interna y automática gracias a la compleja fisiología evolucionada.

Los extraterrestres, al observar la Tierra desde el espacio, podrían concluir que los autos, con su duro exterior, son formas de vida extraesqueléticas, similares a escarabajos gigantes con pies giratorios. Podrían incluso pensar que los seres de cuerpo suave que entran en ellos son algún tipo de organismo simbiótico extraño. Sin embargo, un análisis más concienzudo revelaría que los automóviles no metabolizan. Degradan el combustible para moverse, pero no lo utilizan para mantenerse a sí mismos continuamente. Un auto no crece (y, mucho menos, vuelve a hacer brotar) sus llantas, su volante, su toldo, su motor. Un auto no utiliza Rust-Oleum para arreglar su defensa o para destruirse a sí mismo con herramientas energéticas que podrían ayudarle. Un ser vivo hace muchas de esas cosas.

Mejor que nuevo

Podrías imaginar que el cuerpo *siempre* está haciendo su mejor esfuerzo por repararse, sujeto a algunos límites impuestos por un presupuesto energético. Si las lesiones y el daño se encuentran en un nivel manejable, entonces el servicio automático de reparación del cuerpo mantendrá el ritmo; sin embargo, si eres duro con tu cuerpo, la reparación se queda atrás y el daño se acumula. Esa sería una expectativa razonable, pero piensa en ello: así no es, en absoluto, la forma en la que tu cuerpo se comporta en realidad. Si estás sentado todo el día, no haces ningún tipo de ejercicio, nada que pudiera estresar a los huesos o desgarrar los músculos, entonces los músculos se atrofian y los huesos se hacen suaves. Por otra parte, si corres o saltas o levantas pesas, entonces los huesos desarrollan grietas microscópicas y los músculos tendrán pequeños desgarros. No obstante, el cuerpo responde a estos estresores haciéndose más fuerte: en este caso, formando nueva masa ósea, fortaleciendo los músculos.

Entre más trabajes tu cuerpo, más mecanismos de reparación se refuerzan. Eso no es algo que sorprenda: es, simplemente, lo que esperarías si la evolución actuara como lo haría un ingeniero de sistemas, asignando recursos donde pueden hacer el mayor bien. Sin embargo, lo extraño es que el cuerpo *sobrecompensa*. El cuerpo que trabaja duro permanece en una muy buena condición y dura más tiempo. El cuerpo de sofá-papa no se estresa en absoluto; no obstante, sufre un rápido daño y muere joven.

Esa no es la forma en la que un ingeniero de sistemas diseñaría nuestras espirales mortales. Un diseñador racional presupuestaría más recursos para la reparación cuando el cuerpo está ejercitándose y necesita más, pero no descuidaría al cuerpo ni lo lanzaría a la basura cuando la reparación es fácil. La paradoja es que justo cuando los recursos (es decir, el alimento) están más disponibles y la necesidad de reparación (a partir del ejercicio) es mínima, el cuerpo hace un pésimo trabajo de reparación, invitando a la muerte temprana.

La energía procedente de los alimentos es la moneda del cuerpo, la materia prima con la cual el cuerpo debe mantenerse a sí mismo, competir en la lucha por la existencia y reproducirse. Una bien aceptada teoría del envejecimiento (la teoría del soma desechable que se describe en el capítulo 4) se basa en el supuesto de que los cuerpos animales asignan de forma racional el recurso limitado de los alimentos.<sup>1</sup> Si se restringen los recursos, se esperará que tu cuerpo aborde las prioridades más inmediatas primero y escatime en la inversión de largo plazo. La prioridad inmediata es la supervivencia y la reproducción; la inversión de largo plazo es la curación que mantiene al cuerpo en buena condición. La teoría dice, muy razonablemente, que el cuerpo debería hacer el mejor trabajo de reparación cuando hay mucho alimento y cuando otras demandas de ese alimento son mínimas. Así pues, la teoría del soma desechable predice que deberíamos vivir mucho cuando comemos mucho, hacemos muy poco ejercicio y no tenemos hijos.

Las mujeres deberían vivir una vida mucho más corta que los hombres, porque invierten mucha más energía en la reproducción que los hombres.

La verdad es lo opuesto en todos los sentidos. Las mujeres tienen expectativas de vida mayores que los hombres. (De la misma manera, en la mayoría de las especies animales las hembras viven más que los machos). Y las mujeres que tienen más hijos tienen una expectativa de vida ligeramente mayor. Entre más ejercicio hagas, más tiempo vives. Y la privación del alimento es un camino regio hacia una vida larga y saludable.

La manipulación en laboratorio mejor estudiada y más confiable para extender la vida de un animal consiste en alimentarlo menos. Entre menos coma, más tiempo vive (en promedio). Los animales que están completamente desnutridos, al borde de la inanición, son los que más viven. Los ratones que están hambrientos y que corren (¡muchos kilómetros al día!) en sus ruedas de ejercicio viven todavía más que los privados de comida que no hacen ejercicio.

¿Por qué habría de reducirse la vida cuando la energía procedente de los alimentos es más abundante y las demandas en pugna por esa energía son menos severas? Debemos enfrentar el enigma de que el cuerpo *no* está haciendo su mejor esfuerzo por vivir el mayor tiempo posible bajo estas circunstancias. El daño se acumula más cuando es menos necesario. En este sentido, el envejecimiento parece injustificado, si no es que perverso.

En el episodio «El permiso» del Star Trek original (escrito por el grande de la ciencia ficción, Theodore Sturgeon), el Sr. Spock\* responde a la sugerencia de que se tome un tiempo libre y se una a la tripulación para corretear y jugar en un planeta vacacional. Spock dice: «No es necesario en mi caso, capitán. En mi planeta, descansar es descansar; dejar de utilizar energía. Para mí, resulta bastante ilógico correr de un lado para otro sobre césped verde, utilizando energía en lugar de ahorrarla». Es un hecho tan familiar, que no pensamos en ello, pero un hecho que sobrepasa lo extraño es que el ejercicio aumente la salud y extienda la expectativa de vida. La actitud de Spock es, ciertamente, lógica, pero no empírica para un organismo, donde el ejercicio aumenta la fortaleza y puede incrementar tanto la salud como la expectativa de vida.

## Plantas y animales que no envejecen

Es un hecho curioso que algunos animales (y muchas plantas) no envejecen en lo absoluto en el sentido técnico de que sea más probable que mueran a medida que tienen más años. Este es otro conjunto de hechos que no encaja con la idea de que el envejecimiento es un resultado inevitable del desgaste. Existen almejas y langostas de embriones que simplemente crecen más cada año, sin ninguna de las fallas en su cuerpo asociadas con la edad avanzada. Existen bosquecillos de álamo temblón clonados a partir

de una sola raíz que tienen más de 10 000 años de edad. Hay salmones y pulpos y cigarras de 17 años de edad que tienen períodos extendidos de desarrollo en los que no sufren ningún tipo de envejecimiento; pero una vez que se reproducen, envejecen y mueren rápidamente. Si lo analizamos de cerca, veremos que no es el estrés de la reproducción lo que los mata sino, más bien, la autodestrucción que se forma en su plan de vida: una especie de obsolescencia planeada. Los más extraños de todos son los animales que pueden deshacer su desarrollo, envejeciendo de forma inversa a una etapa más temprana en su ciclo de vida, recuperando su juventud y comenzando de nuevo en la vida.

Cuando Adwaita —una tortuga gigante de Aldabra procedente de la India— murió de enfermedad hepática en el año 2006, se veía de la misma edad que una tortuga joven de Aldabra, aunque la datación por carbono de su caparazón mostró que había nacido en 1750, lo cual implicaba que tenía más de 250 años de edad. Algunos organismos pasan por el envejecimiento inverso, volviéndose más fuertes y más fértiles a medida que pasan los años. Una saludable almeja marina americana perteneciente a la especie *Arctica islandica* vivió 507 años según la medición de los anillos de crecimiento del bivalvo. Algunas almejas y ostras no parecen acercarse a la muerte a medida que envejecen. Durante su vida, las almejas americanas se hacen más grandes con cada año de vida, y los anillos anuales de crecimiento cuentan una historia de vidas largas que comúnmente llegan a los 400 años. ¡Algunas de ellas ya eran cuatro veces más viejas que tu abuela cuando Herman Melville escribió *Moby Dick* en 1851! Aunque normalmente viven de 20 a 30 años en estado salvaje, jamás se ha detectado el envejecimiento en peces de dientes largos de la clase *Chondrichthyes*; es decir, los tiburones. Los árboles pueden vivir miles de años; no obstante, las efímeras viven un día como adultos. Si el envejecimiento es inevitable, ¿por qué hay tanta variedad? ¿Qué tienen los tiburones que las efímeras no tienen?

## Cuándo reparar tu viejo auto y cuándo jubilarlo para comprar un nuevo modelo

Es lógico hacer las reparaciones pequeñas pero, también, cambiar el auto si las reparaciones son importantes. Habitualmente reemplazas la batería y las llantas, pero si el motor necesita un ajuste, puede resultar más económico comprar un auto nuevo que invertir en el viejo. ¿Deberíamos esperar que la Madre Naturaleza trate a los cuerpos vivos del mismo modo, haciendo pequeñas reparaciones pero comenzando desde cero a partir de un óvulo en lugar de reparar un daño importante en un individuo que está envejeciendo?

En el caso de los autos, la razón del punto de elección basado en la economía es que los autos nuevos son artificialmente baratos («productos reclamo», fabricados con mano de obra asiática mal pagada), mientras que las autopartes son artificialmente costosas (saben que no tienen competencia en ese aspecto). Además, el costo de la mano de obra

al desarmar un auto, tornillo por tornillo, y reemplazar una junta en el centro del motor es impresionante. Los cuerpos no tienen este problema, porque la reparación se lleva a cabo *in situ*, célula por célula, sin tener que desarmar o reensamblar nada.

Desde la perspectiva de la naturaleza, *jamás* debería ser más barato desechar un cuerpo viejo y comenzar de cero de un espermatozoide y un óvulo. Los recursos necesarios para el crecimiento de un embrión son enormes, y la tasa de fracaso (para pasar de un óvulo a un adulto) es muy elevada. La economía de un cuerpo es muy diferente a la economía de un automóvil. ¿Por qué habría de desechar la evolución a sus ganadores probados en favor de un pase bomba\* a un pequeño e indefenso recién nacido?

### Pasivo frente a activo: desgaste frente a autodestrucción

De hecho, si parece como que el cuerpo está desgastándose con la edad, eso se debe a que *algunas* de las formas en las que envejecemos *en realidad son pasivas*. Las funciones de reparación que eran verdaderamente adecuadas en la juventud se hacen más lentas con la edad, y se permite que el daño se acumule. Algunos aspectos del envejecimiento parecen operar de esta forma, mientras que, otros, se ven más como una autodestrucción activa: el cuerpo, de hecho, está atacándose a sí mismo.

Un ejemplo de daño pasivo es la piel. Las células de la piel se dañan todo el tiempo, principalmente por la exposición al sol. Durante la juventud tenemos células madre de la piel que generan nueva piel a un ritmo que puede mantenerse; mientras tanto, en las personas mayores, existen menos células madre, y las células madre que tenemos no están trabajando tan duro.

Un ejemplo de una autodestrucción activa es la inflamación, que se ha descubierto se encuentra en el núcleo de las Tres Grandes enfermedades de la edad avanzada: el cáncer, las enfermedades cardíacas y la demencia por Alzheimer. Un segundo modo de autodestrucción es el suicidio celular, llamado apoptosis. Esta puede ser una importante función para la vida, como cuando una célula se infecta con un virus y cae bajo su espada, disolviéndose en una cascada de enzimas en lugar de permitir que el virus se apodere de su maquinaria reproductiva y corra el riesgo de infectar a otras células del cuerpo. Sin embargo, la apoptosis también es enlistada como un programa de muerte. Más adelante en la vida, algunas células sanas y funcionales se eliminan a sí mismas. Esto es lo que produce el debilitamiento de nuestros músculos (*sarcopenia*) y la fragilidad que sufrimos posteriormente en la vida.

Más arriba mencioné la artritis como un ejemplo que se asume es simplemente un deterioro por uso. Hasta hace algunos años, los doctores describían dos tipos de artritis: la artritis reumatoide, una enfermedad autoinmune provocada por un ataque inflamatorio sobre las articulaciones, y la osteoartritis, que es, simplemente, una pérdida del cartílago

que ocurre con la edad. En años recientes, la línea entre ambas se ha borrado.

La osteoartritis no es desgaste, sino inflamación. Aparentemente, un importante mecanismo de defensa ha sido cooptado para llevar a cabo la tarea de la autodestrucción. Así pues, después de todo, la razón por la que nuestras rodillas truenan no se parece a la razón por la que los soportes en un auto se desgastan.

## La entropía y todas esas cosas

«Todo eso está muy bien en la práctica, no obstante, ¿funcionará *en la teoría*?»

Espero haberte convencido para este momento de que los cuerpos son distintos a las máquinas, que no *tienen* que caerse a pedazos a medida que envejecen, porque pueden repararse a sí mismos; que, de hecho, todo el mundo se vuelve más fuerte, y no más débil, a medida que madura.

Sin embargo, ¿qué hay de la teoría? ¿Acaso no hay un principio que dice que todo debe deteriorarse con el tiempo? Quizás estás consciente de que existe una ley en la naturaleza que gobierna nuestras máquinas en perpetuo movimiento. Es la ley de la *entropía*, a la que los físicos llaman la segunda ley de la termodinámica. Las cosas vivas están sujetas a las leyes de la física, como toda la demás materia. Así pues, ¿qué pasa con el crecimiento y el desarrollo que parece desafiar la segunda ley? Y ¿cómo encaja la capacidad de autorreparación en la segunda ley?

Tanto las cosas vivas como las cosas inertes generan entropía. Las cosas vivas difieren de las inertes en que no acumulan entropía en su propio cuerpo, sino que la lanzan al ambiente con sus desechos. Las cosas vivas pueden absorber energía, la cual utilizan para formar y reparar su cuerpo. La segunda ley de la termodinámica se aplica a sistemas *sellados* y *aislados*, pero las cosas vivas son *sistemas abiertos*. Todo esto quedó evidenciado para los científicos durante el siglo XIX, cuando se formularon por vez primera las leyes de la termodinámica.<sup>2</sup>

¿Quién sabía que la idea del «desgaste» se asociaría a una cantidad física medible? Esa fue la idea de Rudolf Clausius (1850). Junto con ella, la división de la energía en útil e inútil. Se formuló con el ejemplo del motor térmico en mente, mientras el vapor transformaba el transporte y la industria europea. A la energía útil se le llama «energía libre» y a la inútil se le llama «entropía».

Si dibujas un cuadro alrededor de un sistema y graficas el cambio en la entropía a medida que las distintas partes del sistema reaccionan de forma química y de otras formas, siempre verás que la entropía aumenta. La energía útil se degrada en calor inútil, y nunca al revés. La fricción convierte la energía mecánica en calor de desecho. La resistencia eléctrica es un tipo de fricción para los electrones, y tiene el mismo efecto. Añadir una fuente externa de energía útil es la única forma en la que puede evitarse

(internamente) la degradación (aumentando la entropía); puedes ver que se trata de una especie de truco contable.

Esta idea permitió comprender por vez primera la diferencia esencial entre la materia viva y la materia inerte. La materia inerte siempre está deteriorándose, rápida o lentamente, hacia un estado de entropía superior. Hasta un motor térmico debe deteriorarse (se desgasta o se oxida, por ejemplo) a pesar del hecho de que la energía está pasando a través de él todo el tiempo. Un motor de vapor no tiene un mecanismo interno para aprovechar esa energía para su reparación. Solo las células vivas lo hacen. La energía libre entra, y la entropía es lanzada de regreso al ambiente. Parte de la energía libre se transforma en nuevos bloques de construcción de la célula, haciendo posible la reparación y el crecimiento.

Resulta tentador pensar en la vida como si se hubiera hallado una laguna en la segunda ley, pero, en realidad, es mucho más profundo que eso. La capacidad de reparar es una proeza que damos por sentada en las cosas vivas, pero es exclusiva de la biología. Ninguna cosa inerte, estrella o planeta o piedra o, incluso, ninguna máquina, puede hacerlo. Para un físico, la capacidad de utilizar una fuente de energía externa para el crecimiento interno y la reparación es la definición misma de vida. No existe límite físico a qué tan bien puede hacerse la reparación. Un piano reconstruido o un motor de camión pueden ser mejores que si fueran nuevos, siempre que se ponga suficiente esfuerzo y atención a la calidad. Cuando aparecen pequeños desgarros en un músculo, o fisuras en un hueso, se reparan de acuerdo con un estándar mejor que si fueran nuevos. (Esa es la razón por la que el ejercicio te hace más fuerte, y el levantamiento de pesas ayuda a prevenir fracturas). Un cuerpo joven, en crecimiento, se hace más fuerte, con mejor condición física, más resistente a la enfermedad, menos vulnerable a la mortalidad. Siempre que tengan una fuente de energía libre y un lugar donde arrojar el desperdicio, no hay razón por la cual las cosas vivas no puedan mantener este truco de manera indefinida.

Así pues, ¿por qué no lo hacen? Debemos recurrir a la evolución y no a la física para obtener una respuesta.

Según Aristóteles, aquel venerable erudito, las mejores metáforas para la vida eran «un cirujano que se opera a sí mismo» y «un barco en el que el arte de construirlo radica en la madera». Algunas veces llamado «el primer biólogo» por sus minuciosas investigaciones sobre la vida, también seguía estando bajo la influencia de la noción de las formas ideales de su maestro Platón. Para Aristóteles, las formas de vida tienen un «telos», una dirección inherente o un plan según el cual crecen. Esto puede leerse como una explicación intuitiva de la genética, dos milenios antes de que al estudio de esta se le diera una base científica. Sin embargo, durante la Edad Media, la biología de Aristóteles fue abrazada por la Iglesia, y, así, las ideas de la «teleología» en las plantas y los animales

llegaron a asociarse con un Dios omnipotente.

Según Aristóteles, la muerte por edad avanzada se atribuía a que el cuerpo quedaba desprovisto de fuego (uno de los cuatro elementos). No se daba cuenta de que lo que el cuerpo está quemando es alimento. Un fuego puede mantenerse vivo mientras estemos dispuestos a arrojarle troncos frescos. ¿Por qué el cuerpo no puede seguir viviendo en tanto nos mantengamos comiendo?

## Dos teorías equivocadas sobre el envejecimiento

Desde el siglo XIX se ha sabido que no existe una necesidad física para el envejecimiento. Esto debió haber puesto fin al asunto, excepto por la confusión que permea al sector. A mediados del siglo XX, personas que debieron haber sido más sensatas propusieron dos teorías sobre el envejecimiento basándose en la física y no en la biología. Una se hizo lo suficientemente popular como para inspirar todo un subcampo de la ciencia del envejecimiento, incluyendo miles de trabajos científicos y un ensayo a favor de los suplementos y la comida saludable. Se trata de la teoría de los radicales libres, y la industria de los antioxidantes que está de moda es su consecuencia. La segunda, llamada la hipótesis de Orgel, tuvo un menor impacto. Se basaba en el hecho de que las células tienen que reproducirse a sí mismas, y cada determinado tiempo debe existir un error en el copiado, y estos errores se acumulan con la edad. Ambas han sido refutadas, aunque la venta y el bombo publicitario de los antioxidantes no se ha detenido. Veámoslas en orden inverso.

### ***La hipótesis de Orgel o el «envejecimiento atómico»<sup>3</sup>***

La química británica Leslie Orgel (1927-2007) agregó su apellido a su teoría, pero, de hecho, es creación del físico húngaro-estadounidense Leó Szilárd (1898-1964). Szilárd se hizo de un nombre estudiando la reacción en cadena que hace que una bomba nuclear funcione, y su teoría sobre el envejecimiento también se basó en una especie de reacción en cadena. Él razonó que cuando las células se reproducen, cometen errores ocasionales de copiado. Algunos pueden ser triviales, y otros, graves; sin embargo, cada vez que hay un error, cierta información se pierde, y (así razonaba él) no había forma de revertir el proceso o corregir el error. La teoría de Szilárd consistía en que los errores de copiado se multiplicaban con el tiempo en una clásica curva exponencial, de una célula a 2, a 4, a 8, a 16... Es como el inicio lento y el crecimiento rápido en la reacción en cadena de una explosión atómica: «envejecimiento atómico».

Cuando un físico observa el envejecimiento como un proceso abstracto, la característica más destacada es que las especies tienen una expectativa de vida, y las muertes tienden a acumularse alrededor de esa edad. En contraste, cuando los objetos fabricados se

desgastan por el uso, tienden a fallar de una manera más aleatoria y las fallas tienden a esparcirse a lo largo de un periodo de tiempo, donde cierta porción sobrevive mucho más que el promedio. Por ejemplo, la vida útil promedio de un auto en Estados Unidos es de 12 años, pero hay muchos autos circulando que tienen más de 20 y unos cuantos que tienen 30 años y siguen funcionando. La actual expectativa de vida de los estadounidenses ha aumentado a los 78 años, pero no hay uno solo que tenga el doble de esa edad. Un atractivo de la teoría de Szilárd era que podía explicar el hecho de que el envejecimiento tiene un impacto negativo pequeño en las personas jóvenes, pero se acelera con el tiempo y se convierte en un muro de muerte.

La teoría de Szilárd/Orgel perdió mucho de su atractivo una vez que se descubrieron las células madre. La relación con las células madre puede no resultar evidente, pero constituye una buena historia porque el razonamiento es claro y los científicos hicieron lo correcto: abandonar una teoría cuando ya no tenía sentido.

En la década de 1960, cuando Szilárd y Orgel estaban ideando su teoría, se asumía que los tejidos del cuerpo crecían célula por célula. Era lógico imaginar que las células de la piel producían nuevas células de la piel, que las células musculares elaboraban nuevas células musculares y las células hepáticas fabricaban nuevas células hepáticas. Sobre esta base, asumieron que cualquier error de copiado se diseminaría cada vez más y más en cada generación de células.

Las células madre se descubrieron en 1978. Poco a poco quedó claro que las nuevas células musculares no provienen de antiguas células musculares o que las nuevas células de la piel proceden de antiguas células de la piel; más bien, todas ellas provienen de células madre. Así como existen células que se especializan en funciones tales como la piel, el músculo y el hígado, las células madre son células que se especializan en la reproducción. Son las abejas reina del cuerpo, y su progenie puede crecer y convertirse en cualquier cosa que desee ser. En las descripciones que se hacen de las células madre puedes escuchar la palabra *pluripotentes*. Eso significa que las células madre tienen el potencial de generar progenie de muchos tipos diferentes.

El sistema de utilizar células madre ofrece al cuerpo una solución al problema de la acumulación de errores. Significa que no hay copias de copias de copias con números cada vez mayores de errores en cada generación. En lugar de ello, el cuerpo mantiene células madre como originales prístinos, así que los errores no se acumulan. Es como si la evolución anticipara el problema que Szilárd identificó y construyera un sistema para evitarlo, probablemente cientos de millones de años atrás.

La hipótesis de Orgel tuvo una muerte elegante, y su tumba quedó sellada en 1980, cuando un joven científico de nombre Cal Harley contó, de hecho, los errores de copiado de una generación de células a la siguiente utilizando una tecnología temprana de

secuenciación de ADN. Descubrió que no había una acumulación apreciable.<sup>4</sup> La replicación biológica puede ser increíblemente exacta cuando desea serlo. El ADN humano se copia de una generación a la siguiente con alrededor de un error de copiado en 10 000 millones de unidades.

Leó Szilárd (1898-1964) fue uno de los más brillantes e importantes científicos de los que alguna vez hayas oído hablar. El físico húngaro-estadounidense sugirió primero la posibilidad de que la fisión nuclear pudiera llevarse a cabo como una reacción en cadena que se sostenía a sí misma. En otras palabras, fue Szilárd quien propuso que un átomo de uranio que se dividía en dos átomos más pequeños podía ser un desencadenante, empujando a otros átomos de uranio a hacer lo mismo, y el resultado podía dispersarse rápidamente a través de un trozo de uranio, provocando una liberación sustancial de energía. Como refugiado judío proveniente de la Europa de Hitler, y agradecido con Estados Unidos, Szilárd tuvo un papel clave en el Proyecto Manhattan durante la Segunda Guerra Mundial; sin embargo, él, personalmente, exhortó al presidente Truman para que no utilizara en contra del pueblo japonés la súper arma que él había ayudado a crear sino que, en lugar de ello, la demostrara en el puerto de Tokio. Después de la guerra, Szilárd ayudó a fundar el Consejo para un Mundo Habitable (Council for a Livable World), un grupo de alto perfil que promovía el desarme, y pasó los últimos años de su vida estudiando bioquímica, no física.

## La teoría de los radicales libres sobre el envejecimiento

Esta es otra teoría sobre el envejecimiento que vino de fuera del sector de la evolución, también basada en el pensamiento abstracto y la física, aunque, mínimamente, en la biología. Su mayor afirmación de éxito ha sido dar a luz al mercado de los suplementos antioxidantes. El año 1956 fue una época de pruebas con la bomba atómica, la lluvia radiactiva y un temor público muy real hacia la guerra nuclear. Cuando trabajaba en un laboratorio médico de la UC-Berkeley, un joven químico teórico de nombre Denham Harman estudiaba los efectos de la radiación en ratones y observó qué hacía que los ratones jóvenes parecieran viejos.<sup>5</sup> Catalogó algunos tipos de daños que la radiación podía producir en las moléculas sensibles, y se le ocurrió que la química de energía elevada dentro de la célula podía generar el mismo tipo de daño. Sus experimentos mostraban que los antioxidantes podrían proteger a los ratones de algunos de los daños de la radiación, y propuso que, quizás, los antioxidantes podían lentificar el proceso de envejecimiento.

Es una teoría que los médicos gerontólogos siguen aplicando en la actualidad, aunque, como veremos, ha enfrentado reveses importantes y ha perdido mucha de su credibilidad. Es una teoría acerca del «cómo» del envejecimiento, y no del «por qué», y esto debió haber sido un motivo de sospecha desde el principio. Describe un tipo de daño que el cuerpo sufre pero no nos dice nada acerca de por qué el cuerpo estaría fallando en

repararse a sí mismo o por qué las especies debían haber evolucionado para permitir que este daño se acumulara.

La teoría de los radicales libres dio pie a la moda de los antioxidantes, y los vergonzosos fracasos de los antioxidantes en funcionar en pruebas químicas han socavado el apoyo para la teoría de los radicales libres, aunque han hecho poco por acallar las afirmaciones publicitarias de que los antioxidantes son un sendero hacia la longevidad.

En cada célula de nuestro cuerpo, la energía química del azúcar se procesa para el uso de la célula en cientos de pequeñas islas llamadas *mitocondrias* diseminadas a lo largo de la célula. No es de sorprender que las mitocondrias utilicen moléculas que transportan rápidamente, con el fin de almacenar la energía de forma eficiente. Hay derivados de estas reacciones de elevada energía, piezas a medio formar de moléculas llamadas *radicales* que buscan de forma agresiva a alguna otra molécula con la cual combinarse.

Los radicales «libres» son, simplemente, radicales que aún no han encontrado nada de lo cual prenderse. Los radicales libres se comportan como cañones sueltos en el ordenado y civilizado mundo de la bioquímica de la célula. Atacan a las complejas, delicadas y perfectamente formadas moléculas que llevan a cabo el trabajo de la célula viva y las convierten en formas inútiles y dañadas.

La teoría de Harman argumentaba que las biomoléculas dañadas se acumulan con el paso del tiempo, provocando el envejecimiento. Apoyando la teoría, las células despliegan un ejército de trampas químicas para saciar a los radicales libres antes de que puedan hacer daño, incluyendo el glutatión (GSH), el superóxido dismutasa (SOD) y la ubiquinona (CoQ10). No obstante, las biomoléculas dañadas se acumulan en las células que están envejeciendo y las mitocondrias se vuelven menos eficientes con la edad. Si nos sentimos con menos energía que la que solíamos tener, se debe a que las fábricas de energía de nuestras células están en peligro.

Denham Harman, el químico industrial que planteó la teoría de los radicales libres en 1956, no pudo aumentar la expectativa máxima de vida con antioxidantes, dándose cuenta, finalmente, de que no entran en la mitocondria, la principal fuente de radicales libres. De hecho, evidencias recientes muestran exactamente lo contrario a la teoría propuesta: esto es, que el estrés oxidativo promueve la longevidad. Es una teoría todavía más radical que la teoría de los radicales libres. Hay evidencia abundante que sugiere que el envejecimiento es un «trabajo interno» genético y fisiológico. Además de los radicales libres hay algo más que está involucrado en la senescencia: la apoptosis (muerte celular programada) está implicada en la demencia (que lentamente va destruyendo nuestro cerebro) y en la sarcopenia (que lentamente va destruyendo nuestros músculos); la telomerasa limitada «a propósito» —que el cuerpo puede fabricar fácilmente pero no siempre lo hace— está implicada en la senescencia celular, que es el número limitado de divisiones celulares en las células de nuestro cuerpo. La evolución ha descubierto que matar a los suyos, permitirlo o hacer que suceda, puede resultar útil. Sin embargo, ¿cómo y por

qué la evolución haría esto a organismos con un imperativo de supervivencia? La respuesta tiene sentido una vez que nos salimos del paradigma neodarwiniano que está yéndose a pique.

Una minoría creciente de evolucionistas está ampliando el esquema neodarwiniano para incluir en la evolución a la simbiosis, a las enmarañadas redes sociales y el surgimiento de nuevos niveles de organización.

Los radicales libres son poderosos oxidantes. El daño que hacen es la *oxidación*. Las trampas químicas protectoras que neutralizan a los radicales libres son los antioxidantes. En la década de 1970, en respuesta a la teoría de los radicales libres, los investigadores se emocionaron por el potencial de los antioxidantes de fortalecer la salud y extender la vida.

Sin embargo, los fracasos se acumularon desde el inicio mismo. Era cierto que podía verse más daño oxidativo en animales más viejos que en animales más jóvenes, pero los antioxidantes no parecían proteger a las células o hacer que los animales de laboratorio vivieran más. La teoría siguió atrayendo apoyo porque la idea era muy atractiva, a pesar de la falta de corroboración experimental.<sup>6</sup>

¿Qué significa la oxidación? Todas las moléculas están compuestas por átomos unidos por enlaces químicos. Existen dos tipos de enlaces. Los covalentes con baja energía ocurren entre átomos similares que comparten un par de electrones. Los enlaces iónicos de alta energía ocurren entre átomos muy diferentes, donde uno le roba el electrón al otro y queda con carga negativa, mientras que el primero queda con carga positiva, y, así, se unen. El intercambio de electrones es un enlace de baja energía. La transferencia (o robo) de electrones es un enlace de alta energía. El oxígeno es un ladrón de electrones que puede reacomodar las moléculas con enlaces covalentes de baja energía, sustituyendo a los enlaces iónicos de alta energía; y, cuando esto ocurre, se libera una gran cantidad de energía (oxidación). Las células vivas tienden a utilizar enlaces iónicos para el metabolismo de la energía y los enlaces covalentes para todo lo demás.

A pesar de los fracasos en animales, las vitaminas antioxidantes fueron consideradas lo suficientemente seguras y prometedoras como para usarlas en pruebas en humanos. En los años ochenta y noventa, el Estudio con Alfa-Tocoferol y Betacaroteno para la Prevención del Cáncer (ATBC, por sus siglas en inglés) fue un enorme experimento llevado a cabo en Finlandia con decenas de miles de fumadores de sexo masculino que fueron asignados al azar para recibir vitaminas antioxidantes o píldoras placebo. En 1994, los investigadores reportaron por vez primera que tanto las tasas de cáncer como de mortandad eran más elevadas en los hombres que habían recibido antioxidantes que en aquellos que habían recibido el placebo. Los investigadores quedaron completamente perplejos y no tuvieron una explicación, y sospecharon que el resultado era un error metodológico no identificado, porque era demasiado grande como para ser una casualidad estadística. En 1996 fue interrumpido el experimento porque los

investigadores se dieron cuenta de que los antioxidantes estaban matando a sus sujetos, aunque todavía no comprendían por qué.<sup>7</sup>

Con dos escasas excepciones, las docenas de estudios que utilizaron antioxidantes para tratar de extender la expectativa de vida han fracasado. Las excepciones utilizaron glutatión y una molécula diseñada por un ruso, apodada SkQ, ambas dirigidas a la mitocondria.

Un gen de expresión temprana descubierto en gusanos recibió el nombre de CLK-1 porque cuando el gen era borrado los gusanos vivían 40 por ciento más tiempo. El CLK-1 significa «reloj 1». A lo largo de los siguientes años se descubrió que otros animales tienen sus propias versiones del CLK-1. Se reveló que las moscas de la fruta y las células de la levadura e, incluso, los ratones de laboratorio viven más cuando son privados del gen homólogo al CLK-1. Este gen es necesario para producir la coenzima Q ubiquinona, o (CoQ). Se trata del antioxidante de primera línea de las mitocondrias mismas. La CoQ se ha promovido durante décadas como un suplemento antienviejamiento (y, además, podría tener cierto valor para los pacientes con problemas del corazón). Sin embargo, es un hecho sorprendente que los animales genéticamente deficientes en CoQ tienden a vivir más tiempo.

¿Por qué los antioxidantes fracasaron de una forma tan espectacular?

Nietzsche dijo: «Dios está muerto, pero la noticia ha tardado mucho tiempo en llegar al hombre». Lo mismo puede decirse de los estudios sobre los antioxidantes. Veinte años después de estos fracasos, la pregunta de «por qué» sigue desentrañándose, pero un giro básico e inesperado en la teoría parece resultar fundamental. Los radicales libres, esos mismos que son la fuente del daño, son utilizados por el metabolismo como mensajeros intercelulares, centinelas que requieren un estado de alerta máxima y ponen a las defensas del cuerpo a trabajar a toda marcha, dando como resultado que vivamos más tiempo.

El ejercicio genera enormes cantidades de radicales libres, y, sin embargo, el ejercicio nos hace vivir más. De hecho, existe una línea de investigación que sugiere que los antioxidantes pueden mitigar los beneficios del ejercicio.

Pero ¡sorpresa! Resulta que los radicales libres, esos salvajes que viven en el mundo civilizado de la química de la célula, han sido reclutados como mensajeros, y uno de los mensajes que portan es: «¡Repara la infraestructura para una vida larga y saludable!»

Repetición instantánea

Resulta seductor pensar que el cuerpo se desgasta de la forma como lo hace una máquina. No obstante, existen diferencias clave entre la materia viva y la materia inerte. Las cosas vivas no están destinadas al mismo tipo de deterioro que las máquinas, porque las cosas vivas tienen una fuente de energía y la capacidad de repararse. La vida, como un todo, ha perdurado y se ha expandido por alrededor de cuatro mil millones de años sin desgastarse. No hay ninguna razón física por la que un cuerpo viejo no pueda ser más fuerte y tener mejor condición que uno más joven. Y, en realidad, veremos que hay algunos animales (y muchas plantas) que no envejecen en lo absoluto, sino que siguen creciendo y fortaleciéndose más, indefinidamente. Nuestro cuerpo claramente no está haciendo su máximo esfuerzo por mantenerse en buen estado o por vivir tanto como sea posible. Sabemos esto porque la expectativa de vida es corta cuando el daño es mínimo y la energía disponible para reparar el daño está en su máximo nivel. Además de este mantenimiento desatendido, existen algunas formas en las que el cuerpo se destruye a sí mismo *activamente* más adelante en la vida. La línea de fondo es que no podemos pensar en el envejecimiento simplemente como un proceso mecánico o químico de desgaste. Y la primera aplicación de este conocimiento es que todos esos antioxidantes que se han vendido para proteger del daño a nuestra delicada química podrían estar haciendo más daño que bien.

---

#### NOTAS

\* Representado por Leonard Nimoy (1931-2015) cuyo último tweet fue «LLAP – «live long and prosper» («Ten una vida larga y próspera»), el dicho (acuñado por Sturgeon) de su personaje vulcano.

\* También se le conoce como pase Ave María [N. de la T.]



## *El destino de cierta carne: las variedades de la experiencia del envejecimiento*

*El joven apuesto, la hermosa damisela en la plenitud de la vida: la Muerte viene y los arrastra. Aunque nadie ha visto el rostro de la Muerte, ni ha escuchado la voz de la Muerte, de repente, salvajemente, la Muerte nos destruye a todos, viejos o jóvenes. Sin embargo, construimos casas, hacemos contratos; los hermanos dividen su herencia, ocurren conflictos, como si esta vida humana durara para siempre. El río crece, se desborda y nos arrastra, como efímeras que flotan río abajo. Miran hacia el sol y entonces, de repente, no hay nada.*

GILGAMESH, DE MESOPOTAMIA,  
MIL AÑOS ANTES DE LA BIBLIA

Los humanos envejecen de manera gradual, pero algunos animales pasan por el envejecimiento a toda prisa al final de la vida, mientras que otros no envejecen en absoluto, y, unos cuantos, incluso pueden envejecer a la inversa. La variedad de patrones del envejecimiento en la naturaleza debería ser una señal de precaución para cualquier persona que se sienta inclinada a generalizar. El hecho de que el envejecimiento no ocurre en algunos organismos sugiere que puede detenerse en otros que actualmente pasan por él.

Las bacterias se reproducen de forma simétrica, simplemente dividiéndose en dos. ¿Qué podría significar el «envejecimiento» para las bacterias ya que, después de su reproducción no hay una distinción entre padre e hijo? Los protistas unicelulares (como las *amibas*) también se reproducen simétricamente, pero, curiosamente, ellos inventaron una forma de envejecer de todas maneras. Se llama «senescencia celular», y tenemos mucho que hablar al respecto en el capítulo 5. Incluso entre las formas de vida macroscópicas, el tiempo de vida de los organismos es inmensamente variable, finamente sintonizado con la ecología y las tasas de reproducción locales. Esto difícilmente puede ser resultado de un proceso universal e inexorable; de hecho, semejante sintonía con las circunstancias es la firma de una adaptación.

### **Dos clases de microbios: las bacterias y los protistas**

Protista es el nombre formal dado a una vida compleja unicelular: las células con núcleos («células eucariotas»)

como las plantas o los animales, pero no las plantas o los animales. En conjunto, todas las especies de protistas (como amibas y ciliados) reciben el nombre de protoctistas, que también incluyen a las versiones pluricelulares. (Se conocen alrededor de 200 000 especies de protoctistas). Las bacterias también son formas de vida unicelulares (aunque pueden formar alianzas pluricelulares), pero son más sencillas y mucho más antiguas. Los protistas, o protozoos, son aproximadamente un millón de veces más grandes y mucho más estructurados que las bacterias, con un núcleo celular que contiene el ADN y muchas partes funcionales separadas, llamadas *organelos*, todo dentro de una sola célula.

La vida bacteriana posiblemente surgió hace aproximadamente cuatro mil millones de años (a menos que viniera del espacio, en cuyo caso, puede ser mucho más antigua). Los protistas tienen solo cerca de 2000 millones de años de antigüedad, mientras que las plantas, los animales y los hongos tienen apenas aproximadamente 500 millones de años de antigüedad.

Las bacterias tienen muy poca estructura interna en sus células. Estas no tienen verdaderos cromosomas. Más bien, su ADN viene en anillos denominados *plásmidos*, los cuales están diseminados a lo largo de las células. Los protistas tienen una gran estructura celular. Son redes de comunicación y transporte (*retícula endoplasmática*) dispersas a lo largo de la célula. Así como tu cuerpo tiene un hígado y riñones y estómago y corazón, los protistas tienen organelos que llevan a cabo distintas funciones, desde producción de energía en la mitocondria hasta reciclaje de desechos en los lisosomas.

La mayor parte del ADN de los protistas reside en el núcleo de la célula, un poco en la mitocondria, o, si son algas, en los organelos —donde ocurre la fotosíntesis— llamados *plástidos*. Algunos protistas tienen núcleos de dos células. El micronúcleo contiene una copia de archivo del ADN, mientras que el macronúcleo comprende muchas copias de trabajo que continuamente están siendo transcritas para dirigir y regular el metabolismo celular. Aunque quizás nunca hayas oído hablar de ellos, los protistas o protoctistas son de enorme importancia en la teoría evolutiva porque nuestro tipo de multicelularidad, sexo y envejecimiento evolucionó en ellos.

Los tiempos de vida van desde los grandes y pequeños matusaleanos hasta los kamikazes genéticos que desaparecen en una tarde de primavera. ¿Por qué algunos organismos mueren justo después de que se reproducen mientras que la vida de otros se desarrolla a un ritmo señorial? Las efímeras pasan muchos meses como ninfas, creciendo lentamente bajo el agua, pero tan pronto alcanzan la madurez, se aparean y mueren al cabo de algunas horas. Los álamos pueden propagarse bajo tierra durante miles de años. Las células de la levadura viven varios días, las ballenas jorobadas viven siglos, pero algunos de los genes que controlan el envejecimiento son comunes a las ballenas y a la levadura.

Y no es solo el tiempo de vida, sino el patrón de deterioro dentro de ese tiempo lo que varía ampliamente. El envejecimiento puede ocurrir a paso firme a lo largo del curso de toda una vida (en la mayoría de las lagartijas y las aves), o puede no haber envejecimiento en absoluto durante décadas, seguido por una muerte repentina (cigarras, aves acuáticas y los magueyes).

La muerte dirigida genéticamente se vincula con la reproducción en muchas, pero no en todas las especies. Los pensamientos son una variedad colorida de la especie *Viola*

*tricolor*. Normalmente, mueren después de florecer. Algunos dirían que han gastado su último cartucho, han puesto su última onza de energía en la reproducción, y mueren de una especie de agotamiento. Sin embargo, los jardineros saben que si cortan las flores, nuevas flores crecerán en su lugar. Vuévelas a cortar, y volverán a crecer. Podemos mantener a los pensamientos floreciendo durante todo el verano, pero la semana en la que dejamos que produzcan semillas, los pensamientos se marchitan y mueren. Esto contradice la teoría del «agotamiento». Las plantas tienen enormes cantidades de energía (y pericia genética) para producir una generación tras otra de flores. Su muerte parece dispararse por la formación de la vaina, una cuestión de señalización y no de agotamiento. Esto sugiere que nunca hubo necesidad alguna de que la planta muriera, que la Madre Naturaleza (alias, la «selección natural») tuvo poder de decisión en el asunto y optó por la muerte y no por la vida.

Algunos organismos tienen una expectativa de vida indefinida. Simplemente continúan viviendo hasta que algo los mata, pero no se deterioran ni crece la probabilidad de que mueran con el paso del tiempo. Las tortugas de Blanding y el arbusto *Sanicula* son así. Todavía más extraños son los animales y las plantas que es *menos* probable que mueran con el tiempo. Los tiburones, las almejas, las langostas y la mayoría de los árboles simplemente se mantienen creciendo y haciéndose más fuertes con cada año que pasa. No obstante, quizás esto no es tan extraño: si el envejecimiento no fuera un hecho de vida tan familiar, quizás pensaríamos que es perfectamente normal que las criaturas pudieran organizar sus recursos y consolidar su fuerza con el paso del tiempo. El biólogo Stephen Jay Gould comentó alguna vez que, si fuéramos pulpos, adoraríamos a un dios de ocho brazos. Tales pulpos tampoco creerían en el envejecimiento gradual e inevitable, ya que los pulpos (como veremos en la página 92) no pueden alimentarse después de que ponen sus huevos.

Nuestro propio «asesino interno» trabaja con sigilo, como una emperatriz malvada que poco a poco envenena a su esposo; sin embargo, otras especies tienen asesinos internos que hacen lo suyo con mucha mayor rapidez, y, otros más, parecen no tener ningún tipo de programa genético de muerte. Tal variedad es una señal segura de una característica moldeada por la selección natural activa, y no una ley inmutable de la entropía.

Los hiperbóreos, una raza griega mítica que vive más allá (hiper) del viento del Norte (Boreas), jamás envejecen o se enferman, sino que retozan todo el día con hojas doradas de laurel en el cabello. Aunque no mueren de edad avanzada, no son inmortales, y el azar conspira para matarlos, uno por uno, a su debido tiempo.

Este es el no envejecimiento, y suena bastante extraño. No obstante, un ejemplo de la vida real se encuentra en algunas plantas. La *sanicula* es un arbusto que crece en las praderas de Suecia, y durante 65 años se ha estudiado continuamente una parcela en particular. La *sanicula* no envejece. Aproximadamente un arbusto de cada 70 muere

cada año, así que las plantas tienen una expectativa de vida promedio de 70 años. Sin embargo, como la muerte es meramente una cuestión de cambio constante, una planta de 70 años no tiene más riesgo de morir que una planta de 10 años de edad. Ya que una planta de cada 70 muere cada año, habrá alrededor de la mitad al cabo de 50 años; sin embargo, las plantas que se encuentren en esa mitad estarán tan frescas y jóvenes como siempre lo han sido. Al final de otros 50 años, sigue quedando una cuarta parte, y una octava parte estará viva después de 150 años. A esta tasa, aproximadamente un arbusto sueco en un millón debería vivir 1 000 años.

## El «envejecimiento: la definición de un demógrafo

¿Qué significa decir que los miembros de cierta especie envejecen rápidamente, o lentamente, o no envejecen en lo absoluto? ¿A qué nos referimos cuando decimos que «él se ve joven para su edad» o que «envejeció 10 años cuando pasó por su divorcio»?

Como los biomarcadores del envejecimiento varían ampliamente de una especie a otra —de hecho, de un *individuo* al otro— es difícil tener una sola definición universal. Un hombre puede tener el cabello cano de forma prematura, y un bebé de rata topo lampiña puede estar lleno de arrugas. No obstante, para el actuario la pregunta tiene una clara respuesta, aun si se trata de una respuesta que solo un estadístico podría amar: el envejecimiento es un aumento en la tasa de mortalidad. En otras palabras, a medida que un animal envejece, tiene un riesgo mayor de morir.

Por ejemplo, un hombre de 20 años tiene una posibilidad de 99.9 por ciento de vivir para llegar a su cumpleaños número 21. Esto quiere decir que la posibilidad de morir es de una en mil por año. Si esto continúa, entonces un hombre de 40 años de edad también tendría una posibilidad de uno en mil de morir antes de su cumpleaños número 41. A eso lo llamaríamos «no envejecer». En realidad, una persona de 40 años tiene una posibilidad de dos en mil de morir antes de su cumpleaños número 41. Esta duplicación de su riesgo de mortalidad a lo largo de 20 años es una evidencia del envejecimiento gradual.

Las cosas se ponen peores. El riesgo de una persona de 60 años es de diez en mil y para una persona de 80, es de sesenta en mil. (Estas cifras proceden de las tablas actuariales de la Seguridad Social para 2010).

Edad (hombre)	Probabilidad de morir
20 años	0.001
40 años	0.002
60 años	0.01
80 años	0.06
100 años	0.36

---

*Tabla de mortalidad (Tu posibilidad de morir)*

No solo aumenta el riesgo de morir, sino que aumenta cada vez más y más rápido. A esto se le llama «senescencia acelerada». Sin embargo, otras especies tienen patrones distintos. La probabilidad de muerte puede aumentar y, después, estabilizarse —«senescencia desacelerada»— o, incluso, puede disminuir. Si la probabilidad de muerte no aumenta, entonces la especie no envejece en absoluto. Es consistente, aunque extraño, decir que si la probabilidad de muerte disminuye de un año al siguiente, entonces una especie está envejeciendo hacia atrás, lo cual es «senescencia negativa».

***Otra definición de «envejecimiento»***

Existe una segunda medida objetiva del envejecimiento, la disminución de la fertilidad. Así como la mortalidad se define como la probabilidad de muerte, la fertilidad se define como la probabilidad de que haya reproducción. Los hombres pierden fertilidad gradualmente a lo largo de su vida adulta. Las mujeres pierden su fertilidad más rápidamente, y cae a cero en la menopausia. Sin embargo, las distintas especies tienen diferentes patrones, diferentes tiempos. En algunas especies, la fertilidad *aumenta* a lo largo del tiempo de vida, otra forma de «senescencia negativa». Por ejemplo, la tortuga de Blanding, una especie de tortuga de caja común en el Medio Oeste estadounidense, madura lentamente a lo largo de las décadas, y no sigue creciendo, pero sigue aumentando en fertilidad. Su riesgo de morir también disminuye con la edad.

Desde una perspectiva evolutiva, la pérdida de fertilidad es algo primordial. Desde la perspectiva de la selección natural, una vez que ya no puedes reproducirte, bien podrías estar muerto.

Los científicos son humanos: ¿debe existir el envejecimiento?

***La prueba de Hamilton y la prueba falsa de Vaupel***

El físico de Caltech, Richard Feynman advirtió a sus estudiantes: «El primer principio es que no deben engañarse a sí mismos, y ustedes son las personas más fáciles de engañar». Irónicamente, son los lapsus de las grandes mentes que se encuentran en la cúspide de su éxito los que viajan más lejos y hacen el mayor daño. Eso se debe a que estas personas han logrado un nivel de respeto que hace que otros científicos no se atrevan a revisar sus manuscritos con un sentido crítico o les nieguen la publicación.

Así pues, no es un reflejo de la grandeza de William D. Hamilton, ni como científico, ni como persona, que cayera firmemente en una generalización acerca del envejecimiento que solo podemos considerar como risible. Hamilton probó algo que,

desde el punto de vista objetivo, no es verdad: que todos los organismos envejecen. Sin embargo, es tal la reputación de Hamilton (basada en las muchas cosas que hizo bien), que su «prueba» errónea de que el envejecimiento *debe* existir sigue citándose como si fuera el Evangelio, casi 50 años después del hecho.

En 1966, Hamilton publicó una prueba de que el envejecimiento gradual que experimentan los humanos es un requisito de la ley evolutiva, basándose en ciertas suposiciones venerables y plausibles acerca de la forma en la que funciona la selección natural. El joven Hamilton era lo suficientemente inteligente y audaz como para hacer valientes predicciones basándose en la lógica matemática. Para aumentar su reputación, fue lo suficientemente honesto y confiado para cambiar su perspectiva más adelante en su vida, cuando la evidencia la justificó.

William Hamilton (1936-2000) fue un personaje salvaje, aclamado por su formulación matemática de la selección de parentesco y fue amablemente ignorado cuando exploró las heces de los chimpancés en África para buscar evidencias del origen del virus del sida en la vacuna oral contra la polio. Hamilton, viajero mundial nacido en Egipto e intrépido naturalista, sugirió que las nubes podían ser sistemas de distribución para los microbios. En sus últimos años, quedó fascinado por la protección microbiana que la diversidad sexual brindaba a las poblaciones y defendió la hipótesis de gaia, que plantea que los organismos que actúan juntos pueden regular fisiológicamente su entorno. Mucho tiempo después de que la ecuación conocida como la «Regla de Hamilton» se convirtiera en la formulación canónica del paradigma del Gen Egoísta, llegó a entender que la cooperación y, sí, la selección grupal han tenido un papel esencial en la historia evolutiva. El segundo volumen de su único libro publicado, *Narrow Roads of Gene Land*, se llama *Evolution of Sex* y está dedicado a la hipótesis de la Reina Roja, donde explica cómo la selección natural insistió en la mezcla sexual de los genomas a pesar de su evidente desventaja para los genes egoístas individuales. Ese libro sigue su viaje intelectual, que va de enfocar la atención en las matemáticas de los individuos a una mirada más cercana a la forma en la que los grupos pueden trabajar juntos para sobrevivir. Después de sufrir durante décadas de malaria y giardiasis, de la cual se contagió en su trabajo de campo, Hamilton murió con las botas puestas, sufriendo una hemorragia después de su último viaje a África.

Justo al inicio de su ensayo científico, Hamilton afirmó que «esa senescencia es un resultado inevitable de la evolución», que «no puede ser evitado por ningún organismo concebible». La «prueba» de Hamilton se derivó en el contexto de la teoría prevaleciente de su época. Se pensaba que el origen del envejecimiento estaba en los genes que actúan exclusivamente a una edad. (Era un supuesto común antes de que existiera una ciencia de la expresión de los genes, o «epigenética»). Su prueba comparaba los efectos de la selección natural actuando en distintas etapas de la vida. La selección es más fuerte en los genes que se activan más temprano. Lo que Hamilton mostró fue que, como vas a morir, es mejor morir más tarde que temprano, así que la evolución ha prestado más

atención a las cosas que nos matan cuando somos jóvenes. (Esta reflexión fue el punto de partida de Peter Medawar cuando lanzó la teoría moderna del envejecimiento en 1952. Hablaremos más sobre esto en el capítulo 4).<sup>1</sup>

Hamilton estaba pensando de forma matemática mientras evitaba al elefante que estaba en la habitación. El elefante en particular que pasó por alto fue el efecto del tamaño. Hamilton estaba acostumbrado a pensar en los humanos, en los perros, en los gatos (y en las hormigas, en los elefantes, y en la mayoría de los animales terrestres), que crecen hasta un tamaño determinado en la madurez y luego dejan de crecer. Podríamos perdonarlo por no tomar en cuenta a los erizos de mar, a las almejas y a las langostas, y (quizás) a los tiburones, pero ¿por qué no pudo ver a los árboles? Al igual que los árboles, algunos animales no tienen un tamaño fijo.\* Siguen creciendo más y más a lo largo de toda su vida. Con un tamaño más grande viene una mayor capacidad de producir semillas, así que su fertilidad aumenta. Con un tamaño más grande viene la fuerza para resistir el viento y el clima (en el caso de los árboles), y para disuadir a los depredadores (a las nutrias les encanta comerse a los erizos de mar, pero es más difícil encajar los dientes en los grandes); así pues, la tasa de mortalidad disminuye con la edad. Y eso es envejecimiento inverso según la definición estándar, la misma que Hamilton utilizó para concluir que es imposible el envejecimiento inverso.

En su densamente argumentado ensayo de 34 páginas, lleno de ecuaciones y silogismos, William D. Hamilton concluyó que era inconcebible que un organismo conocido evitara el envejecimiento. Sin embargo, los organismos vivos alegremente seguían haciéndole gestos de burla a la teoría de Hamilton (si es que puede decirse que un árbol hace gestos de burla).

James Vaupel, director del Max Planck Institute for Demographic Research en Rostock, Alemania, puede no ser un personaje conocido, pero es el más importante demógrafo de nuestra época. Se le conoce mejor por documentar el firme aumento en la expectativa de vida en los humanos en el mundo desarrollado, el cual ha continuado a un paso notablemente uniforme durante más de 160 años. Quizás era justo resaltar que Vaupel trabajó con su estudiante Annette Baudisch para crear su prueba (¿falsa?) contrapunteando la prueba de Hamilton. En un provocador artículo de 2004, ofrecieron una «prueba falsa» general de que *el envejecimiento es imposible*.<sup>2</sup> Tomando los mismos postulados que Hamilton había utilizado 40 años atrás, Vaupel y Baudisch «probaron falsamente» que la probabilidad de muerte siempre debe *disminuir* con la edad. Vaupel nos recuerda que la biología poblacional es una ciencia experimental, donde la teoría siempre es tentativa y debe ser verificada contra la realidad.

Los supuestos que entran en la prueba de Vaupel y Baudisch no solo son muy razonables, sino que guardan un paralelismo estrecho con el razonamiento que se

encuentra en la prueba de Hamilton. Lo que Vaupel y Baudisch prueban es que siempre vale la pena que el animal invierta en el futuro. Jamás deja de ser cierto que hay un beneficio en formar músculos más fuertes, en tener un mayor tamaño, un sistema inmunológico más robusto, etc. (Se generaliza que el «crecimiento» reemplaza a todas estas cosas. Es una inversión en una mayor resistencia a las amenazas ambientales, para el presente y para el futuro).

La prueba de Hamilton muestra que el envejecimiento siempre debe evolucionar. La prueba de Vaupel y Baudisch muestra que es imposible que el envejecimiento evolucione. Hamilton probó que la fertilidad siempre debe disminuir y la mortalidad debe aumentar con la edad. Vaupel y Baudisch probaron que la fertilidad siempre debe aumentar y la mortalidad debe disminuir con la edad. Sospecho que esta deliciosa ironía fue exactamente el objetivo en el que habían puesto la mira de su pistola de Gran Ciencia.

Vaupel es, por antecedentes y por inclinación, un demógrafo. Recopila y analiza estadísticas sobre población y mortalidad. A diferencia de la mayoría de los evolucionistas, no puede ser intimidado por las matemáticas. Sin embargo, no es un teórico en la tradición de Hamilton que busque crear grandes andamiajes unificadores para comprender la evolución. Así pues, Vaupel está contento de sembrar dudas en la confianza de Hamilton y dejarnos con la paradoja.

Si tenemos una inclinación teórica, podríamos tratar de analizar las ruinas y preguntar qué salió mal en ambas pruebas, porque, claramente, ambas pruebas son falaces. En la naturaleza, existen tanto criaturas que se van haciendo más débiles con la edad como criaturas que se hacen más fuertes con ella, y todas estas fueron moldeadas en un proceso de selección natural. ¿Por qué ha incluido la selección natural el envejecimiento en tantos planes de vida, a pesar del hecho de que el envejecimiento va en contra de la aptitud física? ¿Por qué encontramos el envejecimiento y el no envejecimiento e, incluso, el envejecimiento inverso en la naturaleza?

## Las trayectorias del envejecimiento

Los humanos tienen un programa acelerado. Para los últimos años de la adolescencia, algunos aspectos de nuestra ventaja en cuanto a la aptitud física ya están mermando. Sin embargo, los cambios son mucho más rápidos en la séptima década, y, a partir de ahí, las pérdidas vienen en cascada y las vulnerabilidades se acumulan. Este es solo uno de los programas del envejecimiento, y ni siquiera el más común en el reino animal. El envejecimiento puede ser gradual o repentino. La vulnerabilidad a la muerte puede aumentar o disminuir con el paso del tiempo, o puede permanecer constante («senescencia desdeñable»). El envejecimiento puede estabilizarse, esto es *desacelerarse*

en lugar de acelerarse. Los albatros y la rata topo lampiña permanecen completamente saludables a lo largo de su vida y luego mueren en un momento predeterminado. Finalmente, existen animales capaces de regresar de la etapa adulta a la forma de larva, a partir de la cual surgieron. Cuando su cuerpo siente que el ambiente es tan hostil que probablemente sea un error crecer, revierten el proceso y una vez más se convierten en larvas. Esto solo puede ser considerado «rejuvenecimiento» o «envejecimiento inverso».

Así pues, la forma de la «trayectoria de envejecimiento» puede tener todo patrón posible. Es más, la escala de tiempo en la que se desarrolla el envejecimiento puede también ser tan corta como unas cuantas horas o tan larga como cientos de años (para animales longevos) o de miles de años para plantas longevas. Lo primero que cualquier teoría del envejecimiento debe explicar es la enorme variedad que existe en las escalas de tiempo y figuras de la curva del envejecimiento en la naturaleza.

Las langostas de Nueva Inglaterra actualmente son una exquisitez en un restaurante, y cuestan mucho más que un filete de sirloin. Son transportadas en avión vivas a Japón, donde tienen un precio todavía mayor. Sin embargo, en el siglo XIX, las langostas eran tan abundantes en Nueva Inglaterra que eran desechadas como captura incidental. El estado de Massachusetts lidió con el exceso proporcionándolas como comida para reos, hasta que los prisioneros se pusieron en huelga y se rehusaron a comerlas. Actualmente, las langostas de Nueva Inglaterra están sometidas a una pesca tan pesada que raras veces crecen para alcanzar más de una libra, pero las langostas que pesan más de 10 libras siguen atrapándose ocasionalmente (y, normalmente, son liberadas). El récord de la langosta más grande fue de 20 kilogramos. La razón por la que las langostas grandes son liberadas de vuelta al océano no es solo porque no van a caber en un plato para la cena. Las langostas se vuelven más fértiles a medida que crecen más, y su progenie es más viable. Algunas langostas grandes pueden ser las reservas reproductoras para un área grande. No tenemos un récord de edad para la langosta más vieja jamás atrapada porque no tienen anillos o capas anuales que divulguen su edad. Se dice que la que pesó 20 kilogramos tenía más de 100 años de edad, pero nadie lo sabe a ciencia cierta.

Las almejas también crecen más y son más fértiles indefinidamente. Pero sí tienen anillos de crecimiento que cuentan sus años. La más antigua de la que se tiene registro (una almeja americana de la especie *Arctica islandica*) ha sido etiquetada con 507 años. Las pequeñas tienen depredadores naturales, incluyendo las estrellas de mar que se prenden de su concha y las separan con fuerza bruta. No obstante, una vez que una sobrepasa en tamaño los brazos de una estrella de mar, puede seguir creciendo de forma indefinida. Tienen un solo pie, una boca, no tienen oídos, ni ojos, ni estómago, ni cerebro. Las almejas gigantes, de hasta 340 kilogramos, tienen el mismo estilo de vida que sus parientes más pequeñas, chupando agua de mar, absorbiendo 30 000 veces su

peso en agua cada día, y filtrando plancton y algas, que siguen creciendo y reproduciéndose dentro de ellas. Pueden ser de color café dorado, amarillas o verdes, obteniendo su alimento de los seres fotosintéticos que se alojan dentro de ellas. Al igual que las langostas gigantes, las almejas gigantes suministran huevos a toda una comunidad. Se sabe que liberan 500 millones de huevos en un solo día.

El *Sebastes aleutianus* crece en aguas profundas y frías lejos de la Costa Oeste de Norteamérica, desde San Diego hasta las Islas Aleutianas y bajando por la costa asiática hasta Japón. En el fondo del océano, la luz está ausente, el alimento y el oxígeno son escasos, y las temperaturas son bajas. (Debido a la alta presión y a la salinidad, la temperatura puede, de hecho, estar por debajo de los 0 °C, que es normalmente el punto de congelación del agua). Ahí todo parece ocurrir de forma más lenta, y, quizás de forma apropiada, el ciclo de vida del *Sebastes aleutianus* se desarrolla a un ritmo pausado, donde algunos viven más de 200 años. Como las demás víctimas de la sobrepesca, el *Sebastes aleutianus* es ahora una especie en peligro de extinción. Como su ciclo de vida es tan largo, tomaría décadas que se recuperara bajo las mejores circunstancias, pero dada la devastación general de los mares, no tiene oportunidad. Además de su valor intrínseco como ser que ha evolucionado durante mucho tiempo, su extinción puede privarnos de pistas sobre los secretos del envejecimiento.

### La perspectiva procustea de Annette Baudisch

Nos parece natural clasificar a las distintas especies como que viven durante un tiempo largo o corto, agrupar a los insectos que viven durante un día y distinguirlos de los árboles y las ballenas que viven cientos de años. Sin embargo, gran parte de esa diferencia puede atribuirse al tamaño. Todo, desde el crecimiento hasta la reproducción y el envejecimiento debe ocurrir más lentamente en un mastodonte con un metabolismo lento y toneladas de tejido que debe nutrir. Así pues, tenemos inclinación a quedar más impresionados con la abeja que vive 20 años que con un alce americano que vive 20 años.

Sin embargo, supongamos que eliminamos por completo de toda consideración la expectativa de vida y comparamos a las distintas especies basándonos en la *forma* y no en la *duración* de su historia de vida. En lugar de preguntar cuánto viven, pregunta si sus poblaciones tienden a morir gradualmente o si mueren en la infancia y pocas más adelante, o si todas las muertes se agrupan al final del ciclo de vida. Esto, ciertamente, fue ocurrencia de Annette Baudisch, una estudiante de James Vaupel a quien conocimos en relación con la prueba falsa de que el envejecimiento no puede existir. La brillante estudiante de Vaupel introdujo una nueva lente a través de la cual ver la biología

comparativa del envejecimiento.

Este procedimiento abre una nueva ventana, una nueva forma de ver el envejecimiento entre las especies. Una tabla publicada en un ensayo en la revista *Nature* en 2014 aplica la metodología que Baudisch inició unos años atrás. Lo que surge de este panorama es la amplitud de la inventiva de la naturaleza.<sup>3</sup> Cada combinación concebible está representada, donde el envejecimiento rápido, el no envejecimiento y el envejecimiento inverso, se combinan con lapsos de vida de semanas o años o siglos. Los extraños compañeros de cama que aparecen como vecinos en el cuadro son completamente inesperados. Por ejemplo, en la parte alta del cuadro, con una baja mortalidad que se eleva repentinamente al final del tiempo de vida los humanos están acompañados ¡por los gusanos de laboratorio y los peces tropicales (*guppy*)! De hecho, en términos de perfiles de envejecimiento, nosotros los humanos nos parecemos más al gusano de laboratorio que al chimpancé.

#### Un tamaño les queda a todos

En la mitología griega, Procasto era un bandido que invitaba a los viajeros a su cuarto de huéspedes, asegurándoles que tenía una cama que era del tamaño justo para ellos. Si eran demasiado altos, les cortaba los pies, y si eran demasiado bajos, se los estiraba con un aparato.

Las gráficas que se encuentran en la página siguiente muestran la variedad de formas en las que los animales y las plantas envejecen en estado silvestre. La línea tenue que va hacia abajo en cada cuadro es la curva de sobrevivencia, y la curva gruesa que va por debajo es la fertilidad. La pendiente descendente de la línea de sobrevivencia simplemente significa que cada vez menos individuos quedan vivos a medida que pasa el tiempo. La forma en la que se construyó esta gráfica, donde una línea recta va hacia abajo de forma diagonal [ \ ] es neutral, o representa que no hay envejecimiento en lo absoluto: por ejemplo, la hidra y el cangrejo ermitaño. (La hidra es como una medusa de agua dulce, de un cuarto de pulgada de largo y se encuentra en estanques). Las líneas que se encorvan por arriba de la diagonal [ \ ] representan el envejecimiento normal, mientras que las líneas que caen por debajo de la diagonal [ \ ] representan el envejecimiento inverso, o «senescencia negativa». Todos los animales que se encuentran en la fila superior muestran «envejecimiento verdadero»: es más probable que mueran a medida que envejecen. Las siguientes dos filas muestran a plantas y animales que no envejecen o que envejecen a la inversa. Para este último caso, entre más viejos son, menor es el riesgo de muerte. La mayoría de los árboles son así, y las tortugas siguen el mismo patrón, lo mismo que las almejas y los tiburones (no se muestran). No obstante, en el

caso de los animales y las plantas que se encuentran en las dos filas de hasta abajo, las tasas de mortalidad son más constantes/estables. Tratándose de las tortugas y los robles, de hecho, las curvas se aplanan. Eso significa que son menos los que mueren de viejos que los que mueren jóvenes, lo cual es envejecimiento inverso.

La línea gruesa, que representa la fertilidad, es directa. Puede aumentar a medida que un animal o una planta crecen, o puede decaer con el envejecimiento reproductivo; por ejemplo, en la menopausia. Observa que los animales que se encuentran en la fila superior pierden toda su fertilidad mucho antes de morir. Esto plantea un enigma evolutivo por sí solo. Si el único objetivo de la selección natural es maximizar la reproducción, entonces ¿por qué la evolución ha permitido que la reproducción caiga a cero mientras tantos permanecen vivos? Las curvas de fertilidad que suben indican una mayor reproducción con el paso del tiempo, que es otra clase de senescencia negativa. Cuando piensas en un árbol que crece más con cada año que pasa, no te sorprende que esté produciendo más semillas conforme se hace más viejo. La planta española de montaña en la segunda fila es la *Borderea pirenaica*, que crece en los acantilados rocosos de los Pirineos. Si no se le perturba, puede vivir hasta 300 años o más sin dar señal alguna de envejecimiento; sin embargo, hay que hacer notar que su fertilidad realmente no comienza a operar sino hasta que tiene más de 20 años de edad; quizás es por eso que esta planta está en grave peligro de extinción.

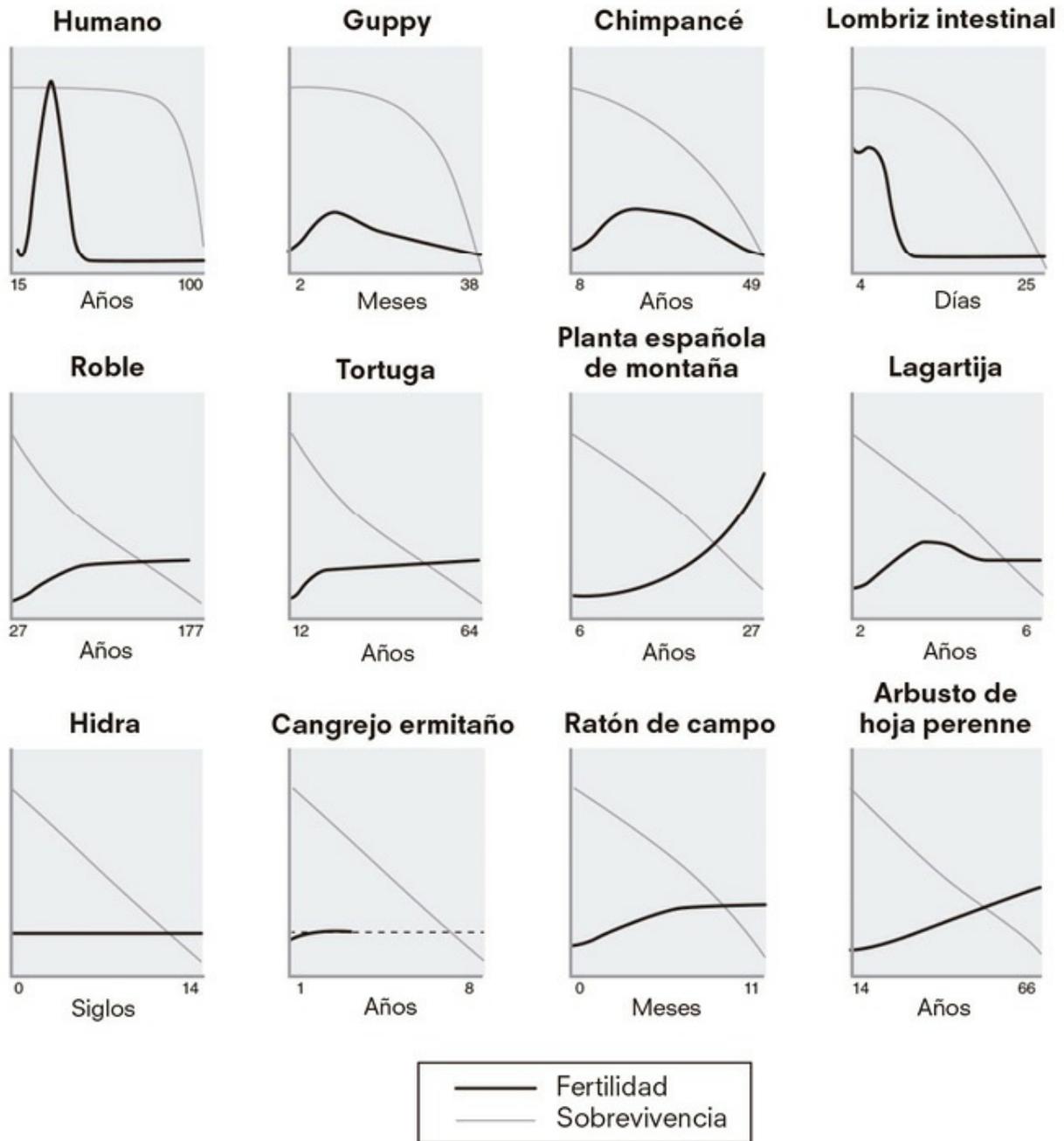


Fig. 1. El envejecimiento: una comparación procasteana. El envejecimiento y la fertilidad graficados para diversos organismos. No existe un envejecimiento o caída en la fertilidad monolítica entre los múltiples seres que habitan la Tierra. La línea oscura, que representa la fertilidad, algunas veces se eleva con la edad. La tenue línea de color gris, la sobrevivencia, representa las posibilidades cada vez menores de vivir con cada año; sin embargo, podemos ver que algunas veces (por ejemplo, en el caso de la tortuga y al final de la vida de la lagartija) no continúa directo hacia abajo, sino que sube, mostrando un aumento de las posibilidades de sobrevivencia en relación con los años

anteriores. (Adaptado de Jones et al, 2014).

El mensaje de este diagrama se describió en el artículo acompañante: la naturaleza puede hacer lo que quiera con el envejecimiento (o el no envejecimiento). Cualquier escala temporal es posible, y cualquier forma es posible, y cada especie está exquisitamente adaptada a su circunstancia ecológica. No hay límites. Sin embargo, en la actualidad todas las teorías aceptadas del envejecimiento se basan en supuestos de que existen restricciones.

### Envejecimiento instantáneo, muerte repentina

El antihéroe de la famosa novela gótica de Oscar Wilde, *El retrato de Dorian Gray*, escapa temporalmente al envejecimiento, porque un retrato mágico suyo está recibiendo, en su lugar, el envejecimiento. Se la vive en fiestas, dedicándose a la caza de mujeres y arruina la vida de todos aquellos con los que entra en contacto, hasta el final de la novela, cuando su vida le da alcance y muere como un hombre viejo mientras que el retrato que ha retrasado su mortalidad regresa a su forma prístina. La película de 1937 de Frank Capra, *Horizontes perdidos*, basada en la novela de James Hilton, es la fuente del mito de Shangri-La. María ha vivido cientos de años en el Valle y mantiene su juventud y su belleza, pero cuando su amante inglés la convence de irse del Valle, se convierte en una vieja bruja, pierde toda su fuerza y muere al cabo de unas horas.

Aparentemente, la vida imita al arte. En la naturaleza, el envejecimiento que lleva a la muerte puede ser rápido y repentino al final de un ciclo reproductivo. La muerte repentina postreproductiva es común en la naturaleza, afectando a organismos tan variados como las efímeras, los pulpos y el salmón, sin mencionar las miles de plantas que florecen de forma anual. Los biólogos se refieren a esta historia de vida como «semelparidad». Aunque la etimología proviene del latín que significa «un solo nacimiento», la palabra nos recuerda un mito griego.

Semele, una mujer mortal, tuvo un amorío con Zeus, incitando la ira de su esposa, Hera, quien, quizás, jugando con el engreimiento de Zeus, hizo prometer al rey olímpico que se revelaría a su amante en toda su gloria. El resultado fue un episodio de pasión tipo tormenta eléctrica para el cual el cuerpo de la pobre Semele no estaba preparado; de hecho, la llevó a la muerte, aunque no a la de su hijo no nacido, Dionisio, dios del vino y las orgías, cuyo feto recupera Zeus del vientre carbonizado de Semele y lo cose en su muslo; de ahí proviene el apelativo de Dionisio como el «nacido dos veces».

La causa de la muerte en los organismos semélparos varía enormemente. Los pulpos simplemente dejan de comer. Los machos de mantis religiosa hacen un último sacrificio

reproductivo, dándose a sí mismos como refrigerio para sus parejas femeninas. El salmón destruye su propio cuerpo con una explosión de esteroides. Estas formas de muerte están tan obviamente programadas de forma genética que incluso algunos de los más ortodoxos neodarwinistas se ven impulsados a considerarlas una excepción a la tesis de que la muerte programada es una imposibilidad evolutiva.

Algunas zarigüeyas y peces pasan por una falla orgánica múltiple simultánea después de reproducirse. El salmón Chinook se incuba en pozas de río, a menudo cientos de kilómetros aguas arriba del mar. Pasan su primer año o sus primeros dos años de vida en el ambiente protegido del río, donde la vida es más sosegada y son raros los grandes depredadores. Cuando han crecido lo suficiente como para competir, migran río abajo, hacia el océano, para probar suerte. Pueden recorrer hasta 4000 kilómetros lejos de la boca del riachuelo donde entraron por primera vez al mar. Viven en el océano de dos a siete años, creciendo más y más, pero no se debilitan ni se vuelven frágiles con la edad. Cuando están listos para reproducirse, encuentran su camino de regreso, no a cualquier boca cercana de río, sino justo a la misma poza de río donde fueron incubados. Su viaje es una huida precipitada, simultáneamente hacia la fertilidad y hacia la muerte.

Para cuando el salmón adulto llega a su terreno de desove, su metabolismo se encuentra en colapso terminal. Sus glándulas suprarrenales están bombeando esteroides (*glucocorticoides*) que provocan un envejecimiento acelerado, casi instantáneo. Han dejado de comer. Es más, los esteroides han provocado que su sistema inmunológico se colapse, así que su cuerpo está cubierto con infecciones provocadas por hongos. Los riñones se atrofian, mientras que las células adyacentes (llamadas células interrenales, asociadas con los esteroides) se agrandan enormemente. El sistema circulatorio de los peces que pasan por un rápido deterioro también se ve afectado. Sus arterias desarrollan lesiones que, de manera interesante, se parecen a las responsables de la enfermedad coronaria en las personas de edad avanzada. Nadar río arriba es una tarea ardua, pero no es el golpe mecánico lo que daña fatalmente su cuerpo. Es, más bien, una cascada de asquerosos cambios bioquímicos, genéticamente cronometrados para pisarle los talones al desove. Los síntomas afectan tanto a los machos como a las hembras, a pesar de la porción desigual de trabajo metabólico que recae sobre las hembras, cuyos huevos pueden constituir una tercera parte de su masa corporal durante la parte final de su viaje.

Para el salmón, el sexo involucra una elección meticulosa de su pareja, pero, de hecho, no hay contacto. Es más como un «juego paralelo». La hembra escoge a una pareja macho y luego cava una zanja («nido») en el fondo de grava del riachuelo, inclinándose ligeramente hacia un lado y utilizando su cola como pala. Uno al lado del otro, la pareja deposita óvulos y esperma en el nido. Los salmones no son tan imprudentes para poner todos sus huevos en una sola canasta. Después de su primer episodio de apareamiento, se

mueven juntos por la poza, escogiendo otros lugares, cavando más zanjas, repitiendo su danza, su juego paralelo, hasta que han disparado sus respectivas cargas. La hembra porta óvulos que son mucho más grandes que los espermatozoides del macho, y se agota mucho más rápido que su pareja, así que el macho puede permitirse ser polígamo y buscar otra pareja. Con el tiempo, macho y hembra agotan sus reservas, y mueren en la poza donde nacieron.

Si aceptamos la evidencia de que estos salmones están matándose con glucocorticoides, debemos seguir preguntándonos por qué. Una teoría respetable establece que los peces están fertilizando los ríos donde van a incubarse sus huevos, añadiendo nutrientes al ecosistema que nutre a los insectos con los que se alimentarán las jóvenes crías. Sin embargo, aunque los ecologistas han podido mostrar que los cadáveres de salmón son una fuente importante de nitrógeno y fósforo en los riachuelos y las pozas donde mueren, sigue siendo difícil imaginar cómo la muerte programada pudo haber evolucionado sobre esa base. El problema es que estos recursos químicos son ampliamente compartidos. El beneficio de la muerte de un salmón no se limita a su propia progenie, y la teoría evolutiva convencional estipula que la fuerza impulsora detrás de la selección natural es el beneficio de la propia progenie.

Aunque en la naturaleza es difícil determinar cuánto del daño que lleva a la muerte postreproductiva del salmón se debe a una oleada de hormonas sexuales que aumenta la producción de óvulos y qué tanto se debe a la muerte programada, los experimentos controlados sugieren la muerte programada. En primer lugar, si el tejido adrenal —fuente de la hormona glucocorticoide— se elimina del salmón *después de que desova*, el resultado es que vive. En segundo lugar, el salmón que se encuentra en cautiverio pasa por todo el desarrollo sexual que lleva al desove, pero no tiene que abrirse paso para llegar río arriba, así que no pone huevos. Sin embargo, muere, y de la misma enfermedad glucocorticoidal. En tercer lugar, el salmón del Atlántico, primo cercano del salmón del Pacífico, emprende una migración igualmente ardua, pero vive para nadar de regreso río abajo hacia el mar para un segundo o, incluso, un tercer ciclo de alimentación en el océano, crecimiento y reproducción.

## La anorexia del pulpo

Unos organismos están genéticamente programados para no comer después de la reproducción y morir de hambre como resultado; es más rápido y más seguro que el envejecimiento tradicional. Las efímeras que entran en el estado adulto no tienen boca o sistema digestivo. Los elefantes mascan y muelen tantos tallos y hojas durante su vida que desgastan seis conjuntos completos de dientes, pero cuando el sexto conjunto se termina, no producen otro, y los paquidermos mueren de hambre.

Los pulpos tienen una historia especialmente buena. Viven un tiempo corto, de unos

cuantos meses a algunos años, dependiendo de la especie, y mueren después de haberse reproducido una vez. La hembra protege y cuida sus huevos, pero si las condiciones no son las adecuadas para su camada, puede comérsela y luego tiene otra oportunidad de intentarlo más adelante. Si decide que el momento es el adecuado para dar a luz a sus jóvenes crías, no solo se abstiene de comerse sus huevos, sino que deja de comer por completo. Horton, el fiel elefante en el clásico libro infantil del doctor Seuss («Quise decir lo que dije y dije lo que quise decir») no hablaba nada sobre la mamá pulpo que protege a sus huevos ante los depredadores, quien permanece concentrada e inmóvil por meses. Durante este tiempo, su boca se sella. Puede vivir varios años en este estado de animación suspendida, simplemente protegiendo sus huevos; pero cuando los huevos se rompen, muere al cabo de unos cuantos días. Pero no muere de hambre. Lo sabemos porque existen dos glándulas endocrinas, llamadas «glándulas ópticas» (aunque no guardan relación con los ojos), cuyas secreciones controlan la conducta de apareamiento, el cuidado maternal y la muerte. Las glándulas ópticas pueden eliminarse quirúrgicamente, y la mamá pulpo vive más tiempo. Si solo se extirpa una glándula óptica, la hembra no come, pero vive seis semanas más. Si ambas glándulas ópticas son extirpadas, entonces el pulpo hembra no pierde su boca y vuelve a comer después de que los huevos se rompen. Entonces recupera fuerza y tamaño y puede vivir hasta 40 semanas más.

Los pulpos tienen una inteligencia mucho más sofisticada que cualquier otro invertebrado. Juegan, aprenden. Pueden jugar y crear estrategias y resolver problemas. Con los sensores de luz de sus tentáculos y su piel perciben el color de fondo y la textura que se encuentra detrás de ellos, y algunos vuelven a colorearse instantáneamente en un patrón indistinguible de lo que sea que se encuentre detrás de ellos. Es decir, por toda su inteligencia, no se aburren fácilmente.

En 2007, Bruce Robison del Monterey Bay Aquarium Research Institute descubrió una mamá pulpo de aguas profundas cuidando a sus 160 huevos en las aguas profundas y frías de la costa californiana. Regresó periódicamente y observó al mismo pulpo, en la misma roca, en la misma posición. De 2007 a 2011, no comió y no se movió excepto para hacer circular lentamente el agua por los huevos, asegurando un suministro fresco de nutrientes minerales. Después de cuatro años y medio, los huevos se rompieron, y la mamá pulpo desapareció; presumiblemente, murió al cabo de unos cuantos días. Se observaron los cascarones vacíos como un recuerdo de su esfuerzo. Fue la gestación más larga jamás observada, sobrepasando la del tiburón anguila (*Chlamydoselachus anguineus*), de casi un año.

## Los récords de longevidad pertenecen a las plantas

En 2014, la fotógrafa Rachel Sussman publicó un tomo de lujo ilustrado de sus antiguos sujetos, titulado *The Oldest Living Things in the World*.<sup>4</sup> Todos son plantas. Una razón

de esto, al menos en comparación con los animales ambulatorios, es que las plantas no tienen que preocuparse porque los músculos de sus piernas sean lo suficientemente fuertes para caminar. Confinadas a un solo lugar, pueden crecer más grandes y más robustas, vivir más tiempo y ser mucho más fértiles que cualquier animal y cosechar los beneficios de la antigüedad.

Las plantas tienen otro secreto de longevidad. En las primeras etapas de la vida de un animal en desarrollo, las células sexuales —o *línea* germinal— se separan del resto del cuerpo, o *soma*. Únicamente la línea germinal debe preservarse de forma inmaculada para convertirse en la siguiente generación; el cuerpo puede permitirse ser descuidado con las células del soma y tomar atajos mientras se reproducen a sí mismas. Sin embargo, las plantas tienen un sistema diferente. La línea germinal y el soma nunca se separan en realidad. Las plantas, al igual que los animales, tienen células madre, y, en las plantas, esas células madre dan origen no solo a un nuevo crecimiento vegetal, sino también a las semillas y al polen que están destinados a convertirse en la siguiente generación. En un árbol, las células madre se localizan en una delgada capa que se encuentra bajo la corteza, llamada el *meristemo*. El meristemo se extiende hacia todas las ramas grandes y pequeñas y da origen a nuevas hojas y también a capullos y semillas. En algunos ginkgos —los árboles no florecientes que datan del período pérmico de hace 270 millones de años— este linaje meristemático puede continuar reproduciéndose por clonación (sin sexo) durante millones de años.

El punto de todo esto es que un animal puede darse el lujo de permitir que sus células madre se deterioren gradualmente, ya que están destinadas a morir con el organismo individual; sin embargo, el legado futuro de una planta está encarnado en su meristemo, y no debe permitirse que estas células se deterioren con la edad.

Existe una razón evolutiva profunda por la que el no envejecimiento es mucho más común en las plantas que en los animales, y se encuentra en el núcleo de mi teoría, la teoría demográfica del envejecimiento, que se describirá en el capítulo 7 y se desarrollará en el capítulo 8. El envejecimiento evolucionó para ayudar a prevenir las hambrunas, y solo los animales, pero no las plantas, tienen que preocuparse por la hambruna.

Quien tiene el récord en el libro de Sussman es el Pando, 106 acres de álamo temblón en Utah, que crecieron de una sola semilla y que siguen ostentando un solo sistema de raíces. Tiene 80 000 años de edad. Todas las entradas de más de 10 000 años son sistemas de raíces con copas que se renuevan, como en el álamo temblón. El árbol más antiguo es una haya antártica en Tasmania, cuya medida se calculó en 6 000 años. Las secuoyas de California son impresionantes por su tamaño, pero la más antigua de ellas tiene menos de 3 000 años de edad. El único animal en ese rango de volumen es un coral cerebro de 2 000 años de edad ubicado cerca de Trinidad. Similar al Pando, ha

crecido a partir de un solo huevo, pero puede ser considerado una colonia. Aunque es un animal por genealogía, al coral no le preocupa la locomoción y, así, no está sujeto a los límites de tamaño de los animales móviles y, especialmente, de los animales terrestres. Otros corales recogidos cerca de las islas hawaianas supuestamente tienen más de 4 000 años de edad, aunque crecen muy lentamente y nunca alcanzan un gran tamaño.

## ¿Los árboles envejecen?

Algunos, sí, y otros, no. Por supuesto, el tamaño en sí mismo se convierte en un peligro a medida que un árbol se vuelve el más alto de su arboleda: es el primero en ser golpeado por los rayos, y el que tiene la copa más pesada y es más vulnerable a venirse abajo por el viento cuando la erosión debilita el agarre de las raíces en tierra firme. Sin embargo, además de esto, parece que la mayoría de los árboles tienen una edad característica, después de la cual finalmente la muerte se vuelve más probable con cada año que pasa. Los brotes («ramas epicórmicas») comienzan a crecer directamente del tronco del árbol a medida que el crecimiento en las ramas más externas se hace más lento. Existen algunos indicios de que, con la edad, los árboles se vuelven más vulnerables a los hongos y a las enfermedades, pero, en su mayor parte, los árboles viejos sucumben a los peligros mecánicos del tamaño excesivo. La capacidad misma de seguir creciendo que les ofrece la posibilidad del «envejecimiento inverso» a lo largo de tantas décadas resulta ser, al final, su perdición.

Más adelante analizaremos la necesidad de que haya una rotación de la población de modo que las especies puedan adaptarse y cambiar a través de largos periodos de tiempo. A la mayoría de los animales y plantas jóvenes se les dificulta competir con especímenes más viejos, son más grandes, están mejor establecidos y son menos vulnerables prácticamente a cualquier amenaza en la naturaleza. Sin embargo, los árboles tienen este problema en un grado elevado. ¿Qué posibilidad de supervivencia tiene la mera plántula, cubierta por la sombra del enorme roble que está monopolizando la luz solar a cientos de metros arriba? Quizás los árboles evolucionan con el tiempo para morir de modo que sus plántulas tengan la posibilidad de comenzar de cero con un genoma variado. (Esta teoría se desarrolla con mayor detalle en el capítulo 8).

## El envejecimiento inverso

En 1905, el biólogo holandés F. Stoppenbrink estudiaba el ciclo de vida de la *Planaria*, una especie de platelminto, de una fracción de pulgada de largo, común en los estanques de agua dulce. Observó que cuando los animales no tenían suficiente para comer, sistemáticamente se consumían a sí mismos, comenzando con los órganos más prescindibles (sexo), continuando con el sistema digestivo (no tiene gran uso durante la

hambruna), y, luego, los músculos. Los gusanos se hacían más y más pequeños hasta que la parte más preciada —el cerebro y las células nerviosas— era todo lo que quedaba. Stoppenbrink reportó que cuando comenzó a alimentar nuevamente a los gusanos, volvieron a crecer, regenerando rápidamente todo lo que habían perdido.<sup>5</sup> Es más, se veían y actuaban como gusanos jóvenes, y cuando sus cohortes comenzaron a morir de viejos, los gusanos que pasaron hambre y volvieron a crecer seguían estando vivitos y coleando. Este truco podía llevarse a cabo una y otra vez. Siempre que Stoppenbrink mantuviera hambrientos a los gusanos y luego volviera a darles de comer, seguían adelante viviendo sin señales evidentes de envejecimiento.

La medusoide inmortal *Turritopsis nutricula* alcanzó sus cinco minutos de fama cuando fue aclamada como la «medusa inmortal» en artículos de noticias científicas de 2010.<sup>6</sup> La *Turritopsis* adulta ha heredado un truco genial: después de desovar sus pólipos, regresa a ser un pólipo, comenzando su vida nuevamente. Esto lo logra convirtiendo las células adultas nuevamente en células madre, yendo en contra de la dirección usual de desarrollo que va de células madre a células diferenciadas: en esencia, regresando por una calle de desarrollo de un solo sentido. Los encabezados llamaron a la *Turritopsis*, la «Benjamin Button del Mar».

Los escarabajos glabros (*Trogoderma glabrum*) llevan a cabo un truco similar, pero solo cuando pasan hambre. A medida que pasan por la vida en una carcasa en los bosques, los escarabajos pasan por seis distintas fases larvales en sucesión, con la apariencia de una larva, y luego como un milpiés y luego como un planeador acuático, terminando como un escarabajo de seis patas. Un par de entomólogos que trabajaban en la Universidad de Wisconsin en 1972 aislaron las larvas en sexta etapa (cuando estaban a punto de convertirse en adultos) en tubos de ensayo y descubrieron que, sin comida, regresaban a ser larvas en la etapa cinco. Si eran privadas de alimento durante varios días, de hecho, se encogían y regresaban por las distintas etapas hasta que parecían larvas recién salidas del cascarón.<sup>7</sup> Luego, si se restablecía la alimentación, iban hacia adelante nuevamente y pasaban por las etapas de desarrollo y se volvían adultos con lapsos de vida normales. Descubrieron que podían repetir el ciclo una y otra vez, permitiéndoles crecer hasta la etapa seis y luego haciéndolos pasar hambre hasta regresar a la etapa uno, extendiendo, así, su ciclo de vida, de ocho semanas a más de dos años.

## Envejecimiento antiguo

Las hidras son invertebrados con simetría radial, cada una con una boca en un tallo, rodeada por tentáculos que vuelven a crecer cuando son cortados, como el monstruo de muchas cabezas de la mitología griega, de donde obtienen su nombre. Con sus tentáculos, atrapan «pulgas de agua» y otros pequeños crustáceos de los que se

alimentan. Algunas son verdes, alimentadas desde el interior por algas simbióticas que viven debajo de su piel translúcida.

Las hidras se han estudiado durante cuatro años seguidos, comenzando con especímenes de diversas edades recogidas en estado silvestre, y no parecen morir por sí solas o ser más vulnerables a los depredadores o a las enfermedades.<sup>8</sup> En el cuerpo humano, ciertas células, como los glóbulos rojos, las células de la piel y las del revestimiento estomacal, se desprenden y se regeneran continuamente. Todo el cuerpo de la hidra es así, regenerándose a partir de las bases de células madre cada pocos días. Algunas células se desprenden y mueren; otras, cuando son lo suficientemente grandes, se convierten en clones de hidras que brotan del cuerpo en forma de tallo para vivir de manera independiente. Este es un estilo antiguo de reproducción, contentándose sin tener sexo. Para la hidra, el sexo es opcional: una indulgencia ocasional.

Un artículo reciente afirma que la hidra ciertamente se hace más vieja, y lo muestra disminuyendo su tasa de clonación. El autor sugiere que, quizás, los clones heredan la edad de sus padres. La hipótesis es que solo la reproducción sexual reinicia el reloj del envejecimiento. Si esto es cierto, entonces el estilo de envejecimiento de la hidra es un retroceso para los protistas, microbios ancestrales más complejos que las bacterias. Las amibas y los microbios del género *Paramecium* constituyen ejemplos de protistas, un vasto linaje que antiguamente se irradió en más de 100 000 especies e incluye a todas las algas marinas, mohos de fango, ciliados y otros organismos. Su estilo de envejecimiento se detallará en el capítulo 5.

## Las abejas que pueden desactivar el envejecimiento

Las abejas reina y las abejas obreras tienen los mismos genes, pero muy distintos ciclos de vida. En el caso de la abeja reina, la *jalea real* desactiva el envejecimiento. Cuando comienza una nueva colmena, las abejas enfermeras seleccionan a una larva para que sea deleitada con la dieta líquida de la realeza. Cierta ambrosía química que se encuentra fisiológicamente activa en la jalea real impulsa a la abeja afortunada a que se convierta en reina en lugar de ser obrera. La jalea real confiere a la reina las gónadas súper desarrolladas que le dan su tamaño y forma distintivos. La reina hace un vuelo al principio de su carrera, durante el cual puede aparearse con una docena de zánganos distintos, almacenando su esperma para los años venideros.

Sobrecargada con óvulos y demasiado pesada para volar, la reina madura se convierte en una máquina de reproducción: pone huevos a una prodigiosa tasa de alrededor de 2 000 huevos por día, más que todo su peso corporal. Por supuesto, semejante majestuosidad requiere a todo un séquito de obreras especializadas para alimentarla y para transmitir sus feromonas (señales químicas) al resto de la colmena.

Las abejas obreras viven solo unas cuantas semanas y luego mueren por vejez. Y no simplemente se desgastan porque partes de su cuerpo no funcionen. Sabemos esto porque su sobrevivencia sigue una fórmula matemática familiar, llamada la Curva de Gompertz, que es una bien conocida marca del envejecimiento biológico. Mientras tanto, las abejas reina —aunque sus genes son idénticos a los de las abejas obreras— no muestran síntomas de senescencia. Pueden vivir y poner huevos durante años y, algunas veces, si la colmena es sana y estable, por décadas. Son maravillas siempre jóvenes. La reina muere solo después de que se le acaba el esperma que recibió durante su vuelo nupcial. En ese punto, puede seguir poniendo huevos, pero salen sin ser fertilizados y solo pueden convertirse en zánganos sin aguijón. Luego, las mismas obreras que anteriormente la atendieron asesinan a la menguada reina. Forman un enjambre a su alrededor, aguijoneándola hasta que muere.

### Ciclos de vida posteriores a la reproducción

¿Por qué existe la menopausia? Esto se ha reconocido desde hace mucho tiempo como un enigma evolutivo, para el cual los teóricos han brindado una respuesta que no resiste el escrutinio.

En las gráficas que se encuentran en la figura 1, hay una línea oscura para la fertilidad que se traza junto con la línea tenue que simboliza la sobrevivencia. La teoría neodarwiniana, con su suposición de que la naturaleza no quiere otra cosa más que individuos que se reproduzcan y sobrevivan, dice que la línea oscura debería continuar a lo largo del ciclo de vida. Sin embargo, existen mujeres que se encuentran en la esquina superior izquierda, con una fertilidad que se eleva en sus años de adolescencia, alcanza su punto máximo en su segunda década de vida y luego se desvanece cuando está en los 40, y continúan viviendo después de que la línea oscura ha caído a cero.

La teoría neodarwiniana dice que continuar viviendo después de que la fertilidad ha terminado es una asignación inapropiada de recursos. El individuo no tiene ninguna ventaja evolutiva al seguir viviendo cuando ya no puede reproducirse. Cualquier recurso invertido en mantener el cuerpo tras concluida la fertilidad se desperdicia. La selección natural trata con severidad dichos errores costosos, por eso no quedamos totalmente sorprendidos con el caso de los animales y plantas semélparos que se mencionaron arriba y aprendimos que todos ellos mueren rápidamente después de que termina la reproducción.

Sin embargo, las personas no son salmones. Nos preocupan nuestros jóvenes y nuestra familia extendida, y nuestra devoción continúa después de que nuestros hijos han crecido y se convierten en padres ellos mismos. De ahí que a la explicación estándar para la vida que continúa después de que termina la fertilidad se le llame la «hipótesis de la abuela».

Las mujeres tienen un interés genético en asegurarse de que sus nietos crezcan sanos. Quizás a la edad de 60 años pueden contribuir más a su propio legado cuidando a sus nietos que teniendo más bebés propios. Esta es una hipótesis que suena razonable, al menos para los humanos, pero los investigadores demográficos han descubierto que cuando hacen cálculos, es difícil hacer que funcione.

Pero las cosas se ponen peores. Al comparar cuantitativamente, al estilo Baudisch, el envejecimiento entre los animales, encontramos animales cuya fertilidad cae antes que su sobrevivencia. Las ballenas y los elefantes son ejemplos de organismos que viven más allá de su fertilidad. También son animales sociales. Quizás son más importantes para sus nietos de lo que sabemos. Sin embargo, en la gráfica, existen otros animales que continúan viviendo después de que su fertilidad ha llegado a su fin. Entre ellos están los guppies, las pulgas del agua, las ascárides y los rotíferos bdelloideos, todos los cuales hacen que los holgazanes padres se vean como Mary Poppins. Todos estos animales ponen huevos, y punto. Ninguno de ellos mueve un dedo para cuidar a sus crías, y, mucho menos, a sus nietos. Sin embargo, la teoría evolutiva moderna dice que no existe selección natural para mantenerlos vivos, y, así, deberíamos esperar que se fueran al traste.

En 2011, Charles Goodnight y yo tuvimos una idea acerca de cómo el tiempo de vida posterior a la reproducción podría evolucionar, una idea que suena bastante improbable en lo abstracto, pero cuando hicimos los cálculos, de hecho salió bien.<sup>9</sup> Un segmento de la población de mayor edad, «retirado» —argumentamos nosotros— sirve para mantener a la población estable a lo largo de los ciclos de abundancia o hambruna. Cuando los tiempos son buenos, comen el exceso de comida y ayudan a prevenir el exceso de población. Cuando el alimento es escaso, son los primeros en morir. Regresaré a esta idea para desmenuzarla cuando tengamos un mayor contexto en el capítulo 7.

### **Los rotíferos y los dientes de león**

Los biólogos evolutivos han estado intrigados durante mucho tiempo por el sexo. ¿Por qué la mayoría de los animales y las plantas no se reproducen de la forma más obvia y eficiente, por medio de la clonación? ¿Por qué sacrifican voluntariamente la mitad de sus genes (¡y la mitad de su condición física!) y se sujetan a un concurso de popularidad para unirse a una pareja y reproducirse en esta forma burda, ineficiente y relativamente precaria?

Existen varias teorías contrapuestas, pero todas —formuladas bajo el nombre general de la Reina Roja— concuerdan en que el sexo mantiene la diversidad, y esto debe ser importante; es más, indispensable. ¿De qué otra forma se puede explicar que el sexo hubiera logrado no solo sobrevivir, sino prevalecer frente a la competencia de la sencilla eficiencia de la reproducción por clonación?

Las bacterias tienen su propia forma de sexo, y comparten genes en una forma que, a menudo, no tiene nada que ver directamente con la reproducción. Las plantas que tienen raíces que se propagan bajo la tierra (una forma

de clonación) también producen flores y semillas ocasionalmente, presumiblemente para mezclar sus genes. Casi todos los animales tienen sexo de un tipo u otro, aunque algunos tienen la opción de reproducirse con o sin sexo. Las lombrices de tierra fertilizan sus huevos entre sí. Las ascárides fertilizan sus propios huevos con su propio esperma, pero una de cada mil es macho, y esta pequeña minoría es suficiente para mantener la diversidad.

En este contexto, el rotífero bdeloide es algo así como un escándalo evolutivo. No se han encontrado machos en ninguna de sus aproximadamente 350 especies. Aunque sus ancestros pueden bien haber sido sexuales, en la actualidad estos animales microscópicos no requieren machos para reproducirse. A menudo presas de los parásitos fúngicos, los rotíferos bdeloideos pueden secarse para eludirlos, resucitando en una gota de agua: semejante comportamiento puede compensar la variedad que carecen por no tener sexo. Los dientes de león, plantas clonales que todos hemos visto, también son un misterio desde el punto de vista de su persistente reproducción asexual; sin embargo, los estudios muestran que, de algún modo, mantienen la diversidad genética a pesar de su falta de sexo.

## Repetición instantánea

En la naturaleza, los estilos de envejecimiento son totalmente diversos: desde las efímeras que viven un día, hasta las tortugas que no muestran señales de envejecimiento y los árboles que viven miles de años. La diversidad no solo se ve en la expectativa de vida, sino, también, en la forma de la muerte y el contorno de la curva del envejecimiento. Toda esta variedad sugiere que la naturaleza puede activar o desactivar el envejecimiento a voluntad. Con esto en mente, podemos ser perdonados por considerar con gran escepticismo las teorías que explican por qué el envejecimiento debe existir. *Sea cual sea* nuestra teoría sobre el envejecimiento, más vale que haga espacio para la plasticidad, la diversidad y las excepciones. Los teóricos neodarwinianos afirman que la naturaleza hace su mejor esfuerzo por evitar el envejecimiento, pero que la variedad de genes disponibles para la selección natural limita sus opciones, y es la limitación lo que hace que el envejecimiento sea inevitable. A simple vista, esto parece una afirmación dudosa. Si hacemos un recorrido panorámico por las modalidades del envejecimiento, no encontramos limitaciones, sino variaciones tan lejos como los ojos pueden llegar.

---

### NOTAS

\* Existen razones físicas por las que los animales no puedan crecer demasiado. Cargar demasiado peso se vuelve ineficiente. Simplemente observen las proporciones relativas de las piernas de un elefante comparadas con las piernas de una gacela. Este no es un problema tan grande para los animales que viven en el agua, como sugiere el ejemplo de las grandes ballenas azules.



## *Darwin en camisa de fuerza: rastreando la teoría evolutiva moderna*

*No importa cuán hermosa es tu teoría; no importa cuán inteligente eres.  
Si no concuerda con el experimento, está equivocada.*

RICHARD P. FEYNMAN,  
premio Nobel de física 1965

*La biología obtuvo su principal éxito gracias a la importación de físicos que llegaron al área sin saber nada de biología [...] Actualmente lo más importante es que los jóvenes [...] sepan verdaderamente cómo formular una idea y cómo trabajar en ella [...] Considero que solo puedes fomentar eso teniendo algo así como investigaciones anormales. Esto es, vas y haces algo realmente diferente [...] Sin embargo, en la actualidad no hay forma de hacerlo sin dinero. Eso es lo difícil. Para hacer ciencia necesitas tener apoyo. Los mecenas de hoy, los burócratas de la ciencia, no desean asumir ningún riesgo [...] Ni siquiera Dios obtendría una subvención actualmente porque alguien en el comité diría: «Vaya, esos fueron experimentos muy interesantes (crear el universo), pero jamás se han repetido. Y luego alguien más diría: «Sí, y lo hizo hace mucho tiempo. ¿Qué ha hecho recientemente?» Y un tercero diría, a modo de colofón: «Todo lo publicó en una revista sin referato (la Biblia)».*

SYDNEY BRENNER, premio Nobel 2002  
por su trabajo sobre el código genético

*Cuando un científico distinguido, pero de edad avanzada, afirma que algo es posible, lo más probable es que esté en lo cierto. Cuando afirma que algo es imposible, muy probablemente está equivocado.*

ARTHUR C. CLARKE

¿Cómo pueden creer las personas semejantes cosas?

Este capítulo no necesariamente sigue la lógica del libro. Lo incluimos para los lectores que se preguntan sobre la acusación de que la ciencia evolutiva ha dado un giro equivocado importante. ¿Cómo puede ser que tantas personas inteligentes se sintieran atraídas a un callejón sin salida? Nos pareció que estos perfiles de la sociología de la ciencia eran fascinantes por derecho propio.

En el siglo XX, el legado de Charles Darwin ha sido secuestrado. El nombre de alguien que dedicó su vida a observar la naturaleza llegó a estar unido a una teoría que ponía a las matemáticas primero y despojaba al mundo biológico de su rica complejidad, con el fin de forzarlo a entrar en una estructura inepta. Substituyendo el trabajo de campo y la

historia natural, los experimentos de reproducción se ofrecieron como prueba de que todos los mecanismos de evolución se ajustan al estrecho principio de un gen a la vez. Este es el contexto en el que nuestro actual entendimiento del envejecimiento se moldeó, y será necesario romper el hechizo de la arrogancia matemática antes de poder quitar la cáscara a la teoría para ver el envejecimiento por lo que realmente es.

Ciertamente, para los felizmente indoctos la actual teoría evolutiva del envejecimiento parece bastante extraña. Muchas personas que la conocen por vez primera preguntan con incredulidad: «¿*En verdad* eso es lo que piensan?» La esencia de la teoría convencional es que la selección natural, aunque recompensa a quien se reproduce más rápido, está atorada con restricciones bioquímicas ineludibles que vinculan el rápido crecimiento y la reproducción a consecuencias atroces décadas después del hecho. Una conexión genética vincula tu fertilidad a la edad de 20 años con tu demencia a los 80, y resulta algo tan cercano que, por más que lo intente, la Madre Naturaleza jamás ha podido separarlos. Para comprender de dónde proviene esta idea y por qué se ha aceptado ampliamente entre los estudiosos que han dominado la teoría matemática de la evolución, necesitamos remontarnos a la historia del pensamiento evolutivo en los cincuenta años posteriores a Darwin.

En los primeros años del siglo XX, algunos científicos se enfrentaron con que la teoría de la evolución de Darwin realmente no era una teoría. No en el sentido moderno. Se hicieron cargo del proyecto de interpretar y clarificar la evolución como un sistema lógico deductivo. Correcto o incorrecto, su sistema era mucho más explícito y, por tanto, más *comprobable* que la versión de Darwin. La base de la teoría evolutiva fue propuesta por personas cuya preparación era más matemática que biológica, con consecuencias que siguen grabadas en la ciencia tal y como se practica en la actualidad.

Para las teorías científicas, las predicciones comprobables requieren ser validadas por medio de un experimento. La explicación que dio Darwin de la evolución fue una forma de entender la historia de la vida. Brindó un significado, un contexto, una historia de cómo surgió la vida de la forma como es actualmente. Podría ser evaluada en cuanto a su plausibilidad. ¿Qué tan bien encaja con lo que sabemos acerca de la forma en la que opera el mundo? Sin embargo, ¿cómo ponemos a prueba la teoría de Darwin? Los más pequeños experimentos que pude imaginar requerirían una isla del tamaño de Madagascar y alrededor de cincuenta mil años. Atorada, como siempre, en sus limitaciones de presupuesto y su perspectiva miope, la Fundación Nacional de Ciencias ha rechazado obstinadamente apartar un insignificante billón de dólares para dicho proyecto. Con el fin de comprender cuál fue el objetivo de estos científicos de cambio de siglo y lo que descubrieron que le faltaba a Darwin, hagamos un viaje de regreso en el tiempo para visitar a Darwin y a un fraile bávaro, contemporáneo suyo.

La biología evolutiva no es la única ciencia que sufre una incapacidad de llevar a cabo experimentos. La astronomía tiene problemas similares, y requiere escalas todavía más grandes y tiempos todavía mayores que la evolución. Y la epidemiología humana tiene problemas de orden ético: no puedes prescribir la dieta de las personas o dictar sus comportamientos como si fueran ratas de laboratorio en una carrera experimental de 30 años.

Sin embargo, en la actualidad la biología evolutiva es una ciencia particularmente enferma, carente de la vitalidad, la audacia y el compromiso con la verdad empírica que constituye el núcleo del método científico. Muchos biólogos destacados y varios ganadores del Premio Nobel han llamado a repensar las bases de la evolución, pero no está ocurriendo. No todavía.

Existen al menos cuatro razones por las que la biología evolutiva es un problema hoy en día.

- Desde sus inicios, las ideas de Darwin fueron secuestradas por los darwinistas sociales ingleses que buscaron distorsionarlas y convertirlas en una justificación para los privilegios de clase. La huella del darwinismo social sigue siendo una distorsión del pensamiento evolutivo.
- A inicios del siglo XX, los principios teóricos fundamentales del neodarwinismo fueron creados por científicos matemáticos que no sabían mucho de biología. Todavía en la actualidad, el sector sigue estando dividido entre los científicos expertos en teoría matemática y los que están íntimamente familiarizados con la ecología natural. Ambas alas de la ciencia evolutiva no se comunican entre sí lo suficiente.
- La selección natural no puede observarse en estado silvestre, porque requiere enormes áreas y miles de años. Los científicos de laboratorio han sustituido los experimentos de reproducción para dar a la ciencia un baño de empirismo; sin embargo, los experimentos de reproducción han sido diseñados para reproducir las condiciones de la teoría convencional, no las condiciones de la naturaleza.
- Especialmente en Estados Unidos, la ciencia evolutiva se encuentra sitiada por los fundamentalistas cristianos, que desean preservar la santidad del relato bíblico de la creación. La comunidad científica ha respondido poniéndose a la defensiva, atacando toda crítica a la teoría como si fueran solo disparates basados en la fe.

## Darwin le tenía miedo al sexo; no debió haber sido así

De hecho, el sexo le habría ayudado con su más grande problema; sin embargo, no había forma de que lo hubiera sabido. No sin la asesoría de un monje célibe de nombre Gregorio Mendel. Permítanme explicarme.

La teoría de Darwin comienza con el destino de distintos individuos y su progenie. Algunos individuos sobreviven y se reproducen más que otros. Darwin se dio cuenta de que en un entorno biológico altamente competitivo estas pequeñas diferencias en cuanto al éxito se acumularían a lo largo de las generaciones. Durante un largo periodo de tiempo, estas podrían hacer cambios importantes, incluyendo formas de vida totalmente nuevas. Semejantes cambios graduales podían llevar —Darwin razonó— a la evolución de nuevas especies.

Sin embargo, la teoría de Darwin dependía de que estas diferencias fueran heredadas, y exactamente cómo eran heredadas era algo que Darwin no sabía. Existía un arte de reproducir plantas y animales domésticos que ya tenía miles de años de antigüedad. Los perros eran cruzados para hacer que sus hocicos fueran más largos y, las gallinas, para que pusieran más huevos. Aunque era evidente que la progenie tendía a parecerse a sus progenitores, los detalles eran confusos.

Darwin sabía que era probable que una persona alta que se casara con una persona baja, tendría hijos de un tamaño intermedio. Si esta era la regla general, entonces eso implicaría un enorme problema para su teoría, porque la teoría dependía de tener una población diversa de individuos para que la selección natural operara. Si todo el mundo es igual, entonces nadie tiene una ventaja particular, y no hay nada que la selección natural pueda seleccionar.

Ahora bien, simplemente imaginen un mundo en el que cada individuo fuera, en todos sentidos, el promedio de sus dos padres. Los extremos de la población tenderían a nivelarse simplemente por apareamientos aleatorios. Las aves de pico largo y las aves de pico corto tenderían a tener polluelos con picos de tamaño mediano. Los conejos blancos y los conejos cafés tendrían conejitos que serían color café claro. Los cachorros de chita con un progenitor especialmente rápido y uno más o menos lento tenderían a tener una velocidad media. ¿Cuántas generaciones pasarían antes de que se borrarán las diferencias individuales? ¿Cuánto tiempo pasaría antes de que toda la diversidad que hay en un área quedara diluida de la existencia? La selección natural no tendría nada que hacer en el lago Wobegon, «donde todas las mujeres son fuertes, todos los hombres son bien parecidos y todos los niños están por arriba del promedio».

Si todos fueran iguales, entonces la evolución se detendría por completo. La selección natural se alimenta de la diversidad. Si no hubiera variación, no podría haber evolución. Si la reproducción sexual tiende a emparejar todas las diferencias, entonces la selección natural no funcionaría. Este era un problema enorme para la teoría de Darwin, y él lo sabía. Le preocupó toda su vida.

Al mismo tiempo que Darwin escribía su obra maestra, a 965 kilómetros al este, en un monasterio en las montañas bávaras, un monje *nerd* con gafas estaba experimentando con plantas de guisantes. Gregorio Mendel fertilizó una planta alta de guisante con polen procedente de una planta enana de guisante, y todas las semillas crecieron y fueron altas: todas y cada una de ellas. ¡Los híbridos altos/enanos fueron tan altos como las plantas altas de pura cepa! Eso debió haberlo asombrado.

Siguió la pista a las plantas de la siguiente generación que crecieron de los híbridos altos/enanos, polinizándolos entre sí, y descubrió que tres cuartas partes de ellos eran altos, y una cuarta parte eran enanos. Bueno, de hecho, no fue ni tan rápido ni tan fácil

como eso. Le tomó seis años probar combinaciones, purificar cepas puras, hibridizar híbridos, e hibridizar a los de cepa pura y purificar a los híbridos. Tenía el beneficio de la vida sencilla de un monje, protegido de las distracciones y las responsabilidades, dado que sus necesidades corporales ya estaban cubiertas. En la primavera y el verano trabajaba meticulosamente para agrupar y aislar a las plantas con el fin de controlar el proceso de polinización. Durante el verano y el otoño, escudriñaba las plantas una por una, describiendo su forma, color y tamaño, grabando todo. En los meses de invierno tenía el trabajo del que vive un científico: ordenar y analizar los datos en todas las distintas formas, buscando patrones, probando hipótesis, emocionándose y desilusionándose a medida de cada idea pasaba por su ciclo de prueba y error. Entre 1857 y 1863, Mendel cultivó 29 000 plantas de guisantes, las clasificó, las gráfico, las contó, las volvió a contar y calculó las proporciones y las probabilidades. Además de la altura de las plantas, hizo el seguimiento de otras seis características (color, forma, etc.) y descubrió que eran heredadas de forma independiente, con todas las combinaciones representadas. Para 1865, tenía el boceto de un esquema de herencia que debió haberle parecido tan abstracto y lúdico que difícilmente habría podido imaginar que las cosas vivas y reales se comportaran de una forma tan matemáticamente regular.

Esto fue 50 años antes de que la palabra «gen» se inventara y 100 años antes de que los genes se identificaran con la molécula en forma de escalera que se duplica a sí misma, el ADN. Sin embargo, Mendel ya tenía la idea abstracta de que existían partículas de la herencia —Mendel las llamó «*faktorem*», factores— que determinan todas las distintas características del individuo. Cada planta de guisante tiene los dos factores de altura, y un factor alto triunfará sobre uno enano. Solo las plantas con dos factores enanos tendrían realmente apariencia enana. Estos dos factores vinieron de la semilla y el polen de la planta, de su madre y su padre. Uno de estos factores se elige al azar y se transmite a la siguiente generación. Puede ser el factor que vino de la madre o del padre, con la misma probabilidad. Cada individuo aporta uno de los dos factores de su padre y otro de los de su madre.

Este fue el sistema que Mendel decodificó. En 1865, presentó sus descubrimientos a la Sociedad de Historia Natural de Brno (actualmente en la República Checa). Escribió y publicó un ensayo al año siguiente. Posteriormente, después de la publicación de *El origen de las especies* que había hecho famoso a Darwin, Mendel envió a Darwin una copia con una carta explicatoria, la cual Darwin desatendió y nunca abrió. Debido a este accidente de la historia, la ciencia de Darwin languideció durante 40 años.

En los factores de Mendel se encontraba la solución al más grande miedo de Darwin: el colapso de la diversidad. El sexo mezcla los factores pero no los cambia, ni los

suaviza, ni los diluye. Cualquier promediación se lleva a cabo únicamente en el nivel de la apariencia, pero el potencial de cada rasgo (y los extremos de cada rasgo) permanece intacto en la población. Lejos de colapsar la diversidad, el sexo tiene el poder de mezclar distintas combinaciones de rasgos. El juego de factores de Mendel asegura que no haya dos individuos iguales. El sexo es el amigo de la diversidad. También vale la pena hacer notar, ya que este libro trata sobre el poder de los grupos en la evolución, que la reproducción sexual obligada —el imperativo de compartir los genes— predispone a las especies a volverse más sociales, ya que deben prestar atención a las parejas potenciales; la reproducción sexual es una preadaptación para la evolución social.

### **Una visión moderna del sexo**

Joel Peck, del Departamento de Genética de la Universidad de Cambridge, tiene una visión menos victoriana. A él simplemente le encanta el sexo. Para Peck, el sexo representa la solución de la naturaleza a cómo promover la cooperación, a cómo unir a las comunidades y evitar las luchas intestinas.<sup>1</sup> Queda claro que la selección natural se encuentra en peligro de degenerar en una batalla despiadada por ser el rey del montón.

El intercambio sexual de los genes es un mecanismo increíblemente complejo, una «obra maestra de la naturaleza», como Graham Bell tituló su libro sobre el tema. Explicar cómo sucedió es uno de los mayores desafíos para confrontar dentro de la biología evolutiva.<sup>2</sup> Y se reconoce ampliamente como tal. Algunos investigadores han dedicado su vida al tema. Otros se han dado por vencidos y han dado el sexo por sentado de modo que puedan continuar con otros estudios.

Sin embargo, lo que queda claro es esto: compartir los genes tiene enormes ventajas para un «deme» (es la palabra que se utiliza para hacer referencia a una comunidad que se reproduce internamente). El sexo hace posible un nivel de cooperación que jamás podría evolucionar sin él, y las comunidades que cooperan muy de cerca son competidores devastadores comparado con cualquier grupo dispar de individuos traicioneros.

Así pues, todavía puede no ser posible decir con seguridad cómo surgió el sexo. (La vida manejó sus primeros 2 000 millones de años sin el tipo de sexo de fusión entre esperma y óvulo —llamado sexo meiótico— necesario para nuestra existencia y de la mayoría de otros animales y plantas). Sin embargo, por qué las comunidades que comparten genes han eliminado la competencia (comunidades que no tienen sexo) tiene una explicación más directa. En las comunidades sexuales, gran parte de la tentación de comportarse de forma egoísta se ha eliminado, porque ningún gen puede difundirse a menos que trabaje en combinación con otros. El sexo ha tenido un papel importante en el proceso de integrar grupos en unidades efectivas y cooperativas.

## **Una ciencia del siglo xx: los orígenes del neodarwinismo**

Si Darwin no conocía la teoría de Mendel, nadie la conocía. La solución de Mendel al esquema de la herencia genética estaba frente a sus narices, mientras los pensadores evolutivos deambulaban por el desierto durante 40 años. Luego, en 1900, el trabajo de Mendel fue redescubierto, y se abrió una oportunidad de unir su trabajo con el de

Darwin. ¿Podía la teoría descriptiva de Darwin convertirse en una ciencia cuantitativa y predictiva? El desafío fue tomado por diversos científicos matemáticos que trabajaban de forma independiente y que mantuvieron correspondencia entre sí a lo largo de las primeras décadas del siglo XX: Alfred Lotka, Sewall Wright, J. B. S. Haldane, Theodosius Dobzhansky y, principalmente, R. A. Fisher.

Imagínese el lector dentro del cerebro de Ronald Fisher, quien tenía una inclinación matemática con una extraordinaria facilidad para la abstracción y estaba apasionadamente dedicado a las ideas de Darwin, transformándolas una y otra vez en una búsqueda por obtener una ciencia más explícita, cuantificable y predictiva. Darwin pintó un panorama de una lucha por la existencia: «la supervivencia del más apto».\* Así pues, el primer paso era poder medir la «aptitud» y asignarle un número. Esto no era tan difícil de hacer. En el mundo de Darwin, la aptitud consistía en producir más prole, más rápido. Fisher tomó prestada de Lotka una fórmula que cuenta la prole, con una ventaja para aquellos producidos más temprano en el ciclo de vida. Ese era un buen inicio.

Sin embargo, el siguiente paso no era tan sencillo. «¿Aptitud para qué?», era la pregunta. Podrías decir que era la aptitud del individuo. Eso funcionaría en una población sin sexo, donde cada organismo se reproducía mediante la clonación, y podías rastrear el número creciente de copias de la variedad más exitosa. No obstante, en una población sexual, no hay dos individuos iguales. Fisher quería una teoría matemática de cómo cambian las poblaciones a lo largo del tiempo. Quería algo que pudiera contar y a lo cual dar seguimiento a lo largo de varias generaciones, y los individuos eran demasiado efímeros para este propósito. Los individuos tienen aptitud, pero no evolucionan. Las poblaciones evolucionan a medida que su composición cambia, pero las poblaciones no tienen «aptitud». Este era el dilema que Fisher enfrentaba.

He aquí la solución que el fértil prosencéfalo de Fisher elaboró: asignaría la «aptitud» no a un animal o a una planta, sino a cada gen dentro de él o ella. Los genes persisten a través del tiempo, y una medida de su éxito es su prevalencia en la población. En un momento determinado, algunos individuos tienen el gen y otros no. Cuenta cuántas copias existen de un gen en una población y esa es la medida del éxito del gen. Un gen que tiene éxito aumenta su prevalencia de una generación a la siguiente. De ese modo, más individuos tienen ese gen (comparados con una versión alternativa, ligeramente diferente).\*

Cada gen hace una contribución al éxito de su portador en cuanto a supervivencia y proliferación. El gen es recompensado cuando aparecen más copias de él en la siguiente generación. La recompensa se acumula con el tiempo en un proceso que puede graficarse de forma cuantitativa. Algunos genes se diseminarán a lo largo de la población, mientras

que otros languidecerán y, finalmente, desaparecerán. Este es el modelo cuantitativo de Fisher para la evolución darwiniana. Fisher dio a la teoría de Darwin algo que podía ser medido y calculado, predicho y comprobado.

Este fue un auténtico salto intelectual, el nacimiento de un gen egoísta, medio siglo antes de que Richard Dawkins inmortalizara la frase. Esta forma de pensar, este modelo de realidad, hace posible desarrollar una teoría matemática de la evolución; *sin embargo*, pasa por alto enormes áreas de la realidad biológica. En la década de 1920, los detractores de Fisher señalaron que el concepto de la aptitud de un gen resulta problemático. La aptitud depende de que todos los genes que tiene un individuo trabajen en conjunto de forma armónica. (Los genes para huesos más gruesos serían una ventaja en los individuos musculosos que cargan peso extra, pero en los individuos ligeros y ágiles podría, simplemente, hacerlos más lentos). En ese sentido, la aptitud depende completamente del contexto ecológico. (El grueso pelaje del oso polar es una ventaja en los climas nevados del norte, pero una desventaja en el trópico).

Fisher respondió que el mundo es un lugar muy grande y que todo se nivela. En el largo plazo, cada gen tendría que trabajar con distintas combinaciones de genes según aparecen en diferentes individuos, y con distintos individuos a medida que se enfrentan a diferentes situaciones de vida en distintos ambientes. Serían los «genes generales» los que tendrían un mejor desempeño en general, esos genes que podrían hacer una contribución positiva a la aptitud sin importar las circunstancias.

Sin embargo, ¿qué hay de la tendencia que vemos en la naturaleza de que un individuo especialista aproveche cada oportunidad, capaz de defender su pequeño trozo de territorio porque nadie conoce su negocio particular tan bien como él? Por ejemplo, en las regiones áridas y calientes del mundo existen alrededor de 900 especies distintas de higos.<sup>3</sup> Y cada especie de higo es polinizada por su propia avispa especializada: 900 tipos de avispas que han evolucionado para consumir el néctar de una especie de higo, y solo de esa especie.

A lo largo de su carrera, el contrapunto de Fisher fue Sewall Wright, quien siguió tratando de poner al «apto» otra vez en buena forma. Escribió acerca de relaciones y combinaciones, sobre qué gen trabaja mejor con qué otro gen, y qué clase de variedad podría adaptarse mejor a un ambiente que a otro. Wright tuvo la ventaja de la longevidad, y siguió pensando y escribiendo hasta su muerte en 1988, a la edad de 98 años. Fisher (1890-1962) tenía mucho tiempo de haber fallecido para entonces, pero eso importó poco porque Fisher había prevalecido en el debate y había logrado que la comunidad estuviera del lado de su perspectiva.

Sin embargo, en retrospectiva, Fisher hizo algunas suposiciones que resultaron estar equivocadas y que influyeron en nuestro entendimiento de la evolución. Estas, en mi

opinión, son las mayores debilidades del modelo de Fisher:

- Fisher asumió que los genes contribuyen de forma independiente a la aptitud, pero, de hecho, los genes tienen una fuerte interacción.
- Fisher asumió que el apareamiento es algo al azar, cuando, de hecho, las elecciones de apareamiento se basan fuertemente en la geografía y en los instintos acerca de la compatibilidad.
- Fisher asumió que los tamaños totales de la población son estáticos, cuando, de hecho, las poblaciones fluctúan. (El hecho de que las poblaciones puedan «fluctuar» y han fluctuado hasta llegar a cero —extinguiéndose— resultará crucial para nuestra nueva comprensión del envejecimiento).
- Fisher asumió que los ecosistemas presentan un trasfondo estático, cuando, de hecho, los ecosistemas cambian, influyendo enormemente en sus habitantes.
- Fisher asumió que las variaciones en el entorno local se nivelan, pero, de hecho, las especies se adaptan de forma exquisita a las variaciones locales.

Podrías imaginar que, con semejante base defectuosa, la teoría de Fisher debiera estar completamente desacreditada, pero, de hecho, existen buenas razones para darle una oportunidad a la teoría para que se pruebe a sí misma, aun si los supuestos que la conforman son simplistas. La mayor parte de las teorías científicas tienen problemas lógicos en algún nivel, pero sigue habiendo grandes áreas que describen la realidad de una forma útil. Así pues, démosle oportunidad a la teoría de Fisher, aunque pueda pasar por alto algunas propiedades importantes de la vida, y veamos si sus predicciones corresponden a lo que la naturaleza ha manifestado.

«Neodarwinismo» es la taquigrafía que hemos utilizado en este libro para la versión de Fisher de la teoría evolutiva. El hecho de que sus postulados fundamentales estén abiertamente equivocados no es necesariamente un defecto fatal. Sin embargo, para estar seguros, necesitamos mantener los ojos abiertos y ver qué tan bien las predicciones del neodarwinismo corresponden a lo que en realidad encontramos en la naturaleza. Podríamos esperar que los científicos desconfiaran de semejante teoría y que mantuvieran un escepticismo sano a la hora de evaluar sus predicciones.

No obstante, así no fue como ocurrió. Al final, la teoría de Fisher tuvo éxito porque creó un universo intelectual fértil, aunque estrecho de miras. Calcular las consecuencias matemáticas del gen egoísta brindó empleo lucrativo y una ocupación interesante a cientos y, luego, a miles de intelectuales interesados, quienes estaban prematuramente obsesionados con la claridad teórica que logró el matrimonio matemático de Fisher, Mendel y Darwin.

Nuestro cuerpo tiene 10 veces más células bacterianas que células humanas, y 90% de los genes que hay en nuestro cuerpo se encuentran en el microbioma. (Por supuesto, las células bacterianas son mucho más pequeñas, así que no son una parte importante en cuanto a masa). La microbióloga médica de la Universidad de Wisconsin, Margaret McFall-Ngai plantea la hipótesis de que nuestros ancestros marinos vivían en un océano tan lleno de microbios que el sistema inmunológico probablemente se originó no como una forma de mantener alejados a los extraños sino de darles la bienvenida de forma selectiva para que entraran.

El darwinismo social, una ideología política con matices racistas y clasistas, racionaliza la opresión de la clase baja como el derecho natural de los privilegiados. La perversión ideológica de las ideas de Darwin llevó a experimentos en eugenesia y socialismo nacional, alias nazismo. Una de las falacias del darwinismo social es el fracaso en reconocer el valor de la diversidad. Juntos somos más inteligentes y más fuertes y más robustos que cualquiera de nosotros, y una utopía de clones ideales no sería una utopía en lo absoluto.

La pureza racial es un meme puesto en peligro por la realidad de los vastos números de organismos distintos — incluyendo aquellos que conforman el «superorganismo» de nuestra forma humana— que evolucionan juntos como cuerpos. Puede deducirse un índice de la «impureza sagrada» de los ensamblajes mezclados del hecho de que, en el laboratorio, a menudo no crecen los monocultivos puros de un tipo de microbios. De hecho, tantos constituyentes del microbioma humano han desafiado el aislamiento que los biólogos han comenzado a hablar de «materia oscura» microbiana. La mitad de los microbios que se encuentran en el cuerpo humano no pueden vivir en ninguna otra parte. Entonces, ¿cómo pueden estudiarse en un laboratorio?

La vida es interdependiente en todos los niveles, y las sociedades humanas son más resistentes cuando son más diversas. El ascenso de la cultura y el poder estadounidenses en el mundo coincidió con la expansión del crisol cultural. William Frey lo llama la «explosión de la diversidad», y está turbocargando el motor del cambio, no solo en Estados Unidos, sino en todo el mundo.

## Cómo los experimentos de evolución producidos en laboratorio dieron credibilidad al neodarwinismo

La teoría de Fisher de un gen a la vez no concuerda con lo que vemos en la naturaleza (¡interdependencia desenfrenada!). Sin embargo, es difícil falsificarla en un sentido absoluto, porque no podemos diseñar experimentos para que ocurra la evolución. Debemos contentarnos, en su lugar, con buscar como sabuesos el registro del fósil. Substituyendo la evolución experimental, los científicos de laboratorio han utilizado experimentos de reproducción para validar la teoría de Fisher. Y, ciertamente, la teoría funciona perfectamente en ese contexto. De hecho, se ha recopilado una gran cantidad de literatura, y casi toda ella apoya la versión de Fisher de la realidad.

¡La trampa consiste en que los experimentos de laboratorio están todos *diseñados* para elegir un rasgo a la vez! Cuando los animales se cruzan para obtener cabello largo o tamaño pequeño o un nivel elevado de fertilidad o vida larga —sea cual sea el rasgo— la reproducción puede realizarlo. Sin embargo, es un error tomar esto como evidencia de que la selección natural misma tiende a seleccionar una característica o un gen a la vez.

Theodosius Dobzhansky (1900-1975) fue único entre los evolucionistas matemáticos e inauguró la síntesis moderna del neodarwinismo al buscar un apoyo experimental para sus ideas. Como un hombre joven que vivía en Ucrania, Dobzhansky estudió estadística y promovió la teoría temprana de la genética de poblaciones. En la década de 1930, después de emigrar a Estados Unidos, Dobzhansky estableció un laboratorio donde cultivó moscas de la fruta, y utilizó los experimentos para corroborar las predicciones de la teoría neodarwiniana. Estos resultados fueron tomados como apoyo empírico para las ecuaciones y dieron la impresión de que la teoría tenía una sólida cimentación experimental. Sin embargo, este razonamiento era sutilmente circular. Los experimentos de selección se construyeron para emular el tipo de selección que conformaba la visión limitada y estrecha de Fisher. Las poblaciones fueron mantenidas constantes al descartar a la mayoría de cada generación, mientras que los representantes de cada nueva generación fueron elegidos en proporción a la fertilidad de la última generación.

Los experimentos fueron diseñados alrededor de las matemáticas del neodarwinismo, y aunque son una materialización de las matemáticas de Fisher no tienen que ver en lo absoluto con el aspecto más cuestionable de su modelo: si la selección actúa de esa forma en la naturaleza.

El título del ensayo de Dobzhansky, «Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution» [«Nada en la biología tiene sentido excepto a la luz de la evolución»]<sup>4</sup> se ha vuelto un eslogan en el campo, porque expresa nuestra idea de que la evolución es la fuente y la razón de ser de todos los fenómenos biológicos. Es curioso pensar que en la mente de Dobzhansky, la cadena causal podría remontarse un paso más a la voluntad de Dios (Dobzhansky siguió siendo un miembro devoto de la Iglesia Ortodoxa Oriental a lo largo de toda su vida, y consideraba la evolución como el instrumento de la creación de Dios).

## La ciencia en dos vías

Durante 30 años, la ciencia evolutiva estuvo desarrollándose en dos vías paralelas, con distintas publicaciones diferentes metodologías y muy poca interacción. En una esquina, tenían a Fisher y a Wright resolviendo las cosas a puñetazos, con implicaciones teóricas hechas por J. B. S. Haldane y Theodosius Dobzhansky, ambos biólogos con un gran conocimiento de las matemáticas y con la capacidad de escribir de forma atractiva para audiencias tanto profesionales como populares.

En la otra esquina estaban los naturalistas que estaban haciendo lo que Darwin hizo, observando la naturaleza y escribiendo acerca de lo que veían, hablando liberalmente de conductas adaptativas y características adaptativas con una idea general de que la selección natural tenía que ver con la supervivencia y la reproducción, pero sin percibir ninguna necesidad del tipo de teoría rigurosa de la que fue pionero Fisher. No decimos esto para denigrar sus logros. El filósofo de la ciencia Alfred North Whitehead un matemático talentoso y famoso colaborador del ultrarracionalista Bertrand Russell, buscó el origen de la buena ciencia en una combinación de teoría y evidencia. Los hechos sin una teoría son meramente un catálogo y no ofrecen base alguna para ampliar nuestro entendimiento. La teoría, sin hechos, es matemática y abstracta, y por muy

elegante y sofisticada que pueda ser, no es «ciencia» por sí misma. Como enfatizó Whitehead, las especulaciones coherentes brindan el impulso que empuja a la ciencia hacia delante, pero si no se prueban de manera regular y minuciosa existe el peligro de desconectarse de la realidad.

J. B. S. «Jack» Haldane (1892-1964) es considerado uno de los fundadores del marco teórico denominado «genética poblacional» o «neodarwinismo». Haldane, de ascendencia escocesa, fue un erudito precoz e hijo de un fisiólogo que escribió un ensayo junto con su hermana, entregó sus órganos a la ciencia y experimentó sobre sí mismo, exponiendo su cuerpo a toxinas. A los cuatro años, mientras le sacaban sangre de la frente, preguntó al médico: «¿Esto es oxihemoglobina o carboxihemoglobina?» Sir Peter Medawar llamó a Haldane «el hombre más listo que jamás haya conocido». Haldane también se involucró en especulaciones tempranas sobre el origen de la vida que sugerían, de una forma más o menos simultánea a Alexander Oparin, en Rusia, que el antiguo ambiente químico de la tierra, rico en compuestos que contenían hidrógeno, podrían haber hecho que surgiera espontáneamente la vida.

Políticamente hablando, Haldane era marxista, pero se desencantó del lisenkismo promovido en la Rusia comunista. Amigo de Aldous Huxley y exitoso escritor, Haldane predijo los bebés de probeta en su libro *Dédalo e Ícaro*, y esto influyó en la distopía eugénica ficticia *Un mundo feliz*. No obstante, sin Haldane, la teoría moderna del gen egoísta quizás no se habría desarrollado nunca. Él la presentó en forma germinal después de ser confrontado con el «problema» del altruismo, que no tiene sentido en un universo de actores evolutivos egoístas. Cuando se le preguntó qué tanto estaría dispuesto a hacer para salvar a alguien, supuestamente el genetista reflexionó durante un minuto y luego tomó una servilleta que tenía cerca y comenzó a calcular. «Saltaría a un río para salvar a dos hermanos, pero no a uno», concluyó Haldane. «O para salvar a ocho primos, pero no a siete». Lo que parece altruismo (por parte de un individuo) es, en realidad, egoísmo disfrazado (por parte de sus genes) porque el gen puede brindar apoyo a copias de sí mismo en parientes cercanos del individuo. Este punto de vista cínico sobre el altruismo fue desarrollado en la teoría matemática formal de la selección de parentesco de William D. Hamilton, y, luego, popularizado por Richard Dawkins en el libro *El gen egoísta*.

En 1956, el talentoso matemático Haldane, quien era ateo, dejó el University College London para unirse al Indian Statistical Institute en Calcuta. Dijo que fue tanto por el clima como para encontrar una comunidad más equitativa, que fuera amigable con su socialismo.

## ¿Los animales regulan sus poblaciones?

V. C. Wynne-Edwards (1906-1997), un naturalista de la vieja guardia, un erudito ampliamente preparado y un escritor elocuente, recolectó una enorme cantidad de evidencias de la naturaleza en un libro sobre control poblacional que, de inmediato, fue la conclusión de la obra de su vida y el motivo de su caída de la gracia. Su tesis era que los animales controlan su densidad poblacional en un nivel sustentable, respondiendo a los recursos y límites disponibles. Hacen esto dispersándose, limitando el tamaño de sus camadas (lo que podríamos llamar «control de la natalidad») y a través de pistas

territoriales que envían una señal a otros individuos de su especie para que respeten sus derechos de propiedad. Unas especies de escarabajos recurren al canibalismo cuando están hacinados, y aunque los lemmings de hecho no saltan de los acantilados, responden al amontonamiento a través de la exploración en masa, y muchos mueren en el camino.

¿Tenía razón Wynne-Edwards? Solo podemos juzgar si observamos la diversidad de evidencias. No puede esperarse que un solo ejemplo brinde una prueba contundente, pero los datos obtenidos por Wynne-Edwards en apoyo al control natural de la población son múltiples y convincentes.<sup>5</sup> El abanico de ejemplos luce todavía más impresionante 50 años después. Las ballenas y los elefantes tienen tasas de mortandad muy bajas, y, así, se reproducen con mucha menor frecuencia que lo que su fisiología les permite. Los leones y los tigres gastan mucho menos energía en la reproducción que los felinos más pequeños, y Wynne-Edwards dice que eso es porque viven tanto tiempo más que se sobrepoblarían si se reprodujeran con mayor frecuencia. Las moscas reproducidas en frascos alcanzarán una densidad limitada y luego dejarán de poner huevos, aun si se les proporciona abundante alimento. Los escarabajos se comen a sus crías en condiciones de hacinamiento. Los ratones y otros roedores responden a las jaulas que tienen amontonamiento rehusándose a reproducirse, aun si tienen mucha comida, volviéndose belicosamente territoriales. Aunque Wynne-Edwards hablaban de control poblacional dependiente de la densidad para «el bien de las especies» de una forma que refrendaba los supuestos de los neodarwinistas sobre el gen egoísta, estos ejemplos no deben descartarse con ligereza.

Existen otros. Los peces de pesca deportiva pueden reproducirse en tanques, y el número permanece notablemente constante ya sea que una porción de los peces sea cosechada periódicamente o que el tanque permanezca sin ser molestado. Las aves longevas —pingüinos, alcas, cóndores, buitres, águilas, albatros— ponen un solo huevo a la vez, aun cuando la carga fisiológica de producir un huevo sea insignificante. De hecho, si ese único huevo se pierde o se rompe, el ave lo reemplazará. Tienes que preguntarte: si las aves pueden poner dos huevos con tanta facilidad, ¿qué les impide duplicarlos en la lotería de Darwin?

En las fuertes tendencias territoriales y jerárquicas de nuestra propia especie, Wynne-Edwards vio los mismos controles dependientes de la densidad. Citó a su predecesor Alexander Carr-Saunders, quien compiló su propio libro una generación atrás, limitado a ejemplos antropológicos. Las poblaciones cazadoras-recolectoras fueron estables durante cientos de miles de años antes de la aparición de la agricultura, y Carr-Saunders enumera las formas en las que se evitaba la sobrepoblación: los límites en la fertilidad, el aborto, las guerras e, incluso, el infanticidio, encontraban un lugar. Esto le parecía a Carr-Saunders un programa para la sustentabilidad en lugar de la reproducción máxima.

En el contexto de la teoría neodarwiniana, el control poblacional es tan imposible como el envejecimiento programado. Sin embargo, los animales en estado silvestre deben haberse ido de pinta cuando esa teoría se abordó.

Wynne-Edwards ofreció un atractivo aluvión: 600 páginas de evidencias del control natural de la población. Aun así, el libro fracasó al final en su misión porque, se dijo, sus argumentos eran confusos y carecían de rigor matemático. Su libro se estrelló contra el piso teórico, y aunque la evidencia de campo en el libro de Wynne-Edwards jamás se refutó, pasó de moda hablar acerca de la evolución del control poblacional.

### La hostil toma de poder

Unos años después del *magnus opus* de Wynne-Edwards, un joven biólogo matemático de nombre George Christopher Williams (1926-2010) entró al área con un tratado inteligente y bien razonado que tomó el trabajo de Wynne-Edwards como un complemento.<sup>6</sup>

Williams había completado recientemente su tesis en la Universidad de Michigan y estaba consciente de las dos vías que había en la biología evolutiva. Conocía muchas de las explicaciones evolutivas propuestas por los naturalistas para ayudar a entender lo que observaban, no concordaban con la metodología del neodarwinismo o con las matemáticas del gen egoísta. Reprendió a los biólogos del campo por los fallos en el rigor científico. Los naturalistas tenían el hábito de atribuir a cada fenómeno que reportaban cierta ventaja selectiva que sonaba factible y que sería invocada para explicar cómo había evolucionado este fenómeno.<sup>7</sup> Sin embargo, deberíamos esperar más de nuestra teoría biológica que de una buena historia. Los biólogos necesitan pensar en términos de mecanismos explícitos, y, cuando sea posible, relacionar sus observaciones con las predicciones cuantitativas de la teoría evolutiva. La metodología del neodarwinismo brindó una base para computar dichas predicciones.

Williams fue aún más allá, señaló que mucho del pensamiento confuso atribuido a los naturalistas podía rastrearse hasta su comodidad excesiva al pensar en la aptitud *colectiva*. Según la teoría (dijo Williams), la selección natural le ocurre a un individuo a la vez. Los genes individuales proliferan (o se pierden) con mayor rapidez que lo que el mundo que los rodea cambia. La selección natural sobre los grupos es un proceso comparativamente lento e ineficiente. Donde existe una opción entre una ventaja individual y una ventaja colectiva, se espera que la individual casi siempre triunfe.

**El darwinismo social, Ronald Fisher y la eugenesia:  
el contexto cultural del neodarwinismo**

Los antropólogos y los estudiantes de la historia de la ciencia son afectos a señalar que los científicos no son tan objetivos como piensan, sino que están profundamente influidos por su contexto social, su financiamiento y su cultura. Existe una sociología de la ciencia, incluso, una política de la ciencia. Friedrich Engels vio claramente la teoría de Darwin en este contexto:

Toda la enseñanza darwinista de la lucha por la existencia es, simplemente, una transferencia de la sociedad a la naturaleza viva de la doctrina de Hobbes del *bellum omnium contra omnes* [la batalla de todos contra todos] y de la doctrina burguesa de la competencia junto con la teoría de Malthus de la población [la tesis de que las poblaciones tienden a crecer mucho más rápido que sus recursos, poniéndolas en peligro]. Cuando se ha puesto en práctica este truco del prestidigitador [...] las mismas teorías se transfieren de vuelta nuevamente de la naturaleza orgánica a la historia y ahora se afirma que se ha probado su validez como *leyes* eternas de la sociedad humana. Lo pueril de este proceder resulta tan obvio que no es necesario decir ni una sola palabra al respecto.<sup>8</sup>

El título completo del libro de 1859 de Darwin era *El origen de las especies por medio de la selección natural, o la preservación de las razas preferidas en la lucha por la vida*. Después de su publicación, la clase alta inglesa no tardó nada en extraer de él una justificación científica para el privilegio de clases. Así nació el darwinismo social.

A finales del siglo XIX, el movimiento de la *eugenesia* surgió de esta tradición. Fue el primo de Darwin, Sir Francis Galton, quien inventó el término, el cual definió como «el estudio de todas las agencias bajo el control humano que pueden mejorar o perjudicar la calidad racial de futuras generaciones». Preocupado por el hecho de que «los ricos se hacen más ricos y los pobres tienen hijos», los liberales sociales de la época estaban buscando formas humanas de impedir que el patrimonio genético del genio humano se diluyera hasta llegar a su extinción.

Era una suposición indiscutida, que las personas pobres eran flojas y estúpidas, aun si nadie afirmara que todas las personas ricas eran genios.

Si podían cruzarse las palomas y los perros, también podían hacerlo las personas. Sin embargo, los primeros defensores de la eugenesia debieron haber sido más prudentes en relación con los peligros que representaba la endogamia, que para entonces ya eran bien conocidos para los criadores de animales. Galton colaboró con las familias Wedgwood, Darwin y Huxley para realizar un experimento de mejora de la raza. Únicamente se reproducirían entre sí, llevando a cabo una selección artificial para conseguir tener una raza superior. Sin embargo, el resultado de este experimento audaz de cuatro familias fue que al cabo de tan solo dos generaciones la mayor parte de su progenie murió al momento de su nacimiento o nació con graves discapacidades.

Ronald A. Fisher fue un genio de talla excepcional, no solo el arquitecto del neodarwinismo, sino, también, el padre de la estadística moderna. No obstante, la primera pasión de Fisher era la eugenesia, y habló acerca de la amenaza hacia el patrimonio genético con una pasión con la que infundió todo su demás trabajo. La obra magna de Fisher fue un libro de 1930 titulado *The Genetical Theory of Natural Selection [La teoría genética de la selección natural]*.<sup>9</sup> La parte 1 de su libro es una referencia estándar para los científicos evolutivos, justificando los supuestos y derivando la maquinaria matemática que se encontraba en el núcleo de la ciencia evolutiva según se había practicado desde entonces. Por otro lado, la parte 2 del libro es una extensa diatriba política sobre la eugenesia que solo puede describirse como una vergüenza para los lectores de la primera mitad.

Al cabo de una década de la publicación del libro de Fisher, Adolfo Hitler convirtió la «eugenesia» en una palabra sucia, en una idea prohibida que ya no puede discutirse en presencia de personas amables. Sin embargo, los practicantes de la ciencia rara vez recuerdan el hecho de que la teoría evolutiva moderna creció desde un

principio en una filosofía social desacreditada. Gran parte de la maquinaria matemática del análisis estadístico moderno se desarrolló casi de forma accidental, al servicio de una nueva ciencia cuantitativa de la evolución que apoyó la política de la manipulación genética.

## El debate de la selección grupal

Después de los libros de Wynne-Edwards y George Williams, siguió un debate en la literatura científica, que continuó hasta mediados de la década de 1970. Williams y el inteligente y prolífico evolucionista británico John Maynard Smith argumentaron en contra de la selección grupal. David Wilson, recientemente, y Michael Gilpin, anteriormente, escribieron, cada uno, un libro cuidadosamente argumentado que buscaba brindar soporte teórico a la idea de la selección grupal, pero ni Wilson ni Gilpin pudieron vencer los prejuicios que consideraban a la selección grupal como pensamiento confuso carente de rigor.

Por supuesto, ambos mundos de la biología evolutiva estaban muy retrasados para tener una sesión de verdad y reconciliación. Sin embargo, en un mundo más estrictamente científico, los naturalistas, al estar más cerca de la realidad empírica, debieron haberse impuesto a los matemáticos, y no al revés. Lo que ocurrió, en su lugar, fue que los naturalistas fueron intimidados por los matemáticos, y les tomaron la palabra a los teóricos, pues no querían ser considerados estúpidos. Los naturalistas cedieron y los matemáticos triunfaron. En poco tiempo, a cada nuevo estudiante de biología se le enseñaba que la selección grupal es algo inaceptable. En la literatura científica, cualquier apelación a la selección grupal era tomada como evidencia de un razonamiento defectuoso. Cualquier manuscrito enviado a una revista podía y sería rechazado por semejante fallo. Muy lentamente se está levantando este velo de censura.

En esa atmósfera surgieron las tres teorías actuales aceptadas del envejecimiento. En la tierra del gen egoísta, el envejecimiento jamás podría evolucionar por sí mismo. Hoy en día, la corriente principal evolutiva sigue creyendo que la competencia evolutiva siempre se da entre los individuos y nunca entre los grupos. Si parece una adaptación en favor del grupo, es una ilusión, creada por los genes egoístas que trabajan a favor de copias de sí mismos en hermanos y primos. La nueva ciencia del envejecimiento tiene que competir contra la bomba de este dogmatismo y dismantelarla para dejar en claro la base de lo que durante mucho tiempo se ha considerado un proceso imparable e irreversible. Cuando el surrealista amateur y zoólogo superventas Desmond Morris propuso (en *The Naked Ape [El mono desnudo]*) que los senos de las mujeres primitivas que caminaban erectas en la sabana servían para asustar a los grandes mamíferos, no obtuvo apoyo, pues dio explicaciones fantasiosas innecesarias.<sup>10</sup> Irónicamente, los neodarwinistas parecen

haber cometido el error opuesto: no considerar la posibilidad de que el envejecimiento ha sido elegido por una ventaja adaptativa. No importa cuánta evidencia apunte al envejecimiento como adaptación evolutiva, los científicos de la corriente dominante no pueden entusiasmarse con la idea de que el individuo se sacrifique por la comunidad en general. Las teorías de la supervivencia del individuo más apto están, simplemente, muy arraigadas en su pensamiento. Es, quizás, irónico que la necesidad ideológica de alinearse como parte de un grupo —que, en sí misma, podría decirse es un ejemplo de la selección grupal— esté operando en su objeción.

Debemos enfrentar la paradoja de que los miembros biológicamente exitosos de nuestra sociedad se encuentren, principalmente, entre sus fracasos sociales, e, igualmente, que la clase de personas prósperas y socialmente exitosas sean, en general, los fracasos biológicos, los no aptos de la lucha por la existencia, destinados, más o menos pronto, de acuerdo con su distinción social, a ser erradicados de la reserva humana. [...] En las sociedades así constituidas tenemos evidencias del fracaso absoluto del sistema económico para reconciliar la práctica de la reproducción individual con la existencia permanente de una población apta para la existencia en sociedad, por sus servicios mutuos.

R. A. FISHER

## Repetición instantánea

No es posible comprender qué ha ocurrido con la teoría de Darwin sin referirnos al contexto cultural y a la sociología de la ciencia. Algunas de las fuerzas que dieron forma al neodarwinismo fueron grandes corrientes de la cultura occidental, y, otras, una mera casualidad.

El siglo XIX fue una época en Europa —especialmente, en Inglaterra— en la que los terratenientes estaban perdiendo el control de la legitimidad, y tomaron la filosofía del darwinismo social para justificar su posición en la cima de la escala social. ¡Cuán fácilmente pasaron de ser individuos fuertes y aptos prevalecientes en la lucha por la existencia a ser individuos ricos y poderosos prevalecientes en la lucha por el dinero y la posición!

Las fortalezas y prejuicios personales de un genio, R. A. Fisher, también tuvieron un papel extraordinario en el moldeado de la teoría evolutiva que conocemos en la actualidad. Gran parte de la pasión de Fisher por el tema surgió de sus miedos de que esta clase de inteligencia estuviera en peligro de ser llevada a la extinción por la reproducción descontrolada de las masas.

Una fuerza menor que tuvo un efecto igualmente profundo sobre la teoría evolutiva fue que todavía no se habían inventado las computadoras, y una teoría basada en un gen

a la vez es una teoría que se prestó fácilmente a ecuaciones que podían ser resueltas únicamente a mano. La compleja interacción entre los genes y entre la ecología y la evolución son ideas que los teóricos actuales pueden demostrar con facilidad en una simulación por computadora, pero no querían ceder ante los métodos matemáticos y estadísticos que Fisher conocía.

A lo largo del siglo XX, la teoría de Fisher tuvo, ciertamente, un gran éxito al explicar los resultados de laboratorio en la selección artificial. Esto llevó a la amplia percepción de que había una teoría predictiva y matemática de la evolución que había sido concienzudamente probada contra la realidad y resultaba irrefutable. Esto, sin embargo, era una ilusión. Los experimentos de laboratorio estaban diseñados alrededor de la teoría. Estudiaban una característica a la vez, y la selección para cada característica se acomodaba dentro de una población estática en un ambiente constante, según se asumía en la teoría. Esa teoría funciona bien bajo esas condiciones, pero no nos dice nada acerca de si esas condiciones prevalecen en el mundo natural. Era, simplemente, un razonamiento circular.

Luego, vino el debate sobre selección grupal de 1966 a 1975, el cual, en retrospectiva, fue demasiado abstracto y fue resuelto en una victoria peligrosa de la teoría sobre la observación. El resultado de ese debate dependía de la inteligencia y el carisma de las personalidades que argumentaban a favor de la pureza de la selección individual y también de la disposición de miles de científicos de campo para aceptar las afirmaciones de los matemáticos de que sus ecuaciones encarnaban una verdad pura que la mera observación de la naturaleza no podía contravenir.

Finalmente, está la mentalidad de rebaño, que no tiene un lugar legítimo en la ciencia, pero que se ha colado en la comunidad científica a través de la debilidad humana. Las estructuras de poder de las burocracias del financiamiento y la industria editorial sirven para amplificar estos prejuicios.

¡La buena noticia es que muchos científicos ahora se dan cuenta de que la ecología evolutiva tiene muchas más sorpresas de las que se soñaron dentro de la filosofía de Fisher del neodarwinismo, Horacio! La revolución ya está en marcha.

---

#### NOTAS

\* El colega y promotor de Darwin, Herbert Spencer, acuñó la frase «supervivencia del más apto», y Darwin la retomó en posteriores ediciones de *El origen de las especies*.

\* Las distintas versiones del mismo gen están compitiendo. A una versión del gen se le llama «alelo», y, técnicamente, deberíamos estar hablando de la prevalencia de un alelo, y no de la prevalencia de un gen. Al utilizar la frase «prevalencia de un gen», hemos elegido el uso más informal. «El alelo egoísta» carece de ese *no sé qué*.



## *Las teorías del envejecimiento y el envejecimiento de las teorías*

*Pienso que Dios, al crear al hombre, de algún modo sobreestimó su capacidad.*

OSCAR WILDE

### Las teorías del envejecimiento confinadas a la camisa de fuerza de Darwin

Los mejores titulares de ciencia en la actualidad tienen que ver con avances en el ámbito de la bioquímica. Sin embargo, hace apenas 50 años era la época dorada de la física, donde la exploración del espacio y el poder nuclear cautivaban nuestra imaginación. Fue este espíritu de la época lo que dio pie a un amorío entre la evolución y las matemáticas. Los biólogos llegaron de los campos y los bosques y se sentaron en sus escritorios con sus blocs de papel amarillo. La evolución era esclava de R. A. Fisher, buscando las ecuaciones que gobiernan la vida. De la unión de la biología y las matemáticas nació la teoría evolutiva del envejecimiento.

En esta nueva forma de pensar, a la selección natural únicamente le preocupa la reproducción, rápida y copiosa. El envejecimiento no puede ayudar a ello. De hecho, el envejecimiento merma la aptitud individual. Así pues, si la teoría evolutiva ha de explicar el envejecimiento, las posibilidades son limitadas. Las tres teorías que salieron a la luz en las décadas posteriores pueden ser las únicas posibilidades lógicas.

1. El envejecimiento está más allá del alcance de la selección natural. Nadie en la naturaleza se vuelve lo suficientemente viejo como para que el envejecimiento importe en absoluto. El cuerpo se deteriora. Eso es lo que ocurre cuando la selección natural no está prestándole atención.
2. Los genes que provocan el envejecimiento y los genes que aumentan la fertilidad son, de hecho, los mismos genes; así pues, la evolución ha tenido que aceptar el envejecimiento como un precio que se paga por un aumento en la fertilidad.
3. El cuerpo no tiene suficiente energía para hacer todo bien, así que es forzado a escatimar en algo. El envejecimiento es lo que resulta cuando el cuerpo compromete el presupuesto de infraestructura con el fin de estimular la línea de

fondo de este último cuadrante (reproducción aquí y ahora).

A lo largo de los últimos 50 años, las tres teorías han llegado a ser aceptadas, y la mayoría de los científicos en el área no ven un conflicto inherente entre ellas. De hecho, las tres en conjunto han sobrevivido muchas contradicciones empíricas, principalmente ¡porque las debilidades de cada una se reportan como si fueran validaciones de las otras! Sin embargo, cada una de las tres teorías enfrenta contradicciones experimentales de su premisa central.

## August Weismann

En sus escritos, Darwin no habló mucho sobre el envejecimiento. Quizás no había asimilado el mensaje del capítulo 2, de que la termodinámica no iba a explicar el problema y debía caer en el pensamiento evolutivo para comprender el envejecimiento. Pero lo más probable es que haya percibido que el envejecimiento evolucionó de una forma muy general como parte del plan de vida, y, sin embargo, a primera vista parecía que el envejecimiento solo podía mermar la aptitud. Así, el envejecimiento confrontó esta teoría con una paradoja central para la cual no tenía una solución preparada. Quizás no pensó en ello en lo absoluto: Darwin estaba ocupado con otras características sorprendentes y fascinantes de la biosfera que no solo apoyaban sino que enriquecían la teoría de la evolución, y estas probablemente consumían su atención, su tiempo y su estudio.

Pasaron 30 años antes de que se publicaran las primeras ideas sobre el envejecimiento y la evolución. Eran las ideas de August Weismann (1834-1914) y de un pensador analítico y famoso biólogo alemán que, en ciertos aspectos, era el primer sucesor de Darwin. La teoría de Weismann es ampliamente citada en la actualidad y se dice que «hizo espacio para los jóvenes». La muerte de cada generación asegura la oportunidad para el cambio y la flexibilidad, facilitando la evolución. Esta idea tiene una gran cantidad de implicaciones a las cuales regresaremos en el capítulo 10, pero no fue idea de Weismann. Lo que Weismann escribió fue que ocurren accidentes y que el cuerpo se daña con el tiempo.<sup>1</sup> El envejecimiento es una especie de servicio de eliminación de residuos: la forma que tiene la naturaleza de eliminar a los individuos desgastados y dañados de modo que no limiten el nicho o agobien a su nueva y recién creada progenie. El envejecimiento rota el inventario y despeja los anaqueles de productos caducos.

Esta idea de que el envejecimiento evolucionó para eliminar a los individuos dañados de la población realmente no tiene sentido. Weismann se dio cuenta de esto, así que nunca desarrolló su teoría del envejecimiento y se distanció de ella más adelante en su vida. Peter Medawar lo dijo claramente en 1957: «Weismann recorre a medio galope dos

veces el perímetro de un círculo vicioso. Al asumir que los ancianos de su raza son decrepitos y están desgastados, no asume más que una fracción de lo que se dispuso probar».

Ernst Mayr identificó a Weismann como el segundo más importante biólogo del siglo XIX después de Darwin. Reflexionó profundamente en el funcionamiento celular de la vida y fue el primero en comprender la importancia de la separación entre la línea germinal y el soma. Los genes se encuentran en la línea germinal, y pueden continuar con un legado inmortal; el «soma» es el cuerpo, y sirve a un propósito temporal para salvaguardar los genes y reunir los recursos necesarios para reproducirse. Así, Weismann contribuyó con la «semilla» de ideas del siglo XX tales como el neodarwinismo y la teoría del soma desechable, la cual abordaremos hacia la mitad de este capítulo.

Weismann también es recordado por haber purgado la teoría de Darwin de sus vestigios lamarckianos. Ahora consideramos que las mutaciones son ciegas y al azar, pero Darwin fue a la segura en lo referente a este asunto y supuso que la experiencia de esta generación podría formar mutaciones en la siguiente. En una cruda prueba de esta idea, Weismann cortó la cola a 20 generaciones de ratones y observó que cada generación sucesiva nació con colas tan largas como las primeras.

En el siglo XXI hemos visto un reconocimiento de la herencia lamarckiana en el contexto de la epigenética. Quizás Darwin tuvo razón al jugar en ambos lados. Este no es el único ejemplo en el que Darwin escribió con reflexiones e intuiciones que estaban muy adelantadas a su tiempo. (También cometió errores.)

## Sir Peter Medawar

El brillante ganador del Premio Nobel, Peter Medawar (1915-1987), aunque advirtió que él tan solo era un inmunólogo que «se aventuró» en las teorías del envejecimiento, es reconocido como el padre de las teorías evolutivas modernas del envejecimiento. Durante medio siglo después de que Weismann rechazó sus propias ideas, el envejecimiento fue, ciertamente, un misterio, un «problema sin resolver de la biología». En 1951, Medawar tomó esto como el título de sus conferencias inaugurales en el University College, en Londres, y para un libro que ofrecía un nuevo entendimiento. Su idea era la «fuerza en declive de la selección natural», y sentó la base de las teorías sobre el tema durante el siguiente medio siglo. Habría espacio para tres ramas de la teoría, con muchos brotes y ramitas para explicar los detalles; sin embargo, todas crecieron de la raíz central del entendimiento de Medawar. Esta es la esencia de la «fuerza en declive» de Medawar.

Supongamos que asumimos que un conjunto de genes controla tu aptitud cuando eres joven y otro conjunto cuando eres viejo. Si la selección natural actúa de forma separada en los «genes jóvenes» y en los «genes viejos», entonces la selección será fuerte en los «genes jóvenes» y no tan fuerte en los «genes viejos». La primera razón de esto es que,

incluso en ausencia de envejecimiento, algunos animales siempre están muriendo por enfermedades, depredadores y accidentes. Aquellos que se reproducen de forma temprana logran transmitir sus genes; los que se reproducen tarde pueden no tener la oportunidad de hacerlo. La selección natural está fuertemente motivada en las primeras etapas, porque está en juego todo el legado genético del individuo. Sin embargo, más adelante en la vida, el individuo puede ya haber sucumbido ante las flechas y lanzas de la atroz fortuna. Existe una segunda ventaja para la reproducción rápida, aun si la supervivencia estuviera garantizada: un tiempo más corto de generación significa que los nietos y los bisnietos aparecerán con mayor anticipación. Asumiendo que todos los descendientes se reproducen más rápido, se expandirán para dominar a la población debido a que su tasa exponencial de crecimiento supera a los competidores que producen el mismo número de prole pero se dispersan a lo largo de un tiempo mayor.

¿Acaso esto explica por qué el envejecimiento evolucionó? Quizás es el inicio de un entendimiento, si creemos la premisa de que existen distintos genes activos en diferentes momentos de la vida, de modo que la selección natural puede actuar de manera distinta en los «genes jóvenes» y en los «genes viejos». Medawar, en su monografía, fue, de hecho, bastante modesto en sus afirmaciones a favor de la idea y respetuoso del misterio. En aquel tiempo, la teoría en las biociencias era considerada con un escepticismo necesario. «Difícilmente puede decirse que mis propuestas aporten a una teoría autosuficiente [...] [La teoría de Weismann] logró alborotar a sus sucesores para que pensarán en una explicación más pulida y convincente. No puede decirse mucho más que esto de cualquier teoría biológica de pretensiones comparables, y me consideraré afortunado si escucho una crítica igualmente empática hacia la mía».

Si Medawar verdaderamente estaba tratando de ser modesto porque le preocupaba la precisión científica, le salió el tiro por la culata. En los años que siguieron, el entendimiento de Medawar fue gradualmente elevado a ser considerado una solución al «problema sin resolver», quizás porque era la única opción. Su monografía se considera el cimiento de las tres teorías modernas de la evolución del envejecimiento: acumulación de mutaciones, pleiotropía antagónica y soma desechable.<sup>2</sup> Nombres imponentes, sí, pero ideas sencillas. Aunque Medawar no nombró cada una de estas teorías con esos nombres, él plantó las semillas. Las teorías plenamente desarrolladas surgieron a un paso lento, una por década. Cada teoría es una bocanada de palabras, una gran cantidad de ideas. Como veremos, cada una fue también una hipótesis sólida y valiosa cuando se propuso por vez primera, pero, posteriormente, entró en conflicto con los descubrimientos experimentales.

### ***Teoría #1: «Acumulación de mutaciones»***

«Acumulación de mutaciones»: Cuando escuchas este nombre es natural que asumas que describe las mutaciones que se acumulan en tus células durante el curso de una sola vida hasta que, con el tiempo, llevan a la pérdida de función, al envejecimiento y al cáncer. Esto sería parecido a la teoría de los radicales libres expuesta en el capítulo 1. Aunque es una interpretación perfectamente entendible, de eso no trata la teoría. La acumulación de mutaciones tiene que ver, más bien, con la acumulación *generacional* de mutaciones, las cuales se apilan al punto en el que provocan el envejecimiento, pero no son —de acuerdo con Medawar— erradicadas por la selección natural.

La selección natural paga un precio, un «costo por hacer negocios», donde su negocio consiste en poner a prueba las mutaciones, filtrándolas, clasificándolas y separando las útiles de las inútiles, y manteniendo las pocas que ofrecen beneficios en la forma de una sobrevivencia mejorada o una mayor («aptitud para la») reproducción. La gran mayoría de las mutaciones son perjudiciales, pero es trabajo de la evolución ponerlas a prueba, de cualquier forma, porque esa es la única forma de encontrar a las buenas. Así pues, las mutaciones, buenas y malas, son puestas a prueba a lo largo del tiempo evolutivo, y aquellas que no producen suficiente progenie para competir con los genes «mejores» son lentamente desechadas.

No obstante, esto significa que, en un momento dado, existe un conjunto de mutaciones nuevas y dañinas que la naturaleza aún no ha terminado de eliminar. Ciertamente, no tienen nada que ofrecer y solo arruinan al individuo en el que aparecen, pero, a menos que su daño sea severo, dichos genes pueden permanecer durante un largo tiempo antes de desaparecer de la población. Para cuando lo hacen, por supuesto, habrán aparecido otras mutaciones malas. Así pues, la población siempre porta la carga de mutaciones que aún no se han eliminado, y a esto se le llama *carga genética*. La carga genética forma parte del precio del progreso, el costo de aptitud natural de un sistema que constantemente está fluyendo, buscando soluciones aún mejores.

Fue el entendimiento de Medawar (hecho explícito en un artículo posterior de E. B. Edney y Robert Gill de 1968) que los genes podían funcionar de acuerdo con un reloj interno en un modo tal que distintos genes actúan en el momento justo en distintas etapas del desarrollo.<sup>3</sup> Si esto es así, entonces se esperaría que la carga genética fuera mayor para los genes que actúan únicamente en etapas posteriores. De hecho, Medawar se dio cuenta de que muchos animales en los zoológicos alcanzarían edades que casi nunca se manifiestan en el estado silvestre, y para esos animales viejos, la presión por parte de la selección de eliminar las mutaciones dañinas sería prácticamente nula.

Así pues, aquí estaba una hipótesis para el origen evolutivo del envejecimiento, una solución a este problema sin resolver de la biología. Las mutaciones ocurren todo el tiempo. La mayoría de las mutaciones son malas. Las que son muy, pero muy malas se

eliminan de inmediato, ya que hacen que la vida o la reproducción sean muy difíciles. Sin embargo, otras mutaciones malas permanecen durante mucho tiempo antes de ser eliminadas. Los genes malos pueden durar mucho tiempo si solo afectan la aptitud posteriormente en la vida, después de que se ha completado la mayor parte de la reproducción y después de que la mayoría de la población se ha perdido frente a depredadores, enfermedades o por hambrunas. Habrán sido transmitidas con la misma facilidad que los genes buenos antes de que su desventaja tenga tiempo de manifestarse. Los genes malos, si actúan únicamente en una etapa posterior de la vida, se acumularán a lo largo del tiempo evolutivo, provocando una gran cantidad de problemas que se vuelven todavía más graves con la edad. Esta es la teoría de la acumulación de mutaciones.

Un ejemplo posible que a menudo se cita en la actualidad (aunque nada de esto era conocido para Medawar en 1951) se encuentra en los genes de la demencia y de los niveles altos de colesterol en la sangre. La apolipoproteína E (o ApoE) es una enzima producida por nuestro cuerpo con el fin de descomponer las antiguas moléculas de grasa que están listas para ser reemplazadas. La ApoE tiene tres variantes:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ . Dependiendo de los detalles del ADN que porta el código, en otras palabras, existe un gen para la ApoE, y tres alelos comunes (versiones) de este gen se presentan en las poblaciones de todo el mundo. La  $\epsilon 4$  eleva el colesterol en sangre y aumenta el riesgo de demencia y enfermedad cardíaca. Es mala para ti. La  $\epsilon 2$  disminuye el colesterol en sangre y baja el riesgo de demencia y enfermedad cardíaca. Es buena para ti. ¿Por qué, entonces, la  $\epsilon 4$  es más común que la  $\epsilon 2$ ? Quizás se debe a que la demencia y la enfermedad cardíaca no afectan a la mayoría de las personas hasta que han pasado sus principales años reproductivos, y, para entonces, a la selección natural «no le importa tanto». Así, la selección en contra de la  $\epsilon 4$  es lenta, y, simplemente, la evolución no ha completado la labor de eliminarla. La  $\epsilon 4$  puede ser un ejemplo de la teoría de la acumulación de mutaciones en acción.

## Problemas con la teoría de la acumulación de mutaciones

Hay una versión extrema de la hipótesis de Medawar, la cual sostiene que el envejecimiento no existe en absoluto en el estado silvestre. Es solamente en ambientes protegidos, como los zoológicos, que puede observarse el envejecimiento. Resulta que esto está totalmente equivocado. Quizás Medawar no lo sabía en aquel momento, pero, de hecho, muchos animales en estado silvestre viven lo suficiente como para que el envejecimiento sea un factor en su fallecimiento. La premisa central de su teoría —de que el envejecimiento es invisible para la evolución— fue refutada en estudios de campo más de 30 años después de la publicación del libro de Medawar.

Por supuesto, los animales que viven en estado silvestre no se debilitan cada vez más y luego, finalmente, se colapsan debido a la edad avanzada. No obstante, ese no es el criterio adecuado. Allá afuera hay un mundo enormemente competitivo, y el envejecimiento puede matar de una forma más temprana y más sutil. Una gacela de cinco años corre un poco más lenta que una de cuatro años y se queda atrás del rebaño mientras un león las persigue. Los ratones a menudo son lo suficientemente fuertes para sobrevivir su primer invierno, pero no el segundo. Los peces más viejos pueden no sobrevivir a una infestación por hongos debido a que su sistema inmunológico no es tan fuerte como el de los peces más jóvenes en el mismo banco.

Los estudios de campo que se llevaron a cabo en las décadas de 1980 y 1990 buscaron restos de una especie particular de animal o ave, calcularon la edad a partir de los huesos y obtuvieron estadísticas para computar la probabilidad de que murieran en distintas etapas. Si el envejecimiento no era en absoluto un factor (como Medawar suponía), la probabilidad de morir sería la misma para todas las edades que podían observarse. En otras palabras, la predicción de Medawar sería que difícilmente o nunca encontrarías en estado silvestre a un animal lo suficientemente viejo como para que la edad fuera un factor que influyera en su muerte.

Este no es realmente el caso. Casi siempre, los animales más viejos mueren a una tasa mucho mayor que los más jóvenes (maduros). La pregunta correcta que hay que hacer es: ¿Qué porcentaje de todas las muertes que se dan en el estado silvestre no habrían ocurrido excepto por la senescencia del animal como un factor? Las respuestas van desde un nivel bajo de 10% para conejos y ardillas, hasta 60% o más para algunas especies alpinas y árticas.

En un estudio heroico, un joven investigador canadiense de nombre Russell Bonduriansky obtuvo su doctorado yendo al bosque y etiquetando de forma individual a una especie de mosca llamada mosca de los cuernos, siguiéndolas y rastreándolas hasta que murieron. Descubrió que alrededor de 28% de las muertes podrían atribuirse al envejecimiento.<sup>4</sup>

En realidad no importa si decimos que la respuesta fue 10%, 28% o 60%, porque, incluso, 10% está lejos de ser invisible a la selección natural. Piensa en las pequeñas diferencias en cuanto a fortaleza o agudeza auditiva u olfativa que han sido perfeccionadas de una forma tan efectiva por la selección natural. Incluso una diferencia de 1% en cuanto a aptitud, importa para la naturaleza. El envejecimiento lleva una cuota demasiado grande de mutaciones como para poder permanecer de cara a la selección natural.

También existe otra razón por la que la teoría de la acumulación de mutaciones (AM) no puede ser correcta, y, una vez más, se deriva de estudios que se llevaron a cabo

después de que Medawar había muerto. En los años noventa, los investigadores descubrieron que muchos de los genes que producen el envejecimiento vienen agrupados en familias. Los genes del envejecimiento se descubrieron en células de levadura y gusanos, y, sorprendentemente, eran *homólogos*. Esto significa que no eran idénticos, pero sí lo suficientemente cercanos como para que se derivaran de la misma fuente, de un ancestro común. Sí, tú y yo y las células de la levadura y los gusanos y las moscas tuvimos una tatarabuela común hace menos de 1 000 millones de años. Los genes que regulan el envejecimiento, entonces, están íntimamente relacionados, incluso entre las especies que tienen una relación distante. E, increíblemente, los insectos y las aves y los mamíferos como tú y yo tenemos actualmente nuestras propias versiones de esos mismos genes. Eso significa que estos genes son, ciertamente, muy antiguos, pues debieron venir de nuestro último ancestro común, esa tatarabuela de nuestro arcaico pasado evolutivo.

Esto no encuadra en lo absoluto con la teoría de la AM. Recuerda: la acumulación de mutaciones consiste en que el envejecimiento es provocado por mutaciones de origen reciente, tan reciente que la selección natural todavía no ha tenido oportunidad de eliminarlas. A partir de la teoría de la AM, esperaríamos que las moscas envejecieran de una forma muy distinta a como lo hacen las personas, porque las mutaciones aleatorias en los humanos no tienen nada que ver con las mutaciones aleatorias que ocurren en las moscas. La homología de los genes del envejecimiento a lo largo de especies tan distintas solo puede significar que el envejecimiento ha permanecido durante mucho, mucho tiempo, ha estado sujeto a la selección natural y *no* ha sido eliminado. Esta conclusión no es consistente con la teoría de la AM.

### ***Teoría #2: «Pleiotropía antagónica»***

La segunda teoría que surge a partir de la semilla de la idea de Medawar se denomina «pleiotropía antagónica» (PA). Afirma que los mismos genes que aumentan la fertilidad en una etapa temprana en la vida provocan el envejecimiento en una etapa posterior. La teoría no requiere que todos los genes de la fertilidad incurran en un costo de envejecimiento. Sin embargo, requiere que todos los genes del envejecimiento aumenten la fertilidad o brinden una ventaja comparablemente fuerte. Ahora que se han identificado los genes del envejecimiento, este no parece ser el caso. Un problema mayor con la teoría es que asume que se han atado las manos a la evolución. La teoría requiere que la naturaleza haya sido incapaz de separar la fertilidad de una especie de química corporal sobrecalentada y corrosiva. Sin embargo, la experiencia nos dice que normalmente la biología tiene pocas dificultades para optimizar por separado funciones importantes, aun cuando estén mucho más íntimamente relacionadas que la reproducción y el envejecimiento. No existe ninguna ley en la naturaleza que diga que los búhos no

pueden tener tanto oídos sensibles como visión nocturna aguda; que deben elegir uno o el otro. ¿Por qué la mayoría de los seres vivos tienen que elegir entre la fertilidad y la longevidad? La evidencia experimental más directa en contra de esta teoría indica que cuando las moscas de la fruta son reproducidas teniendo como objetivo la longevidad, su *fertilidad aumenta*. Por tanto, sean cuales sean los genes que están provocando el envejecimiento, no pueden estar aumentando la fertilidad.

«Pleiotropía antagónica». Deconstruyamos el término: «Pleiotropía» describe la situación en la que un solo gen tiene dos o más acciones en un organismo. Existe una palabra especial para hacer referencia a esto porque dentro del marco neodarwiniano es un caso que requiere un trato especial. La genética poblacional clásica analiza el efecto de la aptitud a partir de cada gen, y los múltiples efectos separados deben tratarse como una excepción. No obstante, en el mundo real, los genetistas encuentran pleiotropía dondequiera que la buscan. Ciertamente, la pleiotropía parece ser la regla, y la excepción son los genes que constituyen un objetivo bien definido. (No hay una palabra para «un gen, un efecto», pero, quizás, debería haberla).

La pleiotropía antagónica significa que un gen conlleva tanto un beneficio como un costo. La frase la introdujo Michael Rose,<sup>5</sup> pero la idea se remonta a George Williams,<sup>6</sup> el joven teórico que adquirió notoriedad al criticar la lógica de la selección grupal de V. C. Wynne-Edwards. El entendimiento de Williams era que si existían esos genes, donde el beneficio se presenta en una etapa temprana de la vida y el costo viene más tarde, entonces esto explicaría fácilmente el envejecimiento. Esta idea forma la base de lo que se ha vuelto la teoría más popular y más aceptada del envejecimiento a lo largo de medio siglo.

Williams era abiertamente escéptico en relación con la conjetura de Medawar de que nadie en estado salvaje moría de edad avanzada y que el envejecimiento era invisible a la selección natural. Mucho antes de que hubiera datos sobre este asunto, él intuyó (correctamente) que las primeras etapas del envejecimiento tendrían un efecto profundo sobre la capacidad de un organismo de sobrevivir en un entorno altamente competitivo. Él consideraba que era poco probable que el envejecimiento pudiera haber escapado al filtro de la evolución y sentía que era necesaria una explicación más activa.

## Los genes y el momento oportuno

La definición de un «gen» se ha refinado desde que Williams elaboró su teoría en 1957. Especulando en ausencia del conocimiento moderno de la genética, Medawar vino justo antes, y, Williams, justo después, de que Watson y Crick descubrieran la estructura de doble hélice del ADN. La palabra «gen», que ahora se entiende es un tramo del ADN que se transcribe en una proteína, era menos específica entonces. Para Williams, un gen era

la unidad más pequeña que contribuye a una característica heredable, lo que Mendel había denominado un «factor».

Ahora sabemos que los genes constantemente se activan y desactivan en respuesta al medio ambiente y al estado del cuerpo. Es la ciencia de la «epigenética», el enrollado y desenrollado de carretes de ADN, los adornos a lo largo de la molécula de ADN, lo que determina qué genes están activos en un momento determinado. La edad es uno de los muchos ingredientes que afectan qué genes se expresan. De hecho, solo alrededor de 3% de nuestro ADN está compuesto por genes. La mayor parte de lo que resta forma una vasta red de señales y objetivos —«regiones promotoras»— que determinan cuándo y dónde se activa cada gen.

La idea de que los genes se activan y desactivan en distintas etapas de la vida como parte de un programa altamente evolucionado puede haber sido inimaginable para Williams. Sin embargo, esto es ahora un conocimiento común. Actualmente tenemos mapas genéticos que identifican qué genes actúan en cuáles etapas de la vida. Con el conocimiento y los conceptos disponibles en 1957, Williams había imaginado que si un gen era útil en algunos lugares en algunos momentos, el cuerpo podría quedarse estancado con él en otros momentos y lugares donde no era tan útil. Esto era pleiotropía antagonica. No obstante, el conocimiento actual de la intrincada dinámica de la regulación genética hace que esto sea mucho menos plausible.

Como buen científico, Williams enumeró predicciones de su teoría: pruebas experimentales que podrían hacerse. Fue lo suficientemente valiente como para apostar su teoría sobre la base de estas predicciones. Curiosamente, no predijo explícitamente que muchos genes serían identificados y que tienen la característica requerida (que confiere un beneficio en una etapa temprana en la vida y cobran un costo posteriormente). En 1957 no existía la secuenciación del ADN, y la posibilidad de catalogar a los genes debió haber parecido remota. Otra razón por la que no hizo esta predicción es que suponía, por razones teóricas, que el envejecimiento debía ser la consecuencia de muchos genes, cada uno de los cuales, de forma separada, tiene solamente un pequeño efecto.

Williams afirmó de una forma bastante directa que el principal motivo para su teoría y también los mejores argumentos para su aceptación se basaban en la teoría y no en una identificación propiamente dicha de genes pleiotrópicos. «Parece haber muy poca necesidad de documentar la existencia de los genes necesarios. De algún modo, la pleiotropía es universalmente reconocida, y nadie ha sugerido jamás que todos los efectos de un gen necesiten ser igualmente benéficos o dañinos, o que deban manifestarse todos al mismo tiempo».

Viendo en retrospectiva su influyente estudio desde una distancia de cincuenta y tantos años, me parece extraño que Williams no buscara basar más la teoría en experimentos. ¿Por qué no consideró importante identificar los genes reales que eran buenos candidatos para la pleiotropía, genes que tenían tanto un beneficio demostrable en la juventud como una clara asociación con ciertos cambios que comúnmente identificamos como envejecimiento? Una pista relacionada con el pensamiento de Williams es esta: «La senescencia siempre debería ser un deterioro generalizado, y nunca debida principalmente a cambios en un solo sistema».<sup>7</sup> Williams esperaba que el número de genes de acción múltiple fuera muy grande, ya que la selección natural aprovecharía cualquier oportunidad disponible para acelerar la reproducción, y debe haber un gran número de dichas oportunidades acompañadas por una amplia variedad de costos en una etapa posterior de la vida. Williams explícitamente rechazó la hipótesis de Medawar de que se descubrirían tan solo unos cuantos mecanismos que subyacen a todos los distintos fenómenos que identificamos como envejecimiento: «Cualquier número pequeño de factores fisiológicos primarios es una imposibilidad lógica si las suposiciones hechas en el presente estudio son válidas».<sup>8</sup> Así pues, Williams no se propuso buscar genes de la fertilidad/envejecimiento porque esperaba que fueran extraordinariamente difíciles de detectar, pues cada uno, por sí mismo, tiene solo un efecto insignificante.

Cuatro décadas más tarde, seguía estando muy involucrado en el área cuando saltó a la fama el descubrimiento de los genes del envejecimiento. Desde 1990 se han descubierto muchos genes individuales que tienen efectos poderosos sobre la expectativa de vida de animales de laboratorio. Es común encontrar variantes de genes en gusanos de laboratorio que pueden aumentar la expectativa de vida en 50% o, incluso, en 100%, todo a partir de un solo gen. El récord de extensión de vida para un solo gen en gusanos es de más de 1 000 por ciento.

Una predicción que Williams no hizo (aunque es consecuencia directa de su teoría) es que la fertilidad debería aumentar al final de la vida. Si existen hormonas que producen daño de largo plazo al cuerpo, pero aumentan la fertilidad de forma inmediata, entonces el cuerpo debería utilizarlas con moderación cuando tiene por delante una expectativa de vida larga; sin embargo, sea cual sea el caso, cuando el final se está acercando ese es el momento de apostar todo lo que tienes para reproducirte al máximo. Muy probablemente, Williams se dio cuenta de que esto era una consecuencia de su teoría, pero sabía que no era cierto, y pensó que tendría muchos problemas para vender su teoría si no señalaba sus deficiencias en el primer ensayo. En años recientes se ha descubierto que muchos animales pierden su fertilidad por completo al final de su lapso de vida, como vimos en la sección sobre semelparidad («Envejecimiento instantáneo, muerte repentina») del capítulo 2.

## Problemas con la pleiotropía antagónica

Nuestra premisa de la teoría de la PA, de que existen genes que son benéficos en la juventud, pero que llevan al cáncer o a enfermedades cardíacas más adelante, es perfectamente cierta. Pueden encontrarse muchos ejemplos de pleiotropía alrededor de la expectativa de vida. Aun así, la teoría de la PA no es una explicación plausible para la evolución del envejecimiento por dos razones: en primer lugar, existen muchos genes que promueven el envejecimiento que *no tienen* beneficios pleiotrópicos. En segundo lugar, solo funciona si es imposible separar los beneficios de los peligros de estos genes; sin embargo, ocurre todo el tiempo que los genes se activan cuando se necesitan y se desactivan cuando no son necesarios.

Algo impactante acerca de los genes del envejecimiento es que normalmente *son llamados* más adelante en la vida, dando toda la apariencia de un programa de suicidio. Por ejemplo, considera lo que conocemos acerca de la fertilidad y el envejecimiento en las mujeres. Cuando las mujeres pasan la menopausia, sus hormonas femeninas disminuyen, pero, al mismo tiempo, aumenta su riesgo de padecer cáncer y demencia. Dos hormonas que *no* disminuyen son la GH y la FSH, la *gonadotropina* y la *hormona foliculo-estimulante*. Aunque no tienen utilidad alguna después de que la mujer deja de menstruar, estas hormonas, después de la menopausia, se elevan tanto que aumentan el riesgo de que las mujeres padezcan Alzheimer y osteoporosis, muy por encima del riesgo que corren los hombres.

Existen genes multipropósito, por supuesto, pero parecen más una herramienta que una limitación inevitable con la cual ha sido forzada a trabajar la selección natural. La naturaleza frecuentemente recicla sus inventos, descubriendo usos nuevos e ingeniosos para la «tecnología» existente. Sin embargo, la lógica de la teoría de la PA requiere que la pleiotropía tenga que ser inevitable, que el precio del boleto para el viaje en tren de la fertilidad sea nada menos que una muerte temprana. La pleiotropía inconsistente que se ha observado no debe interpretarse como un apoyo parcial a la teoría. Más bien, cada gen encontrado que acorta el lapso de vida sin conferir ningún beneficio debería ser considerado un golpe contra la teoría de Williams. No obstante, en mi opinión, Williams era un buen científico, y corrió el riesgo de hacer predicciones específicas a partir de su teoría. Por supuesto, algunas de esas «predicciones» eran, de hecho, observaciones burdas acerca de la fenomenología del envejecimiento, cosas que durante mucho tiempo se ha sabido son ciertas. Por ejemplo, él «predijo» que los animales que tardan más tiempo en desarrollarse y madurar deberían tener lapsos de vida mayores. (Esto es cierto en lo general, pero existen excepciones: recuerda a la cigarra que pasa 17 años madurando bajo la tierra antes de vivir afuera su vida adulta de un solo día). Sin embargo, en su primera predicción, que dice que el envejecimiento debería estar presente

en todos los organismos grandes y ausente en los organismos unicelulares que se reproducen de forma asexual, Williams fracasa. Al hacer la predicción #1 (ver lista abajo), Williams pensó que estaba haciendo una apuesta segura, prediciendo que no debería haber envejecimiento en los protistas unicelulares. Después de todo, no existe diferencia entre «padre» e «hijo» cuando se divide una sola célula. Sin embargo, Williams también se arriesgó a la hora de hacer algunas predicciones verdaderas, algunas de las cuales no pudieron ser puestas a prueba sino hasta décadas más tarde.

Predicciones hechas en el artículo que proponía la teoría de la PA:

1. El envejecimiento debe ser universal en los organismos macroscópicos, y estar ausente en las criaturas unicelulares y los clonadores.
2. Las bajas tasas de mortalidad accidental en adultos deberían estar asociadas con ciclos de vida largos.
3. Los animales en los que los adultos aumentan su fecundidad deberían envejecer de forma más lenta.
4. Donde existen diferencias en las tasas de mortalidad relacionadas con el sexo, una mayor mortalidad en un sexo debería estar asociada con un ciclo de vida más corto.
5. Cuando los sistemas de un animal fallan con la edad, todo debería fallar de una sola vez; ni un solo gen o, incluso, un solo sistema, debería poder prolongar el ciclo de vida.
6. Después de que termina la fertilidad, sin ninguna presión evolutiva por mantenerlos vivos, los animales en la naturaleza deberían morir prontamente.
7. Los primeros signos de envejecimiento deberían aparecer en el momento de la madurez sexual.
8. En los experimentos de laboratorio, la selección artificial para una mayor longevidad debería dar como resultado un menor vigor y una fertilidad acortada en la juventud.

Así pues, ¿cómo le ha ido a estas predicciones a lo largo de los años? En general, y sin andar con rodeos, les ha ido muy mal. No obstante, esta vergüenza ha creado oportunidades para que los teóricos diligentes extiendan o modifiquen la teoría original una y otra vez. Las pruebas de las primeras siete predicciones «neodarwinistas» de Williams se resumen en el recuadro que se encuentra abajo; veremos la octava de forma separada.

**Siete predicciones de George Williams (1957), y cómo les fue**

1. El envejecimiento debería ser universal en los organismos superiores, y estar ausente en las criaturas unicelulares y los clonadores.

*Equivocado.* Gracias al capítulo 2 sabemos que existen algunos animales y muchas plantas que no envejecen. Williams probablemente pensó que era una apuesta segura, basándose en lo que se sabía en 1957: que los organismos unicelulares no envejecen. Sin embargo, como veremos en los siguientes dos capítulos, existen dos modos de envejecimiento en los organismos unicelulares que no pueden explicarse por medio de la teoría de la PA.

Incluso, algunas bacterias incorporan el envejecimiento en su ciclo vital. Nada de esto puede explicarse a través de la teoría de Williams o por medio de otras teorías convencionales y aceptadas del envejecimiento. ¿Habremos de pensar que el envejecimiento en los microorganismos evolucionó sobre una base completamente distinta y por una razón diferente que el envejecimiento en la vida pluricelular?

2. Las bajas tasas de mortalidad accidental en adultos deberían estar asociadas con ciclos de vida largos. *Quizás.* Ha habido algunos experimentos que confirman esta expectativa y otras que la confunden. Cuando las zarigüeyas fueron transportadas a una isla donde no había depredadores, desarrollaron ciclos de vida más largos. Sin embargo, en las pozas de Trinidad donde los guppys son presa de peces más grandes, de hecho, desarrollan ciclos de vida más largos que en las pozas cercanas donde no hay depredadores.

3. Los animales en los que los adultos aumentan su fecundidad deberían envejecer de forma más lenta. *Correcto.* Esta predicción ha sido corroborada. No obstante, algo que Williams no anticipó es que algunos animales aumentan su fertilidad a lo largo de toda su vida, y «envejecen de forma inversa», en el sentido de que su probabilidad de morir va disminuyendo de un año al siguiente.

4. Donde existen diferencias en las tasas de mortalidad relacionadas con el sexo, una mayor mortalidad en un sexo debería estar asociada con un ciclo de vida más corto.

*Quizás.* Esta predicción todavía debe ser puesta a prueba de forma sistemática.

5. Cuando los sistemas de un animal fallan con la edad, todo debería fallar de una sola vez; ni un solo gen o, incluso, un solo sistema, debería poder prolongar el ciclo de vida.

*Equivocado.* Una de las grandes sorpresas en el campo de la genética del envejecimiento ha sido cuán fácil es encontrar genes individuales que pueden modificarse para extender los ciclos de vida. Williams concibió una pleiotropía como miles de pequeñas gangas —una dinámica faustiana, por así decirlo— en las que la integridad de un sistema corporal tras otro fue intercambiada por un pequeño aumento en la fertilidad. Contrario a las expectativas de Williams y de todos los demás, el envejecimiento parece estar controlado de una forma importante por un manojito de genes con un gran efecto.

Esto, de hecho, es una pista importante sobre la naturaleza del envejecimiento. Los genes están organizados en jerarquías, donde unos cuantos maestros controlan las amplias corrientes de crecimiento y desarrollo. Estos mismos genes maestros están también conectados con el envejecimiento. Esto sugiere que el envejecimiento evolucionó como parte del ciclo vital, como el desarrollo, el crecimiento y la madurez sexual.

6. Después de que termina la fertilidad, sin ninguna presión evolutiva por mantenerlos vivos, los animales

en la naturaleza deberían morir prontamente.

*Equivocado.* (Se dieron algunos ejemplos al final del capítulo anterior). Todos estamos conscientes del contraejemplo de la menopausia en las mujeres. A los antropólogos les gusta explicar esto en términos de la devoción de las mujeres de edad avanzada hacia la crianza de sus nietos. ¡Sorpresa! La vida después del fin de la reproducción resulta ser omnipresente en la biosfera, incluyendo en animales tales como los gusanos e, incluso, las células de la levadura a las que les importan un bledo sus nietos. Se ha reportado que las ballenas, las nutrias, los elefantes, los guppys, las codornices, los periquitos y los ratones, todos ellos siguen viviendo después de perder su fertilidad.

7. Los primeros signos de envejecimiento deberían aparecer en el momento de la madurez sexual.

*Algunas veces.* Es cierto que no hay animales que muestren señales de envejecimiento antes de alcanzar la madurez sexual,\* pero muchos solo comienzan a envejecer mucho después de que han comenzado a reproducirse.

## Predicción de Williams #8

8. En los experimentos de laboratorio, la selección artificial para una mayor longevidad debería dar como resultado un menor vigor y una fertilidad acortada en la juventud.

Ha habido dos formas principales de probar la teoría de la PA. Las moscas de la fruta han sido el animal experimental preferido para ambas. En primer lugar, se han llevado a cabo experimentos de reproducción para ver si la fertilidad y la longevidad están relacionadas. La expectativa era que, reproducidas para tener una gran longevidad, las moscas de la fruta sufrirían de una pérdida de fertilidad catastrófica. El segundo medio consistía en probar la variación natural. Las moscas individuales que viven más tiempo ¿tienden a poner más huevos o menos?

## La búsqueda de genes con acción múltiple en experimentos de reproducción en laboratorio

En la primera categoría, el experimento maratónico se había realizado en el laboratorio de Michael Rose en la Universidad de California-Irvine. En la década de 1970, Rose era el estudiante estrella de un gran teórico británico de la evolución matemática, Brian Charlesworth. Rose también es un teórico matemático de corazón, pero de igual modo se daba cuenta de que el campo necesitaba una base experimental para la excitante ciencia. Así que, en 1981, se dispuso a crear justamente el experimento descrito por Williams que invalidaría la premisa central de la teoría de la PA.

Como joven profesor en Nueva Escocia (y, posteriormente, en Irvine, California), Rose comenzó a reproducir moscas de la fruta para obtener longevidad. Su método no involucraba ningún tipo de ingeniería genética de alta tecnología sino una aplicación

directa de la forma en la que las plantas y los animales domésticos se han reproducido durante cientos de años. Mantuvo sus moscas en frascos hasta que 90% de ellas había muerto y luego recolectó los huevos de las moscas remanentes. La siguiente generación de moscas vivió un poco más tiempo, y repitió el mismo procedimiento con ellas a medida que la longevidad progresó con cada generación.

La belleza de este experimento es que podía hacerse sin saber qué genes influían en el envejecimiento. Para que el experimento funcione, todo lo que se requiere es que existan algunos genes que afecten el lapso de vida y debe haber cierta variación entre las moscas en la distribución de estos genes. Internamente, lo que debe estar ocurriendo es que diversos genes de la longevidad se concentran más y más en cada generación sucesiva.

Cuando Rose comenzó su experimento, cada generación de moscas vivía dos semanas. Sin embargo, el ciclo de vida seguía avanzando, y, mientras escribo esto en el año 2015, su experimento continúa, pero con moscas que viven más de 16 semanas.

El hecho mismo de que pudiera reproducir moscas que vivieran mucho tiempo era sorprendente. Ciertamente no había moscas que vivieran ni con mucho seis semanas en la población con la que Rose comenzó en 1981. Nos imaginamos que lo que está ocurriendo es que muchos tipos de genes de la longevidad se dispersaron a lo largo de la población, de modo que algunas tenían el gen de la longevidad A y, otras, el gen de la longevidad Z, pero ninguno tenía un complemento total de todos los genes de la longevidad. La reproducción es una forma lenta y laboriosa de combinar estos genes y reunirlos en un solo individuo. Fue este proceso lo que llevó a tener moscas que vivieran más tiempo que en la población inicial.

El gran objetivo en el experimento de Rose —el tema de su trabajo y la razón por la que se embarcó en el experimento— era un intento por detectar genes que fueran buenos para la fertilidad, pero que provocaran el envejecimiento más tarde; es decir, pleiotropía. Rose confiaba plenamente en que, con el paso de los años, a medida que sus moscas inorgánicas vivieran más y más, serían cada vez menos capaces de reproducirse. Incluso imaginó que, al final, el límite en el experimento se alcanzaría cuando pudiera reproducir moscas que tuvieran ciclos de vida súper largos, pero que no pusieran huevos en lo absoluto a partir de los cuales él pudiera reproducir una siguiente generación.

A los dos años disminuyó la fertilidad, y Rose se apresuró a publicar un artículo en el que anunciaba que se había detectado la marca de la pleiotropía antagónica. «La importancia científica de estas conclusiones es que la senescencia en esta población de *Drosophila melanogaster* parece deberse a la pleiotropía antagónica, de tal forma que los genes que posponen la senescencia parecen debilitar a los componentes tempranos de la aptitud. Dicho de otra manera, estos resultados corroboran la hipótesis de un costo de la reproducción (Williams 1957, 1966), ya que la vida prolongada parece requerir un

menor rendimiento reproductivo temprano».<sup>9</sup>

Sin embargo, pronto los resultados comenzaron a cambiar. Después de dos años más, el descubrimiento era innegable: las moscas que vivían más tiempo estaban poniendo más huevos que las moscas de control (que seguían viviendo únicamente durante dos semanas). La teoría de la PA dice que los genes de la longevidad y aquellos que disminuyen la fertilidad son los mismos, es por eso que la selección natural a lo largo de los siglos no había hecho el trabajo que el laboratorio de Rose había realizado en unos cuantos años. No obstante, el resultado experimental parecía paradójico: estos mismos genes que aumentan la longevidad también estaban aumentando la fertilidad. ¿Cómo podía ser eso? ¿Dónde estaba la pleiotropía? Yendo más al punto, ¿por qué la evolución natural no había encontrado estas mismas combinaciones de súper moscas que Rose reprodujo en tan poco tiempo?

Rose el teórico dio un paso al frente y propuso respuestas a estas preguntas. Sin embargo, hasta el momento no ha enfrentado el hecho de que la predicción central de George Williams ha fracasado espectacularmente ni ha responsabilizado a la teoría de su fracaso. La explicación que Rose planteó cuando publicó este resultado es que mientras estaba reproduciendo para obtener también longevidad de forma incidental y no intencionada, estaba reproduciendo para la fertilidad. Pudo haber habido muchas moscas infértiles en el último 10% remanente de cada generación; sin embargo, estas moscas no contribuían con huevos para la siguiente generación; solo las moscas que eran tanto fértiles como longevas eran seleccionadas por su procedimiento.

No obstante, se trata de una respuesta insatisfactoria, porque no aborda el asunto de cómo pueden existir semejantes moscas (que son al mismo tiempo más fértiles y más longevas) o por qué el propio proceso evolutivo de la naturaleza no las ha identificado. No aborda el hecho de que no solo las súper moscas de Rose ponen más huevos en la edad avanzada, sino que son más fértiles en su juventud que las moscas que se encuentran en los frascos de control que viven únicamente dos semanas. Las moscas que Rose ha reproducido no solo viven 16 semanas, comparadas con las dos semanas de las moscas de control, sino que, cada día de su vida, ponen (en promedio) más huevos que las moscas de control el mismo día.<sup>10</sup>

## La búsqueda de genes de acción múltiple en poblaciones silvestres

El segundo modo de probar la teoría de la PA ha sido puesto en práctica por muchos científicos que buscaban una relación entre la fertilidad y la longevidad en poblaciones animales. En lugar de que tomara muchas generaciones reproducir animales para obtener grandes diferencias en cuanto a longevidad, han examinado la variación natural dentro de las poblaciones. Algunos animales viven más que otros; algunos animales son más

fértiles que otros. La teoría de la PA predice que estas dos características deberían estar inversamente relacionadas. Cuando encuentras un animal que vive muchísimo tiempo, debe tener tendencia a dejar menos progenie. Por el contrario, los animales que dejan una mayor progenie deberían tender a tener ciclos de vida más cortos. Cuando se comparan las estadísticas, este efecto aparecería como una correlación negativa entre el ciclo de vida y la fertilidad.

El mejor diseño lo realizaron otros científicos (los Cuatro de Minnesota) en la Universidad de Minnesota en 1995-1996. Su experimento utilizó 100 botellas de moscas endogámicas de la fruta, donde todas las moscas eran genéticamente idénticas dentro de cada frasco, pero distintas de frasco al otro. Rastrearon tanto las tasas de fertilidad como de mortalidad, día tras día. Su principal descubrimiento fue que existía una correlación *positiva* entre la longevidad y la fertilidad: lo opuesto a la predicción teórica.

Ahora el lector se encuentra en posición de apreciar una pequeña ironía en la investigación sobre el envejecimiento. Las dos teorías más prominentes que estaban enfrentadas hasta el año 1995 eran la de la AM y la de la PA. Los Cuatro de Minnesota probaron ambas cuando analizaron sus datos a partir de cientos de frascos de moscas de la fruta. Un artículo que publicaron se enfocó en la diversidad genética para probar la teoría de la AM.<sup>11</sup> Fue redactado con Daniel Promislow como primer autor, y fue él quien concluyó que la prueba no salió tan bien para la AM, así que esto debió interpretarse como un apoyo a la teoría de la PA. El segundo artículo se enfocó en las correlaciones entre la fertilidad y la longevidad para probar la teoría de la PA.<sup>12</sup> Fue redactado con Mark Tatar como primer autor, y concluyó que la prueba no salió tan bien para la PA, así que, probablemente, la AM era la teoría correcta. Cuando unimos ambos experimentos, lo que realmente tenemos es una evidencia devastadora en contra tanto de la teoría de la PA como de la AM.

Teóricos inteligentes, buenas teorías.

Sin embargo, las evidencias no concuerdan con ellos

Ni Williams ni Medawar tenían a su disposición nuestra perspectiva moderna sobre la regulación genética: que la expresión genética está controlada por redes de señales de exquisita complejidad y que el tiempo y el lugar de la expresión genética se adapta bajo el control de la selección natural, tal y como se seleccionan las formas mismas de los genes. Ambos imaginaron falsas restricciones sobre la evolución: formas en las que la evolución quedaba atorada con una maquinaria genéticamente limitada en lo fundamental. Medawar imaginaba que cada gen venía con un sello de tiempo que determinaba en qué momento de la vida se activaría. (Aquellos genes que tenían sellos de tiempo posteriores podían escapársele a la evolución aun si producían un gran daño).

Williams imaginaba que los genes estaban, o bien todo el tiempo activados, o todo el tiempo desactivados. (Así pues, un gen que ofrecía beneficios en una etapa temprana de la vida no podía desactivarse si producía daño a su portador más adelante).

No deberíamos perder el respeto por Medawar o por Williams porque expresaran hipótesis plausibles basándose en el conocimiento de su época. Sin embargo, necesitamos reevaluar la viabilidad de sus teorías para mirarlás desde una perspectiva moderna. A la luz de todo lo que sabemos en la actualidad, ni la PA ni la AM son sostenibles.

### ***Teoría #3: El «soma desechable»***

La tercera teoría puede considerarse una aplicación de la PA a la energética alimenticia. La teoría del soma desechable (SD), que también trata sobre equilibrios forzados, difiere en cuanto al momento en el que el acuerdo ocurre. La teoría de la PA imagina acuerdos integrados en el genoma a lo largo del tiempo evolutivo. La del SD sugiere acuerdos forzados por limitaciones metabólicas que operan a lo largo de la vida del individuo.

Aunque la teoría lleva el intrigante nombre de soma desechable, en realidad tiene que ver con el presupuesto energético del cuerpo. Dice que no existe suficiente energía procedente de los alimentos para hacer todo lo que el cuerpo necesita hacer: buscar alimento y competir por parejas y dirigir un metabolismo y reproducirse y simultáneamente reparar las células que se dañan. El daño no queda perfectamente reparado porque el cuerpo no puede reservar la energía, y no puede reservar la energía debido a este enorme acuerdo entre las demandas competitivas.

La teoría suena tan sensible y plausible que podemos pensar intuitivamente que debe encarnar alguna verdad básica. Sin embargo, existe una clara razón por la que no puede ser así. Sabemos, de hecho, que los animales que comen menos viven más tiempo. Si el envejecimiento fuera provocado por una escasez de energía proveniente de los alimentos, entonces una mayor cantidad de energía alimentaria apoyaría al cuerpo para repararse y preservarse. La teoría del SD predice que los animales que comen demasiado deben vivir más tiempo que aquellos que comen menos, pero ocurre exactamente lo opuesto.

Las calorías son la moneda del cuerpo. Huir de los depredadores, alimentar al cerebro y cazar para obtener mayor número de calorías, todo ello requiere calorías. Durante el invierno, el alimento puede ser quemado simplemente para mantener el calor. La reparación y el mantenimiento del soma (cuerpo) es una tarea que debe competir con las otras para que el cuerpo asigne la energía alimentaria. Sin embargo, la recompensa viene en la reproducción. La reproducción triunfa sobre los demás usos de la energía calórica. Todos los demás usos son aplicaciones indirectas, inversiones que pueden ser

recompensadas con futuros éxitos reproductivos.

La teoría del SD es creación del biólogo inglés Tom Kirkwood de la Universidad de New Castle. Kirkwood se dio cuenta de que cada compensación requiere un acuerdo, y un acuerdo significa que ni un lado ni el otro obtienen exactamente todo lo que quieren. Siempre que haya demandas de energía en competencia, jamás podrá haber suficiente energía para llevar a cabo un trabajo ideal. Esto parece ser una prueba (¡otra prueba!) de que el envejecimiento es inevitable:

- Mantener el cuerpo y mantenerlo en buen estado requiere energía.
- Sin embargo, otros aspectos del metabolismo, especialmente la reproducción, también plantean exigencias sobre el suministro de energía del cuerpo.
- Esperamos que la selección natural haya optimizado la asignación de energía escasa para todas estas tareas, de tal modo que ninguna tarea haya recibido toda la energía que necesita.

El SD es como la compensación faustiana de la PA —vive ahora, paga después— pero no depende de la forma en la que los genes trabajan a lo largo del tiempo. Así pues, libera a la PA del requisito de «una época, un gen» que es su talón de Aquiles conceptual. El SD necesita solo que la asignación de energía de nuestro cuerpo sea resultado de un proceso de optimización evolutivo. Esto parece eminentemente razonable.

No obstante, la «prueba» es otra historia. La falacia lógica consiste en imaginar que el nuevo adulto se encuentra en un estado prístino que solo puede ir en descenso, sin importar cuánta energía se gaste en mantenerlo. Sin embargo, el cuerpo nunca fue perfecto en primer lugar, y no requiere ninguna perfección para mantenerse en buen estado. El atractivo de la prueba depende de la idea de que mantener al cuerpo exactamente en la misma condición sea una especie de ideal, un caso limitante que solo puede lograrse en teoría, pero, nunca, en la realidad. No obstante, recuerden que el cuerpo no tuvo problema en formarse a sí mismo a partir de la simiente, y ese proceso requirió mucha mayor energía que solo mantenerse después de que fue formado. Durante el tiempo en el que el crecimiento requirió un intenso gasto de energía, el cuerpo no había comenzado a sufrir el deterioro del envejecimiento, y, de hecho, mientras tanto, estaba haciéndose más fuerte, más fértil y más robusto. Si construir un cuerpo fuerte y fértil no fue demasiado difícil y costoso, entonces mantenerlo en ese estado debería ser mucho más fácil.

En el artículo de Kirkwood de 1977 que proponía la teoría del SD,<sup>13</sup> él se enfocó en la integridad del ADN, que es el depósito central de información del cuerpo. Elaboró su teoría basándose en la hipótesis de Leslie Orgel (del capítulo 1) de que los errores en el

copiado del ADN durante la vida de un individuo podían ser una parte crucial del proceso de envejecimiento. Fue a partir de que pensó en la información contenida en el ADN que Kirkwood obtuvo la idea de que la acumulación de errores era un camino de un solo sentido que podía impulsar el envejecimiento. Ciertamente, en teoría. No obstante, recordemos del capítulo 1 que los errores en el ADN resultaron no ser un impulsor importante del envejecimiento, y que la integridad del ADN se mantiene fácilmente a lo largo de toda una vida, sin problema. Ahora sabemos que el daño químico es, ciertamente, una característica común de la célula que envejece, pero son las moléculas secundarias —las proteínas, las grasas y los azúcares—, y no el ADN, lo que comúnmente está dañado. La información que se pierde del ADN es tan pequeña que resulta insignificante. Esto, efectivamente, mató la hipótesis de Orgel, pero la teoría del SD ha sobrevivido gracias a que ha cambiado de forma.

Da un paso atrás y observa el proceso de crecimiento y desarrollo para tener una visión distinta. Ha requerido una cierta cantidad de energía formar un cuerpo con la fuerza, la resistencia y la fertilidad de una persona de 20 años. El SD se basa en la idea de que, entonces, el cuerpo tiene dos opciones: mantener su estado prístino a través de un enorme gasto de energía o permitir un deterioro lento, conservando algo de energía para otros usos. Sin embargo, existe una tercera posibilidad. El cuerpo podría ser más grande, más fuerte, más fértil, y más robusto si continúa el mismo proceso de crecimiento y desarrollo. Se vuelve claro que mantener el cuerpo en su estado presente no es el ideal de perfección, sino solo un punto intermedio. El cuerpo podría hacerse más fuerte o permitirse deteriorarse o asignar únicamente la energía suficiente para tener un estado constante. Mantener el *statu quo* no es un caso limitante o una condición máxima, sino, únicamente, un acuerdo intermedio.

Un árbol utiliza parte de su energía para la reproducción actual y puede producir cientos de miles de semillas en un año. Además, al mismo tiempo, asigna suficiente energía para crecer un poco más, ser un poco más fuerte y para ser más fértil de un año al siguiente. ¿Por qué nuestro cuerpo no se comporta de la misma manera? En lugar de debilitarnos y que sea más probable que muramos de un año al siguiente, seríamos un poco más fuertes, un poco más fértiles, un poco menos susceptibles a las enfermedades, año tras año. Ese es exactamente el punto que destacaron (en el idioma abstracto de las matemáticas) Annette Baudisch y James Vaupel en el artículo de «prueba falsa» que describimos en el capítulo 2.<sup>14</sup>

La teoría del SD sigue siendo popular porque es satisfactoria a nivel intuitivo. Los investigadores asumen que debe ser cierta porque es muy lógica, muy fácil de entender. En la ciencia, las corazonadas basadas en la intuición son un buen lugar para comenzar. No obstante, un buen científico debe estar dispuesto a abandonar sus corazonadas frente

a la evidencia del mundo real. De hecho, el SD claramente contradice en todo momento los experimentos. No tiene un apoyo probatorio, y sus predicciones fracasan llanamente. La teoría predice que comer más debería eximir al cuerpo de tener que tomar una decisión difícil entre tener fertilidad ahora y longevidad más tarde. La comida debería apuntalar y fortalecer la salud y el ciclo de vida, pero, de modo generalizado, los animales que comen menos viven más. Ya que la actividad consume energía, los animales deberían pagar un precio en términos de longevidad por la actividad física; sin embargo, los animales (y los humanos) que gastan más energía en el ejercicio se benefician, tanto con una mejor salud ahora como con una mayor expectativa de vida. Así pues, también, la teoría del SD predice que los animales que desvían su energía hacia la reproducción deben pagar un precio en lo que se refiere a una menor longevidad. Sin embargo, de hecho, estudios hechos en animales del zoológico muestran que aquellos que se reproducen viven la misma cantidad de tiempo que aquellos que no tienen progenie. Y, algunos, como la tortuga de Blanding y las langostas, se vuelven más grandes, más fértiles y es menos probable que mueran, a pesar de que tienen un gasto continuo de energía reproductiva. La teoría resulta atractiva, pero los hechos no son congruentes. Todo, excepto una señal de color neón en el cielo nos dice que la necesidad de racionar la energía proveniente de los alimentos no es la causa del envejecimiento.

### Más problemas con el soma desechable

Al igual que la PA, el SD también hace predicciones, pero, a diferencia de la PA, *todas* las predicciones del SD fracasan. Según el SD, las mujeres deberían tener una vida más corta que los hombres porque gastan mucho más energía en la reproducción. Lo opuesto es cierto. De acuerdo con el SD, entre más hijos tiene una mujer, más corto debería ser su ciclo de vida. No obstante, los demógrafos nos dicen que existe una relación positiva pequeña entre la fertilidad de una mujer y su expectativa de vida. (En los animales no se ha encontrado un patrón consistente ni en un sentido ni en otro). Lo más indignante es que el SD predice que comer más debería llevar a un ciclo de vida más largo, porque más energía total significa menos presión para el cuerpo de escatimar en los requisitos de energía de la reparación bioquímica. Sin embargo, en los experimentos de laboratorio, los animales envejecen más rápidamente entre más comen, y, de hecho, las condiciones cercanas a la hambruna total llevan a una mejora sustancial en el ciclo de vida.

Una buena forma de entender la diferencia entre el SD y la versión clásica de la PA de la teoría de la compensación consiste en observar las predicciones sobre la fertilidad y la fecundidad.

### Definiciones técnicas: fertilidad y fecundidad

La *fecundidad* es el potencial del cuerpo para la reproducción.

La *fertilidad* es la reproducción hecha realidad.

Puedes decir que una niña de 13 años de edad es muy fecunda, pero si sigue siendo virgen, su fertilidad es de cero.

La teoría clásica del envejecimiento de la PA dice que el cuerpo está «diseñado» (seleccionado) para ser fecundo a expensas de la longevidad. No obstante, ya que el acuerdo se encuentra en los genes, puede no ser posible evadirlo simplemente no teniendo hijos, ya que el problema se encuentra en los genes y no en la conducta. Sin embargo, la teoría del SD se prepara para una caída: al decir que es la energía real gastada en la reproducción lo que merma la longevidad, es más fácil falsificarla. El SD hace una clara predicción de que la fertilidad (el hecho de verdaderamente tener bebés) es, en sí misma, una causa de envejecimiento. Poner huevos, lactar, producir esperma y participar en competencias de apareamiento para machos, todo ello está incluido, y estas actividades deberían disminuir la longevidad.

El mismo razonamiento puede aplicarse a la comida. La teoría del PA no indica una clara predicción acerca de las conductas o las influencias medioambientales sobre la longevidad, porque el acuerdo ya está ahí, integrado en tus genes. Sin embargo, la teoría del SD señala que el cuerpo sufre de envejecimiento porque no tiene suficiente energía para cuidar de sí mismo. Comer más significa más energía alimenticia que entra, y por lo tanto debería resolver el problema, eliminando la necesidad de que hubiera un acuerdo. El SD claramente predice que los animales deberían vivir más entre más coman.

¿Tener bebés realmente te hace envejecer?

La reproducción requiere energía. En la lógica del SD, esta energía es sustraída de lo que el cuerpo puede utilizar para su reparación y mantenimiento. Así pues, el SD predice que la reproducción debería acortar la expectativa de vida, y Tom Kirkwood mismo ha dedicado una cantidad considerable de energía a tratar de probar que, de hecho, así es.

Sin embargo, existen grandes cantidades de evidencias obtenidas a partir de estudios hechos no solo en personas, sino, también, en animales, que dicen que, en todo caso, existe un ligero *aumento* en la longevidad por tener descendencia. Hay precisamente un estudio que afirma con audacia que tener hijos ha reducido el ciclo de vida de las mujeres, y un autor de este estudio es Kirkwood mismo. En primer lugar, echemos un vistazo a la posición de la mayoría.

Caleb Finch es un investigador de la Universidad del Sur de California conocido por sus resúmenes enciclopédicos de los datos experimentales sobre el envejecimiento. Por 1990 escribió un libro sobre el envejecimiento y la genética que es tan grande y está tan bien investigado que sigue siendo la referencia a la cual se acude en la actualidad, a pesar de la explosión de investigaciones que ha ocurrido desde entonces. Resumiendo las evidencias hasta ese punto, Finch dijo que existen numerosas evidencias de que los animales mueren en el acto de reproducirse. (Muchas mujeres solían morir en el alumbramiento también hasta el siglo XIX). Sin embargo, no existen evidencias de que aquellos que sobreviven hayan acertado por anticipado su expectativa de vida. Finch interpreta que esto significa que la reproducción implica un riesgo inmediato de muerte, pero para aquellos que no mueren durante el alumbramiento, esto no guarda relación con el envejecimiento.<sup>15</sup>

Es más conveniente estudiar este asunto en los animales de zoológico. A menudo, estudiar animales de zoológico es un último recurso que ofrece datos que no son lo que verdaderamente quieres saber, pero es mucho más práctico e implica una labor menos intensa que encontrar y observar animales en su hábitat natural. Sin embargo, en este caso, los datos del zoológico no son solo más convenientes, sino más relevantes que las observaciones de los animales en estado silvestre. Esto se debe a que los animales en los zoológicos reciben buen cuidado médico y mueren de edad avanzada, así que podemos obtener una idea realista de su ciclo de vida bajo condiciones habituales. Los zoológicos mantienen buenos registros, y algunos animales cautivos se reproducen, mientras que otros, no.

Robert Ricklefs es biólogo en la Universidad de Missouri y autor de un destacado libro de texto sobre ecología a quien le gusta la estadística y ha escrito mucho acerca del envejecimiento desde el punto de vista de la ecología y la demografía. Su estudio del año 2007 de 17 mamíferos y 12 especies de aves en cautiverio es el mejor dato que tenemos sobre la relación entre la fertilidad y el envejecimiento.<sup>16</sup> «No encontramos evidencias de que la reproducción que se lleva a cabo de forma temprana en la vida influya, ya sea de forma positiva o negativa, en la expectativa de vida en las poblaciones de los zoológicos [...] Nuestros análisis no pudieron revelar una relación significativa entre el número de descendientes producidos hasta una determinada edad y la subsecuente supervivencia ya sea en aves o en mamíferos».

Y ¿qué hay de las personas? ¿Las mujeres que nunca tienen hijos viven más tiempo? ¿Las mujeres que tienen muchos hijos mueren más jóvenes? El famoso estadístico Karl Pearson (su nombre sigue vinculado con el cálculo de correlación que es el pan y la sal de la estadística) llevó a cabo el primer estudio, matemáticamente sólido, pero no tan sistemático como se exigiría en un artículo publicado actualmente. Después de

seleccionar registros de nacimiento y muerte en Gran Bretaña y Estados Unidos dondequiera que pudo encontrarlos, halló una pequeña relación *positiva* entre el número de hijos que una mujer tuvo y cuánto tiempo vivió.<sup>17</sup> Muchos otros estudios que se realizaron a principios del siglo XX también encontraron una relación positiva. Desde el año 1990 ha habido mayores y más grandes pruebas de este asunto. Dos estudios de los francocanadienses no encontraron ninguna relación. Un estudio contemporáneo a gran escala de los noruegos (2008) encontró una correlación positiva entre la fertilidad y la longevidad.<sup>18</sup> Un estudio del año 2006 observó los registros históricos de una población estadounidense amish y encontró una conexión positiva significativa entre el número de hijos y el tiempo de vida.<sup>19</sup>

Thomas Perls del Boston Medical Center estudia el envejecimiento averiguando todo lo que puede acerca de los humanos longevos. Ha entrevistado a cientos de personas centenarias y, más recientemente, ha secuenciado su genoma.<sup>20</sup> Uno de los primeros estudios que publicó a partir de esta población se basó en una observación sorprendente: sus mujeres centenarias tenían cuatro veces más probabilidad de haber seguido teniendo hijos en su cuarta década de vida que otras mujeres de su generación.<sup>21</sup> Hay algo en engendrar un hijo más tarde en la vida que contribuye de manera importante a tener mayores posibilidades de tener longevidad.\*

La teoría del SD apuesta su credibilidad a la idea de que tener descendencia debería acelerar el envejecimiento y acortar la expectativa de vida. Sin embargo, ha habido muchos estudios que, o bien descubren lo opuesto —que tener hijos contribuye positivamente a la longevidad— o que no encuentran ninguna relación en absoluto. Contra este telón de fondo, el creador de la teoría del SD, Tom Kirkwood mismo, llevó a cabo un estudio en 1998. Kirkwood encontró el resultado opuesto a los de los demás y anunció un triunfo para la teoría. Esto se publicó preponderantemente en *Nature* y llevó a titulares y comunicados de prensa en canales de noticias de ciencia en todas partes. El estudio de Kirkwood sigue siendo citado con más frecuencia que todos los demás estudios combinados.

¿Cómo podría ser esto? Bueno, Kirkwood utilizó una prueba estadística inusual. Yo, en lo personal, volví a analizar sus datos utilizando métodos más directos y obtuve un resultado opuesto al de Kirkwood.

La prueba estadística que Kirkwood utilizó (llamada «regresión de Poisson») pone un énfasis especial en los valores atípicos. De las 3 000 mujeres que se encontraban en su base de datos (mujeres británicas de clase alta, que se remontaban al siglo XII), solo nueve habían tenido 15 hijos, y, de esas nueve, hubo cinco que vivieron antes de 1700 y que tuvieron un ciclo de vida corto típico de esa era.<sup>22</sup> Eliminé únicamente a esas cinco

mujeres de las 3 000 y luego apliqué la misma prueba estadística rara que Kirkwood utilizó, y, sin estas cinco mujeres, una vez más la prueba llevó al resultado opuesto.<sup>23</sup>

Como Richard Feynman, el flamante físico ganador del Premio Nobel, dijo en un discurso de graduación dirigido a la clase que se graduaba en Caltech en 1974, «El primer principio es que no se engañen a ustedes mismos, y ustedes son las personas más fáciles de engañar».

## El soma desechable y la restricción calórica

En miles de experimentos de laboratorio a lo largo de 85 años, reducir la cantidad de alimento ha probado ser la intervención más poderosa y consistente que hemos hallado para hacer que un animal viva más tiempo. Esto indica un punto de quiebre para la teoría del SD, que se construye sobre la idea de que el principio raíz del envejecimiento es una insuficiencia de energía proveniente de los alimentos.

La conexión entre menos comida y una vida más larga precede al estudio científico moderno. Hipócrates lo insinuó. En la Venecia del siglo XV, Luigi Cornaro escribió un volumen titulado *Discorsi della Vita Sobria (Discursos sobre la vida moderada)* sobre sus experimentos personales con la restricción calórica, complementado por medio litro de vino al día. Cornaro vivió hasta la edad de 102 años. En 1733, Benjamín Franklin (quien publicó una traducción del libro de Cornaro, con publicidad hecha por George Washington) escribió en *Poor Richard's Almanac*: «Para alargar tu vida, disminuye tus comidas».

El primer estudio formal sobre restricción calórica lo llevó a cabo Clive McCay, un nutriólogo, bioquímico y gerontólogo estadounidense de la Universidad de Cornell. Durante la Gran Depresión hubo una gran preocupación por la escasez de alimentos que llevaba a un lapso de vida más corto. El trabajo de McCay sobre la restricción alimentaria fue financiado por una beca de una fundación privada. El experimento fue diseñado alrededor de la idea de ver si podía detener el crecimiento en ratas jóvenes alimentándolas solo con la suficiente comida para mantenerlas vivas, pero no con la suficiente para que crecieran. Muchas ratas jóvenes murieron de hambre antes de que él descubriera qué tanto alimento era justo lo suficiente para evitar que murieran de hambre, y nunca tuvo éxito en impedirles que crecieran. Sin embargo, el sorprendente resultado fue evidente desde las primeras pruebas. Era claro que los animales que escapaban de la hambruna no estaban viviendo vidas más cortas.<sup>24</sup> Estaban sobreviviendo más tiempo que cualquier rata en la historia de la ciencia. McCay estaba sorprendido, y repitió su experimento varias veces antes de publicarlo. El diseño experimental al que llegó ponía énfasis en la buena nutrición, con fuentes concentradas de vitaminas, minerales y proteínas en una comida baja en calorías.

Los experimentos de McCay produjeron resultados dramáticos, pero no fueron reconocidos como importantes, y se les dio muy poco seguimiento durante casi medio siglo. El redescubrimiento moderno de la restricción calórica (RC) vino cuando Roy Walford sirvió como «doctor de la casa» en el experimento Biosfera 2 en Arizona, de 1991 a 1993. Habría de ser un ambiente herméticamente sellado en el que un equipo de bionautas cultivaban todos sus alimentos, reciclaban toda su agua e, incluso, utilizaban la fotosíntesis para proveerse de oxígeno. Sin embargo, la productividad agrícola estaba muy por debajo de las expectativas, así que el equipo no tenía suficiente para comer. Walford observó que alimentar de menos a los bionautas tenía beneficios espectaculares para la salud, aunque los hizo irascibles.<sup>25</sup>

Comenzando en la década de 1980, se han llevado a cabo experimentos con células de levadura, gusanos, moscas de la fruta y otras especies de insectos, arañas, crustáceos, peces, diversos roedores, perros, caballos y monos Rhesus. Un proyecto que se llevó a cabo en la Universidad de Washington ha seguido las historias de salud de personas que practican la RC, aunque las comparaciones de mortalidad pueden no estar disponibles durante mucho tiempo.<sup>26</sup> Los animales que viven menos tiempo tienden a mostrar una extensión de vida proporcionalmente mayor, pero se apreciaron beneficios de salud y longevidad incluso en los monos, con un ciclo de vida de 25 años.

McCay había supuesto que un reloj biológico retrasaba el desarrollo si los animales jóvenes no recibían suficiente alimento en las primeras etapas de vida, y este mismo reloj podría continuar desacelerando el envejecimiento. La suposición de McCay sobre un reloj biológico resultó ser solo parcialmente correcta. La RC funciona aun si se comienza en los animales adultos. La extensión de vida no es tan grande como cuando se empieza con mayor anticipación, pero, en un sentido cualitativo, el efecto es el mismo. Su suposición acerca de la nutrición plena resultó estar, también, equivocada. Los animales a los que se les proporcionó nutrición completa tienden a evitar ciertas enfermedades, pero en experimentos subsecuentes, se mostró que la nutrición plena era una bendición mezclada. Se ha reportado una extensión de vida cuando los animales son alimentados con una dieta deficiente en proteínas, aun si tienen grandes cantidades de calorías. Y la escasez grave de un componente particular de proteína, un aminoácido llamado *metionina*, puede extender, por sí sola, la expectativa de vida.\* Todas estas formas de privación extienden tanto el lapso de vida mínimo como máximo de un grupo, así que han sido consideradas por la comunidad de extensión de vida como las «verdaderas McCay».

Los animales que viven poco tiempo y los animales más sencillos tienden a mostrar (proporcionalmente) una mejor respuesta a la RC que aquellos que viven mucho tiempo. Los gusanos de laboratorio que reciben alimentación completa viven nada más 20 días,

pero si se les hace pasar hambre en las primeras etapas de vida, entran en un estado suspendido llamado *dauer*, que es algo entre la hibernación y una espora. Los dauers son extra fuertes y resistentes al calor, al frío, a la deshidratación y a otras cosas que normalmente matarían a un gusano de laboratorio, y pueden sobrevivir hasta cuatro meses sin alimento. Un dauer está vivo simplemente lo suficiente para detectar alimento y agua en su ambiente, y, cuando lo hace, retoma la vida y el crecimiento donde lo dejó. Las moscas de la fruta pueden vivir 30 días sin una alimentación completa, pero casi el doble (50 días) bajo RC.

Los ratones de laboratorio normalmente viven dos años, y con una ingesta calórica severamente restringida pueden sobrevivir casi durante tres años. Los perros normalmente viven 10 años, y la RC ofrece dos años extra. Entre más grande sea la expectativa de vida, menor es la ganancia proporcional. Los monos Rhesus que se encuentran en jaulas tienen un ciclo de vida de alrededor de 26 años, así que los experimentos estadounidenses con RC que comenzaron en 1990 no reportaron resultados preliminares sino hasta el año 2012. Para ese momento, nadie realmente esperaba ver el enorme aumento de 80% típico de las moscas de la fruta o, incluso, las ganancias de 40% que pueden encontrarse en los ratones. Los monos que estaban bajo RC fueron claramente más sanos, más activos, tenían una mejor apariencia, y estaban libres de enfermedades durante más tiempo, pero era difícil medir la extensión de vida por diversas razones.<sup>27</sup> Los monos estaban aburridos y ansiosos en cautiverio y tendían a volverse violentos, especialmente aquellos que eran privados de comida. Los números eran demasiado pequeños para tener una buena muestra estadística.<sup>28</sup> Algunos informes en la prensa popular te llevarían a pensar que los experimentos de largo plazo en los monos Rhesus encontraron muy poca o ninguna ganancia en cuanto a longevidad, pero he visto los resultados como positivos, considerando todos los factores, a pesar de las complicaciones.

En 1978, cuando Kirkwood apareció con la teoría del SD, no conocía los experimentos de restricción calórica. Yo, y muchas otras personas, tampoco. Aunque los experimentos de RC ya tenían más de 40 años de antigüedad, la medicina del envejecimiento seguía siendo una zona estancada de la ciencia, y la RC era un subcampo dentro de otro subcampo. Sin embargo, desde 1996, la RC ha estado en el centro de la corriente dominante de la literatura del envejecimiento, y la contradicción con la teoría del SD es —sé que he estado insistiendo en esto— evidente. Podría ser un gesto honorable desdecir la teoría, decir que era una hipótesis atractiva, pero que los experimentos previamente desconocidos para el autor han hecho que la teoría sea insostenible. En lugar de ello, Kirkwood, quien trabajaba con su estudiante doctoral Daryl Shanley,

publicó un artículo donde afirmaba que había reconciliado los datos de la RC con la teoría del SD.<sup>29</sup>

Shanley y Kirkwood analizaron los presupuestos energéticos de ratones hembra preñadas y en lactancia. Las hembras ingieren una cantidad mucho mayor de calorías cuando están criando, pero después de restar la energía utilizada para la reproducción y la lactancia, descubrieron que, de hecho, había menos energía procedente de los alimentos disponible para reparación/mantenimiento, comparado con el mismo ratón que comía menos, pero que no se reproducía. Después de tomar la reproducción en cuenta, menos es más. Esto resolvía el conflicto entre el SD y los datos de la RC.

En una réplica, cuestioné la relevancia de su cálculo. Comparar ratones que se reproducían y comían mucho con ratones que no se reproducían y comían poco era irrelevante. Durante 70 años, se habían hecho experimentos de RC explícitamente con ratones que no se reproducían. Los ratones hembra con menos comida fueron comparados con ratones hembra que tenían más comida, y aquellos que comían menos vivían mucho más tiempo. Esto ocurrió incluso aunque ninguno de los ratones estuviera reproduciéndose. Lo mismo se hizo con machos, que gastan una cantidad de energía mucho menor en la reproducción. Los machos fueron guardados en jaulas separadas, así que no había nadie con quien aparearse. A algunos se les dio más comida y a otros se les dio menos, y, una vez más, aquellos que tenían menos comida vivían más tiempo. La comparación de Kirkwood estaba equivocada.<sup>30</sup>

Mientras escribo estas líneas en el año 2015, el artículo de Shanley y Kirkwood ha sido citado en 183 artículos y sigue citándose cada año, normalmente por científicos que leen las conclusiones en el resumen y asumen que los detalles del artículo apoyan dichas conclusiones. La teoría es muy atractiva y a las personas les gustaría creerla.

### ¿Rescatando la teoría del soma desechable?

La mayor debilidad de la teoría del SD es que sus predicciones sobre el presupuesto energético del cuerpo están equivocadas. ¿Podría haber otros recursos escasos, además de la energía, que han forzado a la evolución a hacer concesiones? Kirkwood propuso la teoría en términos de energía calórica y sigue describiéndola de esa manera. Sin embargo, otros gerontólogos destacados han adoptado el espíritu de la teoría de Kirkwood aplicándola a recursos escasos generalizados sin especificar cuáles podrían ser. El concepto general de que el cuerpo debe forjar acuerdos parece atractivo; los elementos específicos de por qué podría ser así y cómo podría operar siguen siendo imprecisos.

Steven N. Austad es un investigador que recientemente se mudó a la Universidad de Alabama procedente del Barshop Institute for Longevity and Aging Studies en el Centro

de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas. Es un investigador y defensor elocuente de la idea general que se encuentra detrás de la teoría del SD. Ha sido coautor de diversos artículos junto con Kirkwood. Aunque no está completamente de acuerdo con ninguno de los tres aspectos de la teoría del envejecimiento, defiende al máximo las compensaciones y proporciona detalles muy amplios.<sup>31</sup> Su libro *Why We Age (Por qué envejecemos)* está accesible a cualquier lector y constituye una excelente introducción a la teoría tradicional sobre el tema.

Austad es el mayor defensor de la teoría del SD modificada, la cual se basa no en la energía escasa, sino en algún otro recurso escaso. Esto suena muy atractivo, y evita el mayor problema con la versión de Kirkwood. Sin embargo, Kirkwood está en lo cierto en cuanto a que la energía es, universalmente, el recurso limitante en la biología. El crecimiento de las plantas es proporcional a la cantidad de sol que reciben. El crecimiento de los animales depende de los alimentos que consumen. Ningún otro recurso biológico es tan universalmente importante como la energía, y, así, sabemos que la selección natural ha economizado y optimizado el uso de la energía con un enfoque único. Sin embargo, si la energía no es el recurso escaso que fuerza al cuerpo a hacer concesiones y a escatimar en el presupuesto de infraestructura, entonces ¿cuál es ese recurso? Ni Austad ni nadie más está próximo a tener una respuesta, y, hasta que lo estén, esta versión no es una teoría que pueda probarse.

## Hormesis o eustrés

La extensión de la vida a través de la restricción calórica es, verdaderamente, un hecho sorprendente de la naturaleza. Podemos dar por sentado que comer en demasía es dañino, de modo que tal vez nunca nos hayamos detenido a pensar cuán extraño es. Si el cuerpo puede mantenerse sano con una cantidad escasa de alimento, ¿por qué habría de hacer menos bien cuando le damos más alimento con el cual trabajar?

No existe una razón intrínseca por la que debiéramos esperar que llevar cargando peso extra deba ser una carga tan grande, especialmente si existen recursos extra para crear músculo y huesos para soportarla. Los elefantes viven mucho más tiempo que las jirafas, y aun si existiera alguna razón metabólica por la que almacenar tanta grasa debiera ser intrínsecamente dañino, entonces, ¿por qué el cuerpo no simplemente desecha esa energía extra procedente de los alimentos junto con el excremento o por qué la quema de una forma menos eficiente? Es extraño que el cuerpo se permita ser dañado de esa manera por la comida.

El misterio se hace más profundo cuando nos damos cuenta de que la relación entre la hambruna y la longevidad es, simplemente, un ejemplo de un descubrimiento mucho más general: las expectativas de vida pueden alargarse a través del estrés moderado. Se

trata del fenómeno llamado *hormesis* o *eustrés*, el cual se ha demostrado en muchos contextos distintos; sin embargo, sigue siendo algo controvertido porque, teóricamente, es muy inesperado. Morir de hambre constituye un estrés severo, pero estar cerca de la inanición lleva a un lapso de vida mayor, así como a un riesgo acentuadamente menor de padecer enfermedades cardíacas, cáncer y diabetes. Así pues, desde el punto de vista de la hormesis, la definición de estrés «moderado» puede ampliarse bastante.

La hormesis conlleva un profundo mensaje teórico. Si el cuerpo puede prolongar la vida cuando está bajo estrés, a pesar de la carga del estrés, entonces esto solo puede significar que cuando el cuerpo no está estresado está manteniendo algo en reserva y no está haciendo su mejor esfuerzo por prolongar la vida. En este sentido, el cuerpo está retirando a propósito la reparación y mantenimiento que lo ayudaría a vivir más tiempo.

Otro ejemplo de hormesis que no va a sorprenderte (excepto que jamás pienses en ello como hormesis) es el ejercicio. El ejercicio disminuye el riesgo de muchas (la mayoría) de las enfermedades, incluyendo las enfermedades infecciosas. En estudios hechos con animales, la actividad física aumenta el lapso de vida promedio de un grupo. Las compañías aseguradoras saben que los estilos de vida sedentarios son un factor de riesgo de mortalidad y calculan las primas de seguro de vida en consecuencia, y muchos empleadores informados también promoverán el ejercicio para sus empleados. Así, la asociación del ejercicio con una vida más larga es, ciertamente, bien conocida, pero eso no significa que la ciencia médica lo espere, o, incluso, lo entienda.

El ejercicio requiere mucha energía. Si es la energía lo que limita la función de reparación del cuerpo (como ocurre en la teoría del SD), entonces más ejercicio significa que hay menos energía disponible para otros trabajos. Y la energía involucrada no es trivial. La evidencia es que la expectativa de vida continúa aumentando a niveles a los que la mayoría de nosotros difícilmente consideraríamos ejercicio «moderado». De hecho, los atletas de élite viven más tiempo en promedio que las personas que siguen las recomendaciones médicas actuales y hacen ejercicio en el gimnasio tres veces por semana. En estudios con roedores, los ratones que viven más tiempo de todos están al mismo tiempo restringidos a nivel calórico y tienen el régimen de ejercicio más intenso. Estos ratones corren voluntariamente dos millas completas en sus ruedas todos los días.

El hecho de que el ejercicio extienda la expectativa de vida es sorprendente también desde otras perspectivas. Si pensamos en el envejecimiento como daño acumulado, entonces debemos reconocer que el ejercicio se suma a la carga por reparación. Los músculos se rasgan cuando se utilizan con intensidad. Este es el estímulo que emite la señal al cuerpo de que los reconstruya más grandes y más fuertes. Sin embargo, esta reconstrucción requiere que el cuerpo duplique células, copie ADN, verifique que no haya errores y lleve a cabo todas las funciones usualmente asociadas con la reparación y el

mantenimiento biológicos. Además, el ejercicio genera cantidades copiosas de radicales libres. Las biomoléculas se oxidan incidentalmente (se dañan) en el proceso de la respiración rápida y la generación de energía. Este es exactamente el tipo de daño que, se dice, se acumula a medida que envejecemos. De algún modo, cuando nos ejercitamos, los mecanismos de reparación se vuelven tan efectivos que compensan en cantidades más que suficientes todo el daño extra que se inflige, de modo que el resultado sea un beneficio neto para la longevidad. Tienes que preguntarte: Si estos mecanismos de reparación súper eficientes están disponibles cuando el cuerpo está estresado por el ejercicio, ¿por qué nuestro cuerpo no los implementa todo el tiempo?

Quizás el cuerpo no está tratando de vivir tanto como sea posible. Tal vez hay una razón por la que la naturaleza prefiere tener mayores tasas de mortalidad en tiempos menos desafiantes y menores tasas de muerte bajo estrés.

Además del ejercicio y la hambruna, existen otras formas de estrés que tienen el efecto paradójico de prolongar el ciclo de vida promedio. Históricamente, la primera en ser estudiada fue la hormesis por radiación. Los animales expuestos a pequeñas cantidades de material radioactivo, o a pequeñas dosis diarias de rayos X, viven más tiempo que aquellos que no tienen exposición a ello. Una vez más, esto es completamente inesperado. La radiación daña a las biomoléculas, principalmente, al ADN, matando a algunas células y requiriendo reparación en otras. ¿Por qué debería llevar esto a lapsos de vida más largos?

La hormesis por radiación es un caso interesante. En la década de 1950, cuando las plantas de energía nuclear se contemplaron por vez primera a gran escala, se encargó a los reguladores gubernamentales que establecieran estándares de seguridad para la exposición a la radiación. Surgió una pregunta: ¿Existe un umbral bajo el cual la exposición a la radiación no cause ningún daño? O ¿acaso el daño comienza a acumularse desde la primera partícula que pasa a través de nosotros? Las implicaciones económicas de la respuesta eran enormes; determinarían los tipos de protecciones y dispositivos de seguridad que debían integrarse al diseño de una planta de energía. La viabilidad de la energía nuclear estaba en riesgo.

Inevitablemente, la ciencia entró en polémica, con feroces acusaciones en ambos bandos. La industria de la energía nuclear se siente satisfecha de promover la idea de que pequeñas cantidades de radiación, de hecho, tienen un efecto saludable. A pesar de esto, resulta ser cierto.\* En el caso de los adultos, puede ser que dosis pequeñas de radiación ofrezcan el beneficio de lentificar el proceso de envejecimiento que tiene más peso que el riesgo añadido de padecer cáncer. En el caso de los niños, esto, ciertamente, no es así: sus células se están dividiendo rápidamente, y su ADN es más vulnerable al daño por

radiación. El envejecimiento no es un problema.

La epidemiología de la exposición a la radiación es intrigante y paradójica: las tasas de cáncer no muestran ningún umbral; esto es, comienzan a aumentar con la más mínima exposición a la radiación.<sup>32</sup> No obstante, otros factores relacionados con la longevidad trabajan en la dirección opuesta, de modo que, a niveles bajos, la expectativa neta de vida aumenta por la exposición a la radiación.<sup>33</sup>

Se han llevado a cabo muchos experimentos con animales donde se ha demostrado el fenómeno de la hormesis para una amplia variedad de desafíos ambientales. El cloroformo es una neurotoxina (utilizada en el siglo XIX como anestesia quirúrgica en bajas dosis hasta que un número demasiado grande de personas murió en el quirófano). En la década de 1970, se descubrió que aparecían pequeñas cantidades de cloroformo en la pasta dental como contaminante, y las agencias regulatorias exigieron que las compañías fabricantes de pasta dental estudiaran los efectos de largo plazo sobre la salud con experimentos en animales. El resultado sorprendente fue que podían administrarse pequeñas cantidades de cloroformo a perros, ratones y ratas durante toda su vida, y, de hecho, vivían más tiempo en promedio que los animales de control que no eran envenenados.

Las ratas han sido forzadas a caminar trabajosamente en agua helada durante horas todos los días, y el resultado es que viven más tiempo.<sup>34</sup> Los ratones que crecen en un ambiente estéril, libres de bacterias y virus, no viven tanto tiempo como los ratones que son expuestos a patógenos en un ambiente más sucio. Y sobresaltar a los gusanos con cortas exposiciones al calor que no son suficientes como para matarlos, de hecho, los hace vivir más tiempo.

Lo que todos estos experimentos tienen en común es que el animal es tratado de una forma tal que tenemos buenas razones para creer que debería ser dañino. No ha de sorprendernos que la fuerza y la resistencia del animal tengan una mayor respuesta. Sin embargo, lo que es completamente inesperado es que el cuerpo *sobrecompense*, de modo que, a largo plazo, el animal tiene un mejor desempeño y vive más tiempo. Esto no puede reconciliarse con la imagen que podemos tener de un metabolismo que lucha valientemente contra los desafíos, pero que se agota al final por tensiones acumuladas. Sean cuales sean los mecanismos que esté utilizando el cuerpo para resistir el estrés y mantenerse en contra del envejecimiento, no están implementándose efectivamente en ausencia de estrés. Esta evidencia nos fuerza a ver el envejecimiento como «voluntario» en el sentido de que el cuerpo sabe cómo vivir más tiempo, pero, normalmente, no lo hace.

Las cosas vivas se adaptan a su entorno, no solo a lo largo de generaciones, sino (a

través de distintos medios) en el lapso de una sola vida. Nuestro sistema inmunológico aprende a combatir a los virus a los cuales está expuesto. Cuando vivimos en un ambiente frío, nos volvemos tolerantes al frío, y cuando ejercitamos nuestros músculos abdominales todos los días, los abdominales (pero no otros músculos) se vuelven más fuertes. La naturaleza demuestra una inteligencia fisiológica no verbal, un don silencioso para reparar el daño y fortalecer las facultades que más utilizamos. Así, quizás, no debería sorprendernos que cuando el cuerpo es expuesto a una toxina o a radiación o al hambre, se vuelve más fuerte en formas que compensan y disminuyen el impacto adverso de ese desafío en particular. Sin embargo, la hormesis hace más que eso. La razón por la que la hormesis es tan sorprendente es porque el cuerpo sobrecompensa. Vivir más tiempo con menos es un indicativo no solo de reparación y un regalo por compensar, sino, también, un indicativo de una capacidad latente de vivir más tiempo que normalmente está suprimida. En otras palabras, es, claramente, indicativo de envejecimiento programado.

En la hormesis, en respuesta a cada desafío, el cuerpo no solo mitiga el daño, sino que se desempeña mejor con el desafío que sin él. Jamás predecirías esto a partir de ninguna teoría sobre la asignación de recursos. El hecho de que se dé la sobrecompensación implica que el cuerpo tiene algo que está manteniendo en reserva y no está haciendo su máximo esfuerzo por maximizar el éxito hasta que es desafiado.

La hormesis es una pista importante acerca del significado evolutivo del envejecimiento. Nos dice que cuando el ambiente es duro, y muchos individuos están sucumbiendo frente a la hambruna o a la enfermedad o al frío o al calor o a los venenos, entonces el envejecimiento se relaja de modo que menos animales mueran de edad avanzada. Esto sugiere que el envejecimiento sirve para nivelar la tasa de mortalidad en tiempos buenos y malos. El envejecimiento parece un control demográfico que evita que la población se expanda con demasiada rapidez en tanto «la vida es fácil»; esto puede funcionar porque, en tiempos difíciles, el envejecimiento disminuiría para evitar que la población decline demasiado rápido frente a la hambruna o las epidemias o cosas por el estilo. Esta teoría es mi principal contribución al campo, y regresaremos en capítulos posteriores a explorarla, y lo que implica para detener el envejecimiento.

## Repetición instantánea

Existen tres teorías acerca de la evolución del envejecimiento que se han vuelto algo común, y son citadas como si fueran las únicas tres posibilidades. Esto puede ser cierto en el sentido de que son las únicas posibilidades consistentes con los principios del neodarwinismo, la versión aceptada de la teoría evolutiva en el siglo XX. Sin embargo, existen poderosas evidencias en contra de cada una de estas tres teorías.

De acuerdo con una, la AM, el envejecimiento viene por mutaciones al azar que han aparecido recientemente, y la selección natural no ha tenido tiempo de deshacerse de ellas todavía. Sin embargo, ahora sabemos que los genes que controlan el envejecimiento han existido por cientos de millones de años. La selección natural jamás habría tenido que tolerarlas a lo largo de tanto tiempo: los estudios de campo muestran que el envejecimiento se queda con un trozo grande de la aptitud del individuo.

De acuerdo con otra, la PA, el envejecimiento viene de genes que ofrecen fuerza y fertilidad extra en los primeros años, pero estos mismos genes provocan daño y aumentan el riesgo de muerte más adelante. Sin embargo, ahora hemos descubierto muchos de los genes que controlan el envejecimiento, y algunos parecen no tener nada que ver con la fertilidad. Ciertamente, algunos son totalmente macabros y no ofrecen ningún beneficio de compensación al individuo: Son, simple y llanamente, genes del envejecimiento.

Una tercera teoría, la del SD, sugiere que el envejecimiento es el resultado inevitable de una escasez de energía necesaria para el mantenimiento y la reparación. No obstante, este capítulo ha destacado cómo los animales privados de la energía proveniente de los alimentos viven mucho más tiempo que aquellos que tienen mucho para comer. Si la teoría del SD fuera cierta, podríamos permanecer jóvenes por siempre simplemente atiborrándonos de comida y conservando la energía que se requiere para levantarse del sofá. Este no es el caso.

Los animales expuestos a las adversidades a menudo viven más tiempo que aquellos que tienen una vida fácil. El nombre de este extraño fenómeno es *hormesis*. Es incompatible con la idea de que el cuerpo está programado para vivir tanto como sea posible. Sin embargo, la hormesis también brinda una pista acerca del valor adaptativo del envejecimiento. Parece que el envejecimiento está nivelando la tasa de mortalidad, matando a más cuando la enfermedad y la hambruna están matando a menos.

Está puesta la mesa para una nueva teoría del envejecimiento, pero recibe esta advertencia: cualquier nueva teoría puede no encajar tan cómodamente en el marco neodarwiniano dominante sobre el cual los teóricos han basado su pensamiento durante más de 80 años.

---

#### NOTAS

\* Excepto, quizás, en la enfermedad genética *progeria*, donde algunas características (arrugas, debilidad) aparecen en los niños pequeños. La progeria, que se describió por vez primera en 1886, y que es resultado de nuevas mutaciones, ya que mata antes ser transmitida, afecta a alrededor de uno de cada ocho millones de niños nacidos vivos.

\* Perls no interpretó su descubrimiento como un desafío a la teoría. Quizás —dijo— las mujeres que siguieron siendo fértiles en su cuarta década de vida eran aquellas dotadas con genes de la longevidad. En 2012, publiqué un artículo donde hice cálculos para mostrar que esta explicación no puede sostenerse. Existen muchísimas mujeres

que son fértiles en su cuarta década de vida y muy pocas que continúan viviendo hasta los 100 años.

\* La restricción de metionina no es práctica para los humanos. Algunas personas practican la restricción proteica, pero existen desventajas, especialmente si haces ejercicio. Mis sugerencias personales para una dieta de longevidad se encuentran en el capítulo 9.

\* No quiere decir que esté recomendando la energía nuclear.

## *Cuando el envejecimiento era joven: la senescencia replicativa*

*Creo firmemente que la única forma de alentar la innovación es dársela a los jóvenes. Los jóvenes tienen una gran ventaja en cuanto a que son ignorantes, porque pienso que la ignorancia en la ciencia es muy importante. Si son como yo y saben demasiado no pueden probar nuevas cosas. Siempre trabajo en campos acerca de los cuales soy totalmente ignorante.*

SYDNEY BRENNER

*Bueno, ellos van a decirte que todo es, simplemente, suciedad...  
Y que la vida es solo para morir.*

LOU REED, «SWEET JANE»

El envejecimiento evolucionó hace mucho tiempo

La vida siempre ha sido vulnerable a los agravios, los accidentes y la muerte, pero no a la muerte por edad avanzada. En el principio, el envejecimiento no existía. El envejecimiento es más antiguo que la vida animal (500 millones de años), así pues, siempre que ha habido animales han estado sujetos al envejecimiento. No obstante, mucho antes de eso aparecieron dos formas de envejecimiento en los microbios. Las amibas y los paramecios son ejemplos de protistas, mucho más grandes que las bacterias, pero todavía están constituidos por una sola célula. Los dos tipos más antiguos de envejecimiento que nos afectan —la *apoptosis* y la *senescencia replicativa*— evolucionaron en los protistas.

Es curioso que el envejecimiento aparezca en formas de vida unicelulares. En la vida pluricelular es común escuchar a los maestros de biología decir: «El soma es distinto a la línea germinal». Lo que esto significa es que existe un cuerpo (soma) hecho de células funcionales como ojos, oídos, huesos y músculos, separado de las células reproductivas: los óvulos y el esperma. Los óvulos y el esperma tienen la esperanza de tener un futuro de largo plazo, porque pueden transmitir sus genes a la siguiente generación. Pase lo que pase, el soma es un callejón sin salida que se sacrifica a favor de las células reproductivas. Al ser una cáscara, es abandonada a medida que las «células germinales» inmortales escapan como realeza en fuga para sentar las bases de una nueva generación.

El soma es una bestia de carga, un esclavo de las células germinales. Lleva a cabo diligentemente su servicio porque está gobernado por los mismos genes que la línea germinal. Cada célula del cuerpo contiene copias de los mismos genes, así que no existe ningún conflicto de interés. Las células del cuerpo transmiten su propio genoma a través de una copia exacta que se encuentra en las gónadas.

La separación del soma y las células de la línea germinal establece la condición en la que el envejecimiento adquiere sentido: la línea germinal tiene que ser inmortal, transmitida de padre a hijo y a nieto; sin embargo, el soma no tiene que serlo. El soma puede llevar a cabo su trabajo y luego quitarse del camino. Sin embargo, si las células germinales murieran alguna vez, sería el fin de la línea y esa especie no existiría actualmente.

De acuerdo con la teoría neodarwiniana, no debería haber envejecimiento en lo absoluto en los organismos unicelulares. En teoría, el envejecimiento comienza únicamente *después* de la aparición de la reproducción. No obstante, en los protistas la reproducción consiste, simplemente, en dividirse en dos. Hay dos células hijas idénticas, clones, y no queda ningún progenitor. ¿Qué significaría entonces para un organismo pasar por el envejecimiento cuando en realidad todo su plan de vida está organizado alrededor de un solo acto de reproducción, después del cual la «vieja» célula ha dejado de existir?

De hecho, en su artículo donde anunció la teoría evolutiva moderna del envejecimiento, la primera predicción que George Williams derivó fue que «por tanto, no debe existir la senescencia de los clones protozoarios». Sin duda, pensó que era una apuesta segura cuando lo escribió.

## Una breve historia de la vida en la Tierra: las sociedades se convierten en organismos

El origen de la vida en la Tierra sigue siendo uno de los grandes problemas sin resolver de la ciencia. No es muy correcto decir que «la ciencia no tiene idea», porque se han delineado varios escenarios; sin embargo, todos ellos contienen enormes lagunas o implausibilidades fantásticas. Una cosa que es común a todos los escenarios propuestos es que la vida comenzó siendo simple y se ha vuelto compleja a través de redes cada vez más amplias de cooperación.<sup>1</sup> La unidad que evoluciona compitiendo con otras unidades es lo que llamamos un «individuo», pero la noción de un «individuo» se vuelve más grande y más amplia con el tiempo.

El misterio del origen invita al pensamiento no convencional y los grandes pensadores procedentes de diversos campos de la ciencia (y la ciencia-ficción) han expresado su punto de vista. Quizás la vida siempre ha existido, integrada en la física de la materia.

Este punto de vista es, por diversas razones, menos absurdo de lo que puede parecer. En primer lugar, los más antiguos rastros de fósiles de vida en la Tierra son, en 90%, tan antiguos como la Tierra misma. En otras palabras, tan pronto como la tierra derretida se enfrió lo suficiente como para que la vida fuera posible, ¡ahí estuvo! En segundo lugar, los intentos hechos en laboratorio de reunir sistemas sencillos y que se autorreplican — sistemas que podrían haber aparecido de forma plausible «por casualidad» en la tierra temprana— se han quedado cortos. Hubo entusiasmo inicial en relación con el proyecto en la década de 1950, cuando se reportó que podían fabricarse aminoácidos en el laboratorio simplemente simulando relámpagos en una atmósfera de metano, agua y amoníaco. Sin embargo, se requieren varios aminoácidos encadenados en una secuencia exacta para producir una proteína funcional, y se precisan varias proteínas de ese tipo para crear un sistema que se autorreplique, y este sistema es demasiado complejo y específico como para que fuera posible que ocurriera por casualidad, en algún momento, en alguna parte. En tercer lugar, existen indicios de la ciencia física de la mecánica cuántica de que los «observadores» son un ingrediente esencial a la hora de formular las reglas bizarras que gobiernan los ámbitos cuánticos. Esto ha llevado a algunos científicos a especular que la vida naciente, o, incluso, la vida consciente, está integrada en el tejido de la física.<sup>2</sup>

El punto de vista de que la vida llegó a la Tierra originalmente desde el espacio exterior fue manifestado por vez primera con seriedad por Fred Hoyle, un astrónomo del siglo XX muy inteligente, aunque heterodoxo, más famoso por acuñar el término «Big Bang» (en un intento por desacreditar una teoría con la que jamás pudo reconciliarse).<sup>3</sup> Francis Crick, quien no necesita presentación, fue el más famoso proponente del origen extraterrestre.<sup>4</sup> Cometas y meteoritos están continuamente bañando la Tierra con material procedente del espacio. La NASA estima que todos los días caen a la Tierra 100 toneladas de materia procedente del espacio. Se ha identificado que la bacteria «Extremophile» puede sobrevivir la ebullición, la congelación y la radiación y, de forma plausible, puede hibernar como las esporas durante las decenas de millones de años que pueden requerirse para hacer un viaje a lo largo del espacio de un planeta a otro. La teoría del origen extraterrestre es, de hecho, tan plausible que el principal argumento en contra de ella es que no resuelve la pregunta, sino que únicamente vuelve a plantear la pregunta de cómo inició la vida.

Si la vida surgió de la materia inanimada aquí en la Tierra, existen dos principales tipos de teorías en cuanto a la forma como esto ocurrió. Una comienza con el crecimiento y con un metabolismo de arranque y posteriormente agrega la individuación y la división de modo que las distintas piezas pudieran dar origen a un proceso darwiniano de competencia entre sí mismas. La otra comienza con la reproducción y con

la competencia darwiniana y añade un metabolismo que aumenta gradualmente en complejidad con el tiempo, volviéndose más robusto y eficiente.

### El metabolismo precede a la reproducción

El punto de vista metabólico comienza con sistemas químicos conocidos y sencillos que pueden «autocatalizar» o poner en marcha.<sup>5</sup> En otras palabras, el producto de una reacción química puede ayudar a la misma reacción a lo largo del proceso, haciendo uso de las reservas de energía local y formando un «metabolismo» novel. Las tormentas y los crecimientos de cristales son ejemplos familiares de dicha conducta.

La vida, que es mucho más compleja que un vórtice o un cristal, es una especie de reacción química autocatalítica que navega sobre la energía libre disponible. Los científicos buscan las reacciones químicas y las estructuras más universales para encontrar los denominadores comunes de la vida. Algunos han sugerido que la vida pudo haber iniciado como químicos de hierro-sulfuro metabolizados a los costados de los minerales, quizás alimentados por la energía química procedente de debajo de la corteza de la Tierra en los primeros océanos más superficiales.

### La reproducción precede al metabolismo

Otra escuela de pensamiento comienza con moléculas desnudas que podían copiarse a sí mismas. Un obstáculo para concebir sistemas sencillos de reproducción de moléculas era que, en la vida moderna, es el ADN el que almacena la información, pero son las moléculas de las proteínas las que llevan a cabo el trabajo de copiar el ADN. Parecería que la reproducción requiere tanto proteínas como ADN, y la combinación es, simplemente, demasiado compleja para que fuera posible que surgiera por casualidad.

Luego, en 1982, Thomas Cech descubrió el «ribosoma». Como un híbrido entre una enzima (proteína) y el ácido ribonucleico (ARN), un ribosoma es, posiblemente, una clase de molécula a partir de la cual podríamos encontrar un ejemplo de algo que guarda información y, al mismo tiempo, lleva a cabo el trabajo de reproducirse a sí misma. Quizás alguna secuencia mágica de ARN es candidata a haber sido la primera molécula viva.

La idea de un «mundo de ARN» generó nuevas ideas que catalizaron la investigación sobre el origen de la vida. En laboratorios de todo el mundo los bioquímicos han buscado moléculas sencillas de ARN que probablemente pudieran obtener ácidos nucleicos individuales de una sopa diluida y encadenarlos en una copia de la molécula original.

Sin embargo, nadie ha podido todavía ser capaz de llevar este trabajo a la práctica.

Podrías pensar que los océanos de la Tierra son mucho más grandes que un matraz de laboratorio y que en el transcurso de 100 millones de años algo podría ocurrir que jamás se ve en un experimento de laboratorio que dura, a lo mucho, algunos años. No obstante, el diseño intencional del científico es un proceso mucho más eficiente que la total aleatoriedad de una tierra prebiótica, y el hecho de que toda nuestra inventiva no ha podido acercarse a un sencillo sistema que se autorreplica, arroja dudas sobre la idea de que esto pudiera haber ocurrido por casualidad. Un ribosoma sencillo tiene 100 bases unidas justo en el orden correcto. Cada base es, en sí misma, una escultura complicada de docenas de átomos, y acomodar 100 de ellos de la forma correcta es más improbable que el que la Tierra sea plana. Para empeorar las cosas, el proceso de enlazar unidades de ARN en una cadena es una reacción que solo se lleva a cabo cuando el agua se elimina del sistema; el ARN no puede formarse, en absoluto, en aguas abiertas.

Es la pared celular lo que hace al individuo

Freeman Dyson ha propuesto en su «hipótesis del origen doble» que el metabolismo y la replicación molecular evolucionaron por separado, pero luego se fundieron para beneficio mutuo. El metabolismo pudo haber venido antes de la replicación, lo cual, entonces, estabilizó y aseguró la fabricación de las estructuras más capaces de aprovechar la energía del ambiente. El ADN se convirtió en la mecha que volvió a encender el pabito de la vela del metabolismo. La invención de una pared celular ayudó a asegurar que los químicos se quedaran en su sitio y no flotaran hacia el mar, y puso el escenario para la regulación homeostática de modo que se aseguraran de forma estable las proporciones correctas. De igual modo, con la pared celular vinieron la individuación y la posibilidad de que existiera la competencia, que habría de convertirse en el motivo impulsor para nuevas estrategias y una complejidad siempre creciente.<sup>6</sup>

A lo largo del tiempo evolutivo, las especies no simplemente se ramifican, sino que los organismos también se juntan para formar individuos a niveles superiores. Las moléculas que se reproducen a sí mismas unieron fuerzas con otras moléculas que podían reproducirse entre sí con una eficiencia mutuamente mayor. En unos cuantos casos raros, pero profundamente transformadores, una célula parasitaria se fundiría con un huésped para formar una combinación simbiótica. Las especies que alguna vez fueron enemigos mortales —depredador y presa, o parásito y huésped— aprendieron primero a coexistir, luego a ayudarse entre sí y, al final, pueden crecer tan cerca una de la otra que ya no pueden vivir separadas. Los líquenes son combinaciones de algas y hongos que han alcanzado esta etapa.

Y, todavía, hay una etapa más allá donde los antiguos enemigos funden sus genomas en una sola especie, una sola célula, y el origen separado ahora no es tan evidente si no

se hace un análisis minucioso. Vimos en el capítulo 2 que las mitocondrias evolucionaron a partir de bacterias invasoras que aprendieron primero a abstenerse de matar a sus células huésped y luego a compartir sus recursos energéticos para todos los propósitos metabólicos de la célula y, finalmente, para subyugar a su propio metabolismo bajo la dirección del ADN nuclear. De manera similar, los cloroplastos son pequeños islotes de fotosíntesis dentro de las células de las plantas, pero hubo una vez en la que fueron células independientes de cianobacterias que fueron ingeridas como alimento por una célula eucariota más grande.

La célula eucariota no es un mero conglomerado de mitocondrias y cloroplasto, sino un sistema diverso de partes funcionales, muchas de las cuales fueron organismos independientes en algún momento. A los dos tercios del camino del viaje de la vida en este planeta, aparecieron las primeras células eucariotas, milagros de complejidad, normalmente un millón de veces más grandes que las bacterias o las arqueas. Cómo llegaron a integrarse estas colonias diversas en una unidad funcional es un tema de especulación humana, pero, desafortunadamente, llegamos demasiado tarde para ser testigos del acontecimiento. Después de varios cientos de millones de años más, los conglomerados de células eucariotas se diferenciaron por vez primera en tejidos especializados, trabajando juntos como un organismo pluricelular. El más espectacular ejemplo de cooperación de la naturaleza es, por supuesto, aquel que nos es tan familiar que jamás nos ponemos a reflexionar en él. La biosfera macroscópica familiar de plantas y animales no es más que la punta de una pirámide, cuya base es la todavía no calculada diversidad de bacterias. La biomasa de bacterias en el suelo, en los océanos y en lo profundo de la tierra excede a todas las plantas del mundo, las cuales, a su vez, tienen una biomasa mucho más grande que los insectos, los cuales, son, por mucho, la forma animal dominante. Todos los peces y las aves y los mamíferos que evocamos cuando imaginamos a la «vida animal» constituyen menos de 1 por ciento.

Muy poco tiempo después de que aparecieron formas de vida más grandes, las comunidades de animales aprendieron a cooperar. Por supuesto, los lobos cazan en manadas, pero, todavía más sorprendente es que las morenas y los meros se comunican con lengua de señas para cazar presas que no podrían atrapar de forma separada. Los meros pueden ganar una persecución en aguas abiertas, pero cuando peces más pequeños se ocultan en las cavidades y recovecos de los corales, las morenas pueden ir tras ellos, atrapando a los pobres peces entre dos bocas hambrientas. La coevolución entre las especies es demasiado común incluso para ofrecer una buena muestra, pero las avispas y las higueras son un ejemplo espectacular, con varios cientos de especies de avispas, cada una exquisitamente adaptada para polinizar una especie particular de higuera y para alimentarse de su néctar. Ecosistemas enteros de crustáceos se adaptan simplemente para

reciclar el cadáver de una ballena a 800 metros de profundidad en el océano, y muchas de las bacterias que hay en tus intestinos no podrían vivir en ningún otro lugar.

«Eusocialidad» es una palabra que los biólogos reservan principalmente para los insectos sociales, que cooperan tan de cerca que solo una reina en un panal puede transmitir sus genes, y eso está perfectamente bien para las miles de obreras y zánganos que están dentro. Solía decirse que este nivel de cooperación era solo posible porque la reina compartía el 50% de sus genes con los reclusos de su colonia; sin embargo, en décadas recientes se han descubierto casos en los que han sido reclutados esclavos para trabajar para una reina sin que medie relación genética alguna.

El hormiguero o la colmena pueden verse como un «súper organismo», con muchas de las propiedades de un individuo. Ciertamente, en términos de selección natural, no existe la competencia individual de una hormiga contra otra, sino, más bien, competencia en el nivel de colonia contra colonia. El concepto de un súper organismo fue parodiado con el personaje inexpresivo chiflado de Woody Allen en la película *Antz*, 20 años después de que Douglas Hofstadter hiciera un juego de palabras con el nombre de «Aunt Hillary»\* en su obra maestra de ficción/científica, *Gödel, Escher, Bach*. Las termitas son un ejemplo «fractal» de un súper organismo porque no solo viven en colonias eusociales, sino que cada termita, en lo individual, es un súper organismo por sí mismo, dependiente de una comunidad de bacterias intestinales.

Los ecosistemas son el nivel más elevado de organización, y (aunque esto es controversial) no tengo problema en reconocer la competencia evolutiva en el nivel de los ecosistemas competitivos. Los ecosistemas exitosos crecen y se expanden, invadiendo el territorio donde ecosistemas menos robustos se han vuelto desregularizados y vulnerables. Los ecosistemas son, casi con toda certeza, tan antiguos como la vida misma, ya que toda la vida es interdependiente y no hay ni una especie que pueda sobrevivir sin una red de otras especies que le brinden apoyo. Esto es evidente en el caso de los animales, pero mucho menos obvio en el caso de las plantas, que no pueden vivir sin el CO<sub>2</sub> exhalado por los animales o los nitratos entregados a sus raíces por bacterias fijadoras de nitrógeno. Vivimos en un planeta simbiótico.

¿Es ciencia sólida describir a «Gaia» como un planeta entero integrado y organizado con una fisiología global? Muchas grandes mentes han encontrado inspiración en esta idea, incluidos James Lovelock, Lynn Margulis y George Wald.

Darwin describió el objetivo de la selección natural no como fortaleza o velocidad de reproducción o dominancia en una batalla de ingenio o músculo; más bien, utilizó la palabra «aptitud». Un individuo o una colonia o una especie es exitosa en el concurso de la naturaleza en la medida en la que encaja con otros en su ecosistema para crear una comunidad robusta y floreciente.

En este contexto, el dogma convencional neodarwiniano que dice que «la competencia siempre es individuo frente a individuo» parece una rareza, un artículo de fe arbitrario en lugar de una ley natural. La definición de «individuo» ha cambiado varias veces a lo largo de la historia evolutiva. El grupo de hoy se convierte en el individuo de mañana. Parece plausible que la competencia y la cooperación estén ocurriendo siempre y al mismo tiempo en distintos niveles. Este es el principio de la «selección multinivel», un paradigma (introducido por mi mentor, David Sloan Wilson) que está apostando por reemplazar al gen egoísta.<sup>7</sup>

## Sexo

El intercambio de genes es, al menos, tan antiguo como la vida celular. Estoy seguro de que estarás de acuerdo que el sexo fue uno de los mejores inventos de todos los tiempos de la vida. El sexo vincula a las comunidades y asegura que la evolución no sea secuestrada por individuos egoístas. Siempre existe el peligro de que los miembros de la comunidad puedan volverse egoístas, comportándose como parásitos y parándose en los dedos de los pies de otros para sacar ventaja. Podría irles bien dentro del entorno protegido de la comunidad, pero si se les permitiera *convertirse* en la comunidad, ya no tendrían otros dedos sobre los cuales pararse. Una comunidad de individuos egoístas no es realmente una comunidad humana y se encuentra en desventaja compitiendo con comunidades más cooperativas. El sexo ligado a la reproducción asegura que los organismos se busquen entre sí como compañeros, y esto predispone a los organismos a la sociabilidad. El sexo, según existe en los animales, donde es obligatorio para la reproducción, ayuda a boicotear al gen egoísta. Cuando existe un solo patrimonio genético compartido por la comunidad, los genes son obligados a trabajar bien con otros, o no llegan muy lejos.

Aunque el sexo es importante para la comunidad, los individuos —especialmente los individuos exitosos— están siempre, en la perspectiva neodarwiniana, tentados a no compartir sus genes. Aquellos que se reproducen más rápido están dominando a la población con su progenie. ¿Por qué deberían compartir las llaves de su éxito? Si la evolución fuera totalmente una cuestión de genes egoístas, entonces los genes egoístas mantendrían el éxito dentro de la familia y no compartirían el secreto de su éxito con otros linajes. La razón por la que el sexo se convirtió en un prerrequisito para la reproducción fue para forzar a los individuos exitosos a compartir sus genes.<sup>8</sup>

Al igual que ocurre con el capitalismo salvaje, el egoísmo funciona muy bien durante un tiempo pero, al final, lleva al desastre. «Perro que come perro» no es una receta de largo plazo para el éxito evolutivo, mientras que la construcción exitosa de la comunidad es una estrategia probada que ha funcionado en niveles cada vez más altos de

organización a lo largo de la historia de la vida.

Sin el sexo, la evolución no podría funcionar ni con mucho tan bien. El sexo es importante para la viabilidad de largo plazo de la vida; sin embargo, en el corto plazo, desde una perspectiva del gen egoísta, existe una constante tentación de evitar el sexo y simplemente reproducirse a través de la clonación. Teóricamente, el sexo siempre está en peligro de perderse, por lo que resulta vitalmente importante para la salud de largo plazo de la mayoría de las comunidades biológicas que el sexo se mantenga, así como que cada individuo participe.

La especie animal más exitosa de todos los tiempos son los insectos sociales. Hay más insectos sociales que cualquier otra cosa. Y aunque cada uno es tan pequeñito, la biomasa total de todas las hormigas, termitas, abejas y avispas que hay en el mundo excede la biomasa total de todos los mamíferos. Dicho de otra forma, hay alrededor de 7 000 millones de humanos en el planeta, y *por cada humano* existen alrededor de 7 000 millones de hormigas. Los humanos llegaron apenas recientemente a su posición de dominancia planetaria, y nuestra explotación de otras formas de vida es peligrosamente insostenible. Las hormigas han estado por aquí algunas veces y para este momento están estable y totalmente integradas en los ecosistemas del mundo, en los bosques tropicales del Amazonas y en los gabinetes de nuestra cocina.

Sin embargo, las hormigas no dominan la biomasa terrestre. Esta distinción le corresponde a las bacterias.<sup>9</sup>

## Evitar el pecado de la castidad

El sexo y el no sexo son dos juegos evolutivos separados con conjuntos separados de reglas. El juego del no sexo, comparativamente hablando, es competencia dura, una fiesta de clones, donde los ganadores se llevan todo. En el juego del sexo, en contraste, casi todo el mundo se va a casa con un premio, aunque algunos premios son mayores que otros. Existe mucho más experimentación en el juego del sexo que en el juego del no sexo, ya que la recombinación genética se instala en el nivel de las especies de modo que exista mucha mayor innovación en el largo plazo. La evolución con sexo puede llevar a lugares que el no sexo jamás puede encontrar. Hay pocas dudas de que el juego del sexo es un mejor juego, un juego más interesante. Para el largo plazo, hay una buena razón para apostar todo con la comunidad del sexo.

Sin embargo, en un momento dado, un individuo que es un fuerte competidor puede ser tentado, si se da la oportunidad fisiológica, a jugar el juego del no sexo, todo o nada. Si tú estás jugando con todo y yo estoy haciendo una competencia suave, entonces es probable que vas a pasar por encima de mí. Si un individuo está únicamente jugando el juego del no sexo (clonándose a sí mismo) mientras todos los demás están jugando el juego del sexo, el individuo que no tiene sexo está preparado para aniquilar a la competencia en el corto plazo, y, luego, estancarse en el largo plazo.

El juego del sexo es un juego superior, pero solo si todos juegan según las reglas. El lugar donde se juega el juego del sexo es vulnerable a la invasión por parte del no sexo; esto es, por parte de la evolución (o, quizás, la devolución) de la clonación, la cual produce más genes egoístas pero a costa de la diversidad y la sustentabilidad. El juego del sexo necesita protegerse de la invasión por parte del juego del no sexo, o el sexo morirá, la experimentación languidecerá y la exploración de nuevos nichos se reducirá enormemente. ¿Cómo puede protegerse una especie sexual de ese individuo mutante que reniega del sexo y desafía a la comunidad, y todo es para el vencedor? Mil millones de años antes de que San Agustín y Gandhi se involucraran en conflictos de toda una vida con la tentación del sexo, la evolución luchó justo con la tentación opuesta: la tentación de renunciar al sexo.

### La zanahoria y el palo

Así pues, la evolución se ha enfrentado con este dilema: hacer evolucionar a las comunidades cooperativas es, potencialmente, una estrategia ganadora, y compartir los genes es una forma hábil de unir el destino de una comunidad y hacer que las conductas egoístas sean menos rentables. Sin embargo, ¿cómo ha de obligarse el intercambio de genes? El peligro es que la selección individual, que actúa rápida y eficientemente en el corto plazo, pueda estimular las posibilidades de cualquiera que tenga una ventaja temporal y contingente en cuanto a aptitud individual y se rehúse a compartir esa ventaja con otros.

La selección natural ha ideado dos medios (bastante torpes/toscas) de obligar al intercambio de genes, a los cuales yo llamo la zanahoria y el palo.

En los animales que se reproducen de forma sexual (esto es, tú, yo y la cucaracha), la evolución utiliza la zanahoria. El sexo se siente bien y existe una poderosa urgencia instintiva reforzada a través de nuestro sistema nervioso. Sin embargo, esa es solo la zanahoria superficial. La zanahoria profunda es la oportunidad de reproducirse. En la mayoría de los animales, el sexo se ha vinculado tan fuertemente a la reproducción que los dos procesos están absolutamente entrelazados. No solo es imposible que el individuo se reproduzca sin sexo, sino que es extremadamente difícil evolucionar hacia atrás a una capacidad de tener una reproducción clonal. Ha ocurrido, por ejemplo, en los pulgones, en las lagartijas cola de látigo y (en las plantas) en el diente de león, pero es raro y difícil.

Pensamos en el sexo como parte de la reproducción, y así es justo como la naturaleza lo desea. Nos han lavado el cerebro para pensar que el sexo y la reproducción van de la mano como el caballo y el carruaje, por así decirlo. Sin embargo, de hecho, el sexo tiene que ver con compartir genes, y la reproducción es el proceso a través del cual un

organismo crea copias de sí mismo, y no hay necesidad de tener una conexión en lo absoluto. Hace mucho tiempo en la evolución, el sexo y la reproducción eran cosas totalmente separadas, y, en muchos protistas, la función sigue estando grandemente separada hasta este día.

## El envejecimiento en los protistas: una sentencia de muerte por rehusarse a compartir los genes

Unas páginas atrás, comenzamos a hablar sobre el envejecimiento en los protistas, y luego nos desviamos hacia una historia relámpago de la vida. Ahora estamos listos para comprender qué significa el envejecimiento en los protistas y cómo evolucionó.

Fue en los protistas que la selección natural escogió el palo. ¡Tu ADN o la vida! Compartes tus genes, o mueres. Los ciliados son un phylum protista que se remonta al menos a 580 millones de años (y, probablemente, a mucho más) e incluye a los paramecios. Es probable que la vida animal evolucionara a partir de los ciliados.

El sexo y la reproducción son funciones separadas. En los ciliados, se lleva a cabo a través de la clonación (mitosis) o división celular sencilla, y el intercambio de genes se lleva a cabo a través de un proceso llamado conjugación. Ambos procesos son metabólicamente independientes, así que nada impediría que un paramecio individual exitoso comiera y se clonara, hasta que sus descendientes dominaran la colonia en una monocultura. Así pues, la selección natural, agitando el dedo, ha elegido una barrera en contra de esto. Cada vez que el paramecio se reproduce, pierde un poco de ADN de la cola de sus cromosomas, a lo cual se denomina un telómero. Con cada división, el telómero se acorta, hasta que el cromosoma se vuelve inestable y no funciona. La célula languidece y muere. La cura para esta enfermedad es una enzima llamada telomerasa. Actúa como un antídoto contra la muerte, restaurando el telómero. Lo curioso es que la telomerasa se mantiene guardada en una bóveda del ADN. La evolución ha evitado que el paramecio llegue al frasco de galletas excepto cuando tiene sexo. La enzima restauradora solo está disponible durante la conjugación.<sup>10</sup>

El resultado es que cualquier línea clonal puede seguir reproduciéndose durante algunos cientos de generaciones, pero luego se queda sin telómero y todo el linaje se extinguirá a menos que comparta sus genes vía la conjugación.

Esta es la forma de envejecimiento más antigua conocida, desde una época en la que toda la vida en la Tierra era microscópica. En retrospectiva, podemos decir que el envejecimiento evolucionó con el propósito de proteger a la comunidad, haciendo que se cumpla el imperativo de que los individuos egoístas compartan sus genes. La bioquímica del envejecimiento en los protistas unicelulares siguió adelante y es substancialmente idéntica al envejecimiento celular en tus células y las mías. Esta continuidad es una clara

indicación del significado evolutivo del envejecimiento.<sup>11</sup>

La palabra «cilio» viene del latín que significa «pestañas». Los ciliados nadan ondeando miles de pequeños cabellos (cilios), con los cuales está cubierto su diminuto cuerpo. Los ciliados muestran la misma estructura interna compleja de los microtúbulos (nueve pares que rodean a un par central) que pueden encontrarse en los folículos de las trompas de Falopio en las mujeres y en las colas de los espermias en los hombres. La fina estructura muestra que son antiguos y se han conservado a lo largo de una vasta franja de tiempo evolutivo. Lynn Margulis, una bióloga sumamente creativa que vivió para ver validadas algunas de sus ideas más extravagantes, argumentó que los cilios mismos venían de otra simbiosis más antigua, quizás, de las espiroquetas.

### Cómo se descubrió la senescencia replicativa

A la pérdida de un poco de telómero con cada replicación se le llama *senescencia replicativa*, y es una forma temprana de envejecimiento que se aplica a las células individuales. Es apenas en los últimos 50 años que los biólogos han entendido que las células individuales pueden envejecer. Antes de eso, se pensaba que el envejecimiento era una propiedad de los sistemas celulares, no de las células en sí. Un hombre fue responsable de convencer a la comunidad científica de lo contrario, y su nombre es Leonard Hayflick.

Como estudiante graduado en microbiología a principios de la década de 1950, Hayflick aprendió acerca del experimento más largo en la historia de la biología. Alexis Carrel había mantenido un cultivo celular vivo creciendo y replicándose durante 34 años, de 1912 a 1946. Esto probó que las células en sí mismas eran inmortales y que el envejecimiento debía ocurrir a un nivel superior dentro del organismo como un todo.

Carrel fue un médico francés pionero en la cirugía de trasplante de órganos. Se mudó de París a Chicago, donde lo reclutó el Instituto Rockefeller. En 1912, Carrel ganó el Premio Nobel de Medicina por descubrir cómo unir los vasos sanguíneos de modo que pudieran crecer juntos y alimentar al órgano trasplantado. En una visita de vuelta a París, Carrel hizo una presentación acerca de su nuevo foco de interés: el cultivo de células animales —incluyendo células humanas— fuera del cuerpo en condiciones de laboratorio. Alardeó con sus compatriotas sobre las instalaciones y el ambiente de investigación superiores en Estados Unidos. Enfurecidos, los europeos lo desafiaron a demostrar sus ideas heréticas.

Carrel aceptó el reto y, a su regreso, se dispuso a demostrar rigurosamente que los cultivos celulares pueden crecer en un tubo de ensayo. Envío a un asistente a aprender la tecnología para mantenerlos vivos y comenzó su propio cultivo con células embrionarias obtenidas a partir del corazón de un pollito. El experimento resultó exitoso, y escribió

sobre él durante dos años, lo cual sumó a su fama e influencia. Resulta que Carrel era elocuente y carismático; esto, combinado con su éxito científico, lo convirtió en una celebridad menor y en una autoridad incuestionable.

Carrel le pasó su cultivo celular de pollito a un colega, Arthur Ebeling, quien mantuvo el experimento durante otros 30 años. Aunque había permitido que el experimento saliera de su control, Carrel siguió interesado en los resultados y pronto se volvió un defensor del punto de vista de que las células individuales podían dividirse y crecer de manera indefinida. Con el paso de las décadas, se convirtió en una pieza de canon científico: los animales pueden envejecer, pero las células de las que están compuestos tienen la capacidad de crecer y dividirse indefinidamente.

Es difícil oponerse a los cánones científicos. Otros investigadores estaban cultivando líneas celulares en la década de 1940 y 1950 y vieron resultados distintos. Publicaron sus descubrimientos, pero siempre atribuyeron la muerte de sus líneas celulares a condiciones especiales y no desafiaron a la ortodoxia. Con ello creció una teoría (de hecho, un mito) que impidió a los científicos tener que enfrentar la contradicción: que algo en la química del cultivo se envenenaba con la edad, y esto impediría que el cultivo siguiera creciendo, aunque las células mismas fueran inmortales.

Y, así, regresamos a Leonard Hayflick. Después de tan solo algunos años de haber salido del posgrado fue reclutado para dirigir el laboratorio de cultivos celulares en el Instituto Wistar de la Universidad de Pensilvania. Ahí diseñó un experimento para comparar las células cancerígenas con las células normales, y no pensó en cuestionar los resultados científicos que había heredado: las líneas celulares podían crecer *in vitro* sin límite.

Sin embargo, pronto se encontró con dificultades en sus líneas celulares. Las células normales (¡no las células cancerosas!) se harían más lentas y morirían tras un año aproximadamente, lo cual correspondía a alrededor de 40 ciclos de crecimiento y división. Al principio, asumió que su técnica de laboratorio era la culpable. Pero, después de algunos años de experimentos refinados se convenció de que el envejecimiento celular no era un artefacto. En este punto, cambió la dirección de su investigación. Hizo a un lado el cáncer y se preguntó lo siguiente: ¿cómo demostrar el envejecimiento celular de forma inequívoca?

Su idea era cultivar células viejas y células jóvenes en el mismo cultivo. Si la afirmación de Carrel era correcta, entonces el veneno procedente de las células viejas debería matar a ambas. Sin embargo, si el problema era endémico en las células, las células jóvenes podrían continuar creciendo aun si las viejas morían.

Sin embargo, ¿cómo podría distinguir las dos líneas celulares? Era el año 1959, previo a las técnicas modernas de la bioquímica o la secuenciación del ADN. Hayflick resolvió

el problema con células tomadas de hombres y mujeres. Aunque no podían distinguirse los detalles bioquímicos, la diferencia entre un cromosoma X de tamaño completo y un pequeño y regordete cromosoma Y podía discernirse fácilmente bajo un microscopio. Hayflick cultivó células tomadas de la piel de un hombre hasta que envejecieron y su reproducción se frenó. Añadió células nuevas de piel de una mujer joven.

En poco tiempo, solo había células femeninas en el cultivo, que seguían creciendo y duplicándose. El resultado era claro: la teoría del «veneno» estaba muerta. De algún modo, las células sabían cuántas veces se habían dividido, y disminuyeron el ritmo con la edad. Una vez que este dique se había roto, no pasó mucho tiempo antes de que múltiples laboratorios reprodujeran el resultado. Una doctrina científica establecida durante décadas cayó rápidamente. Hayflick repitió su experimento utilizando células envejecidas *in vivo*.<sup>12</sup> Comenzó su colonia con células de la piel de humanos más jóvenes y más viejos. Las células procedentes de personas más viejas tuvieron un tiempo de vida más corto en el laboratorio antes de mostrar signos de envejecimiento. Esto confirmó que el fenómeno descubierto no era una rareza de laboratorio: al interior del cuerpo, las células están envejeciendo de forma medible. Esto reabrió la posibilidad de que el envejecimiento de un animal tenga sus raíces en procesos que se encuentran en la célula.

### ¿Cómo ocurrió esto?

Para cualquier persona que busque una verdad confiable proveniente de la clase dirigente científica, este es un cuento aleccionador acerca del carisma y el poder del pensamiento grupal. La necesidad de la duplicación como un paso esencial en el proceso científico había sido honrada; sin embargo, era tan poderoso el consenso científico que las contradicciones en los nuevos resultados fueron justificadas, evadiendo la necesidad de desafiar un dogma establecido. Los científicos son humanos.

La pregunta sigue en pie: ¿Cómo pudieron Carrel y Ebeling —ambos científicos buenos y cuidadosos— obtener los resultados que obtuvieron a lo largo de un periodo de tiempo tan largo? Hayflick fue lo suficientemente amable como para sugerir en su artículo original que el medio de Ebeling se había contaminado inadvertidamente. Los nutrientes que se agregaron diariamente al cultivo celular eran derivados de huevos fertilizados. Si ocasionalmente el caldo nutritivo no fue apropiadamente esterilizado antes de mezclarse en el cultivo celular, eso proporcionaría un suministro fresco de células embrionarias que podía explicar la aparente longevidad del cultivo celular.

Jamás lo sabremos con certeza, ya que «los principales efectos del proceso de envejecimiento han hecho imposible que Carrel responda en su propia defensa».<sup>13</sup> Sin embargo, hay una anécdota relevante proveniente de un científico contemporáneo que visitó los laboratorios de Carrel en 1930. Ralph Buchsbaum afirmó que un técnico de

laboratorio le dijo que periódicamente se descubría que la línea celular estaba muerta, y los técnicos, pensando que habían cometido algún error, añadían cultivos frescos para cubrirse la retaguardia.

## Los telómeros y la senescencia celular

Aunque Hayflick descubrió que las células no podían seguir dividiéndose por siempre, todavía no sabía la razón. ¿Qué ocurre a las células mientras se reproducen que, al final, hace que se hagan más lentas? ¿Cómo lleva la cuenta una célula de cuántas veces se ha reproducido?

A mediados de la década de 1970, otra joven investigadora posdoctoral, Elizabeth Blackburn, de Yale (ahora UC-San Francisco), encontró respuestas directas y convincentes a ambas preguntas. Estaba trabajando no con células humanas o animales, sino con paramecios unicelulares. Los cromosomas son largas hebras de ADN que se encuentran en todos los núcleos celulares, con cientos de millones de subunidades de ácidos nucleicos, las bases T, A, C y G. El orden de las subunidades tiene esquemas para fabricar las gigantescas moléculas de proteínas que la célula va a necesitar para vivir y llevar a cabo su trabajo. Cuando la célula se divide, el cromosoma desenreda su doble hélice y cada hebra crea una nueva pareja. Existe un motor molecular, el ADN replicasa, que recorre la longitud del cromosoma y recoge nuevas bases T, A, C y G para crear una mitad del cromosoma que haga juego, y así es como un solo conjunto de cromosomas se convierte en uno doble, para dar dos células hijas.

Esto es lo que Blackburn descubrió: la enzima replicasa que transmite el cromosoma tiene dificultades al final de su misión. Se queda para asegurarse a sí misma y no puede copiar de forma apropiada los últimos centenares de unidades base. Micromecánicamente hablando, la razón es que la molécula que copia el ADN de hecho se adhiere al cromosoma y se desliza a lo largo de él a medida que lo copia. Cuando llega al final, no puede copiar la parte del cromosoma sobre la cual está posada. El resultado es que cada vez que un cromosoma se copia, se acorta un poco más.

Bueno, ¿cómo puede ser eso? Claramente, la célula no puede soportar estar perdiendo información continuamente. La solución, también descubierta por Blackburn, tiene dos partes. En primer lugar, existe un búfer de ADN al final de cada cromosoma que no porta ningún tipo de información importante. Se llama telómero, y es simplemente un patrón repetido de bases: TTAGGG, repetido una y otra vez; miles de copias encadenadas de principio a fin. En un cromosoma funcional, la cola del telómero automáticamente se dobla sobre sí misma para dar al ADN una terminación pulcra que no sea químicamente reactiva, de modo que la doble hélice no pueda desenrollarse. En la actualidad, a Blackburn le gusta introducir sus charlas públicas con diapositivas que muestran el

herrete que se encuentra en los extremos de las agujetas y que impide que la agujeta se deshilache. (He estado amarrándome las agujetas durante más de 60 años, pero no fue sino hasta que escuché la ponencia de Blackburn que conocí la palabra «herrete»).

El telómero protege la parte del ADN que porta la información y proporciona una región desechable que puede transcribirse o no, sin que haya pérdida de información. Normalmente el telómero tiene decenas de miles de bases de longitud, y sigue funcionando como un tapón aun si se pierden algunos cientos o miles de bases en múltiples generaciones de copiado. (El cromosoma, en su totalidad, es mucho más largo, con decenas de millones de pares de bases).

La segunda parte de la solución: ¿Cómo se restauran los telómeros? Tener un búfer de ADN sin importancia es un recurso temporal, pero, tarde o temprano, el búfer debe ser reconstruido. Esto también lo anticipó y resolvió Blackburn en su trabajo inicial acerca de la bioquímica del telómero. Hay una enzima a la cual ella dio el nombre, muy lógicamente, de telomerasa, cuya función es añadir copias de TTAGGG al final de un cromosoma. Normalmente, el ADN es copiado al ARN mensajero a medida que el cromosoma envía mensajes a sus fábricas de proteínas (llamadas ribosomas), dando instrucciones de qué proteínas hacer y cómo hacerlas. Este orden de la naturaleza fue inmortalizado por Francis Crick, quien lo denominó «el dogma central» de la biología molecular. Sin embargo, al igual que ocurre con otros dogmas, finalmente se encontró con excepciones y fue forzado a ser menos dogmático. Cosa rara, el ARN es transcrito de vuelta a ADN. El rotavirus es un ejemplo: está hecho de ARN, pero es traducido con transcriptasa inversa dentro de las células sanguíneas humanas y se vuelve parte del ADN.

De tal modo que la telomerasa utiliza ese mismo truco: contiene una pieza corta (las seis bases) de ARN como parte de su molécula y utiliza esta plantilla de ARN una y otra vez para extender la cola del telómero (aun cuando el telómero está hecho de ADN). Por lo tanto la telomerasa es la respuesta a la pregunta de cómo es que el telómero puede volver a tener la misma longitud que pierde en las replicaciones celulares.

Si el telómero se redujera a cero, el cromosoma comenzaría a perder información real (decodificación) con cada replicación adicional. Sin embargo, jamás llega tan lejos. Cuando los telómeros comienzan a acortarse, los cromosomas se vuelven deformes e inestables.<sup>14</sup> Cuando todavía quedan miles de bases en el telómero, la célula ya percibe que tiene un telómero corto, y pasa a un modo senescente. Al principio, el metabolismo se hace más lento, y el telómero se acorta todavía más, la célula se vuelve inactiva y deja de dividirse. Puede comenzar a escupir venenos que dañan a células más jóvenes que se encuentran alrededor. Puede suicidarse vía la apoptosis, un proceso que se describe en el siguiente capítulo; sin embargo, en cualquier caso, ha dejado de tener una función biológica activa y, de una forma u otra, morirá.

## Leonard Hayflick

Len Hayflick, quien al momento de escribir esto tiene 86 años de edad, sigue siendo un miembro venerado y activo de la comunidad de investigación del envejecimiento. Es ferozmente independiente, bondadoso, un tanto irascible y un supuesto cascarrabias. Aunque descubrió uno de los mecanismos más antiguos de muerte programada en las células, él mismo no cree que el envejecimiento esté programado en los humanos. De hecho, ha escrito en apoyo a la teoría del «desgaste» que hemos censurado en el capítulo 1, como una lectura incorrecta de la teoría de la termodinámica.

Rodeado por colegas entusiastas, Len es escéptico en relación con las perspectivas de la medicina antienvjecimiento y tiene dudas sobre el efecto en la sociedad de prolongar la vida. En este sentido, se une a una venerable tradición de aquellos que han advertido contra la interferencia en la naturaleza de larga evolución.

### Cómo la senescencia celular contribuye al envejecimiento en ti y en mí

En los paramecios, la telomerasa no está disponible durante la replicación celular normal y solo se expresa durante el comparativamente extraño evento de la conjugación. En las personas, la telomerasa generalmente no está disponible durante nuestra vida, sino que solo aparece en el embrión. Una de las primeras cosas que ocurren después de que el espermatozoide se une al óvulo y comienza a formarse un embrión es que el ADN se reprograma para un nuevo inicio, y parte de ese proceso emplea grandes cantidades de telomerasa de modo que el embrión comience su vida con telómeros largos. Normalmente, un embrión humano podría comenzar su desarrollo con 20 000 unidades de telómero, pero las células madre se dividen tan rápidamente en el vientre, que para cuando un bebé nace únicamente permanecen 10 000 unidades. Estas 10 000 unidades deben durar el resto de nuestra vida, y los telómeros de nuestras células están continuamente acortándose a lo largo de la vida de las células que se dividen para su crecimiento y reparación.

Después del descubrimiento de la senescencia celular y su explicación vía la dinámica del telómero, quedó claro que las células de nuestro cuerpo también deben tener una oportunidad limitada de vida. Sin embargo, todo el mundo asumió que esto no podía tener nada que ver con el envejecimiento. De acuerdo con el paradigma prevaleciente, el cuerpo está haciendo todo lo que puede por resistirse al envejecimiento. Eso significa que jamás podríamos morir de algo tan sencillo como tener telómeros cortos. Si eso comenzara a ocurrir alguna vez, entonces la evolución simplemente nos proporcionaría telómeros más largos o un suministro vitalicio de telomerasa, como lo tienen los ratones.

No obstante, morimos simplemente por falta de telomerasa. Esto fue demostrado por Richard Cawthon en el año 2003. Las personas con telómeros cortos tienen un riesgo

mucho mayor de morir (y, especialmente, de padecer enfermedades cardíacas) que las personas de la misma edad que tienen telómeros más largos. Si tan solo tuviéramos más telomerasa, tendríamos telómeros más largos y viviríamos más tiempo. Desde 2003, la asociación entre la longitud del telómero y el envejecimiento se ha confirmado en muchas aves y mamíferos.

Las células madre con telómeros cortos se acumulan a medida que envejecemos, y dañan al cuerpo en tres formas distintas. Primero, dejan de reproducirse. El trabajo de las células madre es regenerar los tejidos que se dañan por el uso normal. El revestimiento estomacal, que está constantemente expuesto al ácido clorhídrico, se reemplaza constantemente. Las células sanguíneas y las células de la piel cambian cada pocos días; sin embargo, a medida que las células madre se desaceleran debido a la senescencia del telómero, existe un menor reemplazo. En segundo lugar, las células que tienen telómeros cortos tienen cromosomas que tienden a deshilacharse y dañarse. Esto puede llevar a las células madre activas a una condición cancerosa. Y, en tercer lugar, las células senescentes emiten señales que producen una mayor inflamación a lo largo del cuerpo. La inflamación es una de las principales formas en las que el cuerpo se destruye a sí mismo con la edad (hablaremos más sobre esto en el capítulo 9), y las células senescentes están vertiendo combustible al fuego.

#### **Richard Cawthon y el papel de los telómeros en el envejecimiento**

«No puede ser tan simple» era la creencia generalizada. Si nuestro cuerpo simplemente estuviera haciéndose viejo y muriendo por falta de telomerasa, entonces produciría más telomerasa y resolvería el problema. Se sabía que los telómeros se acortaban a lo largo de la vida humana, pero que la mayoría de las células tienen suficiente longitud de telómero para que salgamos adelante. Eso era todo lo que necesitábamos. Nuestro cuerpo es lo convenientemente inteligente como para hacer que los telómeros tengan la suficiente longitud para mantener nuestras células saludables a lo largo de una vida normal, pero no durante más tiempo. Se pensaba que mantener podados a los telómeros era la forma que tenía el cuerpo de impedir la replicación desenfrenada de las células cancerosas.

Era obvio que nuestro cuerpo no podía morir por tener telómeros que fueran demasiado cortos; tan obvio que nadie consideró poner a prueba la idea. Además, hacer pruebas en poblaciones humanas en relación con la mortalidad toma una década o más, y cuesta una fortuna.

Richard Cawthon era bioquímico en la Universidad de Utah en Salt Lake City. No estaba convencido de que no hubiera un costo por tener telómeros cortos, y tuvo una idea de cómo podía contestarse la pregunta rápidamente y sin el gasto de un estudio epidemiológico de largo plazo. En primer lugar, la bioquímica: descubrió cómo medir la longitud del telómero a partir de una muestra de apenas unas cuantas células. Hizo esto replicando el ADN muchas veces, cortando el ADN en fragmentos y luego añadiendo un reactivo que buscaba el patrón TTAGGG y se pegaba a él rápidamente.

Una segunda innovación era que, en lugar de probar la longitud del telómero de las personas y luego esperar que algunas de ellas murieran, pensó en una forma de utilizar los datos humanos históricos. En Utah, muchas personas se quedan allí durante largo tiempo. Había registros de personas que habían donado sangre 20 años atrás, misma que estaba reservada en refrigeradores de hospitales. Muchas de esas mismas personas habían permanecido en el área, viviendo y muriendo en Salt Lake City.

En el estudio que Cawthon publicó en 2003, midió la longitud del telómero a partir de células sanguíneas de tan solo 143 personas, todas las cuales tenían 60 años de edad cuando se les tomó la muestra de sangre.<sup>15</sup> Buscó para ver si existía una relación entre la longitud de sus telómeros y el destino posterior de cada individuo. Encontró una poderosa relación entre la expectativa de vida y la longitud del telómero. Las personas con telómeros más cortos tenían tasas de mortalidad mucho más elevadas por enfermedades infecciosas y ataques al corazón. No tenían tasas de cáncer más bajas que las personas con telómeros más largos.

Si la teoría prevaeciente acerca del cáncer era correcta, entonces no debería haber una relación directa entre la longitud del telómero y el tiempo de vida. Lo que encontró, en su lugar, fue que las personas que tenían los telómeros más cortos estaban muriendo dos veces más rápido que las personas con los telómeros más largos.

En los años transcurridos desde entonces, se ha confirmado esta relación en muchos otros estudios en humanos y también en diversos tipos de mamíferos y en una especie de aves. Un estudio danés muy grande que se llevó a cabo en el año 2015 pudo separar a los telómeros cortos de todos los factores de riesgo convencionales como el peso, fumar, colesterol, y mostrar que los telómeros cortos estaban más íntimamente asociados con el riesgo de morir que cualquiera de los demás factores.<sup>16</sup>

## Los telómeros y el cáncer

El gen de la telomerasa está disponible en cada célula, y, sin embargo, se mantiene bajo custodia, sin expresarse, epigenéticamente suprimido mientras la célula muere por falta de ella. Esto parece, ineludiblemente, envejecimiento programado. ¿Qué tienen que decir los biólogos de la corriente tradicional acerca de esta situación? Ellos dicen que la telomerasa suprimida es una forma de evitar el cáncer. Ellos argumentan, muy razonablemente, que las células cancerosas no podrían crecer descontroladamente y amenazar al cuerpo de la forma como lo hacen, si no tuvieran una forma de escapar al límite de Hayflick: el número de veces, alrededor de 40, que las células de los tejidos del cuerpo pueden dividirse. Y, ciertamente, casi todas las células cancerosas tienen modificaciones epigenéticas que les permiten expresar solo la suficiente telomerasa para seguir adelante.

Los biólogos que creen en la teoría de la PA de la compensación del envejecimiento dicen que la razón por la que la telomerasa normalmente se encuentra bajo resguardo epigenético y bajo llave es para proteger al cuerpo en contra del cáncer. Un lapso de vida acortado es el precio que pagamos por la protección contra el cáncer cuando estamos jóvenes.

Sin embargo, los experimentos con animales de laboratorio no apoyan esta teoría. El

problema es que el sistema inmunológico brinda una mejor protección en contra del cáncer que lo que pueden hacerlo los telómeros cortos. Cuando somos jóvenes, el cáncer es raro porque nuestro sistema inmunológico es fuerte y nos protege muy bien en contra del cáncer incipiente. No obstante, a medida que envejecemos, el sistema inmunológico se debilita por la enfermedad de telómeros cortos. Las células madre que crean nuevos glóbulos blancos se desaceleran porque sus telómeros están haciéndose demasiado cortos.

La cosa se pone peor. Los cromosomas con telómeros cortos se vuelven inestables y propensos a volverse cancerosos. Y antes de que el telómero se vuelva demasiado corto como para matarla, la célula entra en modo de pánico y envía señales de alarma a lo largo del cuerpo, llamando a la inflamación. La inflamación es la mayor razón por la que el riesgo de cáncer aumenta a medida que envejecemos.

En resumidas cuentas, los telómeros cortos provocan mucho mayor cáncer que lo que lo impiden, así que la interpretación de la teoría de la PA del racionamiento de telomerasa no tiene sentido.

El panorama global:

El mismo cuento de siempre

Así se cierra el círculo. La senescencia celular evolucionó hace 500 millones de años para obligar el intercambio de genes, para evitar que los individuos egoístas dominaran el patrimonio genético. E, incluso en la actualidad, el mismo mecanismo y la misma bioquímica sirven a la misma función. La senescencia celular contribuye al envejecimiento de todo el cuerpo. El envejecimiento, a su vez, extermina a la mayoría de los individuos exitosos, los únicos que sobreviven a la edad avanzada, lo cual da como resultado que no dominen el patrimonio genético, que exista reemplazo en la población y que los jóvenes tengan la oportunidad de crecer y florecer en un nicho menos abarrotado.

Este es el ciclo de la vida. El individuo nace y muere, pero la comunidad continúa. Esta es la esencia de la que están hechos los mitos.

Reproducción instantánea

La teoría neodarwiniana dice que el envejecimiento no debería existir en los protozoarios unicelulares. Sin embargo, los protozoarios no han leído el libro de la teoría. Existen dos formas de envejecimiento en los protozoarios, y como son tan antiguos, son poderosos indicios acerca de cómo evolucionó el envejecimiento y a qué propósito adaptativo sirve.

Una recibe el nombre de senescencia celular, o senescencia replicativa. Utilizando los telómeros, que es la parte posterior en los extremos de cada cromosoma, la célula lleva

la cuenta de cuántas veces se ha copiado a sí misma, y después de un número fijo de copias, los telómeros se acortan, y las células se cansan y mueren. La senescencia replicativa sigue hasta este día como parte de la bioquímica que nos hace envejecer; un medio para un fin. Las células de las personas mayores tienen telómeros más cortos, y esto desacelera la reparación y también envenena el cuerpo.

En los protistas, el envejecimiento evolucionó como una especie de mecanismo de patrullaje, forzando a los individuos más exitosos a compartir sus genes con la comunidad. Esto fue tan esencial entonces como lo es ahora para mantener a la comunidad diversa de modo que pueda adaptarse al cambio y seguir evolucionando. El envejecimiento sigue trabajando de esta forma en las comunidades de organismos superiores, manteniendo a la comunidad diversa, asegurándose de que incluso los individuos más exitosos no vivan el tiempo suficiente como para dominar a la comunidad con sus genes.

---

#### **NOTAS**

\* En inglés, la palabra «aunt» (tía) y «ant» (hormiga) se pronuncian igual, por lo que podría entenderse como «tía Hillary» y como «hormiga Hillary» [N de la T].

SEIS



## *Cuando el envejecimiento era todavía más joven: la apoptosis*

*Mi corazón da un vuelco cuando contemplo  
un arco iris en el cielo.  
Así fue cuando mi vida empezó,  
así es ahora que soy un hombre,  
así será cuando sea un anciano,  
o cuando me dejen morir.  
El niño es padre del hombre;  
desearía que mis días  
se enlazaran entre sí por devoción natural.*

WILLIAM WORDSWORTH, 1802

*La alternativa al pensamiento en términos evolutivos es no pensar en lo absoluto.*

PETER MEDAWAR

### ¿Puede una célula ser un Buen Samaritano?

Los neodarwinistas que han dominado la teoría evolutiva tienen una perspectiva negativa del altruismo. La teoría les dice que el altruismo no debería existir y que cualquier apariencia de altruismo es, en realidad, una ilusión. Así pues, cuando Valter Longo, mientras estudiaba su doctorado en la Universidad del Sur de California, afirmó que las células de la levadura estaban sacrificando su vida misma por el bien de la comunidad, los editores de la revista rechazaron el informe de investigación que él envió y lo regresaron al laboratorio para que volviera a verificar sus resultados.

Algunas personas aceptan el rechazo en silencio, resignándose frente a los obstáculos; otros asumen el desafío y redoblan sus esfuerzos, prosperando gracias a la provocación. Los editores de la revista subestimaron a Longo, su perspicacia en el laboratorio, su interminable energía y su perseverancia. El resultado de haberlo puesto a prueba, requiriendo capa sobre capa de evidencias, fue un caso a prueba de balas para el suicidio altruista en las células de la levadura que fue presentado de forma prominente en la revista *Nature* en el año 2004.<sup>1</sup>

### El descubrimiento del suicidio celular

En la década de 1840 se observó por vez primera que las células algunas veces se suicidan. De forma ordinaria, las células combatirán la proximidad de la muerte con todos los medios que tengan a su disposición. Si tienen escasez de alimento, tomarán medidas de emergencia, comenzando a digerir sus partes extra. Si tienen escasez de oxígeno, entrarán en modo anaeróbico para generar energía. Si están envenenadas, bombearán el veneno fuera de su citoplasma tan rápido como puedan. Para cuando mueren, están agotadas por la batalla y muestran múltiples señales de daño.

Sin embargo, la apoptosis, el suicidio celular, es distinta. En la apoptosis, la célula elabora un plan ordenado para su propia muerte. Corta en pedazos su propio ADN para que ya no pueda dirigir el metabolismo de la célula. Quema (oxida utilizando peróxido de hidrógeno) las proteínas altamente refinadas que alguna vez regularon su química. Lejos de resistirse a la muerte, la célula está trabajando de una forma eficiente y ordenada para apagar su propio metabolismo y convertirse en alimento para sus vecinas. Lo último que la célula hace es que disuelve su membrana celular, dispersando el equivalente acuoso de sus propias cenizas.

La apoptosis puede dispararse en un proceso de autopatrullaje, como cuando una célula detecta que un virus la ha infectado y cae bajo su propia espada en lugar de darle al virus mayor oportunidad de crecer y diseminarse. Las células precancerosas descubren que lo son y se eliminan a sí mismas. Y cuando el joven cuerpo está formándose, mucha de su forma es esculpida no a través de la creación sino a través de la destrucción, cuando las áreas intermedias no deseadas se eliminan con la apoptosis.

Una célula somática podría, así, caer bajo su propia espada por el bien del cuerpo. Sin embargo, ¿podría una célula viva independiente exhalar su último aliento de devoción por sus vecinas?

Del asesinato al suicidio:

Domar a los verdugos de la célula

En el capítulo 1 conocimos a las mitocondrias: pequeños organelos que puntean el interior de cada célula eucariota y generan su energía. Es necesaria la energía electroquímica para todo lo que hace una célula. Las células eucariotas pueden quemar el azúcar con oxígeno y suministrar esa energía en una forma que el resto de la célula pueda utilizar. Hace mucho, pero mucho tiempo, había núcleos celulares, pero aún no la maquinaria metabólica completa de la célula moderna, y los ancestros de las mitocondrias eran bacterias invasoras. Cual infección mortal, entraban en la célula, quemaban sus azúcares y utilizaban la energía para hacer copias de sí mismas. Eran unos parásitos, unas adventicias, unas oportunistas, unas codiciosas y egoístas.

Por supuesto, las mitocondrias portaban su propio ADN, lo cual significa que su lealtad

no era para con el núcleo de la célula, sino para con su propia agenda. Como ejércitos de bandoleros merodeadores, se apropiaban de la maquinaria metabólica de la célula para hacer copias de sí mismas. Con el tiempo, su libertinaje mataba a la célula, y las mitocondrias se esparcían en el mar, buscando otras células a las cuales infectar.

Sin embargo, en esta relación yacen las semillas de la cooperación. La subsistencia de la mitocondria dependía de robar a la célula. Entre más eficientemente podían robar, más rápido podían crecer y reproducirse. Pero, como todos los parásitos, las mitocondrias estaban mordiendo la mano que les daba de comer. Entre más eficientemente podían robar, más rápido asesinaban a sus células huésped y las arrojaban al frío océano, donde la gran mayoría de ellas morían en busca de otros grupos celulares a los cuales golpear.

En el corto plazo, la evolución tiende a enfrentar al parásito con el huésped, pero, en el largo plazo, estos dos a menudo se mezclan en una coexistencia pacífica. De una forma muy generalizada, los parásitos evolucionan para volverse menos virulentos con el tiempo simplemente por esta razón: no conviene a sus intereses egoístas matar a su huésped, sino mantenerlo vivo de tal forma que pueda ser ordeñado de una manera más efectiva. Es un paso adelante para apoyar en realidad al huésped, para brindar servicios que aumenten la capacidad del huésped de prosperar y proporcionar más recursos para que el parásito los robe. La simbiosis evolucionada es un tema central en la biología.

Las bacterias evolucionaron de ser parásitos virulentos a convertirse en mitocondrias. Existen cientos de mitocondrias en cada célula eucariota y miles en células que utilizan energía de forma intensiva. Toda la energía química que alimenta a las plantas y a los animales en la actualidad se procesa a través de las mitocondrias.

¿Puedes imaginar que un lobo devore a un joven venado, que no lo digiera completamente y que se convierta en una nueva especie de animal con todas las características más fuertes del lobo y del venado juntas, y algunas nuevas características también que surgieron de una sinergia entre el lobo y el venado? Parece un cuento fantástico. Sin embargo, en varios puntos a lo largo de la historia evolutiva, organismos con antecedentes completamente distintos, genética, estilos de vida, fortalezas y debilidades distintas de algún modo se fundieron para formar un nuevo organismo. Cada vez, la nueva criatura era más compleja debido a un salto cuántico, más adaptable y capaz de hacer cosas que ninguno de sus progenitores podía hacer. Unas veces uno se comía al otro y no lo digería por completo, o si no, el integrante más joven de la pareja comenzó como un parásito invasor que aprendió primero a evitar matar a su huésped y, luego, muy lentamente, aprendió a trabajar en apoyo al huésped del que dependía.

Fue hace más de 2 000 millones de años, alrededor de la mitad de la edad de la Tierra, cuando se formó la primera célula eucariota. El microbiólogo español Ricardo Guerrero presenta un buen argumento de que este acontecimiento fue más revolucionario que cualquier cosa que haya ocurrido desde entonces. Antes de las eucariotas, solo había bacterias y arqueas (igualmente diminutas). No tenían una gran estructura interna, y sus genes se encontraban (y siguen encontrándose) en pequeños bucles llamados *plásmidos* que circulan por la célula.

Las células eucariotas son alrededor de un millón de veces más grandes, altamente estructuradas y estrictamente reguladas e integradas. Todos sus genes se encuentran en cromosomas en un núcleo celular que dirige la orquesta. Existen cientos de unidades distintas dentro de la célula, *organelos*, cada uno especializado en llevar a cabo alguna tarea que la célula necesita. Esas tareas incluyen generar energía, fabricar diversas proteínas, defender en contra de los invasores, percibir el medio ambiente, cambiar la forma de la célula, y, la locomoción, la cual se lleva a cabo agitando pequeños cilios como diminutos remos en el agua. Hay redes de caminos que transportan importantes moléculas fabricadas a la medida al lugar en el que son necesarias, y existen etiquetas de destino en las moléculas que dicen a la maquinaria adonde llevarlas. La nueva complejidad creó un nicho para el liderazgo, y el núcleo de la célula asumió ese papel, un tipo de gobierno central que evolucionó después de la fusión entre múltiples especies.

Todas las formas de vida familiares de tamaño más bien grande —los animales, las plantas y los hongos— están hechas de células eucariotas, pero incluso las eucariotas unicelulares (los protistas) son bacterias mucho más grandes y estructuralmente más complejas que los ensamblajes bacterianos de los que proceden. No obstante, las bacterias y las arqueas son, metabólicamente hablando, mucho más diversas, y, al final de cuentas, son más resistentes que las formas más grandes que quizás con demasiada rapidez consideramos «superiores».

Darwin creía que todo cambio evolutivo ocurre gradualmente, en incrementos. Un siglo después, Steven J. Gould popularizó la idea del *equilibrio puntuado* para describir cambios muy rápidos en la historia evolutiva, en la cual el registro fósil muestra una discontinuidad entre lo que vino antes y lo que apareció después. Durante una larga carrera en ciencias biológicas, Lynn Margulis puso un nuevo foco de atención en las transiciones evolutivas mayores y planteó la teoría de que fue un proceso de fusiones y adquisiciones lo que impulsó a la evolución en saltos sorprendentes. La *simbiogénesis* es el concepto que ella nos legó.

## ¿Qué tiene que ver esto con la apoptosis?

Como un vestigio de su pasado evolutivo, las mitocondrias retienen un fragmento de su propio ADN y tienen su propio ciclo de reproducción. Las mitocondrias mueren, y se clonan nuevas a partir de las antiguas, incluso mientras la célula pasa por su proceso metabólico. Cuando haces ejercicio, tus músculos reciben el mensaje de que necesitan más energía, y ellos, a su vez, envían una señal a sus mitocondrias para que se proliferen. Las mitocondrias tienen ciclos de vida mucho más cortos que las células en las que hacen su hogar. Se queman a sí mismas y necesitan ser recicladas.

Las mitocondrias también retienen de su pasado delictivo la capacidad de matar a la célula. Ya no hacen esto por razones egoístas. La señal que inicia su asesinato-suicidio se origina en el centro de comando del núcleo celular. Sin embargo, la destrucción se lleva a cabo con algunos de los mismos químicos sencillos y altamente reactivos que forman parte del ciclo mitocondrial de generación de energía. El peróxido de hidrógeno,  $H_2O_2$  —agua con un átomo extra de oxígeno— es un antiséptico común que puedes comprar en la farmacia. También es un producto mitocondrial. En cantidades excesivas, se vuelve tanto la señal como el medio de destrucción. El peróxido es un veneno

demasiado fuerte como para vivir en el caldo citoplasmático de la célula, y, por ello, la mitocondria tiene medios químicos eficientes para limpiar su peróxido con carroñeros de radicales libres tan pronto como se produce. Cuando se recibe la señal de autodestrucción, la mitocondria responde creando peróxido en cantidades mucho mayores. La «matanza por contrato» comienza. El peróxido se dispersa a lo largo de la célula, quemando (oxidando) bioquímicos esenciales, destruyendo de forma eficiente a la célula.

Los biólogos conocen muy bien la historia evolutiva de la apoptosis y su origen con la mitocondria muy bien, pero el mensaje fundamental no se ha asimilado. El mensaje es que la capacidad y el mecanismo regulado para la autodestrucción han formado parte del ciclo vital eucariótico desde antes de que existieran las primeras eucariotas. Es, incluso, más antiguo que el contador del telómero que se describió en el capítulo anterior.

Históricamente, la apoptosis se descubrió en los mamíferos como parte de su desarrollo, y ahora se entiende como destrucción creativa en beneficio de todo el organismo. Pero la apoptosis también forma parte del programa de muerte del cuerpo. Más adelante en la vida, las señales que la disparan reciben una llamada y las células funcionales y sanas comienzan a escabullirse.

### Los Juegos del Hambre: Cómo se ha controlado la apoptosis para servir a grandes colectivos

Cuando eras un embrión en el vientre, tus manos comenzaron a crecer como bultos de carne sin forma. Los dedos se formaron primero no como extremidades separadas, sino como una masa no diferenciada de células. La forma de cinco dedos se creó cuando las células que se encontraban entre los dedos se destruyeron a sí mismas vía la apoptosis, algo muy parecido a como un escultor que crea una forma humana a partir de un bloque de piedra haría los dedos cincelando la piedra que se encuentra entre ellos. Cuando tu cerebro estaba desarrollándose en el útero, envió muchas neuronas exploratorias, y solo algunas de ellas se conectaron con éxito a objetivos apropiados; el resto se eliminó vía la apoptosis. Del mismo modo, tu sistema inmunológico depende de los linfocitos B que, precisamente, tienen como objetivo atacar a los invasores. La forma como esto se logra es a través de una enorme variedad de células B que se generan todo el tiempo, donde todas aquellas que no se adhieren a los invasores se suicidan. Los renacuajos que maduran y se convierten en ranas pierden su cola a través de la apoptosis. Las muchas células que tiene tu piel, tu sangre y tu hígado que constantemente están renovándose dependen de la apoptosis para reciclarse.

Cuando las células de tu cuerpo sienten que se han infectado, se destruyen a sí mismas, esperando llevarse consigo muchos de los virus e impedir su avance. Las

condiciones precancerosas pueden disparar la apoptosis. Un gen «famoso» que controla esta respuesta recibe el nombre de *P53*, y cada lesión precancerosa que está en camino de convertirse en cáncer avanzado debe mutar para evitar al gen p53 antes de que pueda volverse maligna.

Es fácil para los biólogos evolutivos comprender estas funciones de la apoptosis, porque sacrifican una pequeña parte del organismo en beneficio del todo. Como cada célula del cuerpo porta los mismos genes, la comunidad de intereses está garantizada. La misión última de las células somáticas del cuerpo consiste en asegurar el éxito de las células germinales —las cuales portan su ADN— para transmitir el ADN a la siguiente generación. Sin embargo, la idea de que las células unicelulares de la levadura se suicidarían por el bien de las demás fue considerada una herejía. Valter Longo descubrió este fenómeno mientras seguía siendo un estudiante de posgrado en la UCLA en los años noventa. El descubrimiento por poco descarrila su carrera porque muchos en la comunidad estaban convencidos de que lo que él informó no era posible. Persistió casi frente al mismo número de rechazos que Lynn Margulis soportó en una etapa similar de su carrera, cuando mostró evidencias del origen de las mitocondrias a partir de bacterias independientes. Fue gracias a la persistencia de Longo y a la claridad de su diseño experimental que, con el tiempo, obtuvo aceptación para su investigación y sus resultados.

Las levaduras son hongos unicelulares. Las colonias de células de levaduras crecen como locas cuando existen nutrientes disponibles en su caldo. Crecen en los frutos demasiado maduros, ayudando a convertir las manzanas maduras en cáscaras chiclosas, tipo ciruela pasa. Una célula de levadura «florecerá», creando pequeñas copias de sí misma que flotan hacia el líquido, reproduciéndose a tasas tan altas que se duplican cada hora. Sin embargo, cuando los azúcares que se encuentran en el medio ambiente se terminan, las células forman esporas, esperando su siguiente oportunidad de multiplicarse. Las que fracasan mueren de hambre. Lo que Longo descubrió es que durante las épocas de escasez de alimento las células no esperan a morir de hambre; se adelantan: detectan la escasez de alimento y 95% de ellas se sacrifica vía la apoptosis. Las levaduras se cortan a sí mismas en trozos, digieren sus proteínas y se convierten en alimento para sus primas, permitiendo que el restante 5% tenga una mayor posibilidad de tener un nuevo inicio en la vida, preservadas como esporas secas. Los detalles que hacen posible esta útil conducta son curiosos, porque 95 y 5% son el mismo tipo de células. ¿Quién o qué está tomando las decisiones de supervivencia? En las levaduras, ¿qué dice a cada célula individual si debe vivir o morir?

Quizás existe cierto azar involucrado, un lanzamiento de datos integrado en esta

conducta genéticamente programada; o, quizás, la colonia de células, como un todo, es capaz de detectar cuantas células se han sacrificado a sí mismas e instruyen a las restantes a que actúen en consecuencia, y se conviertan en esporas.

He aquí la razón por la que los neodarwinistas eran escépticos en relación con los resultados de Longo: imaginen una mutación que provocaría que una célula de levadura se quedara atrás y esperara que otras se mataran a sí mismas. No tendría que ser algo absoluto: incluso un pequeño cambio de conducta que mejorara las posibilidades de esta célula en particular, de 5% a 6% sería suficiente. La selección natural se haría cargo del resto. Entre las células que formarían esporas, habría más que portaran esta mutación. Con cada ciclo de brote, hambruna y formación de esporas habría cada vez menos células que conformaran 5% y más que conformaran 6%, hasta que su progenie llegara a dominar la población de esporas. Con el tiempo, otra mutación llevaría a posibilidades 7% y, de esta forma, la adaptación que benefició a la colonia lentamente mermaría en favor de la conducta egoísta. Esta razón convenció a los biólogos de que las células individuales nunca se suicidarían en favor de otras células; que esta adaptación jamás sobreviviría al bisturí neodarwinista.

Desde mi perspectiva, este razonamiento no tiene nada de malo. Es un relato plausible de la evolución y una expectativa razonable. Sin embargo, esto no debería ser la base para rechazar un descubrimiento experimental que dijera lo contrario. En primer lugar, los resultados experimentales son la visión realista que mantiene a la teoría honesta. En segundo, la teoría evolutiva no está tan bien establecida como para que pueda hacerse cualquier predicción con absoluta certeza. El campo está lleno de excepciones y misterios, todavía más que la biología como un todo. Lo que ocurrió con el artículo de Longo fue un grave error de juicio acerca de lo que se conoce, lo que es plausible, y lo que es interesante y nuevo. Cuando la clase científica dominante se comporta de esta manera se impide el progreso.

Los resultados de Longo fueron controversiales en extremo. Él es un experimentalista concienzudo y meticulado, pero los teóricos echaron un vistazo a sus resultados e imaginaron que sabían más que él. No podría ocurrir, pensaron. La teoría lo descarta. Debes haber cometido un error. Cuando Longo pudo finalmente lograr que su trabajo pasara la revisión de sus colegas, lo que siguió fue una lluvia de ataques a su metodología y razones por las que lo que él estaba viendo no era lo que parecía ser. Al final, tomó alrededor de una década para que se estableciera la confiabilidad de sus resultados. Y ahora, dos décadas más tarde, la comunidad ha aceptado el descubrimiento como si fuera una anomalía aislada y, así, no ha logrado asimilar el mensaje más profundo.

Para los investigadores que entienden el origen evolutivo de la apoptosis y su relación

con las mitocondrias, no debería ser una sorpresa que algunos organismos unicelulares antiguos ya utilizaran este mecanismo de suicidio. Las mismas funciones que ahora protegen al cuerpo de las infecciones alguna vez protegieron a una colonia de levaduras de morir de hambre. Una célula enferma ya tiene una elevada probabilidad de morir, así que es un pequeño sacrificio para ella morir tempranamente y de forma voluntaria con el fin de privar al agente infeccioso de golosinas celulares. Es un sacrificio mayor para una célula saludable y hambrienta que se encuentra entre muchas otras células hambrientas, morir para beneficio de las demás. Resulta tentador para las células esperar y ver si sus vecinas mueren para alimentarla.

El envejecimiento tiene esto en común con el suicidio celular: la eliminación que hace el individuo de sí mismo beneficia la salud de la comunidad. Esto es selección grupal en su máxima expresión: algo que técnicamente no es permitido en el neodarwinismo estricto, pero sí algo que, al parecer, constituye uno de los mecanismos de supervivencia más antiguos y efectivos que tiene la naturaleza.

### Cómo contribuye la apoptosis al envejecimiento en ti y en mí

Al final del capítulo anterior, que trató sobre la senescencia celular, hicimos una conexión clara entre los telómeros que se acortan y el envejecimiento de todo el cuerpo. También existe un buen argumento de que la apoptosis contribuye al envejecimiento de todo el cuerpo de los seres humanos, aunque no queda totalmente claro. La senescencia celular en los seres humanos es absolutamente perjudicial para nosotros y no tiene otra función más que la de destruirnos.\* El papel de la apoptosis es más ambiguo. Necesitamos la apoptosis para eliminar a las células infectadas, a las células defectuosas y a las células cancerosas.<sup>2</sup> Es muy importante que el cuerpo reconozca que estas células están provocando problemas y logre sacarlas del camino. Así pues, no podemos vivir sin la apoptosis en ninguna etapa de la vida.

No obstante, a medida que envejecemos, la apoptosis parece estar más y más en estado de alerta. Las células sanas y funcionales están eliminándose a través de la apoptosis y, como resultado, todo el cuerpo sufre. La evidencia de esto viene de la patología humana y también de un estudio en animales en el que los ratones estaban genéticamente modificados para tener un detonante más lento y menos sensible para la apoptosis. Las enfermedades de la edad avanzada en las que está implicada la apoptosis incluyen la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, la ELA (o Enfermedad de Lou Gehrig), la sarcopenia (pérdida de músculo), la osteoporosis (pérdida de hueso) y la enfermedad de Huntington.<sup>3</sup>

Después de la infancia, todos nosotros perdemos células cerebrales mucho más rápido de lo que están creciendo nuevas neuronas que podrían reemplazarlas. Durante la edad

avanzada, perdemos células cerebrales todavía más rápido. La enfermedad de Alzheimer (EA) está asociada con esta pérdida masiva de células cerebrales. ¿Podría ser que las neuronas relativamente sanas simplemente están eliminándose, y que esta sea una causa primordial de la enfermedad de Alzheimer?<sup>4</sup> Existe una evidencia bioquímica directa de esta situación, pero es una idea tan radical que la mayoría de los investigadores siguen proponiéndola con gran cuidado como una hipótesis. No obstante, todas las variantes genéticas asociadas con el riesgo familiar de padecer EA tienen que ver con la regulación de la apoptosis.

Otra característica notable procedente de la epidemiología de la EA es el fenómeno de «úsalo o piérdelo». No existe una razón fisiológica particular por la que las neuronas que están activas con mayor frecuencia debieran estar protegidas contra la apoptosis, y, sin embargo, es bien sabido que la actividad intelectual y el aprendizaje en las etapas posteriores de la vida ofrecen protección contra la demencia. El fenómeno parece similar a los efectos benéficos en términos de salud, longevidad y felicidad para los individuos en las sociedades que tienen más conexiones con familiares y amigos. Parece casi como si la naturaleza estuviera diciéndonos: «Sabemos que no eres lo suficientemente fuerte para contribuir a tu comunidad como caballo de batalla en esta etapa, pero seguimos valorando tu sabiduría. Si no estás ejercitando tu cerebro, entonces quizás es tiempo de que te retires». ¿Podría acaso la selección natural, en el nivel grupal, ser así de inteligente? Ciertamente, dentro del marco del neodarwinismo, esto es inconcebible. Sin embargo, desde un punto de vista más amplio de cómo opera la evolución (selección multinivel), podría ocurrir esto.

### ***Pérdida de músculo,<sup>5</sup> Parkinson y menopausia<sup>6</sup>***

La *sarcopenia* es un término médico que se utiliza para hacer referencia al muy familiar fenómeno de que perdemos masa muscular a medida que envejecemos. Se requiere más trabajo, más ejercicio para mantener la fuerza. Con el tiempo, los músculos se desgastan y se debilitan a pesar de los mejores regímenes de ejercicio y nutrición. ¿Qué provoca la pérdida de masa muscular? Parte de la razón es, simplemente, que las células sanas se eliminan a sí mismas vía la apoptosis.

Casi todo el mundo conoce a alguien con enfermedad de Parkinson. En su etapa aguda, se trata de una angustiada forma de tortura, haciendo más difícil que el paciente pueda hacer algo, desde caminar hasta servir una taza de té. Sin embargo, quizás no nos demos cuenta de que el Parkinson, en su etapa inicial, es muy, muy común: quizás algo universal en las personas mayores. Las personas jóvenes casi nunca padecen Parkinson, y la prevalencia aumenta enormemente con la edad. La causa del Parkinson es la pérdida de un tipo específico de células nerviosas en una parte específica del cerebro (las

neuronas *dopaminérgicas* en la *sustancia negra*). Parece que estas células se ausentan sin permiso, aunque nuestra capacidad de movernos dependa de ellas.

Otro ejemplo más de apoptosis en acción, que nos hace más viejos, es la menopausia en las mujeres. Las mujeres nacen con varias decenas de miles de óvulos, pero, de hecho, solo unos cientos se promueven en el ovario y se les da una oportunidad de ser fertilizados. Cada mes hay docenas de óvulos que maduran, pero solo uno pasa hacia la ampolla. El resto sucumbe frente a un proceso conocido como *atresia*, el cual está íntimamente relacionado con la apoptosis. La gran mayoría de los óvulos de una mujer mueren innecesariamente, y, luego, ella se queda sin óvulos y la fertilidad termina. Este es un lazo directo entre la apoptosis y el envejecimiento reproductivo, que es la forma más relevante de envejecimiento, para la evolución. Desde este punto de vista, la «muerte» reproductiva de una mujer es un resultado directo del suicidio celular programado.

La enfermedad de Alzheimer,<sup>7</sup> la enfermedad de Parkinson, la sarcopenia y la pérdida de la fertilidad nos afectan a todos, en distintos grados, si vivimos el tiempo suficiente. Las cuatro están conectadas con la muerte celular programada, con los genes del suicidio en acción. Estos genes del suicidio son el legado de mitocondrias libres radicales, cuya capacidad de creación y destrucción se ha incorporado en la célula eucariota moderna.

La antigua función del suicidio celular ha resurgido en un nivel más elevado, ahora cooptado por las adaptaciones colectivas, incluyendo el envejecimiento humano. El envejecimiento en los animales obliga a un ciclo de vida común y predecible, ayudando a prevenir la dominancia de un solo individuo o un solo tipo de gen. La diversidad se preserva para salud de la comunidad.

## Repetición instantánea

La apoptosis, o suicidio celular, es la forma más antigua de muerte programada, con una historia de más de 1 000 millones de años. Mucho antes de que las primeras células se unieran para formar animales y plantas, las células individuales podían detectar cuándo la población era demasiado densa para el alimento disponible y podían eliminarse a sí mismas para bien de la comunidad. Cuando una colonia de levaduras está en problemas, la mayoría de las células muere en un autosacrificio, digiriéndose a sí mismas para convertirse en alimento para las células que quedan.

Al igual que la senescencia celular, la apoptosis también sigue existiendo hasta nuestros días, y estos dos modos antiguos de muerte programada contribuyen al envejecimiento en los seres humanos. La senescencia replicativa y la apoptosis son, ambas, parte de la bioquímica que nos hace envejecer, como un medio para un fin. A

medida que envejecemos, algunas de nuestras células saludables se suicidan inexplicablemente, provocando la atrofia de nuestros músculos (sarcopenia) y pérdida de células cerebrales (relacionada con la demencia y la enfermedad de Parkinson).

---

#### **NOTAS**

\* Existe una teoría popular de que la senescencia celular debe servir a un propósito para el individuo, quizás como un cortafuegos contra el cáncer. Sin embargo, la evidencia es clara acerca de que los telómeros cortos provocan más cáncer que lo que lo previenen. Describí esta situación en un artículo periodístico de 2013 [J. Mitteldorf, *Telomere biology: cancer firewall or aging clock?* *Biochemistry*, 2013, 78(9), pp. 1054-1060].



## *El equilibrio de la naturaleza: homeostasis demográfica*

*Aquello que no es bueno para la colmena no puede ser bueno para las abejas.*

MARCO AURELIO

### La lente gran angular

La principal tesis de este libro es que el envejecimiento ha sido programado en nuestros genes por un proceso evolutivo, aunque es malo para nuestra aptitud como individuos. Espero que para este punto en la narrativa esto te parezca un poco menos extraño de lo que te habría parecido en el principio. Hemos visto razones para creer que el marco neodarwiniano a través del cual la mayoría de los biólogos evolutivos siguen comprendiendo su ciencia está incompleto; sin embargo, incompleto ¿de qué forma? ¿Qué está faltando y cómo puede explicar la paradoja de que los genes del envejecimiento han sido fijados en el genoma, a pesar del hecho de que estos genes trabajan en contra de sí mismos, eliminando su propia oportunidad de reproducirse? El envejecimiento ha evolucionado a pesar del «costo de aptitud», a pesar del hecho de que el envejecimiento y la muerte hacen que un individuo deje tras de sí una menor progenie.

Debe haber un beneficio en el envejecimiento. Debe haber un poderoso «algo» que compensa de manera más que suficiente el negativo de la pérdida de aptitud para el individuo. El beneficio es, ciertamente, para la comunidad y no para el individuo. Y ese beneficio debe involucrar alguna propiedad básica de las cosas vivas, ya que el envejecimiento se encuentra en muchas especies diversas. ¿Cuál es?

Mi respuesta es que el envejecimiento hace posible que haya ecosistemas estables nivelando la tasa de mortalidad. La muerte en un momento predecible y programado impide la tragedia de que todo el mundo muera al mismo tiempo: la extinción en hambrunas y epidemias. Si la evolución trabajara únicamente en el nivel de los individuos, sería un mundo despiadado, lleno de canibalismo y de toda forma de competencia feroz. Las especies exitosas lo serían a expensas de todas las demás especies, y, por supuesto, el éxito sería temporal. Podemos compararlo con un negocio que desaparece de la noche a la mañana y que abandona a todos sus clientes y luego debe dejar la ciudad esperando que las noticias de su actividad ilícita no lo sigan; o con

un parásito que mata a todos sus huéspedes, creciendo rápidamente y con gran éxito hasta que no queda nadie a quien infectar y el parásito muere.

Esto quiere decir que un depredador debe tener cuidado de no comerse hasta la última de sus presas, pues, de otro modo, morirá de hambre y (lo que todavía es peor) privará de alimento a su descendencia. Este punto puede parecer obvio para ti: la evolución no favorecerá a una especie que devaste a las otras especies de las cuales depende su supervivencia.

### El depredador prudente

Algo un poco menos obvio es que la mejor estrategia del depredador es una forma más o menos extrema de templanza. Supongamos que el depredador se pusiera solo un poco agresivo, y, de forma colectiva, todos los depredadores se comieran la mitad de las presas disponibles. Entonces son recompensados con más energía para invertir en tener bebés y alimentarlos. Sin embargo, ¡observen a dónde lleva su éxito! La siguiente generación tiene el doble de depredadores y solo la mitad de presas. Los hijos cazarán desesperadamente y disminuirá todavía más la población de presas, invitando rápidamente al desastre.

En un artículo académico famoso e influyente titulado «Cómo ser un depredador», el ecologista de Stony Brook, Larry Slobodkin llevó a cabo una demostración de la mejor estrategia de largo plazo del depredador.<sup>1</sup> Resulta que la mejor estrategia es dejar a la población de presas casi intacta. El depredador debe tomar solo a los viejos que ya han dejado de reproducirse y a los individuos defectuosos para podar al rebaño.

Esta es la forma de maximizar la cosecha sustentable y apoyar a la gran población de depredadores en el largo plazo.

Esta es una idea que ha sido explorada y aceptada plenamente en la literatura de la ecología, y, sin embargo, la idea de que los animales de hecho evolucionaran para seguir una estrategia de restricción está considerada un anatema por parte de la mayoría de los biólogos evolutivos. Los principios aceptados de la evolución predicen que los depredadores deberían evolucionar hacia la estrategia que funcione mejor para ellos *en lo individual*, y esa estrategia es siempre consumir todas las presas disponibles y utilizar la energía para reproducirse tan rápido como les sea posible. Si esto daña las posibilidades de otros depredadores en la comunidad, el resultado es un mayor beneficio para el depredador agresivo, cuya progenie llegará a dominar a la comunidad mucho más rápidamente.

La especie que abusa de su ecosistema se da un balazo en el pie. La vida se caracteriza por una tendencia al crecimiento exponencial, una especie de curva ascendente que parece estallar de la nada. Existe un peligro letal inherente a este tipo de crecimiento. Es fácil que la población se desborde. Maximizar la cosecha de este año puede llevar a muchos años de escasez en el futuro. No debería sorprendernos que la vida haya evolucionado para desactivar la bomba poblacional.

Sin embargo, esta idea tiene una historia sorprendentemente polémica, y, de hecho, estuvo en el centro de la controversia de los años sesenta que llevó a un golpe de estado por parte de los matemáticos y a una proscripción extrema en contra del concepto de la

selección grupal.

¿Por qué la insistencia en el egoísmo puro?

«Los ecosistemas no evolucionan. Las poblaciones evolucionan, un gen a la vez, dentro de un ecosistema fijo». Este ha sido un artículo de fe entre los biólogos evolutivos durante 80 años. Sin embargo, ¿de dónde procede? ¿Es una ley de la naturaleza? ¿Una generalización hecha a partir de observaciones? ¿Una necesidad lógica? Es una piedra angular en los cimientos del pensamiento neodarwiniano, y la mayoría de los científicos evolutivos van a enfurecerse si lo cuestionas. No obstante, resulta que esto es meramente una suposición, una idea introducida por Ronald Fisher y sus contemporáneos para hacer que sus muy complicados cálculos fueran un poco más manejables.

Por supuesto, no tiene nada de malo hacer suposiciones simplificadas. «La simplicidad es la máxima sofisticación», bromeó Da Vinci. Las simplificaciones se encuentran en el corazón de la ciencia y han llevado a sorprendentes avances en la física. Einstein matizó: «Todo debería hacerse lo más sencillo posible, pero no más simple».

Es de utilidad reconocer las suposiciones simplificadas; hacerlas explícitas. Esto es necesario de modo que, posteriormente, si algo sale mal, podamos volver sobre nuestros pasos para identificarse al culpable. La suposición de que los genes separados compiten por la dominancia dentro de un ecosistema estático ha sido parte del pensamiento evolutivo durante tanto tiempo, que los científicos del campo han olvidado que se trata de una suposición.

El *reduccionismo* es la práctica científica en la que se busca comprender el todo mediante la comprensión de las partes. Por ejemplo, el químico primero lleva a cabo experimentos sobre la conducta de una sola molécula y luego conjetura el comportamiento de un gas formado por muchas moléculas independientes. O, en el caso del físico, primero se esfuerza por comprender las propiedades de un electrón y luego aplica ese conocimiento para tratar de entender los sólidos cristalinos. Así pues, también en la biología tratamos de entender a cada animal y planta en lo individual, basándonos en su química y luego utilizamos el conocimiento de los comportamientos individuales para entender el comportamiento de un ecosistema.

Sin embargo, no existe garantía de que este proceso lleve al entendimiento. La característica del reduccionismo es que a veces funciona y, otras, no. La teoría cinética de los gases fue tremendamente exitosa, y se basaba en imitar la conducta de muchas moléculas individuales que rebotaban de un lado a otro en un recipiente. Sin embargo, las propiedades de un solo electrón no daban pistas acerca del campo de la física del estado sólido, que se ocupa de los electrones en los cristales. En un sólido, los electrones no se comportan como electrones individuales en lo absoluto, sino como ejemplos de

material compuesto por electrones, ligado inextricablemente a todos los demás electrones. Hay una ecuación de onda para todos los electrones, y está incorporada en las leyes de la mecánica cuántica que los electrones mismos no pueden identificar qué individuo son, sino que deben responder como un todo conectado.

¿Son los animales y las plantas individuales que se encuentran en un ecosistema como las moléculas en un gas, o son como los electrones en un sólido? ¿Son las necesidades y las conductas de una sola ave suficientes para comprender la dinámica de una murmuración de estorninos, de una sola abeja para comprender a la colmena, o el todo es mayor que las partes de algún modo esencial? No hay forma de saberlo por adelantado. Ciertamente, el enfoque apropiado es probar el modelo más sencillo primero y asumir que los animales son independientes. Pero, si esta hipótesis entra en conflicto con las observaciones reales y los ecosistemas reales, entonces tendremos que regresar y probar un modelo más complicado.

Antes de que la humanidad comenzara a causar estragos en la biosfera, a los biólogos les parecía que los ecosistemas estables eran más bien la regla en todas partes. Cuando Fisher y los neodarwinistas buscaron comprender los mecanismos y las reglas mediante las cuales opera la evolución, asumieron que había como telón de fondo un ecosistema estable. Los genes van y vienen, mientras que el ecosistema persiste como un entorno constante y confiable. Esta suposición simplificada era suficientemente lógica. Ciertamente, la suposición estaba implícita y no se mencionaba como tal. Se asumía que la estabilidad era parte de la forma en la que el mundo opera y no algo digno de notarse.

¿Por qué existen ecosistemas estables?

¿Por qué vemos campos y bosques, arrecifes de coral y pantanos que tienen una vida propia, una persistencia mayor que los individuos que viven ahí? Tradicionalmente ha habido dos perspectivas. Una idea es que, quizás, simplemente ocurre de esa manera. Tal vez existe una «mano invisible» que mantiene a las poblaciones en equilibrio. Quizás cada animal en lo individual está luchando por sus propios parientes solo, pero la especie se mantiene a raya por el hecho de que otras especies están haciendo lo mismo. La otra idea es que existe una cooperación activa. El comportamiento de los individuos ha sido programado en un proceso evolutivo que beneficia no a los individuos únicamente, sino a la comunidad y a todo el ecosistema del cual forman parte.

En el primer punto de vista, las poblaciones son gobernadas por una ley de oferta y demanda. Cuando existen grandes cantidades de pasto, los venados van a desarrollarse y a producir más venados. Cuando hay demasiados venados para el pasto disponible, los venados van a tener hambre; algunos de ellos morirán, y, otros, no tendrán suficiente energía para lactar y alimentar a sus crías.

Esta es la hipótesis más sencilla. Quizás no existe la necesidad de que haya «adaptaciones de estabilidad» especiales que han coevolucionado a lo largo de muchas especies para permitirles florecer juntas en armonía. Quizás, simplemente ocurre, como el agua que busca un mismo nivel, como una roca que llega a descansar en el valle entre dos montañas. Esto suena lo suficientemente factible, y es el lugar correcto para empezar. Fue el lugar correcto para que Fisher empezara cuando sentó las bases de la evolución del siglo XX. No obstante, no parece ser cierto, y gran parte de lo que resta de este capítulo se dedicará a mostrarte por qué. Existen razones teóricas: el crecimiento exponencial se halla en la naturaleza de la biología, y el crecimiento exponencial es hipersensible y tiende a excederse. Cuando los científicos informáticos unieron ecosistemas modelo basándose en suposiciones razonables de comportamientos individuales, descubrieron que las poblaciones tienden a fluctuar enormemente. Y existen razones empíricas también: cuando una especie invasora es introducida en un ecosistema estable, es común ver que todo el sistema se derrumbe y se establezca un nuevo equilibrio mucho tiempo después. Y las observaciones de ecología locales que se llevan a cabo año con año muestran que, a menudo, una nueva variedad no se establece desplazando a la antigua variedad uno a uno, sino, más bien, reproduciéndose vertiginosamente durante algunas generaciones y logrando sobrevivir a la extinción resultante.

El primer punto de vista, la «mano invisible», muy a menudo ha sido una suposición indiscutida. Ha habido un prejuicio en contra de la segunda perspectiva, que todas las comunidades del ecosistema pudieron haber coevolucionado para su beneficio mutuo. Existe un amplio consenso en cuanto a que la selección grupal representa una falacia lógica, y el tipo de selección grupal masiva que crea un ecosistema coadaptado es totalmente improbable. Vimos en el capítulo 3 de dónde viene parte de este prejuicio.

## El dogma

La idea neodarwiniana de cómo funciona la evolución ve a los individuos en competencia total entre sí, donde el premio va a aquellos que se reproducen más rápido. La idea de un «acuerdo» comunal de restringir la competencia debilita este entendimiento básico. Esto es así incluso si el «acuerdo» del que estamos hablando no se comunica o reconoce en la conciencia sino, más bien, se trata de una cooperación que está codificada en los genes. Los genes de los animales, e, incluso, de las plantas que no tienen conciencia pueden hacer que se comporten de forma egoísta o de forma cooperativa. En el panorama neodarwinista, la relación fundamental entre los individuos en una población es la competencia por la dominación genética, y la restricción de la reproducción con el fin de mantener a la población dentro de los límites negaría la

naturaleza esencial de la competencia neodarwiniana. Todas las apariencias de cooperación, incluso, de crueldad atemperada, son ilusiones creadas por genes que buscan copias de sí mismos que existan en parientes consanguíneos.

En el libro que fue el toque de clarín de la hostil toma de poder de los matemáticos, George Williams caricaturizó la afirmación acerca de la regulación evolucionada de la población y negó categóricamente su posibilidad.

«“La población regula su reproducción de modo que no produzca cantidades que excedan lo que el medio ambiente puede soportar”. Expresiones como esas implican que la regulación de la densidad es una adaptación evolucionada de la población como un todo, y que sin dichas adaptaciones no habría estabilidad numérica. Interpretaciones como estas no tienen absolutamente ninguna justificación».<sup>2</sup>

Williams puso la mirada en particular en el trabajo de V. C. Wynne-Edwards. A Wynne-Edwards le quedaba claro que el control poblacional tenía una naturaleza omnipresente.<sup>3</sup> Él observó y documentó docenas de ejemplos en sus artículos («The Control of Population Density Through Social Behaviour: A Hypothesis» [«El control de la densidad poblacional a través de la conducta social: una hipótesis»]) y en el libro (*Animal Dispersion in Relation to Social Behaviour* [*La dispersión animal en relación con la conducta social*]) que fue tanto la conclusión del trabajo de toda una vida como el origen de su ruina.

Las poblaciones pueden dispararse y exceder su capacidad de sustentación; especies enteras pueden precipitarse a la extinción, llevándose entre las patas a su ecosistema. Un ecosistema estable no debe darse por sentado, y ninguna especie puede permitirse tirar a la basura a su ecosistema. A través de ejemplos históricos, de estudiar el trabajo de ecologistas informáticos y por medio de mi propio modelo computacional, he llegado a creer que, de hecho, es bastante engañoso construir un ecosistema estable a partir de muchas especies no relacionadas, cada una de las cuales está tratando de expandirse exponencialmente. Pienso que la única razón por la que vemos ecosistemas estables en la naturaleza es porque la evolución así lo ha dispuesto.

Wynne-Edwards estaba tras algo de vital importancia. He llegado a creer que mucha de la armonía y cooperación que vemos alrededor de nosotros representa una adaptación evolucionada y que este panorama brinda un telón de fondo natural para la comprensión del envejecimiento.

Un ecosistema que se encuentra fuera de equilibrio está en peligro de colapsarse hasta llegar a la extinción, eliminando a todas sus especies cuando pierde una o dos que sacan de balance a las poblaciones. Sin embargo, un ecosistema robusto puede prosperar y expandir su dominio territorial con todas sus especies constitutivas moviéndose y

creciendo juntas. Un ecosistema robusto resiste las perturbaciones (internas o externas) y puede recuperar su equilibrio cuando es perturbado. Un ecosistema robusto persiste a lo largo del tiempo respondiendo con flexibilidad a los entornos y circunstancias que han sufrido un cambio. Las especies esenciales dentro del ecosistema son protegidas y cuidadosamente administradas a través de una homeostasis comunal.

### La langosta de las Montañas Rocosas: una moraleja

A finales del siglo XIX, el medio oeste estadounidense fue asolado periódicamente por irrupciones de langostas de las Montañas Rocosas. La aparición de esta peste fue devastadora e inolvidable. Laura Ingalls Wilder escribió en las memorias de su infancia:

Enormes saltamontes de color café estaban golpeando el suelo a todo su alrededor, chocando contra su cabeza, su rostro y sus brazos. Bajaban haciendo un ruido sordo, como granizo. La nube estaba granizando saltamontes. La nube eran los saltamontes. Sus cuerpos ocultaban el sol y creaban oscuridad. Sus delgadas y largas alas brillaban y destellaban. El sonido estridente y el zumbido de sus alas llenaba todo el aire y los saltamontes golpeaban el suelo y la casa con el ruido de una tormenta de granizo. Laura trataba de repelerlos. Sus garras se aferraban a su piel y a su vestido. La observaban con ojos saltones, volteando la cabeza a un lado y a otro. Mary entró corriendo a la casa gritando. Los saltamontes cubrían el suelo; no había un solo espacio vacío donde pisar. Laura tuvo que pasar por encima de los saltamontes y destrozarlos, mientras ellos se retorcían y quedaban todos babosos debajo de sus pies.<sup>4</sup>

En 1874 se describió un enjambre que cubría un área de 500 000 km<sup>2</sup> (para hacer una comparación, California tiene aproximadamente 425 000 km<sup>2</sup>). Cuando una nube descendió, la tierra fue despojada de todo lo verde que había por varios kilómetros en todas direcciones. El suelo estaba engrosado por masas de huevos listos para renovar la plaga al año siguiente.

Sin embargo, el último avistamiento reportado de una langosta de las Montañas Rocosas fue en 1902. Existen especímenes preservados en museos y laboratorios en la actualidad, pero no hay langostas vivas. Los entomólogos interesados en el surgimiento y la caída de las langostas viajan a los glaciares de Wyoming y excavan en hielo de 100 años de antigüedad para buscar cadáveres que puedan estudiar.

La langosta de las Montañas Rocosas se extinguió a sí misma por exceder su población sustentable. Estas langostas no murieron debido a que no fueran «aptas» en lo individual en el sentido de la competencia agresiva y la reproducción prolífica. Todo lo contrario. Desaparecieron porque eran demasiado agresivas y demasiado prolíficas. En

lo individual, eran súper competidoras; en lo colectivo, eran un pelotón de fusilamiento.

¿De dónde venían? Presumiblemente, alguna extraña mutación creó un monstruo, una especie salvajemente fuera de control. Tal vez se derivaron de una langosta europea o asiática. La forma mutante era extremadamente móvil y dependía de un estilo de vida fugitivo. Podían descender en un paraje, destruirlo y seguir adelante. Las nubes de langostas podían volar cientos de kilómetros seguidos para encontrar nuevos territorios que saquear. Sin semejantes alas y semejante resistencia, su apogeo ciertamente habría estado limitado a una sola temporada.

En cierto sentido, los detalles de cómo se extinguieron siguen siendo un misterio. Eran máquinas devastadoramente eficientes que convertían las hojas en huevecillos. ¿No resulta curioso que cada una de las que quedaban desapareció? Sin embargo, por otra parte, su desaparición era completamente predecible. O bien tenían que evolucionar en alguna forma menos agresiva, compatible con la sobrevivencia de largo plazo de las plantas de las que dependían, o bien tenían que desaparecer, víctimas de su propio éxito. Estos ecosistemas forestales que apoyan la vida de los insectos han sobrevivido durante decenas de miles de años, construidos sobre una base de varios millones de años de antigüedad. Durante ese tiempo, seguramente la langosta de las Montañas Rocosas no fue el primer caso de la aparición de un súper depredador. Así pues, puede consolarnos un poco la certeza de que los ecosistemas a esta escala parecen ser fuertes frente a la invasión. Los bosques del Medio Oeste estadounidense crecieron en las décadas que siguieron a la desaparición de las langostas.<sup>5</sup>

Si esta clase de evento es raro en el presente es quizás, únicamente, porque la selección natural ha estado trabajando durante cientos de millones de años, castigando a las especies que, en lo individual, tenían un rendimiento sumamente eficaz, pero que, en lo colectivo, eran incapaces de limitar sus números y evitar descensos en la población.

### ¿Estabilidad del ecosistema?

Los ecosistemas son tan complicados que se acostumbra comenzar a estudiar con casos artificialmente sencillos; por ejemplo, tratar de comprender a una especie de depredador y a una especie de presa. ¿Pueden el león y la gacela coexistir en un mundo hipotético donde no existen otros animales?

Podrías imaginar algo como esto: supongamos que existen montones de gacelas y muy pocos leones. Entonces, la competencia entre los leones no es un problema. Los leones encuentran comida fácilmente, y pueden reproducirse y crecer en número, restableciendo el equilibrio. Por otra parte, supongamos que hay demasiados leones. No habrá suficientes gacelas para alimentarlos a todos, y algunos de los leones morirán de hambre, lo cual reduce la presión sobre la población de gacelas, de modo que puede volver a

crecer. Estos parecen ser los elementos constitutivos de un sistema estable. Se llama «sistema de retroalimentación negativa», porque cuando se sale de equilibrio en alguna dirección, la tendencia es que el sistema regrese hacia el punto de equilibrio.

Sin embargo, con la misma facilidad podrías convencerte de lo contrario. Si el número de gacelas es grande comparado con el de leones, habrá más gacelas, produciendo una cosecha abundante de cervatillos que apenas será reducida por la pequeña manada de leones. La siguiente generación estará más sobrebalanceada en favor de las gacelas. Ahora, supongamos que existen demasiados leones. Los leones cazadores, en las buenas épocas, se llevarán únicamente a las gacelas viejas y débiles, pero cuando están desesperadamente hambrientos, pueden alimentarse de las crías vulnerables. El resultado será que la siguiente generación de gacelas será menor que la generación actual, mientras que las grandes cantidades de leonas madre llevarán a mayores cantidades de leones bebé. Esto es lo opuesto a la retroalimentación negativa. Es un proceso de aceleración, un círculo de retroalimentación positiva. Entre más existan, más habrá. El aumento desenfrenado en la población continuará hasta que todas las gacelas hayan muerto y hayan desaparecido.

No podemos decidir únicamente a partir del pensamiento si este «ecosistema» altamente simplificado es estable o inestable, y, en el caso de ecosistemas complejos y reales, todavía menos.

## Un ecosistema en una botella

Cuando Leo Luckinbill era estudiante de posgrado en el departamento de Zoología de la UCLA a finales de la década de 1960, la computadora era un juguete nuevo que permitió por vez primera a los ecologistas resolver ecuaciones de crecimiento poblacional. El campo había sido desarrollado por matemáticos y físicos. Su *modus operandi* era la metodología más fructífera de la física clásica. Abstraían de un sistema una ecuación que describe la forma en la que cambia a lo largo del tiempo dado su estatus actual. Ya existía en la ecología una vasta literatura teórica de dichas ecuaciones diferenciales, pero muy poco contacto con los experimentos. «Como consecuencia, los modelos matemáticos de sistemas sencillos de depredador-presa se han desarrollado a un grado de sofisticación avanzado que va mucho más allá del apoyo a la experimentación empírica», observó Luckinbill.<sup>6</sup> El plan para su tesis fue comparar el comportamiento de las soluciones más sencillas con el de los ecosistemas más sencillos que él podía crear en el laboratorio.

Luckinbill preparó una botella de agua con los nutrientes apropiados y le sembró dos especies de protistas, una de las cuales se sabe se come a la otra. Eligió microbios porque era más fácil trabajar con ellos que con leones y gacelas. Los convenientes lapsos de

vida de 48 horas de los protistas que utilizó le permitirían terminar su tesis antes de que murieran por edad avanzada. Sin embargo, tenía la esperanza y esperaba que los resultados ofrecieran una lección más amplia en ecología que pudieran aplicarse al mundo macroscópico.

En los estanques de todo el mundo, el *Didinium* se alimenta del *Paramecium* y Luckinbill pensó que sería fácil establecer este muy sencillo ecosistema en su laboratorio proporcionando alimento a los paramecios y permitiendo que estos ciliados proporcionaran alimento al didinium. Solía observar el sistema a través de un microscopio y llevar un registro de los números de ambas especies a medida que iban cambiando con el tiempo.

El resultado del experimento fue más interesante de lo que él había anticipado. Sin importar cuánto intentara establecer la ventaja de una especie sobre la otra, Luckinbill siempre encontró que ocurría una de dos cosas: o bien los paramecios repelían a los depredadores y todos los didinium desaparecían, o los paramecios eran erradicados por completo por los depredadores, y, entonces, los didinium morían de hambre. Esto ocurría rápidamente, dentro de los primeros tres días. No pudo establecer una comunidad estable con depredador y presa en equilibrio, siempre que estuvieran mezclados libremente en una botella.

Las observaciones cuidadosas y el análisis de Luckinbill ayudaron a lanzar una nueva oleada de pensamiento en la ecología de poblaciones. La ecuación diferencial que los teóricos habían utilizado para describir esta situación es «estable neutral». Tiene soluciones estables y soluciones inestables, cualquiera de las cuales puede ocurrir cíclicamente. Los teóricos habían imaginado que la naturaleza había encontrado formas de mantener las soluciones estables, pero en los experimentos de laboratorio la estabilidad parecía ser esquiva de una forma que las ecuaciones no predijeron.

¿Dónde se había equivocado la teoría? Las ecuaciones fueron elaboradas sobre el supuesto de la retroalimentación inmediata. La forma en la que las ecuaciones operaban no tenía tiempo de demora para el crecimiento y la inmadurez. Esto funciona bien siempre y cuando el tiempo de generación sea corto, la rotación de la población sea rápida y el crecimiento de la población sea lento. Sin embargo, lo que Luckinbill descubrió fue que las poblaciones podían cambiar rápidamente en la práctica. Si la mortalidad era baja, la población podía duplicarse en una sola generación, y las ecuaciones no estaban hechas para manejar esto. El sistema de depredador y presa tenía propensión a pasar por alto que las ecuaciones no tenían representación.

Los estanques reales son distintos al escenario de un ecosistema en una botella porque existen muchas especies que se mantienen a raya entre sí. Los didinium dentro de la botella no tenían depredadores y solo podían morir de hambre, pero en un estanque real

existen muchos insectos ansiosos por comerse a los didinium. También es importante que el estanque sea grande y esté imperfectamente mezclado. En un día determinado, los paramecios pueden ser aniquilados en un área mientras que prosperan en otra. Los didinium pueden perseguir a los paramecios por todo el estanque, migrando siempre hacia suelos fértiles de caza. En una escala mayor, las grandes planicies y bosques del mundo siguen este mismo patrón, el cual ocurre cíclicamente de una década a otra a medida que los depredadores entran, limpian y luego dejan el área para que se recupere en el transcurso de varios años.

### Todo tiene que ver con los tiempos

Pensamos en el mercado que se autorregula como un modelo de un sistema naturalmente estable basado en la retroalimentación negativa. La ley de la oferta y la demanda opera disminuyendo automáticamente el precio de los bienes que tienen una sobreoferta y elevando la compensación para los bienes (o profesiones) donde existe escasez. Sin embargo, supongamos que esta retroalimentación operara con un retraso. Por ejemplo, puede haber una escasez de médicos que eleve las cuotas y salarios de los doctores, pero la única forma de conseguir que entren más doctores al sistema es enviando estudiantes a que cursen cuatro años de medicina y otros tres años de internado y residencia. Lo que es peor, las escuelas de medicina pueden ya estar operando a su máxima capacidad. Poner en marcha cada nueva escuela de medicina podría requerir una década, ¡y la escasez de médicos se tiene ahora! En nuestro mundo económico existe comunicación y planeación, y las personas operan con cierta cantidad de previsiones, así que es menos probable que surja esta situación hipotética. No obstante, como un ejemplo de cómo opera la naturaleza, puede ofrecernos algunas ideas. Si las personas construyeran escuelas de medicina solo en respuesta a la escasez actual de personal médico, podríamos tener grandes cantidades de personas muriendo por falta de cuidado hospitalario antes de que un nuevo suministro de doctores llegara al mercado. Para cuando la situación comenzara a corregirse habría más escuelas de medicina que lo que el país podría soportar, entrenando a más doctores que lo que la comunidad necesitaría al final. Después de una década o más de estudio y de hacer residencias, un doctor está altamente motivado para continuar en su profesión durante todo lo que dure su carrera. Así pues, la carencia de doctores podría ser seguida por un exceso de médicos para una generación venidera. La profesión perdería prestigio y la capacidad de contar con un salario adecuado. Las personas tendrían que tener una devoción fanática para comenzar a estudiar medicina bajo dichas circunstancias, y, así, el escenario estaría puesto para una mayor escasez de doctores que iniciaría alrededor de 30 años después del exceso de médicos.

Sin adaptaciones que aborden específicamente la estabilidad, los ecosistemas podrían

muy bien comportarse de esta manera. La retroalimentación negativa en los ecosistemas viene con un retraso insostenible. Los animales más grandes, especialmente, tienen tiempos de generación largos. No pueden darse el lujo de reproducirse basándose en la disponibilidad actual de alimento, porque es probable que la siguiente generación muera de hambre. Si el caribú que vive en la tundra se comiera toda la capa vegetal disponible para él, su progenie moriría de hambre, y a la tundra le tomaría décadas regenerarse. En Alaska, los caribús son lo suficientemente inteligentes (esta inteligencia está en sus genes, no en su cerebro) como para comer de forma ligera y aparearse solo en años alternos. Sus primos (de la misma especie) que viven más al sur pueden darse el lujo de reproducirse cada año, y así lo hacen. Este es un ejemplo de cooperación que evita el colapso del ecosistema: los individuos se comportan de una forma que es buena para la especie, pero mala para su propia aptitud individual.

### La caída de un coto de caza ártico

Yerma y montañosa, la Isla de San Mateo en el Mar de Bering mantiene tundra de bajo crecimiento en el verano y no mucho para comer en invierno. En 1944, los animales más grandes que habitaban la isla eran los topillos (roedores parecidos a los ratones de la misma familia que los lemmings y las ratas almizcleras) y algunos zorros que los perseguían. Pensando en crear un coto de caza, los gerentes de vida silvestre introdujeron 29 renos ese año, importados de la isla de Nunivak, que se encontraba a 320 kilómetros al este.

Los renos se desarrollaron y su población creció cerca de un tercio de una temporada a la siguiente. Esto parecería una tasa extraordinaria, pero representa menos de un cervatillo al año por cada pareja de padres. La capacidad de la población de expandirse rápidamente es beneficiosamente adaptativa en un nicho vacío y puede ser un salvavidas tras un desastre natural. Así, la población de renos siguió una trayectoria típica de una especie exótica que se introduce con éxito: el crecimiento exponencial. Los naturalistas calculan que la capacidad de acogida de la isla es cerca de 2 000 renos, y la población cruzó ese umbral alrededor de 1960.

Tal es la lógica implacable del crecimiento exponencial, que tan solo cuatro años después la población era de 6 000 renos.<sup>7</sup> El invierno de 1964 fue severo: no una desviación dramática de lo que los renos esperaban, pero sí más nieve de lo usual. A finales del invierno, casi toda la población había muerto de hambre. Al año siguiente, una expedición contó 42 rezagados (y le disparó a 10 en nombre del deporte y la ciencia). Los renos viven generalmente de 18 a 20 años, así que toda la saga —del auge hasta la debacle— se había desarrollado dentro del tiempo de vida de un solo reno.

Muy raras veces los científicos tienen el privilegio de ser testigos de extinciones dramáticas como esta. Todos los casos que se han documentado involucran ya sea la influencia de la civilización invasora o a animales que son recientemente introducidos en un hábitat favorable y virgen. Por supuesto, esto es lo que ha de esperarse: en un hábitat natural, el evento de extinción muy probablemente ha ocurrido hace mucho tiempo, antes de que los humanos estuvieran presentes para registrarlo. Aun así, tenemos que preguntarnos: Cuando las poblaciones pasaron por extinciones locales dramáticas, ¿desaparecieron sin dejar rastro de un legado o sobreviven algunos animales en algunos lugares? ¿Los sobrevivientes tienden a tener una conformación genética distinta a la de aquellos que sucumbieron? Y, ¿el evento deja su huella en el genoma?

Sí, por supuesto esto es lo que deberíamos esperar. Este tipo de relato nos parece a ti y a mí similar a la lógica clásica darwiniana. La población que aprende a detectar los límites del crecimiento de forma temprana evita un desplome; la población que no lo hace, sucumbe ante la extinción. Con el tiempo, esas poblaciones que portan genes que les ayudan a moderar el crecimiento poblacional previo a la escasez de alimentos, persisten, y su legado sobrevive, mientras que las poblaciones que compiten pueden desaparecer.

La sorpresa no es que esta dinámica ocurra, sino con cuánto vigor niegan esta historia los teóricos evolutivos de la corriente dominante. Un texto popular de ecología dice: «Existen razones poderosas y fundamentales para rechazar esta explicación de los ‘seleccionistas grupales’». <sup>8</sup> ¿Cómo llegaron los neodarwinistas a pensar de esta forma? ¿Y cómo pudieron aferrarse con tanta insistencia a la teoría teniendo frente a sus ojos evidencias que la refutan?

La teoría neodarwiniana se basa en el supuesto de que los genes pueden diseminarse en algunas vidas individuales, y puede contarse con que el tamaño de las poblaciones permanezca estable durante ese tiempo. Sin embargo, acabamos de ver que solo tomó cuatro años que los renos de la Isla de San Mateo pasaran de 2 000 a 6 000 ejemplares. El desastroso desplome poblacional que siguió llevó a los renos al borde de la extinción, y fue un resultado directo de su «éxito» prodigioso a la hora de poblar la isla.

Estos renos vinieron originalmente de la isla de Nunivak. ¿Por qué no tuvieron un crecimiento desbordado ahí? No tengo ninguna certeza que ofrecer, pero sospecho que tuvo que ver con los lobos y con otros depredadores que eran parte de la ecología de Nunivak, pero que no estaban en San Mateo. Su reproducción estaba sintonizada con una tasa de mortalidad más elevada, y en el contexto de la ecología de Nunivak, pudieron mantener una población estable. Libres de los depredadores que los mataban, es probable que hayan aumentado en número hasta que murieron de hambre.

## La evolución del depredador para preservar la población de presas

La idea que Larry Slobodkin articuló ha sido llamada la «hipótesis del depredador prudente». Los depredadores desarrollan la moderación. A lo largo del tiempo evolutivo aprenden a reducir la población de presas, pero no hacen una reducción demasiado grande en cifras. Por supuesto, no es el cerebro, sino los genes, quienes están aprendiendo, y aprenden por ensayo y error, por la extinción repetida de aquellos que son demasiado codiciosos. La evolución les ha enseñado dejar a la población sana de presas para beneficio de sus hijos.

Este proceso jamás ha sido observado por los científicos evolutivos porque la evolución toma mucho tiempo. Sin embargo, en el campo de la epidemiología es bien conocido un fenómeno íntimamente relacionado. Es común que los parásitos bacterianos letales evolucionen para convertirse en menos letales. Es menos probable que aquellos que matan a sus huéspedes con demasiada rapidez sean transmitidos, comparados con aquellos que permiten que los huéspedes sobrevivan mucho tiempo mientras son contagiosos. Como las bacterias tienen un tiempo de generación reducido, y como la ciencia médica siempre está buscando la siguiente epidemia, se ha observado con frecuencia esta evolución de las bacterias infecciosas que pasan de ser una cepa más virulenta a ser una forma más benigna.

## Un matemático solitario apoya la teoría de la evolución cooperativa

La dirección de la biología evolutiva en el siglo XX fue influida primordialmente por intrusos procedentes de las matemáticas y la física. Alfred Lotka y R. A. Fisher eran matemáticos. Max Delbrück y Leó Szilárd eran físicos. George Price y J. B. S. Haldane eran físicoquímicos. Incluso Erwin Schrödinger, un famoso padre de la mecánica cuántica, escribió un libro trascendental, *¿Qué es la vida?*<sup>9</sup>

Estos hombres abrazaron el modelo neodarwinista de la frecuencia génica en una población estática como su modelo primario sobre cómo opera la evolución, e hicieron mucho por establecer este paradigma como la forma estándar de ver la selección natural.

Solo, como un grito académico en el desierto, se encontraba el matemático convertido en ecologista Michael Gilpin, que estaba familiarizado con el uso de las computadoras en la física para ayudar a comprender los sistemas que son demasiado complejos para las ecuaciones que pueden resolverse a mano. Él observó cómo se utilizaban ecuaciones sencillas de papel y lápiz para justificar la conclusión de que la evolución solo podía producir genes egoístas, y tenía la corazonada de que ecuaciones más complejas, solubles únicamente en una computadora, podrían producir un panorama muy distinto. Así fue como creó una simulación por computadora, precursora de los juegos de realidad

virtual que se han popularizado en la actualidad. En 1975 era un trabajo pionero, la primera vez que la evolución y la ecología se habían integrado en un sistema informático.

Gilpin acababa de recibir su doctorado en matemáticas de Stanford, y más o menos en la época del primer Día de la Tierra desarrolló un profundo interés en la ecología.<sup>10</sup> Decidió que iba a cimentar la tesis de Wynne-Edwards acerca de la regulación natural de la población sobre una firme base matemática. Los recursos computacionales eran engorrosos y caros en aquella época, y requerían una enorme paciencia y una pericia significativa relacionada específicamente con la máquina, con el fin de llevar a cabo cálculos complejos. Sin embargo, en esta área, Gilpin se sentía completamente cómodo. Tenía el talento matemático para argumentar este punto con gran claridad y precisión.

Gilpin escribió una monografía minuciosamente argumentada sobre el tema de la moderación del depredador. Asumió que los depredadores que comían más serían capaces de mantener una tasa de fertilidad mayor y, por tanto, llegarían a dominar a su población local. Sin embargo, si se volvían demasiado codiciosos en su conjunto, sus hijos (y los hijos de quienes los rodeaban) morirían de hambre en poco tiempo. Él demostró con base en modelos computacionales que la hambruna y la extinción podían ser poderosas fuerzas evolutivas a nivel grupal. Intercalados en sus cálculos computacionales, incluyó argumentos lógicos y matemáticos para mostrar que las suposiciones que se encontraban detrás de sus cálculos eran razonables, y que era probable que el mundo real fuera, en todos sentidos, más conducente a la evolución de la moderación del depredador que su modelo.

Gilpin mostró que podía esperarse el equilibrio de las fuerzas evolutivas para crear depredadores que fueran moderados y conservadores, los cuales se restringían para proteger a sus presas para futuras generaciones. Los resultados no fueron perfectamente prudentes como la optimización de largo plazo visualizada por Slobodkin ni vorazmente egoístas como habían predicho las ecuaciones del neodarwinismo. Eran un equilibrio entre la codicia miope y la prudencia de largo plazo, entre el egoísmo perfecto y el altruismo perfecto. La monografía de Gilpin atrajo el desprecio y la crítica superficial, pero, en su mayor parte, fue ignorada.

Gilpin mostró que las hambrunas son una poderosa fuerza evolutiva porque de forma rápida y eficiente eliminan a las poblaciones que han evolucionado para ser demasiado agresivas. Los teóricos evolutivos en la década de 1960 y 1970 se habían preguntado qué mecanismo de selección grupal posible podía ser lo suficientemente eficaz como para contrarrestar lo directo y lo eficiente de la selección individual para tener tasas mayores de reproducción, y aquí estaba su respuesta. Las poblaciones pueden desaparecer de la existencia en una sola generación cuando sus suministros de alimento se agotan. Los

depredadores deben «aprender» a limitar su reproducción en respuesta a la disponibilidad de alimento. Detener el crecimiento de una población de depredadores es como detener el curso de un trasatlántico; existe una inercia considerable en la expansión exponencial, así que el crecimiento únicamente se detendrá con el tiempo si comienza la moderación *antes* de que el alimento escasee.

El trabajo de Gilpin está completamente pasado de moda en la actualidad y él ha pasado de una carrera en ecología matemática al negocio más urgente de la defensa de la conservación en Montana, su estado adoptivo. Cuando el péndulo regrese y se reconozca la importancia de la ecodinámica evolucionada, los modelos informáticos pioneros de Gilpin podrán, algún día, ser honrados como un conocimiento adelantado a su tiempo.

### La regulación de la población como una fuerza evolutiva

Los ecosistemas estables no vienen de forma gratuita. Si encontramos homeostasis en la naturaleza, es probable que sea resultado de un largo proceso de coevolución.

Para una persona que no es especialista, incluso, para un científico que no ha recibido entrenamiento especial en genética de poblaciones, esto puede sonar lógico. Sin embargo, es un proceso que se encuentra fuera del ámbito del pensamiento neodarwiniano. Es un buen candidato para una forma de extender la teoría evolutiva clásica más allá del gen egoísta. La estabilidad poblacional es, en esencia, un atributo colectivo; no tiene sentido hablar de que un individuo sea ecológicamente estable o inestable. Y, de forma crucial, la inestabilidad poblacional, como una fuerza evolutiva, puede actuar muy rápido y con resultados devastadores.

El argumento esencial que vio con malos ojos la selección grupal comenzando en los años sesenta fue que toma demasiado tiempo para que funcione; la selección grupal requiere que poblaciones enteras se extingan, y este es un evento muy poco frecuente comparado con las muertes individuales. Se argumentó que cualquier característica que ofreciera un beneficio a la población a expensas del individuo se extinguiría a través de la selección individual dentro del grupo en apenas unas cuantas generaciones, mucho antes de que su beneficio para el grupo pudiera volverse evidente. Pero ahora sabemos que unas cuantas generaciones es mucho tiempo para que una población sobrepase su base de recursos y caiga nuevamente en el olvido.

George Williams, John Maynard Smith y otros científicos astutos que defendieron la selección individual observaron que las extinciones de las poblaciones eran relativamente raras, y aceptaron sin siquiera preguntar por qué, que esta es la forma en la que la naturaleza coopera. Sin embargo, según la lógica de Gilpin, las extinciones de las poblaciones debieron haber sido mucho más frecuentes en tiempos evolutivos anteriores, y la estabilidad ecológica que vemos en la actualidad es una característica de la vida que

evolució hace tanto tiempo que ahora estamos tentados a darla por sentado. La vida en su totalidad está acomodada en un ecosistema, y los ciclos de nacimiento y muerte se adaptan para prevenir las peores clases de abuso que pudieran hacer que un ecosistema se derrumbara. Williams y Maynard Smith estaban asumiendo la condición que se habían dispuesto a probar.

Diversos artículos académicos escritos en la década del 2000, han evaluado ecosistemas silvestres y han concluido que, algunas veces, pueden cambiar muy rápidamente. En un tiempo menor a la vida de un solo individuo, el contexto ecológico puede cambiar drásticamente. Este descubrimiento quita las bases para la afirmación de que la selección grupal es mucho más lenta que la selección individual.

## Vivir fácilmente en la Tierra

El corazón de la Tierra es verde; dondequiera que voltees a ver la naturaleza, las cadenas alimenticias son pesadas en el fondo. Existen cantidades enormes de bacterias fotosintéticas, algas y plantas verdes; poblaciones más pequeñas —pero, aun así, prodigiosas— de insectos que se alimentan de ellas; poblaciones mucho más pequeñas de aves y pequeños mamíferos que comen insectos, y diminutas poblaciones de depredadores superiores. Sin embargo, una pirámide alimenticia que es pesada en el fondo jamás habría podido surgir a través de un proceso neodarwiniano de competencia individual intensa. ¿Por qué? Porque la competencia intensa por los recursos significaría que, en cada nivel trófico, la especie de presas casi sería aniquilada por la especie de depredadores antes de que la especie de depredadores comenzara a experimentar los límites del crecimiento. La tierra no sería verde sino café, porque cada hoja y cada brizna de pasto serían engullidas antes de poder madurar. Para tener tantos hijos como fuera posible, yo debería estar almacenando biomasa, comiendo todo lo que pueda comer, apropiándome más y más de la reserva comunal de alimentos para mí, para mí y solo para mí. Según el neodarwinismo clásico, debería continuar acaparando comida incluso después de que ya no tenga hambre, simplemente para privar a mi prójimo de alimento, de modo que asegure mi relativa ventaja competitiva a la hora de engendrar a la siguiente generación. (El término técnico para dichos comportamientos entre los teóricos evolutivos es «fastidiar», y no es difícil ver por qué). El resultado colectivo de que muchos individuos se comporten de forma egoísta es una tragedia para los bienes comunes, donde el suministro compartido de alimento se sobreexplota y toda la comunidad pierde.

Aunque en ocasiones observamos algo de esto en la naturaleza, lo destacable es lo mucho que la naturaleza ha conseguido para evitar este destino. Lo que generalmente

vemos es que en cada nivel trófico, los depredadores están reprimiendo ligeramente a la población de presas, retirando el exceso, pero permitiendo que la comunidad de presas se reproduzca cerca de su extensión máxima. La moderación en todas las cosas —«nada en exceso»— es una antigua admonición inscrita en el Templo de Apolo en el Monte Parnaso en Grecia.

Esto se asemeja notablemente al cálculo de Slobodkin de «Cómo ser un depredador». La gestión de recursos es otra consecuencia del crecimiento exponencial: entre más grande sea la población de presas, más biomasa está generando, y más ejemplares pueden retirarse de forma sustentable para deleite del depredador. Maximizar el tamaño de la reserva de presas es la mejor estrategia para mantener de forma sustentable una población de depredadores.

Sin embargo, desde el punto de vista de cada depredador individual, la población de presas es un recurso enorme y desperdiciado. Cualquier depredador individual que acapare más comida tiene la oportunidad de convertir el exceso en bebés, de modo que su prole domine la población, y, entonces, todo el mundo heredará las inclinaciones egoístas del progenitor. Si piensas como un neodarwinista, esta debe ser tu predicción: que el egoísmo desenfrenado llevará a una tragedia de los bienes comunes, y todos padecerán hambre.

¿Cómo han logrado muchas especies en la naturaleza evitar este destino? Podemos imaginar muchas, muchas extinciones de poblaciones y extinciones que abarcan especies enteras durante un largo período de tiempo antes de que los genes «aprendan» a comportarse de una forma menos egoísta. En la mayoría de las colonias, los depredadores se comportaban de forma egoísta y sus hijos padecían hambre; en unos cuantos, por azar, una conformación diferente de genes pudo haber llevado a una restricción por parte de los depredadores. Fueron esos pocos los que sobrevivieron, y cuando las áreas circunvecinas comenzaron a recuperarse de la devastación, esos pocos estuvieron preparados para migrar y extenderse.

Entre las muchas extinciones locales persisten los ecosistemas sustentables; ellos son los sobrevivientes. Los ecosistemas más robustos muy a menudo incluyen animales sujetos al envejecimiento y otros sistemas integrados que moderan el crecimiento poblacional en las mejores épocas, evitando la extralimitación que invita al desastre. (La territorialidad y la moderación de la reproducción sensible a la densidad son otras adaptaciones para la estabilidad poblacional).

Por supuesto, esta es una descripción de la «selección grupal» en su máxima expresión, y el consenso neodarwiniano es que la evolución no puede operar de esta manera. Sin embargo, también es la única explicación para la permanencia de la tierra verde que vemos a nuestro alrededor.

## Repetición instantánea

La evolución de la regulación poblacional tiene una historia larga y polémica. La idea de que los animales podían desarrollar una capacidad de percibir la densidad poblacional y abstenerse de reproducirse con demasiada rapidez, con el fin de evitar un desplome de la población más adelante ha estado sujeta en repetidas ocasiones al escarnio y al ridículo. En la década de 1950, V. C. Wynne-Edwards documentó este tema de forma extensa con sus propias observaciones de la naturaleza, pero los teóricos matemáticos le dijeron que estaba malinterpretando lo que veía, y sus acciones cayeron vertiginosamente estando en el pináculo de su carrera.

El punto central es si los ecosistemas pueden mantener su equilibrio como resultado de una «mano invisible» o si las especies que los constituyen, y, finalmente, los individuos, han evolucionado para sacrificar parte de su aptitud individual en pro de la coexistencia. Desde el rechazo al libro de Wynne-Edwards en los años sesenta, la corriente dominante de los científicos evolutivos se ha alineado con la «mano invisible».

No obstante, hemos visto en este capítulo diversas evidencias de que la estabilidad ecológica no viene de forma gratuita y debe ser un atributo evolucionado. Vimos cómo, en una sencilla demostración de laboratorio, los depredadores y las presas no pueden sobrevivir durante más de algunas generaciones antes de que uno lleve al otro a la extinción. En los microbios, se nos recordó cómo la evolución avanza hacia una menor virulencia, lo cual se ha observado frecuentemente y es bien conocido. Ya que los depredadores son, en lo funcional, simplemente parásitos más grandes, esto brinda credibilidad a la idea de que el comportamiento egoísta puede evolucionar para el bien de la siguiente generación.

También existe un apoyo teórico para esta idea. En los primeros modelos informáticos de Michael Gilpin y en muchos modelos que se han creado desde entonces (incluyendo el mío) se ha demostrado la interacción de la evolución con la ecología, y el resultado es que surge un equilibrio: un comportamiento que es egoísmo atemperado por la moderación.<sup>11</sup> En otros modelos computacionales que simulan poblaciones en una ecología compleja basada en comportamientos puramente egoístas, se observa que las cifras poblacionales fluctúan enormemente. Esto es tan distinto a lo que se observa en el mundo real de los animales y las plantas que debemos concluir que los límites puestos al egoísmo han evolucionado.

## *Así que no morimos todos al mismo tiempo: las artimañas de la Reina Negra*

*Estamos aquí para ayudarnos unos a otros a pasar por todo esto.*

MARK VONNEGUT, respondiendo  
a la pregunta de su padre,  
KURT: «¿Por qué estamos aquí?»

### Así que no morimos todos al mismo tiempo

Así pues, llegamos al meollo de este libro, que, yo creo, es la fuerza evolutiva que ha llevado a cierta forma de envejecimiento en la mayoría de las especies animales. Habiendo llegado hasta este punto, no te sorprenderá que tenga que ver con evitar que las poblaciones crezcan demasiado rápido, solo para colapsarse y arriesgarse a la extinción.

En las poblaciones de animales, la muerte por causas externas tiende a acumularse con el tiempo. Piensa en las hambrunas. Piensa en las epidemias. Piensa en las sequías y las tormentas y los desastres naturales. Si no existiera algo como la «edad avanzada», las poblaciones simplemente seguirían creciendo, aprovechando mientras pudieran, hasta que el amontonamiento comenzara a provocar escasez de alimento humano, y los animales débiles, en condiciones de hacinamiento, podrían llevar a brotes epidémicos. Vimos en el capítulo anterior que una vez que la comida escasea lo suficiente como para limitar la reproducción, probablemente es demasiado tarde evitar que ecosistemas enteros se colapsen. Sin el envejecimiento, los animales solo morirían en hambrunas y epidemias, y, entonces, morirían todos al mismo tiempo.

Es obvio que las extinciones locales como esta son una poderosa fuerza darwiniana y que deberíamos esperar que las poblaciones estuvieran ampliamente adaptadas para evitarlas. Sin embargo, toda esta forma de pensar se encuentra fuera del ámbito de la dinámica evolutiva que abarca la corriente dominante de la investigación evolutiva. Créanlo o no, evitar la extinción no es considerado un objetivo substancial de la selección natural. Los neodarwinistas argumentan que los genomas no pueden «pensar por adelantado» para evitar la extinción, y no reconocen la posibilidad de que las extinciones locales repetidas puedan tener combinaciones seleccionadas que sean menos

propensas al colapso de la población.

Puedes pensar que la regulación poblacional viene de forma gratuita, que es la naturaleza de la Naturaleza que cuando existen demasiados conejos algunos de ellos morirán de hambre y la siguiente generación será más pequeña. Sin embargo, el exceso de población y las extinciones masivas también se encuentran en la naturaleza de la Naturaleza, como vimos en el capítulo anterior. Morimos uno por uno, por causas internas, y, así, evitamos las calamidades externas que nos matan a todos al mismo tiempo.

El envejecimiento tiene el efecto de nivelar la tasa de mortandad tanto en buenos como en malos tiempos. El envejecimiento hace posible la relativa estabilidad de los ecosistemas con poblaciones que fluctúan dentro de un rango, pero que no sobrepasan la sustentabilidad únicamente para desplomarse y desaparecer. El envejecimiento evolucionó porque las poblaciones de animales que no envejecen tienden a crecer demasiado para el suministro de alimento que tienen, seguido por la extinción. Si los ecosistemas no son regulados, tienden a ser «caóticos». Tu interpretación de sentido común de esta palabra es correcta, pero esta palabra tiene un significado matemático, el cual, como veremos más adelante, también se aplica. Es para estabilizar a las poblaciones, para evitar los ciclos caóticos de auge y decadencia que se ha elegido al envejecimiento y se ha diseminado a lo largo de la biosfera. Esta es una declaración de la teoría demográfica del envejecimiento, la cual he introducido a la literatura evolutiva.<sup>1</sup>

La objeción tradicional a todas las teorías que dicen que la selección natural prefiere el envejecimiento es que el envejecimiento debe evolucionar «cuesta arriba», contra una poderosa corriente selectiva. La selección en contra del envejecimiento es directa e inmediata. La selección a favor del envejecimiento es a largo plazo e indirecta. Sin embargo, la teoría demográfica supera esta objeción, porque la extinción puede actuar con gran rapidez, aniquilando a toda una población en una sola vida. (Así lo vimos en el ejemplo del reno de San Mateo en el capítulo previo). La teoría demográfica es una solución al enigma de un siglo de antigüedad: ¿Cómo evolucionó el envejecimiento? Y es una respuesta a la creencia de los neodarwinistas de que la selección natural operará en los individuos de forma más eficiente que en los grupos.

### Lo que no me mata me fortalece

Recordemos del capítulo 4 que cuando los animales están sujetos a adversidades, paradójicamente, a menudo viven más tiempo. La inanición, el esfuerzo excesivo, el calor abrasador o el frío gélido, pequeñas cantidades de veneno, o, incluso, la radiación, pueden llevar a una extensión de la vida.

«Hormesis» es la palabra técnica para hacer referencia a este extraño fenómeno de la

naturaleza: la sobrecompensación a la hora de adaptarse al estrés. Esperamos una subcompensación porque la naturaleza es económica. Cuando encontramos sobrecompensación, nos rascamos la cabeza: sabemos que algo curioso está pasando.

Por ejemplo, en el invierno, afuera puede estar a  $-1\text{ }^{\circ}\text{C}$  y en tu espacio habitacional mantienes la temperatura a  $18\text{ }^{\circ}\text{C}$ , porque ese es el nivel mínimo de tu zona de confort, y no quieres desperdiciar energía calentando tu casa más de lo que es necesario. En el verano, la temperatura afuera podría ser de  $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y podrías encender el aire acondicionado en la casa para que quede en  $24\text{ }^{\circ}\text{C}$ , porque ese es el nivel máximo de tu zona de confort. Sería algo extraño poner tu termostato a  $18\text{ }^{\circ}\text{C}$  en verano y a  $24\text{ }^{\circ}\text{C}$  en invierno. Tienes mejores cosas que hacer con tu dinero que desperdiciarlo en calor o en aire acondicionado que sea más de lo que necesites.

Cuando un animal no se ve amenazado por bacterias o parásitos, cuando la vida es fácil, abundante en comida, con poco esfuerzo, con un ambiente cálido y limpio, esperarías que se desarrollara y viviera un largo tiempo. En lugar de ello, encontramos que se desarrolla y vive un tiempo corto. ¡El lapso de vida es más corto cuando las condiciones son ideales!

Esperamos que cuando no existen desafíos, las defensas del cuerpo estén abajo. Quizás el sistema inmunológico se toma unas vacaciones cuando no existen microbios invasores, los músculos se debilitan cuando hay poco trabajo que hacer, y el cuerpo funciona de un modo en el que hace un uso menos eficiente del combustible cuando existe mucha comida. Entonces, en presencia de bacterias infecciosas, esperaríamos que el cuerpo se adaptara y el sistema inmunológico se volviera más fuerte, así que esperamos que lo haga igual de bien en presencia de bacterias que en su ausencia. Sin embargo, ¿por qué habríamos de hacerlo mejor? ¿Por qué el cuerpo habría de sobrecompensar debido al estrés de la infección?

Dicho de otra forma, sabemos que el cuerpo es capaz de organizar una respuesta heroica frente al estrés. Entendemos que se relaje cuando no haya estrés. Sin embargo, ¿por qué habría de permitir que sus defensas disminuyeran tanto que la vida, en realidad, se acortara cuando no hubiera estrés?

La palabra «hormesis» se refiere a toda una clase de respuestas adaptativas en las que el cuerpo está programado para vivir más tiempo, para bajar el dial del envejecimiento y mantener al cuerpo más fuerte durante un periodo de tiempo más largo bajo distintas clases de estrés. Hay dos cosas que podemos decir acerca de la hormesis antes de pasar a los detalles. En primer lugar, si el cuerpo funciona mejor bajo estrés, eso significa que la salud se ve frenada cuando no está bajo estrés. En otras palabras, vivir más tiempo bajo estrés solo es posible si la evolución ha dejado algo de espacio para maniobrar. El lapso de vida debe estar evolutivamente programado para ser más corto y el cuerpo, menos

fuerte, cuando la vida es fácil. Algo de fuerza y longevidad se mantienen en reserva para aplicarse únicamente en tiempos de estrés. En segundo lugar, la hormesis ayuda a nivelar la tasa de mortalidad y a suavizar el impacto de la hambruna y los tiempos difíciles. Justo cuando existe una tasa de muerte elevada debido a los depredadores o a la hambruna o a un desastre natural, el envejecimiento da un paso atrás y cobra una cuota más baja. El efecto neto consiste en reducir el riesgo de que haya sobrepoblación en tiempos de abundancia y también ayuda a salvaguardar a la población con fuerza y longevidad extra cuando el riesgo de extinción es elevado.

La hormesis está integrada en la genealogía del envejecimiento en un nivel profundo, y esta debería ser una pista acerca de cómo evolucionó el envejecimiento y cuál es su propósito. De hecho, los genes más antiguos y mejor preservados vinculados con el envejecimiento median la respuesta adaptativa al estrés. Hay genes que controlan la hormesis que compartimos con nuestros ancestros remontándonos a los primeros protistas. Dos de los ejemplos mejor conocidos se relacionan con la hambruna y el esfuerzo físico. El primero es la vía de la insulina. La presencia de insulina en nuestra sangre es señal de abundancia de azúcar. Sin embargo, mucho antes de que se inventara la sangre, la insulina se producía en respuesta a la saciedad, y la insulina acelera el envejecimiento, acortando la expectativa de vida cuando hay mucho que comer. El segundo es el metabolismo de las ERO (especies reactivas de oxígeno; alias, radicales libres). La actividad intensa en energía es, a menudo, una respuesta al estrés. Cuando temblamos para mantenernos calientes o corremos para escapar de un tigre hambriento, la producción de energía extra genera ERO, y las ERO le dicen al cuerpo que entre en un modo de resistencia al estrés. De hecho, la señal es un sustituto para la probabilidad de que mis hermanas y mis primos sean asesinados por el estrés, y sería un buen momento para que yo no envejeciera y muriera, para que nuestra comunidad continuara. Mencionamos en el capítulo 1 que, a pesar del hecho de que el daño oxidativo viene con el envejecimiento, atenuar el daño oxidativo con antioxidantes de hecho acorta el tiempo de vida.

Nos encontramos en posición de entender la razón de este comportamiento paradójico. La hormesis ayuda a nivelar la tasa de mortalidad y a estabilizar a las poblaciones. La selección natural ha organizado ajustar la muerte por edad avanzada de modo que complemente los ciclos naturales de auge y decadencia. Cuando muchos individuos ya están muriendo por hambruna, la muerte por envejecimiento queda en segundo plano. Sin embargo, cuando hay mucho para comer, la muerte por edad avanzada cobra su cuota más elevada.

## Paraquat

El paraquat es un defoliante que quema todo lo que toca. Se utilizó en las guerras contra las drogas por parte de aviones estadounidenses que rociaban los campos de marihuana en México, hasta que llegó la noticia de que muchísimos transeúntes estaban muriendo.

En el laboratorio de la Universidad McGill de Siegfried Hekimi, el lapso de vida de las ascárides se extiende notablemente si se añade paraquat al medio en el que nadan.<sup>2</sup> Las dosis bajas de paraquat tienen poco efecto, y las dosis elevadas matan a los gusanos, pero si la dosis se ajusta a un nivel óptimo, los gusanos viven 70% más tiempo.

¿Por qué funciona? Hekimi no piensa en términos de regulación poblacional, y «hormesis» es una palabra que evita. Prefiere explicaciones en términos de la bioquímica inmediata. Las así llamadas especies reactivas del oxígeno, o ERO, más comúnmente conocidas como «radicales libres», ciertamente dañan, pero estos poderosos agentes oxidantes son *también* la señal que activa las defensas del cuerpo. Las cantidades pequeñas de paraquat extienden la expectativa de vida en los gusanos porque imitan las señales que activan poderosas defensas metabólicas.

Sin embargo, ¿por qué detenerse ahí? Podemos preguntar por qué el cuerpo no activa esas mismas defensas cuando no está siendo envenenado. Y podemos preguntar cómo es que estos químicos corrosivos llegaron a ser una señal para algo que preserva la vida.

Mi respuesta a la primera pregunta es que el cuerpo ha sido programado para mantener cierta condición física en reserva para los tiempos difíciles, ayudando, así, a suavizar el impacto de esos grandes eventos estresantes que amenazan con la extinción. Y, a la segunda, respondo que las ERO se generan durante el esfuerzo físico, que es una señal de estrés. Hace mucho, mucho tiempo, nuestros ancestros los gusanos aprendieron a distinguir un entorno estresante de una existencia cómoda por la presencia de las ERO, y la bioquímica de esa señal del estrés ha sido preservada y transmitida a lo largo del árbol evolutivo durante 500 millones de años.

## El caos matemático y el caos ecológico

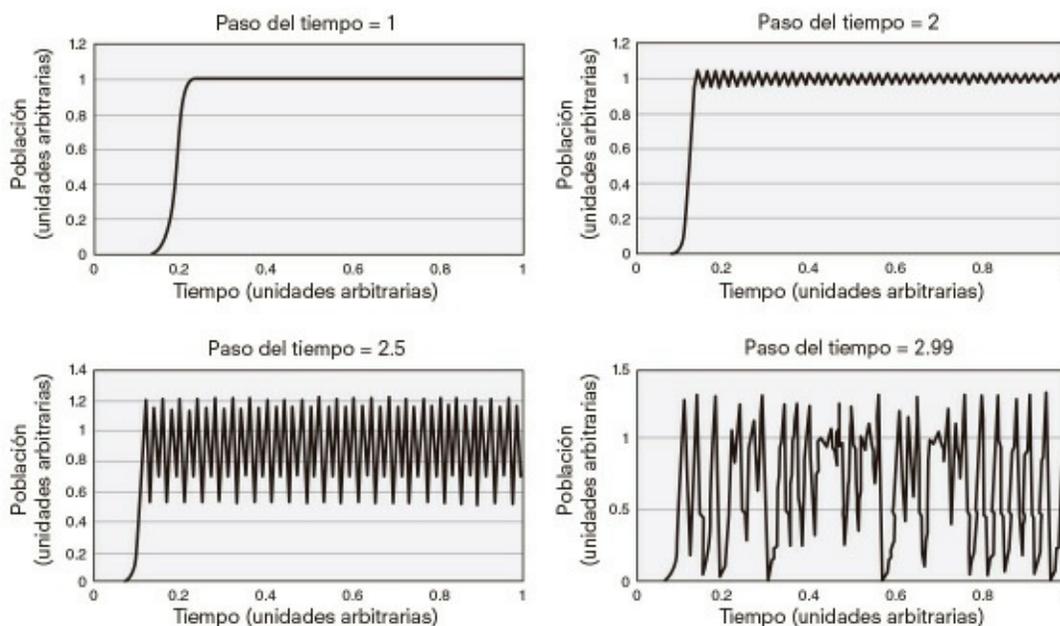
En 2006 presenté por vez primera la teoría demográfica del envejecimiento en un artículo en *Evolutionary Ecology Research*. El artículo incluía una prueba de que si piensas como neodarwinista, donde los genes egoístas solo están sujetos a la selección natural, el resultado es un colapso inevitable de la población. Con las mismas herramientas matemáticas, también demostré que el envejecimiento puede rescatar a la población de este destino. Por el capítulo 2 sabes lo mucho que desconfío de las pruebas matemáticas en la biología, así que esta viene con una advertencia por adelantado: piensa por ti mismo en lo que demuestra y lo que pierde de vista y cuáles son los supuestos no declarados y los resquicios ocultos.

La prueba está enmarcada en términos del ecosistema más sencillo, con dos especies, una de las cuales vive gracias a que se come a la otra. Puedes pensar en ellas como depredador y presa, o como conejos y hierba. Pregunta relacionada con la tasa de

crecimiento de la población de conejos y el crecimiento de la hierba: ¿Qué crece más rápido: los conejos o la hierba?

Tanto los conejos como la hierba están evolucionando, y la selección natural recompensará a los individuos que se reproduzcan más rápido. Sin embargo, la hierba alcanzó hace mucho tiempo un límite fijo. La hierba obtiene su energía para crecer del sol, y se requiere un mes para que una brizna de pasto acumule suficiente energía como para producir otra brizna. La fotosíntesis es tan eficiente como le es posible. Mucho más eficiente que cualquier panel solar que los humanos hayan construido hasta ahora, y, así pues, la hierba ha alcanzado un techo de velocidad reproductiva.

No obstante, los conejos pueden evolucionar para comer más hierba, y, entre más consuman, más energía obtienen y más rápido pueden reproducirse.



*Fig. 2. Los conejos de más rápida reproducción hacen un viaje de ida hacia la extinción.*

Supongamos que una coneja evolucionó para buscar comida de forma más agresiva que sus hermanas; para comerse la hierba hasta las raíces. Tendría la energía para producir más bebés conejos, quienes heredarían su instinto de búsqueda agresiva de alimento. Su progenie pronto dominaría la madriguera. Sin embargo, la victoria les duraría poco tiempo. Cuando el césped se corta hasta el nudo, ya no hay más brizna verde que absorba la luz del sol y se requiere mucho tiempo para que el pasto se recupere. Todos esos bebés extra que constituyeron una ventaja selectiva para el buscador agresivo de alimento en el nivel individual morirían de hambre en la siguiente generación.

Los conejos han evolucionado al doble de velocidad que la hierba, y, en teoría, podrían evolucionar para reproducirse aún más rápido comiendo más hierba y teniendo más bebés. De hecho, en el pasado, probablemente los conejos evolucionaron para reproducirse más rápido y de forma más eficiente que en el presente, pero las poblaciones de conejos que lo hicieron sufrieron un rápido declive. Esto, de acuerdo con un elemento matemático sencillo, pero sorprendente, desarrollado en los últimos 80 años. Aquí está la solución a la ecuación del caos logístico, descubierta en 1973 por Mitchell Feigenbaum. Piensa en las gráficas de arriba como la forma en que cambia la población a lo largo del tiempo.

En los años setenta, una década antes de la llegada de la computadora personal, vino la calculadora programable. No podía albergar videojuegos; ni siquiera un procesador de palabras, pero con una precisión ridículamente minuciosa podías pedirle que repitiera una serie de operaciones aritméticas en un orden específico. Para los *geeks* de los números como Mitchell Feigenbaum (y yo), eran un juguete de ensueño y podían brindar horas y horas de entretenimiento.

Los cálculos que demuestran el caos son simples, pero tediosos. Nadie antes de Feigenbaum había imaginado que unas ecuaciones tan sencillas pudieran producir semejante complejidad intrincada.

1. Si los conejos se reproducen más lentamente que la hierba, entonces su población alcanzará su capacidad de sustentación sin ningún tipo de exceso. La población de conejos será absolutamente estable.
2. Si los conejos evolucionan a una tasa de reproducción más rápida, su población tenderá a ser excesiva y luego oscilarán alrededor de la capacidad de sustentación.
3. Si los conejos evolucionan para reproducirse 2.5 veces más rápido que el césped, la población comenzará a oscilar de manera significativa.
4. A una tasa de 2.9 veces más rápido, las oscilaciones son severas e irregulares, y la población está en problemas.

Y —aunque no se muestra en la figura— si los conejos llegaran a evolucionar para reproducirse tres veces (o más) más rápido que la hierba, su población se dispararía mucho más arriba de la capacidad de sustentación y se desplomaría hasta llegar a la extinción después del primer ciclo. Por supuesto, el número tres viene de las matemáticas y no de la biología. No existe ninguna razón biológica por la que los conejos no puedan reproducirse tres veces más rápido que el pasto (y, en algunos ambientes, la ventaja de velocidad de los conejos ya es de más de tres).

Lo que esto significa es que la evolución ha tenido que encontrar justo la tasa correcta de reproducción, tomando en consideración el sol y la lluvia locales que controlan qué

tan rápido puede crecer la vegetación, y tomando en consideración también a los depredadores. Los conejos que se reproducen con demasiada lentitud serán superados por los conejos que pueden reproducirse más rápido o que tienen camadas más grandes. Sin embargo, cualquier conejo que lleve este juego demasiado lejos se arriesga, condenando a sus nietos a morir de hambre.

### **Tiempo fuera para definiciones**

Puede no ser obvio que se trata de una pregunta significativa. ¿Cómo podemos definir la tasa de crecimiento de forma que tenga lógica para cosas vivas tan diferentes?

Es casi cierto que en ausencia de competencia, la vida se expande de manera exponencial. Cuando el pasto es delgado, se requiere, quizás, un mes para que crezca con el doble de grosor. Si esperamos otro mes, habrá cuatro veces más césped, y así sucesivamente.

Los conejos siguen una ley matemática similar. Si comenzamos con 100 conejos de edades variadas, puede tomar un mes antes de que tengamos 200 conejos y otro mes antes de que tengamos 400 conejos.

Así que podemos medir la velocidad de reproducción como el tiempo que lleva duplicar la cantidad de pasto o duplicar el número de conejos.

### **La regulación poblacional se convierte en un principio universal para todos los animales**

Al final, toda la vida animal depende del crecimiento de las plantas para su sustento. Ni siquiera el más grande depredador puede crecer más rápido que las plantas productoras de alimento que mantienen a toda la comunidad.

Las plantas no tienen nada de qué preocuparse, pero los animales no pueden permitirse reproducirse más de dos veces más rápido que las plantas que se encuentran en la base de la cadena alimenticia. Desde la perspectiva de las simples matemáticas, esto parece obvio y sencillo, pero contradice directamente un principio fundamental del neodarwinismo, que dice que los animales evolucionan para reproducirse tan rápido como les sea físicamente posible.

Así que aquí tenemos una poderosa fuerza darwiniana basada en la dinámica grupal que se encuentra en oposición directa a la fuerza individual de la selección natural, que siempre presiona para que haya un crecimiento más eficiente y una reproducción más rápida. Toda la historia de la vida, desde el nacimiento hasta la madurez, hasta la reproducción y la muerte, debe estar moldeada para ser rápida y eficiente, pero no demasiado rápida ni eficiente.

Este principio cambia el contexto para la evolución del envejecimiento. Siempre se asume, con base en lo que es bueno para el individuo, pero no para el grupo, que un

lapso de vida mayor ofrece una ventaja evolutiva y que la selección natural siempre tenderá a aumentar la expectativa de vida, si todas las cosas permanecen iguales. Esto, sabemos, no es verdad. La selección natural debe ajustar la fertilidad y el tiempo de vida para crear una velocidad neta de reproducción que coincida con el ecosistema: ni demasiado alta ni demasiado baja.

En 2006 demostré que, o bien una menor fertilidad, o un lapso de vida más corto, pueden evolucionar para evitar el caos poblacional.<sup>3</sup> Creo que la naturaleza ha encontrado ambas soluciones, pero existen razones por las que la selección natural prefiere una mayor fertilidad y un lapso de vida más corto, y no al revés, como veremos más adelante en este capítulo.

### **Los conejos en Australia: un cuento aleccionador**

El continente de Australia ha desarrollado sus propias especies aisladas de tierra continental. Los únicos mamíferos nativos de Australia son los marsupiales, como los canguros y los koalas. En 1859, William Austin vino de Inglaterra a visitar a su tío, y anticipó que se sentiría solo al estar lejos de casa. ¿Cómo podría continuar con su deporte favorito? «Introducir algunos conejos haría poco daño y podrían brindar una sensación de hogar, además de un objetivo de caza», escribió.

Parece que su estilo de vida flexible era ideal para explotar el entorno árido y libre de depredadores. A lo largo del siglo XIX, se multiplicaron como... bueno, como conejos. Las frágiles tierras estaban desnudas. El suelo se había erosionado. Los herbívoros marsupiales fueron llevados a la extinción.

El pueblo de Australia y su gobierno comenzaron experimentos para controlar la población de conejos, y, así, comenzaron una lección en ecología. La caza no era suficiente para la infestación: requería matar a los conejos uno a la vez. El veneno no fue una mejor opción, y los animales envenenados se volvieron un peligro para las aves de caza que podrían haber contribuido a mantener a raya a los conejos. Frank Fenner fue un virólogo australiano que trabajó en las décadas de 1930 y 1940 para cultivar una cepa de virus que matara a los conejos con una mayor eficiencia. Su creación fue el virus *mixoma*.

La mixomatosis provoca que aparezcan en la piel tumores llenos de pus, llevando de forma progresiva a la ceguera y a la muerte al cabo de un par de semanas. En 1950, el gobierno australiano aprobó una liberación extendida del virus al medio silvestre, con un efecto devastador.

Durante semanas, toda la campiña apestó a carne de conejo descompuesta, fétida e inolvidablemente desagradable. Y por todas partes en los caminos y senderos, los conejos se tambaleaban, muriendo con una muerte lenta y dolorosa, ciegos, con la cabeza inflamada y llena de larvas, así que era un acto amable matarlos rápidamente.

La población de conejos, estimada en 600 millones, cayó 90% en los primeros seis meses. Sin embargo, para entonces, el virus se había salido de control. Primero, los conejos remanentes tendían a ser aquellos que tenían la mayor resistencia al virus. En segundo lugar, el virus en el medio ambiente llevó a una inmunidad adquirida que se diseminó a lo largo de la población. Y, en tercer lugar, el virus mismo mutó, de modo que su infección era menos mortífera.

Sesenta años después, la población de conejos en Australia sigue siendo una plaga nacional, y la mixomatosis

se ha convertido en un fastidio internacional, contra la cual son vacunados en toda Europa los animales domésticos y de granja.<sup>4</sup>

## El envejecimiento en las especies de depredadores

Los ecologistas utilizan la palabra «depredador» para describir a los herbívoros, como a los carnívoros. Todos los animales tienen el papel de depredador porque no pueden producir su propia energía y deben consumir otras cosas vivas para poder vivir. Así pues, esta es una diferencia fundamental entre los roles ecológicos de los animales y las plantas.

Casi todos los animales tienen expectativas de vida limitadas, mientras que existen muchas plantas que no envejecen. Esta es una pista de que el propósito del envejecimiento tiene que ver con la función ecológica. El envejecimiento en los animales ha evolucionado con el propósito de ayudar a proteger a la ecología de una sobreexplotación. Aunque es malo para el individuo, el envejecimiento forma parte de un programa de control poblacional necesario para que la comunidad sobreviva incluso algunas generaciones. La especie que evoluciona para destruir la base de su ecosistema sufre una rápida desaparición. La teoría demográfica explica la hormesis y también explica por qué el envejecimiento es casi universal en los animales, aunque existen muchas especies de plantas que no envejecen.

Para que las especies consumidoras protejan a las especies productoras, todo lo que se requiere es una restricción en la reproducción. El envejecimiento no es una pieza necesaria de la solución. Sin embargo, el rendimiento reproductivo a lo largo de una vida necesita ser atemperado, y no existe forma de hacerlo sin limitar la competitividad individual en la lucha darwiniana. Aunque puede lograrse la protección con cualquier combinación de fertilidad reducida y lapso de vida reducido, existe una ventaja adicional en el hecho de arreglar que haya una fertilidad relativamente alta y una muerte temprana. La diversidad y la evolucionabilidad ayudan a mantener el reemplazo de la población, expandiendo el experimento darwiniano en curso con diversas formas biológicas.

### **La tragedia de los bienes comunes**

En 1968, el ecologista Garrett Hardin publicó en la revista *Science* un paradigma que, desde entonces, se ha vuelto un ícono, no solo en la ecología evolutiva, sino en la economía y la sociología también.<sup>5</sup> Es una contestación a la idea, atribuida a Adam Smith en el siglo XVIII, de que cuando cada individuo toma decisiones sabias en su propio beneficio, el resultado es un mundo óptimo en el que todo el mundo es tan rico como le es posible: «El mayor bien para el mayor número», como escribiría Jeremy Bentham, una generación después de Smith.

Hardin nos dio una historia atractiva para ayudarnos a recordar que simplemente no es así. En ocasiones todo el

mundo puede estar buscando su propio beneficio racional y el resultado colectivo es un desastre para todos.

*A orillas de un pequeño pueblo se encuentra un pastizal donde a todos los residentes del pueblo se les permite llevar a pastar a su ganado por consentimiento común. Siempre que la población sea pequeña y el pastizal sea grande, este acuerdo funciona bien. Sin embargo, a medida que el pueblo crece, el pastizal comienza a atestarse. El ganado no está creciendo como solía hacerlo debido a la competencia por el pasto. Cada granjero decide llevar más de su ganado al pastizal, compensando el hecho de que su propio ganado no está creciendo tan rápido o no está siendo tan grande. No obstante, aunque esta es una respuesta racional para cada individuo, el resultado colectivo es hacer que el problema empeore drásticamente. Al año siguiente, el pastizal está tan árido que nadie puede encontrar lo suficiente para comer, y todas las vacas mueren.*

En su artículo, Hardin continúa y presagia un movimiento ambiental que aún no había surgido plenamente, escribiendo acerca del crecimiento poblacional en un planeta finito y acerca de los recursos comunes compartidos, incluyendo el aire que respiramos y un océano lleno de peces.

## El envejecimiento en las especies de presas

El conejo es tanto una presa como una especie de depredador. El envejecimiento es útil para el conejo como depredador porque ayuda a proteger a la población de conejos de tener un crecimiento que supere a las plantas verdes de las que depende. Y el envejecimiento también es útil para el conejo como presa. Si no fuera por el envejecimiento, los conejos más débiles y más lentos serían los pequeños, jóvenes e indefensos. Imagina que los conejos adultos pudieran mantener su fuerza y velocidad, permaneciendo indefinidamente en la flor de la vida. Los zorros que cazan a los conejos tomarían a los conejos inmaduros casi de forma exclusiva, ya que estos son los más fáciles de atrapar. El resultado sería que los depredadores permitirían solo a algunos conejos jóvenes escapar el tiempo suficiente para alcanzar la madurez.

En el mundo real en el que vivimos, el envejecimiento es casi omnipresente, y los depredadores «podan el rebaño» de forma rutinaria, llevándose a los viejos y enfermos, suministrando una fuerza de selección natural que mantiene el patrimonio genético fuerte y volviéndose cada vez más fuerte. Esto es mucho mejor para la salud de largo plazo de las especies de presas, especialmente si lo comparamos con una situación donde no hay envejecimiento, en la que el reemplazo poblacional se suprime debido a que la gran mayoría de las crías son engullidas antes de tener oportunidad de crecer. Y, en el largo plazo, una población de presas grande y robusta es también mejor para el depredador.

El envejecimiento como una defensa en contra de los microbios:

La Reina Roja y la Reina Negra

«Hermafrodita»: palabra que se deriva de los nombres del dios griego Hermes y la diosa

Afrodita. Los hermafroditas tienen órganos sexuales tanto masculinos como femeninos en cada individuo. La mayoría de las plantas florecientes son hermafroditas, con flores que tienen tanto pistilo (femeninos) y estambres (masculinos). Los caracoles y las lombrices de tierra y muchos otros animales invertebrados son hermafroditas, pero la mayoría de los vertebrados tienen sexos separados.

¿Por qué la evolución ha tolerado la ineficiencia de los sexos separados cuando todas las criaturas podrían ser hermafroditas y duplicar su aptitud física?

Esta es una pregunta paralela al problema del envejecimiento, y ha sido tema de especulación entre los evolucionistas durante mucho tiempo. El sexo simplemente no encaja en el paradigma del neodarwinismo; de hecho, es un problema mayor que el envejecimiento, porque el envejecimiento normalmente se lleva alrededor de 20% de la aptitud física individual, mientras que el sexo dioico (es decir, con formas masculinas y femeninas separadas) cuesta un total de 50 por ciento.

La respuesta más aceptada para el problema del sexo se denomina la hipótesis de la Reina Roja. Dice que los animales y las plantas necesitan cambiar constantemente para poder sobrevivir. Los virus y los parásitos bacterianos siempre están a la caza de vulnerabilidades en sus huéspedes, y como se reproducen en cuestión de horas, evolucionan a una tasa prodigiosa. Las bacterias, en particular, se optimizan no solo para una rápida reproducción sino, también, para intercambiar genes, de modo que siempre están probando nuevos trucos para lograr asociarse con sus huéspedes.

La teoría de la Reina Roja dice que los organismos superiores deben modificarse continuamente para defenderse contra los parásitos, los cuales están en cambio continuo. El cambio proporciona un objetivo móvil para quitarles a los microbios la oportunidad de perfeccionar su ataque. El sexo (al igual que el envejecimiento) también ayuda a mantener a la población diversa, y esa diversidad significa que es difícil que las epidemias se propaguen en la población, porque una enfermedad que puede dismantelar a una familia, puede no infectar a la familia de la casa contigua.

Estoy reacio a decir si este es un análisis correcto de la evolución del sexo; es difícil leer los motivos de la evolución a partir del pasado remoto. Sea cual sea el beneficio que atribuyamos al sexo, este debe superar la desventaja de un factor de dos en cuanto a la aptitud física individual, y me atrevo a decir que pienso que sin la suavización de la selección individual que viene de la teoría demográfica (descrita más arriba), el mecanismo de la Reina Roja no tiene oportunidad alguna.

Sin embargo, lo que sí sé es que si algo se aplica a uno, se aplica a todos. Si el mecanismo de la Reina Roja trabaja para hacer que evolucione el sexo, entonces trabaja todavía mejor para hacer que evolucione el envejecimiento.

¿Cómo evolucionó el sexo? ¿En qué punto de la historia evolutiva los individuos aprendieron a compartir sus genes? Me gusta la respuesta de Carl Woese.<sup>6</sup> Quizás la vida era comunal desde el principio mismo. Existían biomoléculas útiles y existía información biológica, todo ello compartido en un estanque, o, incluso, en el océano. No había paredes celulares, ni individuos, ni competencia; simplemente, distintas moléculas esforzándose por hacer copias de sí mismas y de unas y otras. Cuando evolucionaron las paredes celulares, cuando la individualidad y la especialización aparecieron, se incorporó la competencia a la receta de la vida, pero compartir la información y los materiales de vida, fueron hechos que estuvieron ahí desde el inicio, y, por supuesto, no podían perderse, pues la vida no sería vida sin ellos.

## La evolución evoluciona

El intercambio sexual de los genes ayuda a mantener a las poblaciones diversas y ofrece nuevas combinaciones sobre las cuales puede actuar la selección natural. En una población sexual, la evolución ocurre de una forma más rápida y eficiente que en una población que no comparte los genes. Así pues, el sexo contribuye a la «evolucionabilidad».

La evolucionabilidad es el concepto más subvalorado en la biología en la actualidad. Las primeras discusiones sobre el tema interesaron solo a un pequeño grupo de especialistas, hasta que un respetado biólogo evolutivo hizo equipo con un inteligente y visionario científico informático para elaborar un mensaje que no pudiera ser ignorado, se publicó en la revista *Evolution*, en 1996.<sup>7</sup>

Darwin pensó —y muchos después de él han asumido— que la capacidad de evolucionar se encuentra en la naturaleza de las cosas. A menudo se afirma que todo lo que necesitas para que ocurra la evolución es un sistema capaz de hacer copias de sí mismo, con pequeños errores que cada determinado tiempo brindan, por azar, una ventaja que permite que la copia mutada sea un mejor reproductor que el original. A los estudiantes universitarios se les enseña cotidianamente que existen tres condiciones necesarias y suficientes para que ocurra la selección natural:

1. Variación en una característica
2. Heredabilidad de la característica
3. La característica lleva a un éxito reproductivo diferencial

Sin embargo, resulta que existe una cuarta condición, mucho más estricta y esotérica. Gunter Wagner y Lee Altenberg argumentaron en 1996 que la capacidad de evolucionar también depende de lo que se denomina el «mapa genotipo-fenotipo».

¿Qué es un mapa genotipo-fenotipo, y por qué es tan importante? He aquí un ejemplo. Supongamos que el ADN contiene instrucciones para fabricar un ojo, y el ADN es leído de

forma secuencial de un extremo al otro, donde el cuerpo traduce las instrucciones línea por línea. Existen dos copias de esas instrucciones para dos ojos.

Una criatura con dos ojos cercanos uno al otro obtendría una mejor visión binocular si esos ojos estuvieran un poco más separados. ¿Qué necesita ocurrir para hacer ese cambio evolutivo?

Si el ADN está dispuesto con todas las instrucciones en línea para fabricar un ojo, entonces la única forma de que los ojos puedan separarse más sería perder los genes presentes de un ojo presente y re-evolucionar todo el mecanismo ocular desde cero, con una pequeña mutación a la vez. ¡Cuán ineficiente sería la evolución si tuviera que trabajar de esta forma! Las instrucciones en línea pueden ser la forma más sencilla y económica de codificar el programa para construir un cuerpo. Sin embargo, si el código estuviera en línea, jamás sería capaz de evolucionar. («¿Qué? ¿Nunca?», «Bueno, casi nunca», cantaba el capitán Corcoran).

De hecho, nuestro ADN no está codificado en línea. Existe una jerarquía de genes. En los genes está programada una subrutina completa y autosuficiente para fabricar un ojo. Existen «genes Hox» en la parte alta de la jerarquía. Se trata de genes maestros que implementan las subrutinas para los ojos y otras partes del cuerpo en el momento y lugar adecuados. Los genes Hox son como contratistas generales responsables de llamar al plomero y al carpintero y al eléctrico, y asignarles trabajos.

El primer gen Hox se descubrió en las moscas de la fruta apenas en 1996. Se le dio el nombre de «sin ojos» porque cuando este solo gen era eliminado, las moscas nacían sin ojos. Esto parecía relativamente ordinario, pero lo que verdaderamente sorprendió vino después de que avanzó la tecnología de la manipulación genética, de tal manera que pudieran empalmarse copias extras del gen *sin ojos*. Se vio que la inserción de este gen dio como resultado un ojo extra cada vez que este gen aparecía. Los ojos podían aparecer en el ala o en la pata o en la cola de la mosca, dependiendo únicamente de cuántos genes se añadieran al genoma, y dónde.

¿Cómo llegó el genoma a organizarse con una jerarquía de genes y una subrutina genética? En el corto plazo, este sistema no ofrece ninguna ventaja en cuanto a aptitud física, y, de hecho, para el propósito de fabricar cualquier organismo, es menos económico y, ciertamente, menos lógico tener una jerarquía de genes que tener todas las instrucciones dispuestas en línea.

Sin embargo, el sistema jerárquico de organización genética es capaz de evolucionar de forma eficiente, y en el sistema en línea, no es así. Incluso a lo largo de miles de millones de años de evolución, el sistema en línea jamás podría producir adaptaciones complejas precisas como las que vemos en todas partes en la biología.

El mapa genotipo-fenotipo es la relación entre la información del ADN en el gen y el

cuerpo que se produce cuando esa información se transcribe. También es el mecanismo a través del cual la información en el ADN se «lee» y se traduce para crear un ser vivo. La mayoría de los mapeos jamás podrían evolucionar: ni en 1 000 millones de años, ni en 1 000 millones de veces en 1 000 millones de años. Parece que el mapa genotipo-fenotipo que tenemos está optimizado para la eficiencia de la evolución.

Esto demuestra que la evolución misma es un proceso altamente evolucionado. La selección natural no solo ha desarrollado seres vivos robustos y llenos de recursos, y reproductores eficientes; la selección natural también ha creado un sistema extremadamente eficiente para evolucionar. Esta es la evolución de la evolución, o «evolución al cuadrado», si así quieres llamarlo.

La evolucionabilidad ofrece una ventaja de largo plazo a la comunidad con un costo para el individuo en el corto plazo. Este es exactamente el tipo de compensación que la teoría neodarwinista dice siempre se resuelve en favor del individuo. Y, sin embargo, las adaptaciones de la evolucionabilidad están en todas partes, integradas en un nivel fundamental en el genoma, y la vida no sería posible sin la evolución de la evolucionabilidad.

### **¿Cómo ha logrado la evolución ser tan eficiente?**

En unos cuantos miles de millones de años, la vida en la Tierra ha evolucionado de pequeñas bolsas de químicos a ecosistemas vastos e integrados de escarabajos y abedules, de plancton y marsopas. En el paradigma convencional neodarwiniano, todo este cambio se logró en pequeños incrementos, donde cada incremento constituía una mejora en sí misma. Un colega que enseña evolución equipara esto a un juego de escribir libros, donde se te permite cambiar o añadir solo una letra a la vez, y cada versión del libro debe tener sentido por sí sola y debe ser una mejora comparada con la versión que le precedió. Comienzas con *La oruga muy hambrienta* y tu objetivo es escribir *Guerra y paz*. La inmensidad de semejante tarea, la vasta evolución basada en diminutos cambios químicos (llamados cambios en el «par de bases» en biología molecular), refuerza la idea de que la evolución puede tener más trucos holísticos bajo la manga.

## **La evolucionabilidad y el envejecimiento**

El envejecimiento tiene un lugar en esta historia, porque contribuye a mejorar la evolucionabilidad, que no es un asunto determinante como el mapeo del genotipo-fenotipo. Ni siquiera es tan importante en este sentido como el sexo, el cual cambia toda la naturaleza del juego evolutivo, haciendo posible la evolución de comunidades íntimamente unidas. No obstante, el envejecimiento puede marcar una diferencia cuantitativa modesta en el ritmo del cambio evolutivo. El mapa genotipo-fenotipo ha hecho que la evolución sea, al menos, mil millones de veces más eficiente; quizás, miles

de millones de millones de veces. El envejecimiento puede ofrecer, quizás, un factor de dos, duplicando el paso del cambio evolutivo.

Así pues, ¿es esta la razón por la que ha evolucionado el envejecimiento? ¿Es el propósito del envejecimiento hacer que la evolución sea el doble de eficiente, comparado con cómo podría haberlo sido de otra manera? Sorprendiéndome a mí mismo, he llegado a la perspectiva de que, sí, la evolucionabilidad tiene mucho que ver con la evolución del envejecimiento.

Esta idea es cercana a lo que se denomina la teoría de Weismann del envejecimiento, aunque Weismann jamás la expresó de esta forma y, ciertamente, jamás contempló el concepto de «evolucionabilidad». Sobre lo que sí escribió fue acerca de la necesidad de que los viejos se quiten del camino para hacer espacio en el nicho, de modo que los jóvenes maduren. Debemos llenar el resto en su nombre.

¿Por qué existe la necesidad de que los jóvenes maduren? ¿Qué tiene de malo simplemente mantener a los adultos que tenemos, si los jóvenes no son lo suficientemente aptos para superarlos? La respuesta es que los ambientes que están en constante cambio crean la necesidad de la adaptabilidad en la población. La población necesita reemplazarse, probar nuevas variedades, o, al final, será dominada por otras poblaciones que están volviéndose más fuertes y más competitivas con el paso del tiempo evolutivo. El envejecimiento ayuda con el reemplazo poblacional. En particular, muchos de los jóvenes son potencialmente más aptos que los adultos a los cuales están tratando de desplazar; no obstante, mientras son pequeños, es difícil que compitan con un adulto totalmente maduro. El envejecimiento ayuda a nivelar el campo de juego, y, de esta forma, también hace que el proceso evolutivo sea un poco más eficiente. El envejecimiento también ayuda a mantener a la población diversa poniendo un tope en el número de descendientes que un individuo puede producir en una vida.

Todo el mundo está de acuerdo en que el envejecimiento hace una contribución significativa al ritmo del cambio evolutivo. Sin embargo, ¿a qué costo? La objeción usual a la Teoría de Weismann es que el envejecimiento tiene un costo inmediato para el individuo —tal vez, 20% de su aptitud física— y esto debería eliminar el envejecimiento en el corto plazo, mucho antes de que la ventaja en cuanto a evolucionabilidad pueda mostrar cualquier beneficio significativo para el futuro de la comunidad. El envejecimiento cobra su cuota en una sola vida individual, pero confiere su beneficio a lo largo de cientos o miles de generaciones. Para entonces, es muy tarde. El envejecimiento hace mucho que desapareció de la población, porque aquellos con expectativas de vida más cortas tienen menos oportunidad de contribuir al patrimonio genético que aquellos que tienen expectativas de vida más largas.

Considero que este pensamiento convencional es correcto. Una contribución a la

evolucionabilidad no es suficiente en sí misma para ofrecer una explicación a la selección natural del envejecimiento. Así pues, la teoría demográfica debe venir primero. La naturaleza ha sido forzada a elegir entre una reproducción más rápida y un lapso de vida más largo, porque la reproducción rápida y los lapsos de vida largos, en conjunto, llevan al caos poblacional. Una vez que se fuerza esta elección, el beneficio de la evolucionabilidad se convierte en un factor decisivo, llevando a la selección natural de lapsos de vida más cortos y a una mayor fertilidad, en lugar de lo contrario.

La selección natural no es un combate (neodarwiniano) a muerte para ver quién puede contribuir con más genes al patrimonio genético. En el caso de los animales, ese combate está absolutamente prohibido por el requisito de encajar en un ecosistema y limitar la explotación de las especies productoras en la base de la cadena alimenticia. La necesidad de limitar las tasas reproductivas individuales es fundamental y se ha integrado en el juego evolutivo. Bajo estas circunstancias, no existe un «costo del envejecimiento» individual. Si el rendimiento reproductivo a lo largo de una vida queda limitado por el requisito de que la población no pueda crecer más rápido que las especies productoras, entonces el envejecimiento es simplemente una forma de permanecer dentro de este límite. No existe competencia entre «envejecer y no envejecer», sino solo una competencia entre «un plan de vida corto y fértil» y «un plan de vida más largo y menos fértil».

Es en ese combate que la evolucionabilidad contribuye con una ventaja. El envejecimiento con una fertilidad elevada gana porque evoluciona más rápido que el no envejecimiento con una fertilidad baja.

### Repetición instantánea

Desde Darwin, el gran misterio acerca del envejecimiento ha sido: ¿qué impide que los lapsos de vida sean siempre más largos bajo presión debido a la intensa competencia individual de la lucha darwiniana? Mi respuesta a esta pregunta es que la lucha individual darwiniana ha sido atemperada, suavizada por el requisito absoluto de que cada especie animal no arremeta tanto contra las especies productoras de las que depende. La competencia individual tiene como objetivo la reproducción cada vez más rápida, y esto inevitablemente lleva a una tragedia de los bienes comunes donde queda comprometida la base de la cadena alimenticia, y todo el mundo sufre. La extinción que resulta es rápida y devastadora. Comenzando en la base, todo el ecosistema se colapsa y deja la tierra desnuda, y los ecosistemas vecinos que han desarrollado un mejor equilibrio pueden expandirse y llenar el vacío.

Como resultado, los animales aprendieron hace mucho a no optimizar su aptitud individual darwiniana (su tasa de crecimiento), porque elevar la tasa de reproducción

más allá de un punto crítico da como resultado la extinción rápida y segura. El envejecimiento ha evolucionado de forma oportunista en un entorno donde la tasa total de reproducción es limitada por la necesidad de proteger a las especies productoras. Así, protegidos del costo individual del envejecimiento, diversos beneficios colectivos aseguran que el envejecimiento evolucione en casi todos los animales.

- En el caso del depredador, el envejecimiento ayuda a nivelar la tasa de mortalidad en tiempos buenos y en tiempos malos, de modo que es menos probable que la población exceda su capacidad sostenible de sustentación y se desplome debido a la hambruna o a las epidemias.
- En el caso de la presa, el envejecimiento ayuda a asegurar que los miembros más débiles de la comunidad no sean los más jóvenes, sino los más viejos. Los más débiles y más lentos son aquellos a los que los depredadores atrapan primero, y alimentar a los depredadores con los viejos y débiles da a los jóvenes una mayor oportunidad de crecer con éxito hasta llegar a la adultez.
- En el caso de cualquier animal sujeto a una infección microbiana, el envejecimiento ayuda a promover el reemplazo poblacional, manteniendo la población diversa de modo que exista una mayor resistencia a las enfermedades, y las epidemias no puedan matar a todos de una sola vez. El reemplazo más rápido también ayuda a que las especies desarrollen nuevos mecanismos de defensa contra los microbios que evolucionan rápidamente debido a que se reproducen rápidamente. Si los viejos tienen sistemas inmunológicos debilitados, serán los primeros en morir de una infección, y el resto de la población tiene la oportunidad de desarrollar la inmunidad colectiva.

Todos los animales y las plantas están evolucionando, y la capacidad de evolucionar y «aprender» de la selección darwiniana no viene de forma gratuita. No todo sistema que se autorreproduce es capaz de evolucionar. Más bien, la capacidad de evolucionar es, en sí misma, una adaptación evolucionada, y el envejecimiento ocupa su lugar entre muchas, muchas adaptaciones que ayudan a las poblaciones de las cosas vivas a evolucionar rápida y eficientemente.

NUEVE



## *Vive más tiempo ¡ahora!*

*El hombre vive de una cuarta parte de lo que come.*

*De las otras tres cuartas partes viven sus doctores.*

TOMADO DE UNA INSCRIPCIÓN EN UNA PIRÁMIDE  
EGIPCIA, APROXIMADAMENTE 3800 A. C.

La comprensión de que el envejecimiento es autoimpuesto, algo que tu cuerpo está haciéndose a sí mismo a propósito, brinda una nueva perspectiva sobre el mantenimiento de la salud y la longevidad. Existen cosas que podemos hacer para añadir años a nuestra vida y cosas que podemos hacer para estar más saludables en el presente, y, afortunadamente para nosotros, son, en su mayor parte, las mismas. Es probable que un programa para la extensión de la vida\* te haga sentir mejor en el presente e, incluso, te ayude a enfermarte con menos frecuencia.

Mucho de lo que tengo que recomendar para el autocuidado son consejos que habitualmente dan los médicos. El ejercicio, la pérdida de peso y una aspirina o ibuprofeno al día se encuentran entre lo mejor que puedes hacer por ti, y estoy seguro de que no lo has oído por vez primera de mi boca. Sin embargo, también hay algo nuevo en nuestro programa para engañar a la Reina Negra. El salto conceptual más difícil que te pido que des es que cuestiones toda reverencia por lo natural. Crecí con la contracultura y celebré el primer Día de la Tierra cuando era estudiante universitario. Cultural y socialmente hablando, me siento cómodo con el cereal de granola crujiente, así que imagina un dejo de tristeza en mi voz cuando digo que lo «natural» tiene poco que ofrecer para la extensión de la vida.

Todo lo que recomiendo se basa en estudios hechos en personas o roedores. No creo que únicamente la teoría sea una buena guía en medicina, porque existen demasiadas cosas que no entendemos. Y no tengo mucha fe en los suplementos o en los medicamentos que funcionan para los gusanos de laboratorio o las moscas de la fruta, porque resulta que es demasiado fácil aumentar la expectativa de vida en estos animales más sencillos, utilizando trucos que no funcionan ni para ti ni para mí. No obstante, lo que funciona para los ratones de laboratorio, usualmente, aunque no siempre, ofrecerá beneficios para nosotros también.

Las sustancias que se ha descubierto disminuyen las tasas de mortalidad en los humanos, son los antiinflamatorios (como la aspirina y el ibuprofeno), la vitamina D y el medicamento para la diabetes llamado metformina (Glucófago). El aceite de pescado y la cúrcuma son antiinflamatorios naturales que se han asociado con la protección contra las enfermedades cardíacas, los derrames cerebrales y la demencia. Las sustancias que aumentan la expectativa de vida —cuando se les administran a los roedores— incluyen la metformina, la melatonina y el deprenilo (Selegilina).<sup>1</sup> La rapamicina es el medicamento más reciente y más poderoso que extiende el tiempo de vida en los ratones, pero es probable que nos deje vulnerables a muchas enfermedades infecciosas, y no lo recomiendo.<sup>2</sup>

La vitamina D se encuentra en una clase por sí sola. Los niveles elevados de vitamina D en sangre se asocian con un menor riesgo de padecer cáncer y enfermedades infecciosas, y nadie entiende realmente por qué.

La activación de la telomerasa —el encendido de los genes para retomar la producción de esta enzima biológicamente racionada, necesaria para una reproducción celular sostenida— es una idea prometedora para el futuro, pero lo que está disponible en este momento no es muy efectivo. Aun así, podría valer la pena agregarla a tu régimen.

Una dieta baja en carbohidratos —junto con periodos de ayuno intermitente— constituye la forma más sencilla de engañar al cuerpo para hacerle pensar que está recibiendo menos alimento de lo que en realidad estás comiendo, con beneficios probables para la salud y la longevidad.

Las personas que son felices, a las que les apasiona su trabajo y que conviven diariamente con amigos y familiares viven mucho más tiempo que las personas que están deprimidas y aisladas.<sup>3</sup> Comparte tus dones con otras personas y tendrás una vida larga y satisfactoria. Esto no es algo sin importancia.

**Una idea equivocada común  
acerca de la extensión de la vida**

Muchas personas oyen hablar sobre el programa de extensión de la vida e imaginan que consiste en anticiparse al final después de que el cuerpo ya está menguado y no queda mucha vida en nosotros. Sin embargo, la ciencia antienvjecimiento no tiene que ver con vivir años extra en el asilo de ancianos. Es un programa para conservar la vitalidad, la adaptabilidad y la capacidad juvenil de aprender y crecer durante los años en los que podríamos esperar estar perdiendo todas esas facultades.

***Deconstruyendo lo «natural»***

La mayoría de nosotros no puede recordar una época previa al fenómeno

metamercadológico de lo «natural». Sin embargo, hace 50 años, la tecnología era lo que reinaba, y no teníamos remordimientos por mejorar la naturaleza. En la década de 1950, a los niños pequeños les quitaban las amígdalas porque tenían tendencia a enrojecerse durante las infecciones laríngeas, así que los doctores pensaban que la naturaleza había cometido un error. En los años cincuenta, el doctor Spock tuvo que romper con el consejo médico convencional para recomendar la lactancia por encima de la fórmula infantil. Y no olvidemos que el Wonder Bread ayudaba a formar cuerpos fuertes de 12 maneras distintas. Durante medio siglo se nos ha hablado acerca de los alimentos naturales, los cosméticos naturales, los jabones naturales, los remedios herbales e, incluso, sobre prendas de vestir naturales. Natural es igual a saludable. La clase médica dirigente —muy a su favor— ha aprendido a respetar el cuerpo y a trabajar con él para promover la curación natural, en lugar de apresurarse a arreglar lo que no está descompuesto. Actualmente, a menudo se presume que son preferibles los tratamientos naturales para cualquier enfermedad cuandoquiera que están disponibles.

Hasta ahí todo está bien, pero se requiere que reflexionemos un poco para dar el siguiente paso. Debemos aclimatarnos a una realidad distinta sobre el envejecimiento: es poco probable que las dietas naturales, las hierbas y los remedios naturales desaceleren el proceso de envejecimiento.

Este libro ha argumentado que el envejecimiento no es un error en el programa de la evolución, sino un elemento de diseño que es elegido de forma natural por derecho propio. El envejecimiento es «natural» en el sentido más profundo de que es un producto de la evolución, integrado en nuestros genes. En el fondo, el atractivo de lo natural viene de la fe en la evolución: lo que es natural forma parte del ambiente en el que los seres humanos y nuestros ancestros evolucionaron; de ahí que se presuma que estamos bien adaptados a ello. Si los alimentos naturales son mejores para nosotros, es porque son los alimentos con los que la evolución ha equipado a nuestro cuerpo para trabajar. (Sigue esta lógica un paso adelante y llegarás a las «dietas paleo», que tratan de reflejar las elecciones ancestrales de la comida). La selección natural no nos ha preparado para el ritmo de vida en la era del *jet* o para respirar esmog o beber Coca-Cola; por eso, muchas afecciones de la vida moderna pueden atribuirse a una incompatibilidad entre la vida que estamos viviendo y la vida para la cual la evolución nos ha preparado.

Y, ciertamente, es probable que sea cierto que muchos de nuestros padecimientos son producto de la modernidad: el cáncer de pulmón por los cigarros y el esmog urbano; el síndrome metabólico (aumento de grasa, de presión arterial, de azúcar en sangre y otros factores que llevan a la diabetes tipo 2) por comer comida chatarra; los desórdenes nerviosos por una sobreestimulación, y la depresión por vivir en una sociedad fragmentada y desconectada.

Adquiriendo y gastando desperdiciamos nuestros poderes:  
Poco vemos en la Naturaleza que sea nuestro.

¡William Wordsworth escribió estas líneas en 1802! ¿Qué diría sobre nuestra forma de vida en el siglo XXI? El daño que sufrimos debido al aislamiento creado por las culturas occidentales modernas, los contaminantes químicos y la comida empacada, los horarios impuestos que ignoran nuestras necesidades psicológicas y nuestros biorritmos, todo esto es muy real y dañino. Sin embargo, poco tiene que ver con el envejecimiento.

El envejecimiento no es una enfermedad de creación moderna. No nació ayer; tiene un legado muy viejo. Simplemente echa un vistazo a las fotografías de las personas que vivían en el siglo XIX, o considera las edades de las personas retratadas allá en las novelas victorianas. Son personas que vivieron antes de los cigarrillos y los pesticidas y la comida chatarra y la fragmentación de las comunidades. De acuerdo con los estándares actuales, podrías decir que todo el mundo en el siglo XIX comía una dieta natural, y, sin embargo, se veían, se sentían y actuaban como si tuvieran más edad que las personas de la misma edad en nuestros días. En las novelas del siglo XIX, las personas de 40 años habían perdido su vigor; las personas de 50 años se ven como los adultos mayores de hoy, y, por supuesto, pocas personas vivían más allá de los 60 años. La expectativa de vida era mucho más corta en el siglo XIX, y no era únicamente porque las madres murieran durante el alumbramiento y las enfermedades infecciosas mataran a las personas en la plenitud de su vida. Las personas solían perder su salud y su vitalidad y sus funciones cognitivas a edades que ahora pensamos son la plenitud de la vida.

La idea de que lo natural es bueno para nosotros se deriva de la idea de que la evolución nos ha estructurado de forma que se optimice nuestra salud. Al proporcionarnos una dieta natural o artefactos naturales, imaginamos que estamos ayudando al cuerpo a funcionar como fue diseñado por la selección natural. Nos quitamos del camino del cuerpo y le permitimos que lleve a cabo la máxima curación para nosotros. Esta presunción se sostiene bien en el caso de los padecimientos y afecciones de la juventud. Sin embargo, si me has acompañado hasta esta parte del libro, espero que simplemente estés preguntándote si el envejecimiento es, de hecho, un programa genético de autodestrucción. En este caso, el cuerpo no está haciendo su mejor esfuerzo por sanarse; todo lo contrario: el cuerpo está trabajando en contra de sí mismo. Los alimentos y los remedios naturales solo pueden ayudar al cuerpo a destruirse a sí mismo de una mejor manera.

La hormesis y los trucos para mantener los kilos a raya

La restricción calórica es la forma más antigua, confiable y universalmente reconocida de extender el tiempo de vida en los animales de laboratorio. Cada vez más personas tratan de aplicar este enfoque para su propia salud, vitalidad y longevidad. Sin embargo, a otras personas les parece que la privación es imposible de sostener en el largo plazo, e incluso aquellos que mantienen la disciplina se dan cuenta de que el hambre puede volverlos nerviosos e irascibles. Hay una broma que dice: «Puede que no te haga vivir más tiempo, pero, con toda seguridad, te parecerá una eternidad».

Así pues, existe un mercado para los medicamentos y los suplementos que pueden simular la actividad hormonal de un cuerpo privado de calorías, aun cuando esté bien alimentado.

La principal forma en la que el cuerpo sabe si está sobrealimentado o subalimentado es a través de la hormona insulina. Libros de texto enteros se han escrito sobre el tema, pero la versión de Cliffs-Notes es esta: Cuando el cuerpo se ejercita mucho y come poco, la grasa se descompone para fabricar azúcar, y el azúcar se bombea a la sangre para dar energía a los músculos. Esta es la condición de baja insulina. Sin embargo, si el cuerpo está comiendo mucho y ejercitándose poco, el azúcar se acumula en la sangre, así que la insulina circula para dar la señal al cuerpo de que convierta el azúcar en grasa, la cual se almacena para tiempos de vacas flacas. Esta misma insulina también está diciéndole al cuerpo que hay mucha comida alrededor, así que es un buen momento para reproducirse y morir. La insulina baja es la señal del cuerpo de que el alimento es escaso; es un mal momento para reproducirse, pero es el momento apropiado para desacelerar el envejecimiento de modo que el cuerpo esté vivo y joven, listo para la reproducción cuando la hambruna termine.

Los almidones y los dulces se convierten rápidamente en azúcar en la sangre, provocando un aumento en la insulina. Cada plato de pasta envía un mensaje al cuerpo de que aumente la grasa corporal y acelere el proceso de envejecimiento. Puede ser más saludable evitar los carbohidratos, y esta puede ser una forma de obtener algunos de los beneficios de la restricción calórica sin tener que comer, de hecho, menos calorías. La mayoría de las personas descubre que después de una comida baja en carbohidratos permanecen satisfechas más tiempo, y llega más tarde el hambre de la siguiente comida. Estos beneficios son la base de las dietas bajas en carbohidratos, popularizadas por Robert Atkins<sup>4</sup> y Barry Sears,<sup>5</sup> y, una generación atrás, por Herman Taller.<sup>6</sup>

Resulta extraño decir que los endulzantes artificiales parecen engañar al cuerpo en la dirección contraria. El metabolismo de la insulina es engañado por la sucralosa y la sacarina, y algunos estudios reportan que sus efectos son peores que los del azúcar mismo.

En la edad mediana, el metabolismo de la insulina lentamente se vuelve contra

nosotros. A medida que circula más insulina, el cuerpo pierde la sensibilidad a la insulina, así es que se requiere cada vez más para mantener el azúcar en sangre en el rango óptimo. Esto es la resistencia a la insulina, o diabetes tipo 2, o síndrome metabólico, y es una característica del envejecimiento en los humanos. Todo el mundo se ve afectado. La pérdida gradual de la sensibilidad a la insulina y los síntomas prediabéticos en la edad mediana son considerados «normales».

El tratamiento convencional para la pérdida de la sensibilidad a la insulina, prescrita a los diabéticos desde hace más de 50 años, es la metformina. Hace mucho que la patente ya no está vigente y es barata. Como ha sido tomada por decenas de millones de pacientes, existe mucha experiencia y datos epidemiológicos sobre ella. Se descubrió por accidente que las personas que tomaban metformina para la diabetes tienen un menor riesgo de padecer enfermedades cardíacas y algunos cánceres. Esto ha inspirado la especulación de que la metformina es un medicamento antiedad. Los diabéticos que toman metformina viven mucho más tiempo que los diabéticos que no reciben tratamiento o los que toman medicamentos más «modernos». Dos estudios recientes (procedentes de Escocia y Gales) encontraron que los diabéticos que toman metformina ¡tenían menores tasas de mortalidad que los no diabéticos que no tomaban metformina! Los ratones ordinarios que no tienen sobrepeso o que no son diabéticos viven hasta 35% más tiempo con la metformina. Puede resultar que casi todo el mundo puede beneficiarse de la metformina si comienza a tomarla alrededor de los 50 años.<sup>7</sup>

### **El envejecimiento es abordado como una enfermedad**

En la primavera de 2015, Nir Barzilai del Einstein Medical College, en Nueva York, recibió la aprobación de la FDA para llevar a cabo la primera prueba química de un medicamento dirigido no a alguna enfermedad particular de la edad avanzada, sino al envejecimiento mismo. El medicamento que estaba siendo probado era la metformina.

¿Cómo sabrá que está funcionando? El protocolo de Barzilai consiste en administrar el medicamento a personas con síntomas de Alzheimer y luego ver si disminuyen sus factores de riesgo para la enfermedad cardíaca: A la inversa, ofrecerá metformina a los pacientes cardíacos y verá si disminuye la pérdida de la función cognitiva relacionada con la edad. El plan también requiere monitorear las moléculas señalizadoras que se encuentran en la sangre que se han asociado con la edad.

Para aquellos que prefieren permanecer alejados de los medicamentos de prescripción, existen suplementos naturalmente derivados que también pueden mejorar la sensibilidad a la insulina. La berberina (obtenida a partir del sello de oro) es un extracto herbal con un linaje de 5 000 años en la medicina oriental, y produce mejor respuesta metabólica que la metformina en las pruebas humanas de corto plazo. El magnesio es un elemento químico, un mineral que la mayoría de nosotros no recibe en cantidades suficientes.<sup>8</sup> El

pycnogenol se extrae de la corteza de un pino francés. El resveratrol se obtiene de las uvas del vino. El cromo, un oligoelemento, podría también ser útil para debilitar el repunte de la insulina. La *Gynostemma pentaphyllum* es la hierba china tradicional *jiaogulan*, que se ha promovido recientemente por su capacidad de mejorar la sensibilidad a la insulina.

Existen cosas que puedes hacer justo antes de las comidas para decirle al cuerpo que este alimento debe ser quemado y no almacenado como grasa. Hay evidencias de que la garcinia y la irvingia, tomadas 20 minutos antes de una comida, actúan de esta forma. La canela y el vinagre podrían también ser efectivos. (El extracto de café verde se ha promovido para este propósito, pero un famoso estudio que probaba su efectividad fue retirado debido a datos falsos). Beber un vaso de agua antes de cada comida es una forma de disminuir la absorción del alimento y aumentar la sensación de saciedad. Mi favorito es un minuto o dos de ejercicio de alta intensidad justo antes de comer. Puedes hacer flexiones o sentadillas o saltar o subir escaleras o correr alrededor de la cuadra o saltar la cuerda.

La mimesis de la restricción calórica (RC) es una especie de fruto que está al alcance de todos en la medicina antienvjecimiento. Es probable que brinde resultados reales en el corto plazo, pero sus beneficios son limitados. Los cálculos van de 3 a 10 años de extensión de vida si se sigue este camino. (Ahora se entiende que la Dieta de los 120 Años de Roy Walford es una exageración importante). Si pierdes peso y tomas metformina y resveratrol y ayunas una vez a la semana es como añadir los mismos tres años una y otra vez; no es probable que el beneficio sea acumulativo.<sup>9</sup>

### **Ejercicio oculto**

Ir al espacio es un sueño icónico: una combinación entre dejar la cuna primigenia de la humanidad y, también, en un sentido más físico, regresar a un vientre donde flotar, y no caminar, es la norma. Los astronautas que han estado en el espacio han quedado atónitos ante la belleza azul que constituye la Tierra, viendo, desde la luna, cómo se eleva, o, en una órbita más baja, maravillándose por el hecho de rodearla cada 90 minutos, admirando cómo el sol traspasa el delgado listón de la atmósfera, haciendo pasar su blanco habitáculo brevemente por todos los colores del arco iris, y luego, la envía hacia la Gran Noche, donde la Tierra solo es visible como el lugar donde no hay estrellas.

Sin embargo, la otra cara de la moneda de semejante crecimiento del alma en el espacio es el peligro de que los cuerpos no estén expuestos a las tensiones normales y saludables de la gravedad. Los científicos de la NASA han estimado que una misión de 10 meses a Marte expondría a los cosmonautas de 30 a 50 años de edad a un deterioro muscular tal debido a la falta de gravedad, que llegarían con la debilidad de una persona de 80 años, demasiado débiles para caminar por el Planeta Rojo en trajes espaciales. En la Estación Espacial Internacional, los miembros de la tripulación perdieron, en promedio, 15% de su masa muscular y 25% de su fuerza, aunque se ejercitaban de forma regular.

A menudo, el mayor beneficio de un viaje es la nueva luz bajo la cual vemos nuestro hogar cuando regresamos. Las misiones espaciales traen a casa una lección fisiológica para nuestra nueva comprensión del envejecimiento. Nuestra complejidad juvenil se mantiene no solo a través de la nutrición y la gracia de no vivir demasiado tiempo, sino, de forma crucial, gracias a los estresores invisibles, no percibidos y normales, de nuestro Enorme Aparato Azul para Hacer Ejercicio.

## No tiene que ver con las calorías

«El peso que tienes es exactamente la diferencia entre las calorías que ingieres y las calorías que quemas haciendo ejercicio». Escuchamos esto con demasiada frecuencia. Los escritores, que deberían tener un mayor conocimiento, lo promueven como la primera ley de la termodinámica. Es un sinsentido peligroso.

De hecho, el contenido calórico de un alimento se mide simplemente quemándolo y recogiendo el calor que se libera. Sin embargo, la eficiencia del cuerpo en cuanto al uso de los alimentos es un asunto muy complejo, que depende de muchos elementos, desde qué tan bien masticas la comida hasta qué bacterias residen en tu intestino. En las gráficas, los cacahuates tienen exactamente el mismo contenido calórico, kilo por kilo, que la mantequilla de cacahuete, pero, en realidad, absorbes muchas más calorías a partir de la mantequilla de cacahuete. Existen personas (¿afortunadas?) con metabolismos muy ineficientes y personas (¿desafortunadas?) cuyo cuerpo puede extraer hasta la última caloría de cualquier alimento. Las bacterias que viven en nuestro intestino digieren la comida por nosotros, pero cobran una cuota en términos de energía que necesitan para sí mismas. Dependiendo de las bacterias particulares que tengas en tu intestino, la cuota puede ser de únicamente de 10% de la energía procedente de los alimentos que entran, o cerca de la mitad. Come tanto salvado de trigo crudo (sin procesar) como puedas tolerar, y piensa en él como un alimento con calorías negativas. Una dieta vegetariana a base de alimentos crudos no es para todos, pero, si puedes soportarla, es una forma segura de perder peso. Los alimentos crudos se absorben poco, y desde una perspectiva de la Reina Negra, es algo bueno.

En los experimentos llevados a cabo con moscas y gusanos con una dieta baja en calorías, el simple *olor* de la comida anulaba algunos de los beneficios de la RC.<sup>10</sup> Este efecto no se ha reproducido en los ratones o en las ratas, pero en experimentos con humanos, los niveles de insulina en sangre pueden elevarse cuando las personas huelen o ven comida o, incluso, cuando simplemente piensan en ella. Conozco personas que batallan de forma crónica con su peso y que se quejan de que «tan solo ver la comida me hace engordar». Por extraño que parezca, ¡puede haber algo de cierto en ello! Los gusanos de laboratorio expuestos al aroma de su comida, pasta de levadura, experimentan reducciones en la longevidad; si el mecanismo del envejecimiento en ellos

se conserva de forma filogenética, puede ocurrir algo similar en nosotros. Si estos experimentos en animales pueden extrapolarse a los humanos, puede ser mejor evitar el pensamiento obsesivo por la comida y permanecer alejados de los aromas deliciosos. Pueden existir riesgos de trabajar en una pastelería incluso para aquellos que pueden resistirse a la tentación de degustar.

## Ayuno

Con cualquier dieta, lo más importante es encontrar un régimen con el que puedas vivir. Las personas que se esfuerzan demasiado por restringir las calorías terminan subiendo de peso, y una serie de estudios aleccionadores procedentes de California nos dice que le ocurre a alrededor de 90% de las personas que hacen dietas. Es bueno tener una variedad de opciones disponibles de modo que puedas probarlas y ver qué hábitos puedes mantener.

A algunas personas no se les dificulta disciplinarse siempre que sepan que se trata de algo temporal. Se han obtenido buenos resultados, tanto en humanos como en ratones, si se ayuna cada tercer día. Tanto las personas como los ratones tienden a compensar la diferencia comiendo el equivalente a dos días en los días alternados. Así que ayunar resulta ser bastante ineficiente de la pérdida de peso. Sin embargo, para la salud y para tener un metabolismo de la insulina joven, los resultados de llevar a cabo ayunos intermitentes son tan buenos como si en verdad estuviéramos comiendo menos. Y los ratones que comen cada tercer día viven casi tanto como los ratones que están bajo restricción calórica.

Yo ayuno una vez a la semana. No como nada, solo tomo agua —y, quizás, le pongo algo de azúcar a mi té— desde que me voy a dormir el miércoles hasta que desayuno el viernes. También trato de no comer durante algunas horas antes de irme a dormir y durante algunas horas después de despertar. Me he acostumbrado a este programa desde hace 17 años, y ya no me parece difícil.

Valter Longo, de la Universidad del Sur de California, ha estudiado el efecto del ayuno de cuatro días en personas y en ratones, y reporta que tiene un notable efecto rejuvenecedor sobre el sistema inmunológico, eliminando a los glóbulos blancos que no han sido útiles durante muchos años y añadiendo una nueva cosecha de células T ingenuas que están preparadas para ir tras nuevas exposiciones, que es exactamente lo que tendemos a perder con la edad.

Quizás recuerdes a Longo del capítulo 6. Como estudiante de posgrado descubrió el suicidio celular en la levadura, y persistió durante una década antes de que la comunidad científica finalmente reconociera que lo que él reportó era real. El más grande proyecto de Longo ha sido documentar los beneficios del ayuno para pacientes de cáncer.<sup>11</sup> Un

ayuno de tres días antes de la quimioterapia casi alivia por completo las náuseas, la fatiga y los dolores de cabeza asociados con la quimioterapia al tiempo que hace que esta sea mucho más efectiva contra el cáncer. Ser privado de alimento enciende mecanismos protectores en las células normales, así que son menos vulnerables a los ataques de la quimioterapia; sin embargo, las células cancerosas se comportan exactamente de la manera opuesta y son preparadas por la inanición para matar.<sup>12</sup> Estudios recientes también muestran que una dieta ketogénica, alta en grasas, casi sin carbohidratos, puede destruir los tumores cancerosos en ratones.

En lo personal, me aterrorizaba la idea de hacer un ayuno de cuatro días. Por eso lo probé. Resultó que no fue tan difícil como yo temía. Mi mente se desacelera cuando no como, y observo que se me dificulta poner las ideas en palabras. No puedo correr o nadar durante los días en los que ayuno, pero puedo andar en bicicleta y hacer senderismo y yoga. Para mí, los días de ayuno son, a menudo, un tiempo de creatividad y de ideas de gran alcance.

Es contrario al sentido común, pero cierto, que la salud y la longevidad reciben mayores beneficios si concentramos nuestro consumo de alimentos (atracción y privación de comida) que si discriminamos el consumo de comida de manera uniforme a lo largo del día y a lo largo de la semana. Este tema sigue siendo controversial, y existen evidencias poco claras e, incluso, contradictorias, aunque se han reportado. Mi recomendación de fondo es que vale la pena probarlo. Experimenta con distintos horarios, porque la respuesta individual varía enormemente.

### **¿Puedes comer mientras estás ayunando?**

Ayunar con agua no es para todos. Requiere fuerza de voluntad para la mayoría de nosotros, y, para muchos, implica una pausa en cuanto a motivación y productividad. ¿Podemos cosechar los beneficios del ayuno sin pasar hambre y sin perturbar nuestra vida?

Basándose en entrevistas y en medidas fisiológicas de sujetos humanos, Longo desarrolló un programa de cinco días al que denominó la Dieta que Imita al Ayuno (DIA). En la primavera de 2015, publicó sus primeros resultados y anunció la creación de una compañía llamada L-Nutra que vendería alimentos veganos empacados y preparados, obtenidos a partir de fuentes naturales, medidos con anterioridad para una dieta DIA de 5 días.

La dieta es baja en calorías y muy baja en proteínas. Probablemente no es saludable mantenerlas durante más de unos cuantos días a la vez, pero Longo afirma que el programa de cinco días produjo prácticamente la misma respuesta fisiológica que un ayuno de agua de cuatro días. La fórmula se basa en comidas de alrededor de 360 calorías, derivadas en 9% de proteínas, 44% de grasas y 47% de carbohidratos. Son tres comidas de ese tipo el primer día (1 090 calorías) y dos en cada uno de los siguientes cuatro días (725 calorías).

Enid Kassner y yo hemos desarrollado una serie de recetas veganas de 360 calorías en las proporciones indicadas por Longo, disponibles en [FMDrecipes.org](http://FMDrecipes.org).

## ¡Ejercicio!

... y más ejercicio, actividad y entrenamiento, y, simplemente, mantenerte en movimiento. Todo es bueno: trote de larga distancia y *sprinting* cortos, nadar, estiramientos de yoga, entrenamiento de fuerza y, especialmente, explosiones intensas de esfuerzo, del tipo «entrenamiento por intervalos».

Integra el ejercicio a tu horario. Tal vez descubras que puedes ir en bicicleta al trabajo en menos tiempo que lo que te toma conducir. Subir escaleras en lugar de tomar el elevador puede ser una forma conveniente de entrenamiento por intervalos. Abandona la cafetería y réunete con tus amigos, en su lugar, para dar una caminata por el parque. Si estás sentado en una silla de oficina todo el día, considera invertir en una caminadora con escritorio o, simplemente, transfiere tu computadora portátil a un anaquel de modo que puedas alternar 15 minutos de estar sentado con 15 minutos de estar de pie. Sé creativo, hazlo: ¡Entre más, mejor!

Los beneficios del ejercicio para la salud son amplios y profundos. El ejercicio es el mejor elevador de estado de ánimo que el dinero no puede comprar, el único antidepresivo que no pierde su potencia con los años de aplicación. El ejercicio libera endorfinas, hormonas que trabajan como analgésicos naturales. El ejercicio mejora tu resistencia a las enfermedades en el corto plazo y extiende tu expectativa de vida en el largo plazo.

Las *ratas de gimnasio* viven más tiempo que las *papas de sofá*, y los atletas de élite viven más tiempo que las *ratas de gimnasio*. En experimentos de laboratorio con ruedas de ejercicio, los ratones que corren el día completo aun cuando están medio muriéndose de hambre, viven más tiempo. Mi consejo es que hagas tanto ejercicio como puedas tolerar, y luego eleves el estándar a medida que tu resistencia mejore. Para aquellos que están rompiendo con hábitos sedentarios, recuerden que un poco de ejercicio es mucho mejor que nada.

El yoga es un ejercicio que pone la atención en las sensaciones corporales. Puedes pensar en él como una forma de mantener el equilibrio y la flexibilidad a medida que envejeces, y es todo eso y más. La atención consistente lleva al aprendizaje y a la maestría. De la India proviene una antigua tradición: maestros que aprenden a controlar su respiración y, luego, el latido de su corazón, y, luego, su temperatura corporal, aspectos del metabolismo que la ciencia occidental considera fuera del control consciente. Existen relatos creíbles de yoguis que aprenden a tener suficiente control como para mantener la salud y desacelerar el proceso de envejecimiento. Si este camino te atrae, es un camino poderoso. Algunos de los mismos beneficios del control metabólico pueden tenerse directamente a través del entrenamiento en

bioalimentación.

Muchas personas de edad avanzada se dan cuenta de que el dolor artrítico limita su actividad física. La paradoja es que el ejercicio es una de las mejores cosas que puedes hacer para resistir la artritis. Encuentra formas de moverte que puedas tolerar, y, después, expande los límites a medida que te vuelvas más saludable. El dolor de espalda responde fantásticamente a dar vueltas en la alberca.

Durante varios años (basándose únicamente en el sentido común) se pensó que los ejercicios de resistencia eran los más benéficos para la salud y la extensión de la vida. Sin embargo, en la década del 2000 esta idea se ha puesto patas arriba, y el nuevo pensamiento se basa en evidencias más que en intuiciones. Las explosiones cortas de ejercicio de alta intensidad son más efectivas para tu salud. Correr a toda velocidad hasta que sientas que ya no puedes jalar suficiente aire. Unas cuantas repeticiones con una pesa pesada son más efectivas que muchas repeticiones con menos peso. Escoge un ejercicio que puedas repetir cinco o 10 veces antes de que tus músculos fallen.

Un entrenamiento de cuatro minutos a una frecuencia cardíaca máxima estira tus límites cardiovasculares mejor que una hora de trote. Puedes tomar cualquier ejercicio de cuatro minutos y acelerar el ritmo en 20%, y, luego, ver si puedes tolerarlo por noventa segundos. Un buen lapso de correr a toda velocidad debería dejarte jadeando y tratando de recuperar el aire dos minutos después de haber terminado. Mejor que una taza de café, puede ser un energizante vespertino para aquellos que tienen poca (muy bien, tal vez mucha) fuerza de voluntad. Para aquellos que pueden tolerarlo, la calistenia y el entrenamiento con pesas al límite de tu fuerza tienen beneficios poderosos.

La advertencia es que este juicio se basa en marcadores fisiológicos y no en la expectativa de vida. Toma mucho tiempo ver qué regímenes hacen más para mejorar la sobrevivencia de largo plazo, así que los investigadores utilizan medidas de laboratorio como sustituto. Misteriosamente, el ejercicio de alta intensidad también libera explosiones de hormonas benéficas. La presión arterial, la sensibilidad a la insulina, la masa muscular, la pérdida de grasa, la capacidad pulmonar, la frecuencia cardíaca, con base en todos estos criterios, el ejercicio de alta intensidad parece ser el mejor.

**Un programa de ejercicio que  
se adapte a tu temperamento**

¿Qué pasa si las estadísticas dicen una cosa y tu cuerpo dice otra? ¡Escucha a tu cuerpo! Es poco probable que te lleve muy lejos forzarte a adoptar un programa de ejercicio que detestas. El ejercicio de alta intensidad es fantástico si puedes tolerarlo, pero, por favor, no te culpes si no es el estilo adecuado para ti. Lleva a pasear al perro alrededor de la cuadra y date una palmadita en la espalda por un trabajo bien hecho.

En el largo plazo, el ejercicio depende de los hábitos más que de la fuerza de voluntad. Cualquiera puede

beneficiarse de tener más actividad física, y la forma de llegar ahí es no hacer propósitos de Año Nuevo sino crear de forma gradual y con el tiempo nuevas rutinas. El ejercicio beneficia todo: desde la complexión de la piel hasta el insomnio, ayuda a prevenir 12 clases de cáncer, y es la línea de defensa número uno contra los derrames cerebrales, las enfermedades cardíacas y la diabetes.

Si llegas a disfrutar el ejercicio, sostendrás la práctica, y la práctica te sostendrá a ti.

¿Por qué el ejercicio funciona tan bien? Quizás no pensamos hacernos esta pregunta porque hemos estado familiarizados con los beneficios por tanto tiempo que ya no nos parecen algo extraño. Sin embargo, en el contexto de cualquiera de las teorías del envejecimiento del deterioro por uso, los beneficios del ejercicio son una paradoja. No solo existe un daño físico (de corto plazo) procedente de toda forma de ejercicio, sino que el ejercicio aumenta radicalmente el metabolismo oxidativo y promueve el daño debido a los radicales libres. Desde la visión de la popular teoría del SD, el ejercicio quema calorías y hace que haya menos energía disponible para la reparación. La teoría predice que debería acortar el lapso de vida. La única idea teórica que puede explicar los amplios beneficios del ejercicio es la hormesis. El ejercicio está solo por detrás de la inanición como el veneno más saludable conocido por el hombre.

Solo existe una advertencia curiosa. En las pruebas de laboratorio con grupos de animales, el que se ejercita de forma constante tiene un lapso de vida promedio mayor que el grupo control, pero hay uno o dos animales en el grupo control que superan las probabilidades; sin ejercicio, viven tanto tiempo como los animales más longevos que sí se ejercitan. Esto sugiere que el beneficio obtenido del ejercicio está sujeto a la variación genética y que existen algunos individuos que no necesitan ejercitarse para alcanzar una extensión de vida plena. Pregunta a un centenario cómo llegó a superar las probabilidades, y posiblemente no dirá una palabra sobre el ejercicio. Menos de 2% de todos nosotros caemos en ese grupo afortunado, y, de la forma como nuestra mente nos engaña, ¡a 70% de nosotros nos gusta pensar que pertenecemos a ese 2 por ciento!

La hormesis tiene que ver con estresar al cuerpo de modo que el cuerpo sobrecompense y se vuelva más fuerte. Esta perspectiva va más allá para explicar por qué el ejercicio es ampliamente benéfico incluso aunque es, en el mejor de los casos, un gusto adquirido, y la mayoría de nosotros nos sentimos incómodos cada vez que lo hacemos. El esfuerzo verdaderamente vigoroso y desgarrador inspira más conductas de evitación que cualquier cosa que podamos intentar hacer. La mayoría de los hombres que vencen con éxito la aversión invocan los instintos competitivos y se ejercitan en el contexto de competencias con otros; la mayoría de las mujeres que alcanzan la consistencia en su programa de ejercicios lo hace tomando clases y formando grupos de apoyo. En lo personal, mi estilo va con lo femenino, pero voy a confesar que siento una

oleada de adrenalina cuando un hombre más joven que yo me rebasa en la ciclista.

## Cuatro formas en las que el cuerpo se destruye a sí mismo

A medida que envejecemos, nuestro cuerpo no simplemente falla en mantenerse a sí mismo; también participa en una autodestrucción activa. Existen cuatro mecanismos principales a través de los cuales esto ocurre:

- La inflamación, que en la juventud está estrictamente dirigida a invasores externos, pierde su discriminación y se vuelve contra la persona en la edad avanzada. La inflamación ataca las articulaciones (artritis), las arterias (aterosclerosis) y las neuronas (Alzheimer) y, estadísticamente, se asocia con muchos tipos de cáncer.
- La glándula timo, donde las células T son entrenadas, se atrofia continuamente con el paso de la edad. El sistema inmunológico se vuelve menos efectivo contra los virus y las bacterias invasores. El *complemento* es un componente de «primera intervención» del sistema inmunológico que se ha ligado a la artritis y a la degeneración macular de la retina más adelante en la vida.
- La apoptosis elimina de forma efectiva las células dañadas durante la juventud, sin embargo, en la edad avanzada, algunas células malignas son pasadas por alto, lo cual conduce al cáncer. Este es un error de «Tipo I», en el cual la apoptosis ha fallado en llevar a cabo su trabajo. Igualmente importantes son las fallas de «Tipo II», cuyo resultado es la pérdida de células saludables y funcionales al enfrentarse a la apoptosis, incluyendo, de forma importante, a células nerviosas y musculares.
- Acortamiento del telómero: La senescencia celular es un ataque a dos fuegos sobre el cuerpo. La reparación y la renovación de los tejidos se desaceleran a medida que la cantidad de células madre es menor y estas se vuelven menos activas. Y las células con telómeros cortos son una fuente de señales proinflamatorias que trastornan otros aspectos de la operación del cuerpo.

## Aspirina, pescado y curry: un programa antiinflamatorio

La inflamación es una importante defensa de primera línea contra las infecciones, pero, a medida que el cuerpo envejece, la inflamación se implementa indiscriminadamente, ayudando a disparar todas las enfermedades de la edad avanzada. La razón para sospechar que la inflamación es una «adaptación al suicidio» afirmativa, es que incluso los agentes antiinflamatorios sencillos pueden extender de forma sustancial la expectativa de vida, aunque no hacen nada para distinguir a los objetivos legítimos de la inflamación de la autodestrucción. La aspirina, el ibuprofeno y el naproxeno (AINE, el

acrónimo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos) simplemente disminuyen la respuesta inflamatoria del cuerpo en general, literalmente protegiéndonos de nosotros mismos; sin embargo, si los AINE se toman diariamente, esto se asocia con un menor riesgo de ataque cardíaco, derrame cerebral, demencia, diversos tipos de cáncer, y, probablemente, enfermedad de Parkinson, también. Se estima que una dosis diaria de aspirina puede añadir tres años a tu expectativa de vida: ¡la única extensión de vida en humanos probada hasta la fecha a partir de un fármaco o suplementos!

Un pequeño porcentaje de personas tiene un sistema digestivo que no tolera la aspirina o el ibuprofeno, o ambos. Si eres una de ellas, lo sabrás en poco tiempo. Experimenta con distintos AINE, y utiliza dosis menores a las recomendadas, digamos, para el alivio del dolor de cabeza. No existen evidencias de que más sea mejor. No mezcles la aspirina con alcohol o con vitamina C. No tomes aspirina e ibuprofeno el mismo día. Habla con tu doctor. Prepárate para dejar los AINE si no encuentras alguno que puedas tolerar.

En décadas recientes se ha descubierto que la inflamación es culpable importante de todas las enfermedades de la edad avanzada. No hace mucho tiempo, el sentir de la comunidad médica era que las enfermedades cardiovasculares eran provocadas por una acumulación gradual de depósitos de colesterol que obstruían las arterias. En la década de 1990, comenzó a surgir la perspectiva que ahora domina el campo: la aterosclerosis es, primordialmente, una enfermedad inflamatoria. Los ataques al corazón y los derrames cerebrales son disparados cuando puntos calientes de inflamación en la pared arterial se desprenden y se alojan en alguna parte del sistema circulatorio. Todavía más que los medicamentos que disminuyen el colesterol, los agentes antiinflamatorios son nuestra mejor defensa farmacéutica. Irónicamente, la motivación original para prescribir una aspirina diaria a los pacientes cardíacos era para «adelgazar la sangre» y disminuir los coágulos que pueden llevar a la obstrucción. Fue cuestión de suerte, y no un entendimiento, lo que llevó a que una dosis baja de aspirina tuviera un uso extendido mucho antes de que su beneficio principal (como agente antiinflamatorio) se apreciara.

Del mismo modo, no se sospechaba que los AINE tomados diariamente disminuyeran el riesgo de cáncer hasta que este dato surgió de estudios estadísticos.<sup>13</sup> Las personas que estaban tomando AINE para mantener bajo el riesgo de un ataque al corazón sorprendieron a los epidemiólogos con menores tasas de cáncer, también. Se ha mostrado que los agentes antiinflamatorios protegen contra el cáncer de seno, el cáncer colorrectal y de estómago, contra el cáncer esofágico, el linfoma y otros tipos de cáncer.

De forma similar, no se sospechaba que hubiera algún lazo teórico entre la inflamación y la demencia, hasta que se descubrió a partir de los datos que los pacientes cardíacos que tomaban AINE recibían una protección secundaria significativa contra la

enfermedad de Alzheimer.

Muchas personas se han dado cuenta de que una aspirina o un ibuprofeno al día reducen el dolor y la rigidez producida por la artritis. Esto no debería sorprendernos. Hasta hace algunos años, se describía la causa de la osteoartritis como el desgaste del cartílago a lo largo de toda una vida de abrasión. La osteoartritis se contrastaba con la artritis reumatoide, la cual comúnmente ocurre en edades más tempranas, y se reconoció como una enfermedad autoinmune. Sin embargo, la distinción se ha desvanecido, ya que cada vez se reconoce más que también la osteoartritis es un resultado de que el cuerpo ataque con inflamación a su propio cartílago y a los discos vertebrales.

Los suplementos antiinflamatorios naturales incluyen el aceite de pescado y la cúrcuma (curcumina). La curcumina constituye menos de 5% de la cúrcuma entera, y se absorbe pobremente en la sangre. Existen diversas fórmulas en el mercado que concentran la curcumina y afirman que tiene una mayor biodisponibilidad. No obstante, también existen evidencias epidemiológicas de que las personas que simplemente comen mucho curry tienen un menor riesgo de padecer algunas enfermedades de la edad avanzada.

Se especula que cualquier beneficio de las estatinas de prescripción tiene más que ver con la acción antiinflamatoria que con su efecto sobre el colesterol. Puedes encontrar formas de disminuir el riesgo cardiovascular que tengan menos efectos secundarios que las estatinas.

## La melatonina y el reloj biológico

La melatonina es una hormona que está íntimamente conectada con el reloj biológico diario, y podemos especular que se relaciona con el reloj del envejecimiento de largo plazo, también. Es un elemento popular en las farmacias, ya que a los viajeros les parece útil para restablecer el reloj corporal cuando cruzan zonas horarias. La melatonina puede ayudar a decirle al cuerpo que es hora de dormir, pero los efectos son mucho más amplios.

La melatonina se produce en el cerebro (específicamente, en la glándula pineal) y luego circula por la sangre para influir en todo el cuerpo. Es una hormona de señalización de alto nivel que afecta la transcripción genética, con una cascada de efectos de menor nivel.

Existen pruebas sólidas de que suplementar con melatonina funciona para extender de forma modesta la expectativa de vida de los roedores. La melatonina es un antioxidante, pero en las pequeñas cantidades en las que el cuerpo la emplea, probablemente esto no es significativo. Las personas jóvenes generan melatonina en su torrente sanguíneo alrededor de la misma hora cada tarde, enviando una señal al cuerpo de que se prepare

para el sueño; y los niveles de melatonina permanecen elevados durante la noche, cayendo antes de que sea hora de despertar. Las personas de mayor edad tienen menos melatonina por la noche. Más personas de edad avanzada, en comparación con personas jóvenes, sufren de desórdenes del sueño, y muchas personas mayores toman melatonina antes de ir a dormir simplemente porque les ayuda a dormir.

En mi experiencia personal, me he dado cuenta de que 1 mg de melatonina me ayuda a quedarme dormido en la noche. Los efectos secundarios incluyen la «arena» matutina en los ojos, exacerbación de la apnea, y, posiblemente, un efecto sobre los sueños: es difícil determinarlo. He visto que si tomo más de 1 mg los efectos secundarios empeoran, y se me dificulta despertar por la mañana.

Aunque no se tienen todos los datos, al parecer la melatonina, tomada como un suplemento, disminuye la expansión del cáncer, fortalece el sistema inmunológico y retarda el proceso de envejecimiento. Vladimir Anisimov, un bioquímico ruso que ha estudiado un gran número de intervenciones anti-envejecimiento en su laboratorio, es un eterno optimista en relación con las hormonas y suplementos anti-envejecimiento. Muchos de los estudios que asocian una expectativa de vida mayor con la melatonina vienen del grupo de investigación de Anisimov.

La melatonina es un potente agente neuroprotector, demostrado en pruebas donde el cerebro de los animales era sometido a isquemia (privación de oxígeno). Se ha propuesto como un elemento útil para el tratamiento del Alzheimer, y para la enfermedad de Parkinson existen datos preliminares, aunque las evidencias clínicas siguen siendo inciertas. Tomada de forma oral, se absorbe fácilmente y rápidamente eleva los niveles en sangre. La melatonina es barata y conveniente. A mediados de los años noventa, se publicaron diversos libros que promovían amplios beneficios. Walter Pierpaoli iba a la cabeza. Luego vino el inevitable contragolpe, pero, ahora, cuando reviso las advertencias que se encontraban en estos artículos, veo que son poco sustanciales. Lo peor que tenían que decir era que la melatonina necesitaba ser más estudiada. Esto sigue siendo así en la actualidad, y el principal inconveniente de la melatonina en esta área es que no es patentable y es demasiado barata para motivar a cualquier empresa a invertir en su investigación.

## Preservar el sistema inmunológico

El sistema inmunológico se vuelve menos efectivo con la edad, y las personas mayores comúnmente mueren de infecciones (como neumonía e influenza) que no serían peligrosas en una persona más joven. El sistema inmunológico también tiene un papel importante como un centinela contra las células cancerosas, destruyéndolas una por una antes de que puedan convertirse en tumores visibles. Así pues, debilitar la función

inmunológica también contribuye a una mayor carga de cáncer con la edad.

Estos son errores de Tipo I: El fracaso del sistema inmunológico en reconocer y atacar a los enemigos del cuerpo. Sin embargo, son todavía más insidiosos los errores de Tipo II, los «falsos positivos» en donde el sistema inmunológico se vuelve contra los propios tejidos del cuerpo y los ataca desde dentro. Los errores de Tipo II se encuentran detrás de la inflamación que se vincula con cada enfermedad de la edad avanzada. Además, un porcentaje cada vez mayor de personas de más de 60 años tienen circulando en su sangre anticuerpos que van contra la propia persona, y alrededor de 5% tiene síntomas identificados tradicionalmente como pertenecientes a enfermedades autoinmunes, tales como lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, asma, tiroiditis de Hashimoto y esclerosis múltiple. Las hierbas que apoyan la función inmunológica incluyen el hongo reishi (en chino, *Lingh Zhi*, género *Ganoderma*) y la semilla de comino negro, también conocida como charnushka o kalonji o *Nigella sativa*. A algunas personas les ha resultado efectivo el hongo reishi para darle un impulso de corto plazo al sistema inmunológico, cuando piensan que están comenzando a enfermarse. La raíz de astrágalo y el jugo orgánico de aloe también son considerados algunas veces estimulantes generales del sistema inmunológico. Lo mismo ocurre con los beta-glucanos, que se encuentran en los hongos y en la avena, pero que también están disponibles en forma de píldoras.

No obstante, el suplemento más efectivo y mejor documentado para apoyar la función inmunológica es la vitamina D, y la mayoría de nosotros puede beneficiarse de ingerir dosis tamaño jumbo.

## Vitamina D

Todos éramos negros cuando salimos de África hace varios cientos de miles de años, pero la piel se aclaró en aquellos que se mudaron hacia el norte. La razón de tener una piel más blanca es probablemente para permitir que ingresara más luz del sol con el fin de obtener más vitamina D.

Suplementar con enormes dosis de vitamina D podría ser lo mejor que puedes hacer para preservar la función inmunológica con el paso del tiempo. Los niveles de vitamina D elevados en sangre se asocian con un menor riesgo de padecer enfermedades infecciosas y la mayoría de los tipos de cáncer. Las enfermedades autoinmunes, desde la artritis hasta el asma, hasta la esclerosis múltiple, hasta el lupus, algunas veces responden a dosis elevadas de vitamina D (principalmente, se trata de evidencias anecdóticas y de algunas estadísticas). La vitamina D es conocida por ayudar a prevenir la pérdida ósea, e, incluso, existen evidencias de que la vitamina D puede desacelerar el desarrollo de la resistencia a la insulina relacionada con la edad, o diabetes tipo 2.

La luz del sol es la mejor fuente de vitamina D, pero el sol hace que la piel envejezca y puede llevar al cáncer. Es difícil obtener suficiente vitamina D a partir de la luz solar en el invierno. Si dependes del sol para obtener vitamina D en verano, trata de exponer todo tu cuerpo durante periodos más cortos, en lugar de simplemente tu rostro y tus brazos durante periodos más largos. Las luces de bronceado con UV también pueden ocupar un espacio en un programa de vitamina D si se utilizan con moderación y se aplican en áreas del cuerpo que no reciban mucho sol. (Sin embargo, ten cuidado para evitar quemaduras, las cuales se correlacionan más directamente con el cáncer de piel que el simple hecho de exponerse a la luz solar).

Parece haber una disparidad entre la cantidad diaria recomendada y el nivel recomendado en sangre. La cantidad diaria recomendada (CDR) de vitamina D sigue siendo de 600 UI (superior a las 400 que fue el parámetro durante muchos años). Una dosis de 600 UI es una dosis pequeña, equivalente a 15 µg. Eso es 15 millonésimas de un gramo. El nivel en sangre recomendado es de 20-100 ng/ml, y existen buenas razones para apuntar al extremo superior de ese rango. Muchas personas se dan cuenta de que solo pueden elevar su nivel en sangre hasta un nivel de 80 o 90 ingiriendo 10 000 UI o más diariamente. Mi recomendación es que la siguiente vez que tengas un examen físico te cheques tus niveles en sangre, y, si están bajos, no dudes en tomar 20 000 o 30 000 UI diarias hasta que tu nivel en sangre se eleve. Eso es 15 veces la CDR, pero sigue siendo una cantidad pequeña comparada con tu dosis diaria de vitamina B o C. Hay pocos motivos para alarmarse si tu nivel en sangre se eleva por encima de 100, y, en el caso de algunas personas, podría resultar benéfico.

La única desventaja potencial de una dosis alta de vitamina D es que tiende a elevar los niveles de calcio en sangre. Añadir vitamina K a la mezcla puede prevenir esto. Las formas que debes buscar en los suplementos son D3 y K2 (que son normalmente las que encontrarás).

## Extender los telómeros

Existe una posibilidad real de que la longitud del telómero constituya un reloj primordial del envejecimiento del cuerpo y de que alargar los telómeros restablecerá la función juvenil y agregará años a la expectativa de vida. Los telómeros son el objetivo más prometedor para la intervención antienviejecimiento en las investigaciones actuales. Sin embargo, la carrera por encontrar tratamientos efectivos está oculta en la secrecía corporativa y grotescamente mal financiada. Al mismo tiempo, está paralizada por la ley de patentes y la regulación de la FDA. La situación se ha convertido en un absurdo y exasperante choque entre la ciencia y el capitalismo.

Hablamos por vez primera de los telómeros en el capítulo 5. Un telómero es un tapón

de ADN repetitivo unido a cada cromosoma, y cada vez que la célula se divide, sus telómeros se acortan un poco, llevando la cuenta de las divisiones celulares. Cuando los telómeros se acortan demasiado, la célula disminuye su ritmo y deja de reproducirse. Todavía peor, la célula puede volverse tóxica para el resto del cuerpo, secretando señales que aumentan la inflamación y aceleran la autodestrucción apoptótica.

Existe una hipótesis plausible de que la longitud del telómero en las células madre es la base para uno de los principales relojes de envejecimiento del cuerpo. Los telómeros cortos pueden ser una razón importante por la que los cuerpos viejos se comportan de manera distinta comparados con los cuerpos jóvenes. Muchos creen en esta idea de que existen cientos de miles de personas que toman suplementos a base de hierbas que solo tienen un efecto marginal en el alargamiento de sus telómeros. Y muchas compañías biotecnológicas se encuentran en una carrera por desarrollar medicamentos o hierbas que lleven a cabo un mejor trabajo.

La maquinaria para reconstruir los telómeros ya se encuentra en el cuerpo, en el núcleo de cada célula, en la forma de genes que codifican la enzima telomerasa. La telomerasa es la herramienta adecuada para realizar el trabajo adecuado. Sin embargo, no podemos simplemente comer telomerasa o, incluso, inyectarla en nuestras venas. Las largas y delicadas moléculas no sobreviven a la digestión y no pasarán de la sangre al núcleo de la célula, donde son necesarias. (Si lo hicieran, mucho más personas estarían ordenando *ikura*, *tobiko* y *masago* —salmón, pez volador y capelín, respectivamente—, huevos de pez con grandes cantidades de telomerasa). En la naturaleza, la telomerasa se crea dentro de la célula para su uso privado, y no circula por el cuerpo. Sin embargo, en los adultos, el gen de la telomerasa está desactivado casi todo el tiempo, así que nuestras células producen muy poca telomerasa después de salir del vientre. La estrategia por consenso para alargar los telómeros consiste en activar los propios genes de la telomerasa de la célula, utilizando una molécula que pueda pasar fácilmente por el cuerpo hacia la célula madre, atravesar la célula y entrar al núcleo, donde encuentra al gen de la telomerasa y lo activa. Es un «promotor génico», también llamado factor de transcripción.

Existen muchos productos herbales que están ahora a la venta, con los cuales se afirma poder activar el gen de la telomerasa. Un péptido corto (proteína) llamado carnosina tiene parte de este efecto, y las hierbas que se reporta activan el gen de la telomerasa incluyen el astrágalo, la ashwagandha, la bacopa, la boswellia, el té verde, la hierba de cabra en celo y el cardo mariano. Lo frustrante es que las compañías que venden estos suplementos no tienen suficientes fondos para estudiar la efectividad de sus productos con detalle. Y, por supuesto, Big Pharma no está interesado, porque los extractos herbales no pueden patentarse, así que no habría forma de que los gigantes

corporativos obtuvieran una ganancia sobre sus gigantescas inversiones.

Las dos compañías que, de hecho, han publicado estudios de investigación sobre el tema son Geron Corp y T.A. Sciences. Geron es la compañía biotecnológica más antigua y mejor establecida dedicada a la ciencia del envejecimiento, y llevó a cabo algunas investigaciones importantes en los años noventa, pero, luego, abandonaron la investigación sobre el telómero porque pensaban que no podían tener suficientes ganancias. T.A. Sciences es una pequeña compañía neoyorquina que compró los derechos del extracto de mejor desempeño que surgió de la investigación de Geron. Han publicado dos artículos revisados por pares hechos por investigadores destacados que documentaron los beneficios de su producto, el TA-65. Aunque T.A. Sciences no nos dirá qué ingredientes se encuentran en el TA-65, se han analizado a partir de muestras compradas de las píldoras, y se reporta ampliamente que la sustancia activa es el cicloastragenol, un ingrediente de traza que debe estar concentrado a partir de cantidades mucho más grandes de raíz de astrágalo. Afortunadamente, el astrágalo es barato y fácil de cultivar, pero, hasta ahora, el cicloastragenol es costoso y difícil de extraer.

No sabemos si el cicloastragenol es el mejor de los ingredientes herbales que promueven la telomerasa. Bill Andrews es un científico confiable en el campo, que llevó a cabo el trabajo pionero sobre la telomerasa en Geron. Su compañía, Sierra Sciences, que se encuentra en Reno, tiene una prueba celular muy eficiente que ha sido utilizada para analizar cientos de miles de químicos para ver cuál podría ser efectivo para activar la telomerasa. Andrews me dijo que el extracto de astrágalo dista mucho de ser el mejor producto herbal disponible actualmente para activar la telomerasa y que el TA-65 trabaja demasiado bien para ser simplemente cicloastragenol. Aunque ha llevado a cabo las pruebas (pruebas de laboratorio con cultivos celulares) que validan los productos de T.A. Sciences y otras compañías de suplementos, ¡afirma que no sabe cuáles son los mejores! Sierra ha respetado los secretos comerciales corporativos y ha llevado a cabo sus análisis a ciegas. Reciben las muestras en una caja negra, identificadas solamente a través de un código, y envía de vuelta los resultados de la prueba con la telomerasa sin saber nunca qué químicos se han probado. Mientras escribo estas líneas, una compañía neozelandesa ha comenzado a vender un producto para el cuidado de la piel basado en el más poderoso fármaco para telómeros, originalmente desarrollado por Andrews y conocido únicamente como TAM-818.

A Andrews mismo le encantaría desarrollar un químico diseñado, no una hierba natural, que pueda optimizarse con el fin de que tenga el máximo efecto sobre la telomerasa con una toxicidad mínima. Él está muy consciente de que la efectividad dentro de la célula es solo la mitad de la batalla, y un producto exitoso tendrá que estar biodisponible en forma de píldora, distribuido eficientemente a través del torrente

sanguíneo y absorbido de manera efectiva en el núcleo de la célula. Aunque afirma que está muy cerca de tener el producto que desea, la investigación de Sierra se ha detenido por falta de fondos ya que sus ángeles inversionistas salieron perdiendo frente a los demonios banqueros en la masacre del año 2008.

Así pues, la frustración para los primeros adoptantes de los suplementos de telomerasa es que, aunque están disponibles algunos productos, no hay información confiable acerca de cuál funciona mejor que los demás, y existe un consenso general en cuanto a que ninguno de ellos es lo suficientemente efectivo como para verdaderamente revertir el acortamiento de los telómeros relacionado con la edad.

## Repetición instantánea

Ejercicio, dieta, suplementos, una hormona (melatonina), dos fármacos de prescripción (la metformina y la selegilina) y un programa de conexión social para tu vida que puedes llevar a cabo tú mismo. Si haces todas estas cosas, tienes una mayor oportunidad de tener salud y una vida más larga. ¿Qué tanto tiempo más puedes esperar vivir? Las buenas noticias: alrededor de una década. Las malas noticias: alrededor de una década.

La multitud que ve el vaso medio lleno dirá: «Una década de vida extra es la cereza del pastel, un enorme extra para vivir la vida que profundamente deseo vivir». En lo personal, todas las mañanas me despierto agradecido de ser una persona de 65 años que se ve, actúa y se siente como alguien de 55. Las personas que ven el vaso medio vacío dirán: «¿Qué? ¿Solo 10 años por todas esas molestias y dificultades? ¡Esto no es para mí!»

El hecho es que la longevidad más allá de los 90 años es, cada vez más, una función de tu dotación genética. Si no tienes los genes para ser una persona centenaria, las recomendaciones de este capítulo probablemente no te llevarán hasta ese punto. Y si tienes el perfil genético centenario, entonces el programa de salud y longevidad que he descrito beneficiará a tu salud más que a tu longevidad.

Para una extensión radical de vida, debemos pasar a la nueva tecnología. Afortunadamente, está en proyecto: de eso se trata el siguiente capítulo. Luego, en el capítulo 11 veremos algunas de las implicaciones más amplias.

---

## NOTAS

\* Mi sitio web en inglés [AgingAdvice.org](http://AgingAdvice.org) resume un programa para la salud y la longevidad.

## *El futuro cercano del envejecimiento*

*Aliento para los hombres, para que tomen cuanto deseen:  
y entre más toman de él, más queda.*

LAO TSÉ, TAO TE CHING

### El futuro inminente de la medicina antienvjecimiento

Yo solía escribir acerca de las terapias antienvjecimiento «que vendrían en los próximos años», y mi más grande desafío era convencer a las personas como tú de que no era la promesa vacía de un sueño lejano. Sin embargo, este año, los desarrollos en distintas áreas están avanzando con tanta rapidez que tengo el problema opuesto. Estoy seguro que este capítulo estará obsoleto para cuando el libro se imprima, y, mientras lees esto, algunas de las tecnologías que describo deben estar en los titulares, y partes de este capítulo parecerán haber sido escritas en el tiempo verbal incorrecto. Inevitablemente, habrá también ideas que describo aquí que habrán sido probadas y que habrán fracasado para cuando leas esto.

Varias nuevas ideas están madurando. Existen descubrimientos ingeniosos que, inesperadamente, tienen grandes probabilidades, incluyendo la idea de Jan van Deursen, de la Clínica Mayo, de eliminar las células senescentes, y el descubrimiento del bioquímico Phong Le, de Loyola, de que una hormona llamada FOXN1 estimula el timo para que vuelva a crecer.<sup>1</sup> Existen descubrimientos afortunados como el C<sub>60</sub> e ideas más antiguas que, finalmente, están suficientemente cimentadas en el entendimiento como para volverse prácticas, incluyendo la terapia con células madre, los péptidos cortos y los activadores de la telomerasa.<sup>2</sup>

Las más prometedoras de todas son las intervenciones que tocan los relojes primarios de envejecimiento del cuerpo. La perspectiva de este libro implica que el cuerpo sabe qué edad tiene y ajusta su conducta en consecuencia. Sin embargo, ¿cómo lleva el cuerpo el registro del tiempo? Debe haber un lugar donde la información se almacene — un reloj, por así decirlo— o, más probablemente, diversos relojes independientes y redundantes para asegurarse de que «si los cocodrilos no te atrapan, entonces los mosquitos lo harán». Dos relojes conocidos son el encogimiento del timo y el desgaste de los télómeros en las células madre. Hay buenas razones para pensar que existe al

menos un reloj más que se basa en la epigenética, la sincronización de la expresión genética. Sabemos que el crecimiento, la pubertad, el tamaño de los huesos y el reemplazo de los dientes de un niño, todo ello está controlado por la activación y desactivación de genes en los momentos apropiados. La modulación epigenética es el amo del desarrollo del cuerpo. Es una buena jugada que el mismo reloj epigenético siga funcionando mucho después de que la adolescencia ha terminado y que la epigenética sea una determinante fundamental del envejecimiento.

Una modalidad de la epigenética tiene que ver con decorar el ADN con grupos metilo, los cuales pueden producir cambios que duran décadas y, algunas veces, incluso son heredables. En recientes estudios estadísticos famosos de sobrevivientes de la Gran Hambruna Irlandesa de la Papa se encontró una profunda tendencia a la obesidad en los *nietos* de los que padecieron la hambruna. Así pues, la epigenética (literalmente, «fuera de la genética») está implicada en una especie de ajuste fisiológico del cuerpo que no está confinado a una generación. Es heredado, pero no vía el cambio a la secuencia misma del ADN. Las pruebas de metilación en tejidos humanos también pueden utilizarse para calibrar el envejecimiento con el resultado sorprendente, por ejemplo, de que el tejido de los senos envejece más rápido (según la medida de la metilación) que otros órganos del cuerpo. La metilación también puede permanecer en el cuerpo después de la eliminación de su causa. Por tal motivo, al tiempo que reduce al cabo de algunas semanas el riesgo de padecer un ataque al corazón, dejar de fumar pondrá en marcha beneficios para la metilación y el riesgo de cáncer que seguirán acumulándose a lo largo de varios años. Otros procesos pueden tener efectos benéficos. Muchos de los beneficios de salud del ejercicio y la restricción calórica son mediados a través de la epigenética, y persisten a lo largo del tiempo a través de la metilación.

Podemos maravillarnos ante el ingenio de la naturaleza no solo porque crea diversas estrategias para la expectativa de vida, sino por la «plasticidad» que altera el lapso de vida en respuesta a las condiciones actuales. Esta plasticidad se realiza de forma epigenética.

Pueden existir también otros relojes que continúan siendo desconocidos para la ciencia o, quizás, simplemente, desconocidos para mí.

La emocionante posibilidad está delante de nosotros de que podamos aprender a reiniciar el dial del reloj y engañar al cuerpo para que actúe como si fuera mucho más joven de lo que realmente es. El cuerpo se hará cargo de todo los demás.

### **¿Cómo funcionan estos tratamientos en conjunto?**

Sabemos de muchas sustancias y tratamientos que extienden de forma confiable la expectativa de vida. Por

supuesto, nuestro primer instinto es combinarlos, esperando tener todos estos beneficios al mismo tiempo. Sin embargo, los beneficios no simplemente se suman: si lo hicieran, ya tendríamos humanos de 200 años de edad. ¿Cómo funcionan en conjunto los distintos tratamientos antienvjecimiento? Esta es la siguiente gran pregunta para la gerontología médica.

El camino más accesible para la extensión de la vida es el metabolismo sensible a la energía. Muchos de los tratamientos bien establecidos que tenemos ahora funcionan (en parte) engañando al cuerpo para que piense que está recibiendo menos alimento de lo que en realidad está recibiendo. Estos incluyen la metformina, el resveratrol, la berberina, la rapamicina y el jiaogulan. Deberíamos esperar que estos fármacos tengan más beneficios en las personas con sobrepeso. Además, probablemente son mutuamente redundantes, así que tomarlos todos puede ofrecer pocos beneficios comparados con si tomamos solamente uno. Íntimamente relacionados están aquellos que funcionan sobre el metabolismo energético, incluyendo la carnosina, la carnitina, la CoQ10, el ácido lipoico y la PQQ. Pueden funcionar mejor para las personas que no hacen ejercicio.

Los antiinflamatorios son otro tipo de remedios. La aspirina, el ibuprofeno, la curcumina, la boswellia, la uña de gato y el aceite de pescado trabajan en este sentido, y, una vez más, se predice que su beneficio es mutuamente redundante. Si tomamos algunos de estos suplementos, probablemente su beneficio va a maximizarse, y tomar más no ayudará más.

Hemos escrito acerca de los telómeros que se encuentran en nuestras células madre como si fueran un reloj independiente, pero, de hecho, este reloj interactúa con los demás. Algunos de los suplementos energéticos y antiinflamatorios tienen un efecto sobre la telomerasa, y, la longitud del telómero, a su vez, afecta los niveles de diversas señales de la edad; señales inflamatorias, en particular.

Desde el punto de vista positivo, podemos esperar que combinar tratamientos que operan vía senderos independientes entre sí produjera mejores beneficios que la suma de los tratamientos por separado. ¿Por qué es así? Porque el cuerpo tiene distintos modos alternativos de matarse a sí mismo, y si domesticamos alguno de ellos, aun si no lo eliminamos por completo, el resultado será que el siguiente tomará el mando rápidamente. Sin embargo, una vez que logramos tener todos bajo control, el cielo es el límite, y tenemos razones para esperar que el cuerpo pueda prosperar durante un tiempo bastante largo. ¿Cuántos modos de envejecimiento independientes existen? No lo sabremos hasta que desenmarañemos la bioquímica un poco más, pero varias personas en el campo han especulado que el número podría ser algo manejable; digamos, menos de 10.

No lo sabemos con certeza. La prueba de tratamientos múltiples en ratones y en humanos acaba de comenzar. Existen demasiadas combinaciones, demasiados factores individuales, demasiadas dosis diferentes por ser probadas. Para 15 tratamientos independientes hay 105 pares que podrían interactuar, y 455 mezclas diferentes de tres. En mi opinión, probar estas combinaciones es una frontera prometedor para la investigación. He sido un firme defensor de estudiar combinaciones de tratamientos que, se ha descubierto, en lo individual, extienden la expectativa de vida en los mamíferos, y he presentado métodos estadísticos para hacerlo con un número mínimo de ratones.

## Eliminación de células senescentes

Ya leíste esta historia en el capítulo 5 y, una vez más, en el capítulo 9. Existe un tramo largo de ADN al final de cada cromosoma que contiene las letras TTAGGG repetidas una y otra vez; miles de veces. Sirve para proteger del daño el extremo del cromosoma, y cada

vez que una célula se divide y el cromosoma se copia, el copiado se detiene antes de llegar al final. Así pues, los cromosomas se acortan un poco más con cada división celular.

Una célula con telómeros críticamente cortos se vuelve senescente, no solo eludiendo su propia tarea, sino volviéndose destructiva para el tejido circundante y para el cuerpo en general. Las células senescentes fallan en su trabajo y no hacen lo que se supone deben hacer, sin embargo la holgazanería es la menor de sus fallas. De hecho, escupen moléculas señalizadoras que provocan inflamación, envenenan a las células cercanas y tienen un riesgo elevado de convertirse en cancerosas, y lo mismo ocurre con otras células cercanas. Lo peor de todo es que las células senescentes pueden empezar una reacción en cadena mediante la inducción de un estado senescente en las células vecinas, aun si esas células vecinas mismas no tienen telómeros cortos.

Jan van Deursen es un bioquímico holandés-estadounidense de la Clínica Mayo en Minneapolis, y como sabía todo esto sobre las células senescentes, se preguntaba qué ocurriría si simplemente pudieras deshacerte de ellas. Utilizando algo de bioingeniería engañosa, insertó un gen en embriones de ratón, creando una línea de ratones genéticamente modificados en los que los marcadores de una célula senescente dispararían una señal para la apoptosis. Una señal que una célula produce cuando se vuelve senescente es la *P16*, y van Deursen unió a la *P16* un receptor para un fármaco que tiene el pegajoso nombre de AP20187. El resultado fue que las células senescentes absorbían el AP20187 y este las envenenaba. De esta forma, se las ingenió para poder envenenar solo a las células senescentes, y esto permitió tener un experimento limpio. En el caso de estos ratones de prueba especialmente diseñados, aquellos que recibían el medicamento perdían todas sus células senescentes, mientras que aquellos que no recibían el fármaco seguían viviendo con las células senescentes.

El experimento funcionó espectacularmente, excediendo las expectativas de van Deursen. Los ratones fueron más sanos después de que sus células senescentes fueron eliminadas. Sus ojos, sus huesos, sus articulaciones y sus músculos se rejuvenecieron gracias al tratamiento, y vivieron de 20% a 30% más tiempo. Si las células senescentes eran eliminadas a lo largo de la vida de los animales, los síntomas del envejecimiento se retrasaban. Si los ratones eran tratados únicamente en la etapa posterior de su vida, no había retorno o rejuvenecimiento, pero los síntomas del envejecimiento avanzaban con mayor lentitud.

Tres años después de que se publicó su artículo donde describía este éxito impresionante, van Deursen está en camino de poder hacer lo mismo en ratones normales que no están genéticamente modificados. Ha estado trabajando para desarrollar un medicamento que mate únicamente a las células senescentes, quizás una célula en 10

000 y dejar a las demás intocadas. El fármaco ya ha sido probado en ratones normales (no modificados con ingeniería genética), y van Deursen me ha dicho que las pruebas en humanos son inminentes.

El futuro de esta impresionante tecnología no depende de un solo hombre. El Scripps Research Institute, que se encuentra en California, está probando docenas de compuestos para tener la capacidad de activar el mecanismo de suicidio celular en las células senescentes, al tiempo que pasa por alto a las células normales. Los primeros honores corresponden a un agente de quimioterapia llamado *dasatinib*, y a la *quercetina*, un flavonoide encontrado en arándanos, berros y rábanos. Un grupo de compañías alrededor del mundo también han adoptado la idea y están apurándose para sacar tratamientos efectivos basados en la eliminación de las células senescentes. Las aplicaciones iniciales probablemente serán en la artritis y en la enfermedad de Alzheimer, donde los resultados son destacados y donde hacen falta buenos tratamientos. Sin embargo, el tratamiento promete disminuir también el riesgo de las enfermedades importantes del envejecimiento, incluyendo enfermedades cardíacas, accidente cerebrovascular isquémico y cáncer.

### Pequeñas moléculas con grandes beneficios

Conocimos a Vladimir Anisimov en el capítulo anterior, un gerontólogo veterano del Petrov Research Institute of Oncology de San Petersburgo, quien también ha estado probando pócimas para la longevidad en ratones durante un largo tiempo. Anisimov es la clase de persona que ve el vaso medio lleno y ha reportado muchos descubrimientos positivos, algunos de los cuales todavía no se reproducen en laboratorios occidentales. Ha hecho mucho por validar el antienvjecimiento y otros beneficios de la melatonina y la metformina, pero, quizás, su mayor descubrimiento puede ser la epitalamina, un tratamiento que ha estado oculto a plena luz del sol durante más de 30 años.

Comenzando en la década de 1970, Anisimov purificó proteínas procedentes de órganos del cuerpo que él consideraba eran importantes para el envejecimiento. La mayoría de las proteínas son moléculas gigantescas que se fabrican encadenando cientos o miles de aminoácidos y, luego, doblando, girando y envolviendo la cadena en su forma característica. Sin embargo, las proteínas de Anisimov eran minicadenas que solo tenían algunos aminoácidos encadenados. De las glándulas timo de ratones jóvenes extrajo una proteína a la que llamó timalina, la cual parecía ofrecer beneficios sustanciales. Parte del epítalamo es la glándula pineal, el «tercer ojo» de donde viene la melatonina. La glándula pineal se conoce como el reloj diurno del cuerpo, que está a cargo de los ciclos de despertar y dormir. No existen indicios de que el reloj pineal lleve un registro del tiempo en el largo plazo, pero, quizás, los efectos antienvjecimiento de la melatonina

sugieran la existencia de una relación. La epitalamina es una proteína que consta de tan solo cuatro aminoácidos.

Con la epitalamina (también llamada epitalón), Anisimov pudo suprimir el cáncer y extender la vida de ratas y ratones en una serie de experimentos llevados a cabo a lo largo de varias décadas.<sup>3</sup> Lleva a la regeneración del timo, más potente para este propósito que la timalina. Cuando a los humanos que están envejeciendo se les alimenta con epitalamina, sus tasas de mortalidad caen a la mitad.

¿Por qué este trabajo ha atraído tan poca atención fuera de Rusia? ¿Acaso hay alguien que está trabajando para reproducirlo en Occidente o para comercializar la epitalamina? ¿Acaso la epitalamina (costosa y únicamente disponible con proveedores extranjeros) ofrece beneficios superiores a la melatonina (barata y disponible en todas las farmacias)? Yo digo que ya es hora de que las comunidades gerontológicas estadounidenses y europeas tomen este hilo.

## La regeneración del timo

Los glóbulos blancos que constituyen la defensa más concentrada del cuerpo son las células T, donde la *T* representa al *timo*, un órgano del tamaño del dedo pulgar que se encuentra en la parte superior del pecho, justo detrás del esternón, donde las células T se entrenan para reconocer a los invasores. El timo alcanza su tamaño máximo antes de la pubertad y se encoge gradualmente con el paso de las décadas, así que puede tener la quinta parte de su tamaño original en una persona de 75 años de edad. La pérdida de tejido tímico es responsable de la efectividad cada vez menor de las células T. Las células T cometen errores tanto de Tipo I como de Tipo II. En los experimentos con ratones que están envejeciendo, rejuvenecer el timo con células madre fetales mejora su función inmunológica y la capacidad de combatir las infecciones más comunes. La corteza del timo, en particular, es la parte del órgano responsable de asegurarse de que ninguna célula T que deje el timo sea peligrosa para los tejidos del individuo.

La glándula timo es una bomba de tiempo que nos asesinaría a una determinada edad si ninguna otra cosa nos matara primero. Se encoge (la palabra médica es «involución») gradualmente a lo largo de la vida, comenzando en la infancia y culminando con resultados desastrosos en la edad avanzada. La función inmunológica del cuerpo, en esencia, depende de un timo funcional, y el sistema inmunológico se relaciona con muchos aspectos de la salud, y no solo con atacar a microbios invasores. Nuestras células inmunológicas están continuamente atacando y eliminando a células errantes y precancerosas antes de que puedan convertirse en cánceres. La inflamación desenfrenada y los desórdenes autoinmunes son la consecuencia de que el sistema inmunológico comience a volcarse contra sí mismo en una etapa posterior de la vida.

El timo es un campo de entrenamiento para las células T de la sangre que forman el principal impulso de las defensas del cuerpo. A medida que se encoge año tras año, el sistema inmunológico se avería. Un timo de 90 años puede tener una 10ª parte del tamaño que tenía en la flor de la infancia, y esto ayuda a explicar la vulnerabilidad de las personas mayores a las infecciones virales que no serían graves para una persona joven. La artritis es caracterizada como una enfermedad autoinmune, pero existen aspectos autoinmunes en otras enfermedades, incluyendo el Alzheimer.<sup>4</sup>

Existe una buena razón para pensar que si podemos preservar o, incluso, regenerar el timo que está encogiéndose habrá beneficios que hagan eco en muchas o en todas las enfermedades de la edad avanzada. La hormona del crecimiento humano (HGH, por sus siglas en inglés), ha sido utilizada con cierto éxito, pero sus reacciones varían, y hay razones para preocuparse por sus efectos de largo plazo.<sup>5</sup> Una reciente innovación en el tratamiento para el timo luce tan prometedora que he accedido a poner en fila de espera mi propio cuerpo para los primeros experimentos con él. Un «factor de transcripción» es una señal química codificada capaz de activar la expresión de muchos genes al mismo tiempo, activando algunos y desactivando otros en una sola pasada. FOXN1 es un factor de transcripción que se ha aislado a partir del timo de ratones jóvenes, y, al reintroducirlo en ratones viejos, un equipo de investigación escocés tuvo éxito en estimular de forma consistente el timo para que volviera a crecer. El timo agrandado se veía y funcionaba de una forma muy parecida a como lo hacía el timo de un ratón joven.

La ausencia más evidente en la sangre a medida que envejecemos es la de las células T ingenuas, células que no han recibido entrenamiento para combatir ninguna infección específica del pasado, pero que están preparadas para buscar nuevos invasores. Así pues, resulta muy prometedor que las glándulas timo regeneradas con FOXN1 produjeran cantidades copiosas de células T ingenuas.

En los experimentos escoceses, los ratones fueron genéticamente modificados con copias extra del gen FOXN1 que podía activarse teniendo un fármaco como disparador. Ni tú ni yo tenemos estas copias extra, así que necesitamos otro medio para lograr que el FOXN1 entre a nuestro timo que está en proceso de envejecimiento. El FOXN1 no es algo que podamos tomar en una cápsula, porque es una molécula proteínica grande que, de forma rutinaria, sería troceada para reciclarse durante la digestión. Un grupo de investigación de la Universidad de Texas está inyectando directamente en el timo, con cierto éxito, pequeños fragmentos de ADN (llamados plásmidos) que contienen el gen FOXN1. Activar el propio gen FOXN1 de la célula sería lo ideal, y ya existen candidatos que pueden hacerlo. No existen razones para dudar de la viabilidad de medicamentos con FOXN1, pero, por ahora, solo tenemos rumores de que están en desarrollo.

## Fullerenos

Aprendimos en la escuela que el carbón existe en la naturaleza en dos formas: el grafito, negro y resbaloso, es la forma común que se encuentra en las minas de los lápices, y el diamante, duro y brillante, es la forma que se fabrica bajo alta presión y temperatura, ya sea en un laboratorio o en las profundidades de la tierra.

«Alótropo» es la palabra de a centavo que se utiliza para hacer referencia a distintas estructuras químicas obtenidas a partir de un solo elemento químico. Fue apenas en 1985 que se descubrió un tercer alótropo de carbón, lo suficientemente común como para encontrarse en el tizne de la llama de una vela sucia, pero que tiene propiedades únicas. Sesenta átomos de carbono están dispuestos exactamente en la geometría de una pelota de fútbol soccer, hexágonos y pentágonos mezclados en un diseño que nos recuerda un domo geodésico. El nuevo compuesto recibió el nombre de buckminsterfullereno en honor al inventor y promotor de la arquitectura geodésica, quien había muerto dos años atrás.

El  $C_{60}$  o buckminsterfullereno, o «buckybola» no es un elemento bioquímico, y no hay razones para pensar que tuviera una actividad biológica particular. Sin embargo, en 2012 apareció un impresionante informe proveniente de un laboratorio francés donde se decía que alimentar a ratas con buckybolitas disueltas en aceite de oliva casi duplicaba su expectativa de vida.<sup>6</sup> El aceite de oliva es crucial. Las moléculas del  $C_{60}$  se agrupan y se requirieron varias semanas de estar agitándolas para lograr que se disolvieran en el aceite. La forma amontonada más usual de  $C_{60}$  puro obstruye el metabolismo celular y probablemente es tóxica.

El equipo francés tal vez se inspiró unos años atrás en un estudio de la Universidad de Washington. Esos investigadores reportaron una extensión de vida más modesta de 11%, además de calificaciones mejoradas en la versión ratón de una prueba de coeficiente intelectual. 11% no representa nada en un estudio de mamíferos, y, si se confirma, el  $C_{60}$  se unirá a un pequeño manojito de sustancias de bajo perfil que extienden la vida cuando se alimenta con ellas a los roedores. (En contraste, existen numerosos fármacos y tratamientos que hacen que las moscas de la fruta y los gusanos de laboratorio vivan más tiempo, pero fallan en las pruebas realizadas en mamíferos).

Descargos de responsabilidad: Solo había seis ratas en el experimento, y hubo un error evidente en la primera edición del artículo. Muchos investigadores piensan que el informe completo puede ser un error experimental. Si el  $C_{60}$  funciona, la pregunta es: cómo. Dentro de una célula, la molécula es atraída hacia la mitocondria, donde se concentra y está a la caza de radicales libres. Sí, las buckybolitas son un antioxidante, lo cual, para mí, es otra causa de sospecha. El equipo de la Universidad de Washington

escribe sobre el  $C_{60}$  como un suplente de uno de los químicos antioxidantes comprobados de la célula, llamado superóxido dismutasa, o SOD.

La reproducción del informe francés tomará varios años más. Sin embargo, hay entusiastas que no quieren esperar y están experimentando en sí mismos, compartiendo sus experiencias en blogs y en listas de suscripción de correo electrónico.

## La inflamación: el bebé y el agua de la tina de baño

La inflamación ha sido un tema recurrente en este libro, porque es el modo más evidente y extendido a través del cual el cuerpo viejo se destruye a sí mismo.

El hecho de que los sencillos AINE disminuyan la mortalidad en personas de edad avanzada y aumenten la expectativa de vida es muy prometedor, pero la promesa está limitada porque la inflamación es una importante función positiva, al igual que su papel autodestructivo. Es por eso que los AINE más poderosos tienen efectos secundarios que limitan su uso. Para conseguir un progreso verdadero en esta área, necesitaremos antiinflamatorios inteligentes que, de forma selectiva, dirijan el papel destructor, dejando la función protectora intacta.

Dean Li y su grupo de investigación en la Universidad de Utah han estado abordando justo este desafío. Su innovador artículo salió en 2012 cuando anunciaron el descubrimiento de un camino de señalización que controla únicamente la inflamación destructiva y no participa en la inflamación positiva.<sup>7</sup> En las cajas de Petri identificaron una señal objetivo llamada ARF6, y para la terapia fabricaron una proteína que contenía las últimas 12 unidades que se encontraban en la parte final del ARF6.<sup>8</sup>

¿Alguna vez se te ha roto una llave a la mitad dentro de la perilla de una puerta? No solo no puedes girar la perilla, sino que tampoco puedes sacar la llave y tampoco puedes meter otra. Vas a tener que desechar la cerradura y comprar una nueva. La parte final del ARF6 funciona exactamente como la mitad de una llave. Encaja perfectamente en el mismo receptor que la molécula completa de ARF6, pero una vez dentro, no cambia la conformación del receptor de la forma como lo hace la molécula completa. No abrirá la cerradura, y se quedará atorada en el hueco de la llave, bloqueando el acceso de la verdadera llave que funciona.

El extremo final de la ARF6 funciona como una llave rota para interferir con la verdadera ARF6, impidiendo que lleve a cabo su trabajo. El laboratorio de Li pudo bloquear la reacción inflamatoria que responde a la ARF6 sin afectar el curso de la inflamación que es benéfica y protectora.

Continuaron inyectando de forma intravenosa en ratones su molécula de la parte final. Informaron que tuvieron emocionantes éxitos iniciales, tratando la artritis en los ratones

sin estropear las otras funciones importantes de la inflamación.

Algunas bacterias matan al huésped no de forma directa, sino induciendo una reacción inflamatoria tan violenta que el paciente muere de su propia inflamación. El equipo del doctor Li estimuló a los ratones con lipopolisacárido (LPS), que es el químico que induce esta inflamación fatal. Los ratones protegidos con la parte final de su ARF6 habían reducido las respuestas inflamatorias y, en su mayoría, sobrevivieron, mientras que aquellos que no tenían la parte final de la ARF6 murieron en su mayoría después de ser envenenados con LPS.

Se trata de un descubrimiento que aún tiene que llegar a los titulares de las primeras páginas, pero el equipo del doctor Li está plenamente consciente del potencial para cambiar la forma en la que tratamos la base inflamatoria de la artritis y otras enfermedades de la edad avanzada, especialmente la arterial coronaria.

## Una mejor regulación de la apoptosis

La apoptosis es la muerte celular programada, y es una parte esencial de un metabolismo sano. El cuerpo necesita poder eliminar las células dañadas y enfermas. Cuando una célula mutada se vuelve por vez primera precancerosa, la maquinaria de la célula detecta el problema e induce la apoptosis.

Sin embargo, en la edad avanzada, la apoptosis parece estar «desregulada», lo cual da como resultado tanto errores de Tipo I como de Tipo II: respectivamente, células cancerosas que no logran autodestruirse y células saludables que se matan a sí mismas de forma innecesaria. En algunos tejidos, la apoptosis parece encontrarse en estado de alerta máximo, de modo que las células saludables mueren. Una de las primeras manipulaciones genéticas que alargaron con éxito el ciclo de vida en ratones mutantes tenía como objetivo el gen *P66<sup>shc</sup>*, y reducían la apoptosis. (El experimento se llevó a cabo con ratones que fueron genéticamente alterados para ser resistentes al cáncer, por miedo a que la falla de la apoptosis llevara a demasiadas muertes por cáncer. Se cree ciegamente que la apoptosis es optimizada por la selección natural para tener el mejor equilibrio entre mantener el cáncer abajo y preservar a las células saludables, pero no estoy tan seguro).

Algunas enfermedades de la edad avanzada implican la pérdida de tejido, simple y llanamente. La sarcopenia es el desgaste de la masa muscular que viene con la edad. El envejecimiento «normal» implica una pérdida continua de células cerebrales, y en la enfermedad de Alzheimer, las células nerviosas del cerebro están desapareciendo en masa. La actividad del gen *P53*, el cual promueve la apoptosis, se eleva de forma pronunciada en la edad avanzada. Los experimentos sugieren que el suicidio celular está llevándose en la sarcopenia a las células musculares sanas y útiles, y, en el Alzheimer, a

las células nerviosas.

Sin embargo, la apoptosis también fracasa progresivamente en proteger al cuerpo contra el cáncer a medida que envejecemos. Las células que se habrían eliminado a sí mismas vía la apoptosis en una persona joven no lo hacen en una persona de edad más avanzada. La apoptosis también es responsable de mantener un reemplazo en los glóbulos blancos que proporcionan la memoria de enfermedades pasadas (células CD-8), y, a medida que envejecemos, la apoptosis falla, dejando un residuo de células *anérgicas* (inefectivas) que obstruyen el sistema inmunológico.

¿Sería posible extender la expectativa de vida humana si se bloquea parcialmente la señal de la apoptosis, reduciendo la apoptosis en general? La pregunta surge por una analogía con la senescencia celular y la inflamación. Ambos procesos adoptan un papel predominantemente autodestructivo en la edad avanzada, y disminuir cualquiera de ellos es una estrategia antienvjecimiento efectiva. Sin embargo, avanzar con la apoptosis probablemente no es tan sencillo. He aquí una pista: los animales que están bajo restricción calórica de hecho tienen tasas generales de apoptosis superiores. Mi suposición es que el papel protector de la apoptosis es demasiado importante y, así, no será posible extender el lapso de vida simplemente reduciendo la apoptosis. Será necesario restaurar la inteligencia juvenil del sistema que decide qué células mueren y qué células viven.

Así pues ¿qué hacemos con el problema de la apoptosis? No demasiado en este momento es la respuesta. El ejercicio ayuda a preservar la regulación de la apoptosis, en caso de que necesitaras una razón más para ejercitarte. Existen muchas evidencias procedentes de la química celular (pero todavía no de animales completos) de que la curcumina, obtenida de la especia cúrcuma, potencia la apoptosis en las células cancerosas, pero no en las células sanas. El jengibre puede tener el mismo beneficio. La N-acetilcisteína (NAC) es un suplemento que puedes encontrar en la mayoría de las farmacias, y se ha descubierto que la NAC, al igual que la curcumina, promueve de forma selectiva la apoptosis únicamente en las células cancerosas. Existen algunas evidencias de beneficios similares con el resveratrol.

El resveratrol generó mucha emoción alrededor del año 2003, cuando se descubrió que extendía el lapso de vida de las células de la levadura. La teoría era que el resveratrol puede ser el ingrediente en el vino tinto responsable de que los franceses coman muchos alimentos altos en grasas y sigan teniendo tasas bajas de enfermedades cardíacas. El entusiasmo creció durante algunos años, a medida que se descubrió que los gusanos, las moscas y, luego, los peces, vivían más tiempo con suplementos de resveratrol. Sin embargo, a medida que estudios posteriores en ratones no mostraron un beneficio en la extensión de vida, el entusiasmo se ha enfriado.

Lo que necesitamos son fármacos inteligentes que puedan ser diseñados para dirigirse de forma selectiva a la apoptosis en las células sanas, que es algo característico del envejecimiento, al tiempo que preserva la función juvenil de la apoptosis para eliminar a las células enfermas. Este problema es íntimamente análogo al problema de la inflamación descrito más arriba, el cual, de forma similar, pierde su especificidad con la edad y se vuelve demasiado activo en algunos lugares al tiempo que no actúa en otros. En la ARF6 se ha identificado un objetivo selectivo para la inflamación, pero no se ha descubierto aún ese tipo de objetivo de distinción para la apoptosis. Lo que se necesita urgentemente es una forma de aumentar simultáneamente la apoptosis para las células senescentes y precancerosas al tiempo que se disminuye la apoptosis en el tejido muscular y nervioso sano.

La solución puede venir del rejuvenecimiento de las mitocondrias. Las mitocondrias, como quizás recuerdes, son las fábricas de energía de las células, y hay cientos en cada una. También sirven como el verdugo de la célula, disparando la apoptosis de acuerdo con las órdenes recibidas de su núcleo. Puede ser que las mitocondrias estén recibiendo las señales correctas, pero no estén respondiendo de forma apropiada y que restablecer la química juvenil en las mitocondrias tendrá el efecto deseado.

## Tus propias células madre

Quizás recordaras del capítulo 1 que nuestro cuerpo tiene células especializadas que crean nuevos tejidos. No es cierto que nuevas células de la piel surjan a partir de células antiguas de la piel, y que nuevas células hepáticas surjan de antiguas células hepáticas. Ambas vienen de las células madre. Así pues, las células madre son la fuente de renovación del cuerpo, necesarias para seguir reemplazando las células de la piel y de la sangre que se renuevan cada determinado número de días, y las células musculares y óseas que se reemplazan en el curso de meses.

Las células madre envejecen y fallan, y no es por errores de copiado o por daño acumulado. Envejecen debido a la reducción del telómero. Recuerda que es la división celular lo que hace que los telómeros se acorten y las células madre están dividiéndose una y otra vez. En el curso de una vida, sus telómeros se acortan.

La activación de la telomerasa es una forma de revitalizar a las células madre que están envejeciendo. Otro enfoque es la tecnología de las células madre pluripotentes inducidas (IPS, por sus siglas en inglés). Las técnicas para crear células madre pluripotentes inducidas se descubrieron en 2007. Las propias células cutáneas de fácil acceso de una persona («fibroblastos parcialmente diferenciados») pueden reprogramarse como células madre, cultivarse *in vitro* y luego reimplantarse para sanar lesiones espinales, disminuir los síntomas del Parkinson, tratar tendones o cartílago

desgarrado o la pérdida ósea, o para restablecer la función inmunológica que se pierde debido al envejecimiento.

Irónicamente, fue una política ignorante de la administración Bush lo que incentivó el trabajo sobre la tecnología IPS en la década del 2000. Las células madre embrionarias habían sido un elemento esencial para la investigación de las células madre, hasta que los activistas «pro-vida» convencieron al presidente Bush de retirar el financiamiento. La carrera estaba en marcha para desarrollar la tecnología IPS como reemplazo. En el año 2007, el laboratorio de Shinya Yamanaka en la Universidad de Kyoto, en Japón, anunció el primer éxito en convertir células cutáneas ordinarias en células madre pluripotentes. Laboratorios de Estados Unidos, Alemania y el Reino Unido impulsaron la tecnología, haciendo que la técnica fuera más confiable, aumentando el rendimiento y manipulando las células para que tuvieran las capacidades plenas de las células madre embrionarias.

Las células IPS son mucho más útiles y prometedoras que las células madre embrionarias, porque pueden ser parejas genéticas exactas para la persona en la que son implantadas. Las células madre donadas procedentes de un feto tienen un potencial terapéutico limitado porque son atacadas por los propios glóbulos blancos del paciente, los cuales las reconocen como extrañas. Las células IPS pueden crearse a partir de tejidos del mismo paciente en el que serán implantadas, y se espera que estas células sean reconocidas como la «propia persona» por parte del sistema inmunológico, porque su ADN es una coincidencia exacta.

La tecnología IPS todavía no está lista para la terapia en humanos debido a que el proceso es costoso, el rendimiento es bajo, y las células IPS pueden convertirse en tumores. Cuando estos problemas se resuelvan y las células IPS puedan verdaderamente ser indistinguibles de las células madre embrionarias comenzaremos a darnos cuenta de cuán amplia puede ser su aplicación. Existen expectativas elevadas para su promesa de tratar la enfermedad de Alzheimer, el daño nervioso debido a derrames cerebrales y lesiones, daño al corazón debido a ataques cardíacos, quemaduras, diabetes juvenil y artritis. Más especulativa es la posibilidad de que la piel, los huesos, la sangre y otros sistemas importantes del cuerpo se hagan más juveniles mediante un suministro fresco de células madre. El sistema inmunológico se debilita con la edad, en parte, debido a que las células madre sanguíneas no están produciendo en masa nuevos glóbulos blancos de la forma en la que lo hacen en una persona joven.

Nadie sabe por qué o cómo, pero las células madre tienen una impresionante capacidad de ir donde son necesarias y de convertirse en cualquier tejido que se requiera de manera local. ¿De dónde viene esta inteligencia y cómo gobierna? No creo que tengamos siquiera una teoría. Sin embargo, esta capacidad hace que la aplicación de la IPS sea útil y práctica de una forma que jamás podría ser de otra manera. Sabremos en los

siguientes años si las infusiones de células madre pueden otorgarle al cuerpo un beneficio general antienvjecimiento.

¡Telómeros! ¿Son ellos el principal reloj de envejecimiento del cuerpo?

En el corto plazo, parece una tecnología prometedora. Sin embargo, ¿no sería todavía mejor si pudiéramos mantener la longitud del telómero de modo que las células no se volvieran senescentes en primera instancia?

La historia básica de la pérdida del telómero y la senescencia celular se conoció en la década de 1990 debido al trabajo pionero por el que Elizabeth Blackburn y Carol Greider ganaron el Premio Nobel 2009. Sin embargo, se asumió ampliamente que los telómeros debían ser irrelevantes para el envejecimiento humano. No había forma de que la longitud del telómero limitara el ciclo de vida del ser humano, porque el remedio para el envejecimiento del telómero estaba justo ahí, a la mano, en la forma de la telomerasa, la enzima que restablece la longitud del telómero. Cada célula sabe cómo fabricar telomerasa: es fácil, y prácticamente no existe un costo energético o metabólico. Sin embargo, en los seres humanos, como en la mayoría de los mamíferos, la telomerasa se expresa únicamente en las primeras etapas del desarrollo embrionario. Las células del embrión producen telómeros que son lo suficientemente largos como para durar toda una vida. La suposición normal es que el cuerpo sabe lo que está haciendo y se dispone a proteger al Número Uno. Así pues, si las células no están expresando el gen de la telomerasa durante la adultez, debe ser porque no se necesita. Debe tener algún beneficio secuestrar a la telomerasa en un lugar donde es difícil tener acceso a ella. Tal vez mantener a la telomerasa donde no se tenga fácil acceso a ella hace más difícil que una célula se vuelva cancerosa y se duplique sin control.

Esta forma de pensar detonó en el año 2003 cuando se descubrió un poderoso vínculo entre la expectativa de vida y la longitud de los telómeros de una persona. Presentamos a Richard Cawthon en un recuadro. Él fue pionero de una parte de la tecnología usada para medir la longitud de los telómeros y utilizó la nueva técnica para analizar muestras archivadas de sangre tomadas de personas que habían donado sangre 20 años atrás. Luego hizo el seguimiento e investigó cuál fue la salud y la mortalidad de esas personas durante los años transcurridos. En esencia, desenterró una predicción del pasado y descubrió que presagió quién iba a morir y quién a vivir. Las personas con telómeros más cortos tenían tasas de mortalidad mucho más elevadas debido a enfermedades infecciosas y, especialmente, a ataques cardíacos. No tenían tasas menores de cáncer que las personas con telómeros más largos.

En 2001, la tecnología para analizar las secuencias de ADN apenas se había puesto a

disposición, aunque era extremadamente costosa según los estándares actuales. La carrera por secuenciar el genoma humano había finalizado con un empate técnico donde el empresario privado rebelde Craig Venter compitió con todos los recursos de los Institutos Nacionales de la Salud. Con la nueva tecnología se podían medir los telómeros de una muestra de personas para ver si existía alguna relación con los resultados de salud. A medida que algunos cayeron enfermos a lo largo de los siguientes años mientras que otros permanecieron sanos, los datos fueron fluyendo lentamente, y poco a poco comenzó a llamar la atención una respuesta. Sin embargo, Cawthon se saltó este lento proceso y obtuvo muestras de sangre de personas de décadas pasadas y sus registros médicos de los años intermedios. Cawthon, quien era profesor de bioquímica en la Universidad de Utah en Salt Lake City, y tenía acceso a los datos de la muy unida comunidad mormona que tendía a permanecer en el mismo sitio, obtuvo 143 muestras congeladas y archivadas de sangre del University Hospital. Todos los sujetos tenían alrededor de 60 años en el momento en el que se tomó la muestra de sangre. Rastreó lo que había ocurrido a cada una de estas personas a lo largo de los años transcurridos: quién había muerto, quién vivía, quién había estado sano y quién había estado enfermo. La correlación que encontró fue inesperadamente sólida; tan sólida que incluso con esta pequeña muestra no podías pasar por alto la correlación. Las personas con los telómeros más cortos estaban muriendo dos veces más rápido que las personas (de la misma edad) que tenían los telómeros más largos.

¿Acaso los telómeros cortos verdaderamente provocan enfermedades, o son un registro pasivo de la historia de los padecimientos de una persona? Cawthon estableció una asociación entre la longitud de los telómeros y la mortalidad que ha resistido, desde entonces, muchas replicaciones, tanto en animales como en seres humanos. Sin embargo, correlación no es lo mismo que causalidad. Hay una hipótesis alternativa que dice que los telómeros cortos representan una especie de cicatriz debido al estrés pasado, cuando las células tuvieron que duplicarse con mayor frecuencia para recuperarse de una infección o una lesión. Doce años después de Cawthon, un grupo danés repitió su estudio con una muestra enorme de más de 65 000 personas. Confirmaron los descubrimientos de Cawthon y agregaron detalles valiosos.<sup>9</sup> Añadieron peso a la hipótesis de la existencia de un vínculo causal entre los telómeros cortos y tasas mayores de cáncer, de enfermedades cardíacas y muerte.

La hipótesis de que los telómeros pueden ser uno de los relojes maestros que controlan la tasa de envejecimiento en nuestro cuerpo se consideró radical cuando Michael Fossel la promovió por vez primera a finales de la década de 1990 en un libro, *Reversing Human Aging*, que ahora parece profético.<sup>10</sup> Cawthon y los estudios de seguimiento hicieron mucho para que esta hipótesis fuera plausible, y, al mismo tiempo, otro popular

libro escrito por otro Michael, *The Immortal Cell*, de Michael D. West, apoyó la tesis de que el desgaste de los telómeros es una causa importante de envejecimiento.<sup>11</sup> Era un periodo en el que cada vez quedaba más claro que existían mecanismos a través de los cuales las células con telómeros cortos podían provocar algunas de las enfermedades del envejecimiento: al volverse senescentes, al envenenar a otras células cercanas y al aumentar la inflamación, que es una de las formas principales en las que el cuerpo que envejece se destruye a sí mismo.

Puede ser que los telómeros puedan ejercer su influencia incluso antes de volverse críticamente cortos. Aunque el telómero representa solo una pequeña fracción de la longitud de un cromosoma (menos de 0.01%), la longitud del telómero afecta la forma en la que todo el cromosoma se pliega y qué partes de él están abiertas y disponibles para la expresión genética, y cuáles permanecen envueltas, en silencio y no disponibles. El laboratorio de Woody Wright (mi compañero de clase en Harvard varias décadas atrás) en la Universidad de Texas afirma haber visto miles de genes cuya expresión se ve afectada por la longitud del telómero.<sup>12</sup>

La idea de que los telómeros pueden ser una causa importante de envejecimiento encaja fácilmente en la tesis de este libro. Para que el envejecimiento se programe en un horario, el cuerpo necesita un reloj (o varios) para llevar un registro de qué edad tiene. La longitud del telómero es un reloj práctico, y es fácilmente modulado con pequeñas cantidades de telomerasa que, se sabe, se expresan durante la etapa adulta. La toxicidad de las células senescentes da un conveniente mecanismo de suicidio, y un pequeño número de células senescentes basta para llevar a cabo el trabajo.

Puede ser que una de las formas en las que el cuerpo se apaga es, simplemente, mediante el racionamiento de la telomerasa y a través de permitir que los telómeros se acorten en las células madre, responsables de renovar nuestros tejidos. Esto implica que alargar los telómeros puede ser una poderosa intervención, una oportunidad única de reiniciar un reloj del envejecimiento.

La mayoría de los gerontólogos piensan que no puede ser tan sencillo. Algunos dicen que alargar los telómeros no sería efectivo, y otros temen que, de hecho, pudiera provocar cáncer. Sin embargo, las personas más prominentes en la investigación sobre los telómeros tienden a creer que la telomerasa resultará ser la piedra filosofal, la fuente de la juventud, el elixir de Gilgamesh con el cual la humanidad ha soñado durante miles de años.

### **¿Qué podemos esperar de los activadores de telomerasa?**

En el año 2003, Richard Cawthon descubrió en un estudio realizado a tan solo 143 personas que los telómeros más

cortos estaban relacionados con una mayor mortalidad. Para el año 2015, un grupo danés reprodujo su trabajo en un estudio que incluyó a 65 000 personas. Los sujetos de Cawthorn tenían, todos, alrededor de 60 años de edad, pero el estudio danés abarcó un rango de edad amplio.

Con una muestra tan grande es posible ver el efecto de la longitud del telómero sobre la salud y separarlo del efecto de la edad. Al comparar la expectativa de vida de personas con telómeros cortos y personas de la misma edad con telómeros largos, es posible hacer conjeturas sobre cuál sería el efecto si las personas con telómeros cortos pudieran ser tratadas para regenerar sus telómeros para que volviera a tener un estado juvenil pleno. Este método brinda la respuesta: cuatro años de vida extra. Para muchos científicos que se entusiasman con la terapia de telómeros, este resultado es decepcionantemente pequeño. Para aquellos que piensan que la idea de que haya un reloj del envejecimiento en nuestros telómeros es ridícula, cuatro años parecen un periodo absurdamente largo.

Como se discutió en el capítulo anterior, el simple hecho de tomar una cápsula de telomerasa no va a llevar a cabo todo el trabajo. La telomerasa es una molécula enorme que se descompondrá en el tracto digestivo, y ninguna parte de ella llegará al núcleo de la célula, donde se necesita. Nunca se ha aprobado la inyección de telomerasa intravenosa, ni siquiera en ratones de laboratorio. El pensamiento es que, incluso después de superar el sistema digestivo, una cantidad muy pequeña de telomerasa se abriría paso hacia el núcleo de la célula madre.

Ahora existen muchas compañías que trabajan en intervenciones antienvjecimiento con telomerasa. Algunas han tratado de suministrar la telomerasa en una forma que llegue al núcleo de la célula, pero un enfoque más común y prometedor consiste en encontrar sustancias —fármacos o hierbas o suplementos— que indiquen a la célula que active el gen de la telomerasa. El objetivo consiste en estimular la expresión inherente de telomerasa del cuerpo de modo que la telomerasa aparezca justo ahí, en el núcleo celular, donde es más necesario. Los extractos de la hierba china astrágalo parecen poder inducir la telomerasa en el núcleo, pero se requiere una cantidad increíblemente grande de astrágalo para obtener una dosis efectiva. Quizás el constituyente químico activo pueda sintetizarse. T.A. Sciences New York ha estado vendiendo el extracto de astrágalo a los primeros adoptantes desde el año 2007, y reporta evidencias de un éxito modesto en la disminución de la tasa de acortamiento de los telómeros. Ellos venden su fórmula bajo la marca TA-65, pero se rumora que la fórmula patentada es un extracto altamente purificado de la raíz de astrágalo, el cicloastragenol. El producto parece ser efectivo, pero, quizás, demasiado débil para ser práctico. En las pruebas realizadas en ratones, la dosis corresponde a un equivalente humano de 1500 mg al día. Sin embargo, las cápsulas que se venden actualmente (2014) contienen solo de 5 a 20 mg, y cada píldora sigue costando muchos dólares. Lo que necesitamos es una alternativa más barata y más efectiva.

El aminoácido carnosina, que se vende como un suplemento nutricional, puede

estimular al cuerpo para que exprese telomerasa. Los ácidos grasos omega-3 (obtenidos a partir del aceite de pescado) también se han sugerido como una ayuda para mantener la longitud del telómero. Las hierbas ashwagandha, bacopa y cardo mariano tienen cierta actividad, lo mismo que la especia cúrcuma y el elixir de vino tinto, el resveratrol. El manejo del estrés e, incluso, la meditación, pueden tener efectos medibles. Sin embargo, todas estas, en conjunto, no pueden, con el paso del tiempo, seguir el ritmo de la pérdida de los telómeros. La tecnología innovadora que habrá de mantener de forma segura y barata la longitud de nuestros telómeros todavía tiene que descubrirse. Sierra Sciences, la compañía de Bill Andrews en Reno, lleva la delantera, después de analizar cientos de miles de moléculas en cultivos celulares para encontrar la capacidad de inducir la expresión de la telomerasa.

Mientras tanto, los experimentos siguen tentándonos con la promesa del rejuvenecimiento a través de la telomerasa. En el laboratorio de Harvard se modificaron ratones genéticamente con un interruptor químico de encendido y apagado para la telomerasa. Sin él, su cuerpo mostraba síntomas severos de envejecimiento acelerado, su cerebro se atrofiaba y sus sentidos sufrían. Cuando se activaba la telomerasa, estos rejuvenecían en diversas formas: la más impresionante era la regeneración del cerebro y la restauración de sus sentidos perdidos. En el laboratorio español de María Blasco se demostró que la modesta potencia del TA-65 tenía efectos medibles en los ratones.<sup>13</sup> En otro experimento, el mismo laboratorio descubrió que los ratones vivían más tiempo cuando se utilizaban virus genéticamente modificados para insertar una copia extra del gen de la telomerasa en ratones adultos vivos. Esto resulta tanto alentador como desconcertante, ya que se piensa que los ratones de laboratorio (a diferencia de las personas) tienen tanta telomerasa que su envejecimiento debe ser independiente de la pérdida de telómero. Algunos empresarios estadounidenses han comenzado a ofrecer clínicas en el extranjero en las que las personas pueden pagar para estar entre los primeros humanos en recibir terapia génica con telomerasa.

Una frustración para todas las personas en este campo (y para los ávidos consumidores en los márgenes) es que las compañías con ánimo de lucro que están financiando las investigaciones han mantenido sus descubrimientos en secreto. De forma rutinaria, las grandes compañías farmacéuticas mantienen ocultos sus proyectos de investigación. Yo, en lo personal, he preguntado a varios científicos importantes relacionados con los telómeros en qué estado se encuentran los activadores de telomerasa, y estoy convencido de que son sinceros cuando dicen que no saben. El Internet está plagado de rumores acerca de tratamientos ilegales para humanos en el ambiente desregulado de China. T.A. Sciences no va a decirnos de qué está hecho su producto punta de lanza, e Isagenix enumera docenas de ingredientes en su Producto B,

algunos de los cuales no tienen nada que ver con los telómeros. Las pruebas a ciegas de Sierra Sciences para otras compañías que tienen como propósito conocer la efectividad de cientos de suplementos herbales —químicos que llegan a ellos en una caja negra, simplemente con un código— muestran que la carrera por extender la expectativa de vida de la raza humana está en marcha.

### Parabiosis heterocrónica: la cura vampiresca

En el siglo XIX, cuando la cirugía era algo nuevo, los doctores descubrieron que podían unir a dos animales, gemelos siameses artificiales, en los cuales las venas y arterias que se hallaban en la unión se encontraban y crecían de modo que ambos animales compartieran una fuente común de sangre. Previamente se había practicado durante siglos el arte y la ciencia de injertar plantas. Siguiendo el ejemplo del entomólogo polaco Stefan Kope, en los años treinta Vincent Wigglesworth unió larvas de insecto decapitadas, cuello con cuello, con cera de parafina, mostrando que una hormona transferible de un insecto a otro era responsable del moldeado. Wigglesworth llamó a la escalofriante unión de cuerpos, «parabiosis», y «heterocrónica» simplemente significa que los animales unidos tienen distintas edades. Estos experimentos fueron resucitados en la década de 1950 por Clive McCay, el mismo McCay que descubrió los efectos de extensión de vida de la restricción calórica dos décadas atrás. Quizá lo desagradable de estos experimentos impidió que se expresara su potencial durante muchos años.<sup>14</sup>

A principios de la década del 2000, una joven pareja recién egresada de Harvard se unió al laboratorio de Stanford de Tom Rando como estudiantes recién graduados, y los experimentos de parabiosis entre ratones jóvenes y viejos estaban unidos al análisis bioquímico moderno. Quizás los rusos son menos quisquillosos, no lo sé, pero el entusiasmo y la experiencia de Mike e Irina Conboy fueron la fuente de la actual oleada de investigación. En el primer estudio de los Conboy y de otros miembros del laboratorio de Rando, se mostró que los músculos de los ratones viejos sanaban mejor cuando eran alimentados con la sangre de un ratón más joven. Las células madre especializadas mostraron signos de rejuvenecimiento. Las células madre antiguas habían sido recientemente fortalecidas y actuaban como células madre jóvenes.<sup>15</sup>

Desde el año 2005, los autores de este estudio se graduaron y fundaron sus propios laboratorios en Berkeley y Harvard. Juntos y separados alcanzaron un progreso firme en el camino que va de la caldera de las brujas de la parabiosis a los tratamientos prácticos para las enfermedades de la edad avanzada.

¡El primer paso fue descubrir que el rejuvenecimiento no tiene nada que ver con las células sanguíneas, rojas o blancas! Más bien, proviene de proteínas y ARN disueltos en el plasma de la sangre. Se trata de hormonas y otros químicos que son secretados y

circulan por el cuerpo; señales que mantienen diversas partes del cuerpo en la misma frecuencia. Entre ellas se encuentran los factores de transcripción que se abren paso hacia el núcleo de la célula, se enganchan/aferran al cromosoma, y encienden y apagan conjuntos enteros de genes de un plumazo.

El siguiente paso era mostrar que el plasma sanguíneo procedente de un animal joven puede rejuvenecer a un animal viejo. Tony Wyss-Coray, en Stanford, ha hecho esto con ratones que están genéticamente modificados para tener enfermedad de Alzheimer. Las infusiones de plasma intravenoso son mucho menos invasivas que unir animales en parabiosis, pero algunos de los beneficios duran poco tiempo, y todavía no sabemos con cuánta frecuencia necesita repetirse el procedimiento. El plasma sanguíneo procedente de ratones jóvenes estimula la regeneración de los nervios, y los ratones recuperan parte de su memoria y otras funciones cerebrales.<sup>16</sup> Wyss-Coray ha superado muchas fases de prueba y validaciones para probar las transfusiones de plasma humano en pacientes que se encuentran en una etapa avanzada de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, todo el mundo está de acuerdo en que esta no es una solución de largo plazo. Puede ser que las personas de edad avanzada puedan rejuvenecer con transfusiones repetidas de plasma joven, pero es un procedimiento costoso y prolongado que implica tener muchos donantes de sangre jóvenes por cada paciente viejo. No es un programa práctico de rejuvenecimiento para las masas.<sup>17</sup>

Al final, lo que nos gustaría saber es qué sustancias en la sangre joven son responsables del efecto rejuvenecedor. Igualmente importante es que existen químicos de señalización en la sangre vieja que necesitan eliminarse o bloquearse, porque anuncian la autodestrucción. Si tenemos suerte, existirá un número manejable de dichas señales que pueden aislarse y sintetizarse. Substraer factores sanguíneos no tiene por qué ser más difícil que agregarlos. La tecnología se describió algunas páginas atrás como la técnica de la «llave rota». Podemos esperar que pueda volverse a equilibrar un pequeño número de poderosos factores de transcripción en la sangre de una persona vieja, y que el cuerpo viejo responda a las señales, convirtiéndose en un cuerpo joven.

Irina Conboy me dijo que tiene la corazonada de cuáles son estos factores sanguíneos, tanto los que necesitan ser agregados como aquellos que necesitan ser eliminados. Tony Wyss-Coray, Amy Wagers, Saúl Villeda y otras personas que están llevando a cabo esta investigación probablemente tienen sus propias corazonadas. En 2014, Wagers escribió acerca de los impresionantes efectos rejuvenecedores provenientes de un factor de transcripción poco conocido llamado GDF11, y Conboy anunció poderosos beneficios obtenidos a partir de la bien conocida hormona oxitocina. La oxitocina se activa durante el alumbramiento, el amamantamiento y en los actos de amor, y Conboy descubrió que el mismo químico promueve la regeneración y la curación musculares. El GDF11 es un

factor de diferenciación de crecimiento que estimula la regeneración de los nervios y los vasos sanguíneos, además de los músculos. Una enzima energética llamada AMP quinasa también se pierde con la edad y puede ser otra candidata para un refuerzo.<sup>18</sup> Ya se están expresando dudas sobre la GDF11, porque es una forma del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), y, de hecho, puede inhibir más que promover el crecimiento. El debate es enérgico y esperamos que dentro de algunos años el proceso se dirija hacia los factores sanguíneos que son la fuente principal del envejecimiento.

La NF-B es una señal inflamatoria que probablemente tendrá que ser eliminada de la sangre. Otras señales que tenemos en grandes cantidades a medida que envejecemos incluyen la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH). La LH y la FSH son hormonas que participan en el ciclo reproductivo femenino que obstinadamente salen con fuerza después de la menopausia con efectos corrosivos a favor del envejecimiento. El cortisol es una hormona del estrés que se sobreexpresa en la edad avanzada; es el principal veneno que mata al salmón después de que termina con sus tareas reproductivas. La TGF- $\beta$  es una señal que llama a la apoptosis, provocando que las células sanas útiles se eliminen a sí mismas con efectos que resultan gradualmente incapacitantes.

Algunas de estas señales son primarias y controlan cascadas enteras de otras señales. La investigación básica desenmarañará sus relaciones mutuas, y, con suerte, descubriremos algunos factores maestros de transcripción que puedan ser reequilibrados con poderosos efectos rejuvenecedores. Si no tenemos tanta suerte, puede resultar que existen cientos de señales, todas ellas entrelazadas y controlando el estado de antigüedad del cuerpo «de forma democrática», en el sentido de que no existe jerarquía donde algunas están arriba controlando a las muchas que están abajo. En este caso, el rejuvenecimiento a través de factores sanguíneos resultará ser una tarea mucho más difícil.

Solo hay una forma de descubrirlo.

Alexander Bogdanov fue un médico ruso, un bolchevique utópico y un novelista visionario. Cuando llegó a los 50 años, Bogdanov fue afligido por síntomas que mostraba su cuerpo que envejecía, y comenzó una serie de experimentos en sí mismo y en otras personas con transfusiones sanguíneas procedentes de donadores jóvenes, incluyendo la hermana de Lenin. «Después de pasar por 11 transfusiones sanguíneas, comentó con satisfacción sobre la mejora de su vista, la suspensión de su calvicie y otros síntomas positivos. El colega revolucionario Leonid Krasin escribió a su esposa que ‘Bogdanov parece haberse vuelto 7, no, 10 años más joven después de la operación’». Sin embargo, su onceava transfusión vino de un estudiante joven que tenía malaria, y Bogdanov cayó enfermo y murió a la edad de 55 años.

Hasta el momento de escribir estas líneas, la tecnología del rejuvenecimiento a través de las transfusiones sanguíneas luce prometedora, aunque sigue habiendo muchas preguntas sobre la tecnología básica. Sin embargo,

en esta área ya se ha adelantado una nueva empresa de tecnología médica y está ofreciendo transfusiones en clínicas en el extranjero para magnates de edad avanzada.

## El reloj epigenético del envejecimiento

El paradigma del envejecimiento programado implica que el cuerpo se deconstruye sobre la base de un programa. Así pues, podemos preguntar: ¿Qué controla el programa? Debe existir algún reloj maestro, o varios. Estos relojes bioquímicos serán los principales objetivos para una intervención de alta envergadura que restablecerá la función juvenil y prevendrá muchas enfermedades de una sola vez engañando al cuerpo para que crea que es más joven de lo que en realidad es.

Hemos identificado dos relojes del envejecimiento que operan a lo largo de una vida: uno es la pérdida de los telómeros en las células madre, lo cual lleva a la senescencia celular; el otro es la involución del timo, que lleva al colapso del sistema inmunológico.

Sin embargo, hay buenas razones para creer que existen otros relojes del envejecimiento. Por un lado, podría parecer que el timo y el sistema inmunológico están conectados con algunos, pero no con todos los aspectos del envejecimiento. El envejecimiento del cerebro y de la piel no tiene ninguna conexión evidente con el timo. Por otro lado, existen animales que envejecen y mueren aunque tienen una gran cantidad de telomerasa a lo largo de toda su vida. Los murciélagos, los cerdos y los ratones de laboratorio, por ejemplo, no pierden la longitud del telómero a medida que envejecen.

¿Dónde se encuentra este reloj que no podemos ver, y cómo funciona? Recientemente, varios científicos en este campo han propuesto que la epigenética constituye un reloj del envejecimiento independiente.<sup>19</sup>

Nuestro desarrollo y maduración se desenvuelven sistemáticamente, de forma confiable, sobre la base de un programa. Las niñas comienzan a menstruar, en promedio, cuando tienen 12 años; a los chicos les crece el pelo en el pecho alrededor de los 16 años, y ambos tienen cuatro nuevas muelas en la parte posterior de la mandíbula alrededor de los 18 años. Estos eventos no son lo que llamaríamos envejecimiento, pero están cronometrados y programados mediante el cambio de la expresión genética. ¿Qué hace que la expresión genética cambie?

Me gusta la idea de que la expresión genética constituya un reloj por derecho propio, quizás el reloj más básico de todos. La expresión genética está controlada por el estado epigenético de los cromosomas, y esto es, realmente, una orden central que dice al cuerpo qué hacer. Entre otras cosas, el estado epigenético controla qué hormonas están circulando en la sangre, incluyendo aquellos factores de transcripción que controlan y programan el estado epigenético, que en todo el cuerpo forma parte de un circuito de

retroalimentación que podría constituir la base de un reloj. El actual estado epigenético determina qué hormonas circulan en la sangre, y algunos factores sanguíneos regresan a las células, entrando al núcleo y programando el estado epigenético para el día de mañana. Esta es la idea que se encuentra detrás del reloj epigenético. Sería un único reloj unificado, a cargo del desarrollo en el embrión, del crecimiento en el niño, de la madurez en el adolescente, y del envejecimiento en el adulto; la apoptosis, el racionamiento de la telomerasa y la disfunción inmunológica progresiva podrían, entonces, haber sido reclutadas como piezas opcionales del programa de envejecimiento. Toda esta actividad es orquestada mediante la variación de la composición y las cantidades de las hormonas, los ARN y otros factores en el plasma de la sangre.

Steve Horvath es un científico informático de la UCLA que ha estudiado la relación del envejecimiento con la metilación del ADN del cuerpo, utilizando ideas que son meramente estadísticas y que se ciegan ante la biología. Ha encontrado combinaciones de cientos de marcadores de metilación que, en lo colectivo, informan la edad de una persona con una precisión sorprendente. Sospecho que puede estar cerca de encontrar una causa fundamental del envejecimiento, que existe un circuito de retroalimentación en el que la expresión genética controla el estado del metabolismo, y, luego, el estado del metabolismo afecta la expresión genética. Esta es la base de un reloj biológico. Quizás, toda la secuencia de tiempo para el crecimiento, el desarrollo y el envejecimiento es dictada a partir de las glándulas neuroendocrinas que se encuentran en el cerebro.

La hipótesis del reloj epigenético está íntimamente relacionada con los experimentos de parabiosis y la búsqueda de factores sanguíneos que controlan el envejecimiento. Los primeros éxitos de estos experimentos sugieren que, ciertamente, podemos ser afortunados, que un escenario optimista ya descrito obtendrá —y que solo unos cuantos químicos tendrán— el poder de cambiar el estado de edad del cuerpo.

El concepto del reloj epigenético puede también encajar con la teoría del envejecimiento relacionado con el telómero. La telomerasa puede ostentar poderes como un factor de transcripción, además de su bien conocido papel en el crecimiento de los telómeros. Y se sabe que la longitud del telómero, en sí misma, tiene una influencia sobre la expresión de muchos genes, así que los telómeros son, lógicamente, una parte del estado epigenético.

Mi suposición es que el concepto unificador del reloj epigenético es nuestro mejor paradigma guía para la investigación en la medicina antienvjecimiento. Desde una perspectiva amplia de la biología del desarrollo y el envejecimiento, parece plausible. Y, en cualquier investigación científica, tiene sentido probar primero el camino sencillo; la posibilidad de reprogramar un reloj epigenético ilumina el camino hacia una ruta rápida en el panorama de la ciencia del rejuvenecimiento.

## Repetición instantánea

Los inventores son personas muy prácticas: tienen que serlo. Los investigadores médicos se han dado cuenta de que, comparada con décadas de persistentes investigaciones sobre el cáncer, las enfermedades cardíacas y el Alzheimer, la posibilidad de que existan cambios progresivos uniformes en el envejecimiento humano tiene enormes repercusiones. Por ejemplo, retrasar el reloj del envejecimiento tan solo cuatro años salvaría más vidas que una cura perfecta para el cáncer.<sup>20</sup> Al igual que un buque de guerra a mitad de camino, las prioridades gubernamentales relacionadas con la investigación están cambiando lentamente para ajustarse a esta realidad, mientras que algunos investigadores individuales y compañías biotecnológicas están muy adelantados a ellas.

Algunos investigadores son meramente prácticos y hacen lo que funciona. Están interviniendo para obstaculizar la maquinaria de autodestrucción del cuerpo sin preocuparse si su intervención es «natural» o sin pensar en el origen evolutivo de esa maquinaria. Por ejemplo, matar a las células senescentes. Jan van Deursen es un bioquímico por excelencia; no es un filósofo ni un teórico evolutivo. Él no pregunta: «¿Por qué el cuerpo tolera a las células que están matándolo?» Él se enfoca en la tarea que tiene enfrente: primero, probar que eliminar estas células extiende la vida y, luego, resolver el rompecabezas bioquímico de cómo identificarlas de forma selectiva y eliminarlas sin dañar a los transeúntes inocentes. Mike e Irina Conboy son agnósticos en la cuestión del envejecimiento programado, pero se encuentran a la vanguardia en las investigaciones para detectar las diferencias esenciales entre las moléculas de señalización en la sangre de personas viejas y jóvenes.

Algunos otros investigadores del envejecimiento ya han entendido el mensaje de este libro y han enfocado sus rayos láser a uno u otro de los relojes de envejecimiento del cuerpo. Bill Andrews y Michael Fossel comprenden que los telómeros se acortan explícitamente para matarnos, y están buscando (por separado) los programas más avanzados y creíbles para revertir el envejecimiento con la telomerasa. Greg Fahy reconoció hace dos décadas que el encogimiento del timo es el reloj del envejecimiento del sistema inmunológico, y ha pasado esas décadas sentando las bases para las pruebas clínicas de un esquema creíble para regenerar el timo.

También hay muchos investigadores que se están quedando atrás debido al dogma evolutivo, y ni siquiera lo saben. El peor ejemplo es que el potencial de la terapia con telomerasa está siendo secuestrado por un mito pernicioso de que la telomerasa debe causar cáncer, una creencia generalizada que ahora tiene vida propia con un círculo de expertos que citan la autoridad de unos y otros a pesar de la completa falta de evidencia que la apoya.

Liberadas de la ideología que dice que el cuerpo ya está haciendo su mejor esfuerzo por vivir tanto como le sea posible, que insiste que «no puede ser tan sencillo» y que «todo tiene su precio», se abrirán nuevas vías de investigación. El futuro de la medicina antienvjecimiento se ve luminoso. La nube más grande en el horizonte es el desafío de un reloj epigenético del envejecimiento, codificado en un idioma que todavía tenemos que descifrar.

ONCE



## *Todas las fiestas del futuro*

*La mayoría de las personas, aunque no sabe qué hacer con esta vida, anhela otra que no tenga fin.*

ANATOLE FRANCE, PREMIO NOBEL DE LITERATURA 1921

*Que los renacuajos sean alimento para la vida que vive en los estanques es tan natural como que las hojas caigan sobre el agua en otoño; que las moscas sean apachurradas es algo tan ordinario como que las manzanas se pudran en el huerto. Por otra parte, nuestra propia muerte parece de lo más antinatural. Parece, más bien, un error o un atropello; un crimen cósmico; una razón para levantar el puño y rebelarnos contra el régimen que ordenó esta matanza de inocentes [...] La naturaleza es una fiesta de muerte incesante donde se descorcha vino y hay serpentinas y todas esas cosas [...] Sin embargo, eso no significa que la muerte sea correcta o buena [...] La muerte de cualquier criatura, incluso de una mosca, es una catástrofe; pero, al mismo tiempo, desde el punto de vista de los dioses, nuestra muerte y la muerte de las moscas es igualmente insignificante.*

STEPHEN CAVE

### Acertijos y paradojas

Este libro se ha conformado alrededor de dos temas principales:

- La selección natural ha diseñado un programa de muerte en nuestros genes, porque los lapsos de vida ilimitados llevan a una expansión insostenible de la población, seguido por un colapso del ecosistema que amenaza con la extinción.
- Con cierto entendimiento e ingenio, los humanos inteligentes pueden derrotar al programa de muerte de la naturaleza y obtener para nosotros una vida mucho más larga y saludable.

El lector astuto puede haber comprendido que el punto #2 está en absoluta contradicción con el punto #1. Y algunos de ustedes, colectivistas bondadosos y liberales, pueden, incluso, tener dudas sobre la sabiduría de conspirar para quedarnos más de los 70 años que nos han invitado a pasar en este edén finito que mantenemos en custodia para los hijos de nuestros hijos.

A decir verdad, quizás nosotros dos —que somos sus anfitriones en este capítulo final y más especulativo— compartimos algunos de estos recelos. Nuestra población que se reproduce salvajemente, cuya presencia planetaria hace apenas 1 000 años podría caber en lo que es ahora el estado de Massachusetts, está jugando un juego peligroso. A pesar

de nuestro enorme cerebro, nuestra creciente tecnología y nuestra esperanza para un mejor mañana, aún no hemos mostrado un nivel de responsabilidad colectiva para estar al nivel de la inteligencia que ha evolucionado en nuestros genes. Habiendo recibido el regalo de la senescencia de nuestros ancestros —mamíferos asustados que desarrollaron una mejor visión y un cerebro más grande a medida que se aventuraron a un amanecer postcretácico libre de reptiles depredadores— hemos seguido adelante para arruinar las cosas. Sin embargo, los sermones moralistas no venden libros, así que nuestros editores en inglés de Flatiron Books nos conminaron a no tocar este tema con tanta severidad. Así que este capítulo se ha filtrado al manuscrito mientras ellos no estaban prestando atención.

Haciendo a un lado las frivolidades, reconocemos esta contradicción en toda su inmensidad y te informamos que hemos luchado contra ella como el asunto más desafiante a enfrentar relacionado con el antienvjecimiento. Dicho de forma más amplia, esta paradoja debe obsesionar a cualquiera, investigador o científico, que aspire a mejorar la condición humana. Reconocemos las consecuencias desastrosas del ascenso del hombre para convertirse en el nuevo máximo depredador de la Gaia. El planeta entero está siendo transformado en un monocultivo para el parásito humano, el cual ya se ha extendido a los polos y a los siete mares, y amenaza con expandirse hacia el espacio.

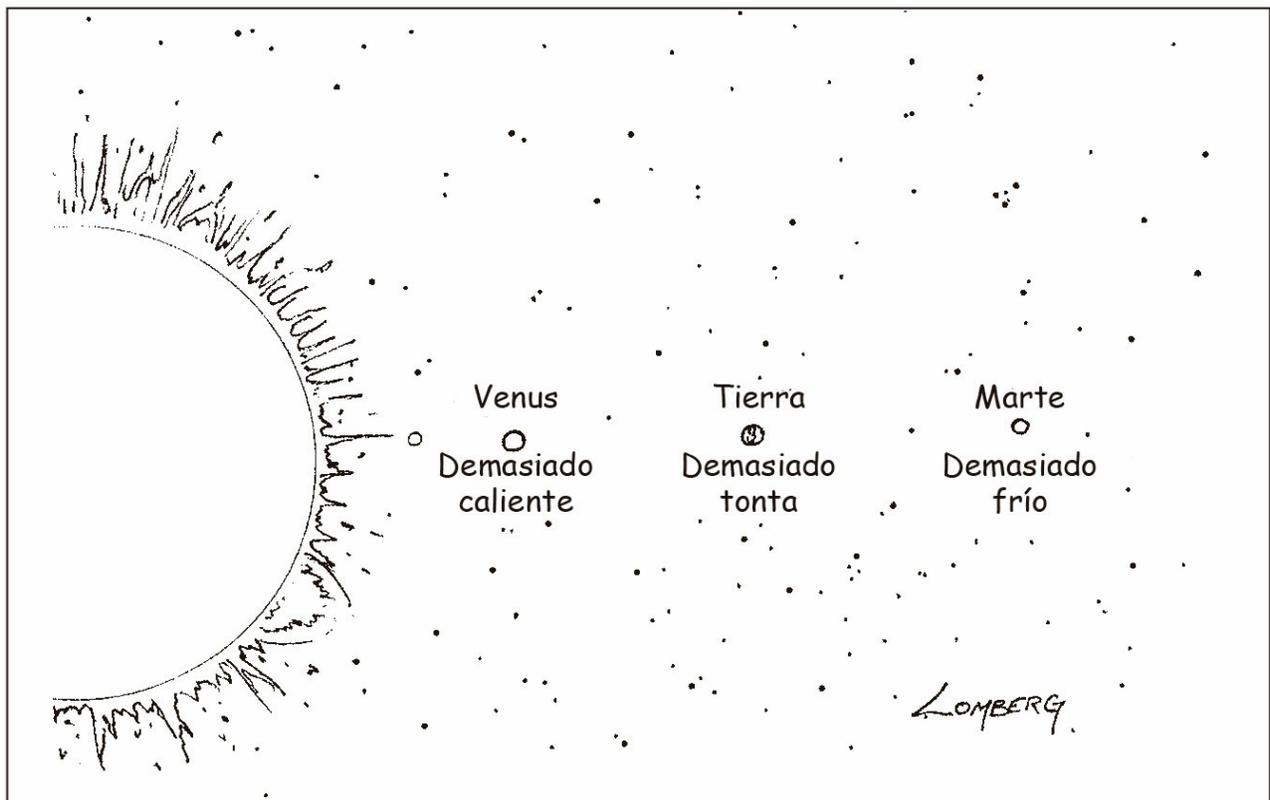


Fig. 3. *¿Vida inteligente?* (crédito: Jon Lomberg)

Por una parte, sentimos empatía hacia los humanos en lo individual y deseamos sinceramente ayudarlos a prosperar. Por otra, el potencial de conflicto entre el bienestar del individuo y el bienestar de la comunidad está profundamente arraigado en nuestro pensamiento, y estamos perfectamente conscientes de que cuando «la comunidad» se desplome, habrá muchos individuos que perecerán con ella.

Observamos con un horror necesario que la consecuencia colectiva de que demasiados seres humanos proliferen durante mucho tiempo ha sido una reducción de la diversidad y el potencial exuberante de la vida, un triunfo devastador del Centro Comercial sobre la Selva Tropical. Para este y para otros dilemas existenciales no tenemos, desafortunadamente, ninguna respuesta. Sin embargo, este capítulo es nuestro tributo a estas preguntas abiertas.

### Las implicaciones sociales de la longevidad

El asilo de ancianos es nuestro peor miedo relacionado con la extensión de la vida. Imaginamos qué pasaría si la extensión de vida que alcanzamos fuera solo «al final», aplazando la muerte con otra operación más de *bypass* u otra ronda de quimioterapia. Pasaríamos esos años extra en cuidado prolongado, incapaces de funcionar o de disfrutar la vida.

A algunos demógrafos sociales les inquieta el aumento en la expectativa de vida, porque una población en edad productiva cada vez más pequeña terminará manteniendo a una población más grande en asilos y hospitales. Están totalmente equivocados. De hecho, todas las tecnologías para extender nuestra expectativa de vida aumentan, también, el lapso de salud. Esto significa que podemos esperar tener carreras más largas, mayor productividad y, lo más relevante, una proporción mayor de años saludables comparado con los años de discapacidad. Nos acostumbraremos a retirarnos a los 75 o a los 85 o a los 95. Acumularemos más experiencia y mantendremos nuestra productividad más tiempo a medida que conservamos la salud de nuestro cerebro, así como la de nuestro cuerpo. En el mejor de los escenarios, nos convertiremos en una raza de sabios.

El temor a que la parte de nuestro lapso de vida que podamos extender fácilmente sea la parte dolorosa y discapacitada es indigna de recibir credibilidad. Es y siempre será mucho más fácil mantener a una persona sana, que mantener con soporte vital a un cuerpo que está fallando. Del mismo modo, la idea de que no habrá suficientes trabajadores jóvenes para apoyar a una población hipertrofiada que reside en asilos es una falsa conclusión.

Sin embargo, aumentar la longevidad está conectado con otros problemas que son

muy reales.

En un clásico mito griego, Eos, titánide de la aurora, se enamora del joven Titonio, hermoso, pero mortal. Afligida, se sentía desesperada porque algún día él tendría que morir, lo cual la dejaría sola. Convenció a Zeus de que interviniera, de que diera a Titonio la inmortalidad. Zeus accedió. Sin embargo, a Eos se le olvidó pedir también para Titonio la eterna juventud que formaba parte del paquete de los dioses. Así, Titonio fue maldecido con lo peor de ambos mundos: estuvo atrapado por siempre en un cuerpo que cada vez estaba más enfermo, que cada vez dolía más y cada vez era más decrepito, pero que no podía escapar hacia la muerte.

### ¿La extensión de la vida contribuye a la sobrepoblación?

Bueno, sí, por supuesto que lo hace. Antes del año 1800, la expectativa de vida humana había permanecido estable por miles de años, y la población mundial se había mantenido a raya. Sin embargo, en los últimos dos siglos, la expectativa promedio de vida humana ha aumentado a una tasa de un año más de vida por cada cuatro años de historia. La actual explosión en la población humana ha continuado durante 200 años, impulsada no por mayores tasas de nacimiento, sino por menores tasas de mortalidad. De hecho, el avance de la higiene y la tecnología médica se ha visto acompañada por una oleada de expectativas de vida a la alza, y una avalancha de tasas de nacimiento a la baja la ha seguido muy de cerca. Es el desfase cronológico entre las muertes a la baja y los nacimientos a la baja, el responsable del crecimiento poblacional. África ahora es el último continente en el que la tecnología finalmente está interviniendo para aumentar la expectativa de vida, y la tasa africana de nacimiento está disminuyendo, pero no lo suficientemente rápido como para evitar aumentos devastadores de la población. Aldous Huxley reconoció este patrón allá por 1956. «Lo que hemos hecho es “control de la mortalidad” sin equilibrar esto con el control de la natalidad en el otro extremo [...]».

Una revolución demográfica ha caminado en paralelo con la revolución industrial. La expectativa de vida en 1840 era de alrededor de 40 años en los países europeos líderes. En 2014, era de 83 en Japón y Escandinavia, los actuales líderes mundiales. Y, ciertamente, el aumento ha sido bastante constante y gradual, así que «un año por cada cuatro» es una caracterización precisa.

Durante los primeros 120 años, el aumento en la expectativa de vida fue una historia de muertes tempranas prevenidas. Antes del año 1970, todo este progreso en la expectativa de vida se logró al proteger a las personas de morir jóvenes, beneficios cosechados gracias a los antibióticos, la higiene y la seguridad en el lugar de trabajo. Muchos vivían hasta los 70 años, pero la proporción que vivía hasta los 80 y los 90 años seguía siendo pequeña. Se esperaba que la expectativa de vida se estabilizara en algún

punto alrededor de los 70 años, y los avances serían muy lentos, si es que ocurrían.

Sin embargo, desde el año 1970, ha ocurrido algo excepcional: la expectativa de vida humana máxima se ha elevado, y sigue elevándose a un ritmo acelerado (según lo relata James Vaupel). Es más, las personas que están en su séptima y octava década de vida están más sanas actualmente que nunca antes en la historia de la humanidad. Aunque existen muchas más personas de edad avanzada en la población, no está elevándose la proporción de la población que tiene asistencia de vida y que vive otras situaciones de cuidados de la persona dependiente. Esto es justo lo que queríamos: estamos permaneciendo activos y sanos más tiempo, estamos retirándonos más tarde, retrasando los estragos de la edad avanzada, y «comprimiendo la morbilidad» de la vejez hacia un desenlace más corto.

En las primeras etapas de este arrollador aumento en la expectativa de vida, el número de personas en edad fértil aumentó de forma constante. Esto agravó el efecto explosivo sobre la población. Desde 1970, el aumento en la expectativa de vida se ha enfocado más allá de la edad reproductiva, y, así, el efecto sobre la población ha sido mucho más modesto. Aun así, sigue en la dirección equivocada y contribuye al cáncer de la sobrepoblación.

### ¿Somos destructivos para la ecología de la Tierra?

La buena noticia es que la Tierra sigue siendo verde. La mala noticia es que nosotros, las personas, ya nos hemos apropiado de las regiones más féculas y productivas del planeta, perturbando el hábitat donde la mayoría de los animales y las plantas de la tierra tienen su hogar. Nos encontramos en medio del sexto gran evento de extinción en la historia de la vida macroscópica.

El evento de extinción más famoso es el que terminó con el reinado de los dinosaurios hace 65 millones de años. Alrededor de 30% de todas las especies desaparecieron después de la caída de un meteorito, que se estimó tenía 10 kilómetros de largo y que se estrelló en el golfo de México con una energía comparable a todas las armas nucleares que existen en la actualidad. Nubes de polvo oscurecieron el cielo durante varios años.

Ha habido otras cuatro extinciones masivas en los 500 millones de años en los que los animales han deambulado por la tierra. La más grande de estas, llamada el Pérmico-Triásico, o evento de extinción del PT, ocurrió a mitad del camino hace aproximadamente 250 millones de años, y su causa sigue siendo debatida. 50% de todas las especies pereció, incluyendo una enorme proporción de especies marinas. Los vertebrados habían existido durante más de los primeros 250 millones de años, pero se conjetura que recibieron su gran oportunidad después de la gran extinción del PT.

Por supuesto, las primeras civilizaciones humanas habían sido responsables de

algunas extinciones espectaculares, desde el tigre dientes de sable hasta el mamut lanudo y hasta el moa de Nueva Zelanda. No obstante, la sexta extinción, descrita en el serio y entretenido libro de Elizabeth Kolbert del mismo título, comenzó plenamente en el siglo XX.<sup>1</sup> La ecología de los océanos está irreconocible si la comparamos con lo que era hace 100 años, impulsada por la preferencia de la humanidad por los peces grandes. Las enormes redes de deriva han sido devastadoramente efectivas a la hora de privar a la mayoría de nuestros océanos de los grandes depredadores. Eliminar a los depredadores que se encuentran en la cúspide de un ecosistema tiene un efecto que se propaga, y eso perturba el equilibrio en todos los niveles, hasta el plancton y el coral.

Del mismo modo, en tierra, las especies se están perdiendo a una tasa que reduce la capacidad de los científicos de catalogarlas. Hay un efecto dominó que está acelerándose a medida que la pérdida de especies clave vuelve inevitable que todo un ecosistema sucumba a lo largo de las décadas subsecuentes. Sin embargo, exactamente con cuánta rapidez están desapareciendo las especies es un tema de debate acalorado. Los cálculos van desde un bajo 0.01% (que han dado los grupos de expertos de derecha) hasta la bien razonada y alarmante predicción de E. O. Wilson de que la mitad de todas las especies desaparecerán a lo largo del siguiente siglo, víctimas de un ecocidio del Antropoceno.<sup>2</sup>

### ¿Destruiremos toda la vida que hay en la Tierra?

Un Jonathan Swift reencarnado podría verse tentado a representarnos como unos pequeños científicos parecidos a las hormigas que piensan van a suponer una diferencia para un monstruo esférico con una experiencia considerablemente mayor.

No te des esas ínfulas.

¿Destruir a la Gaia? La vida es mucho más grande y más resistente que cualquier cosa que podamos perturbar. No, la amenaza no es para la Gaia, sino para nosotros. La vida, con el tiempo, dará un rugido en respuesta y regresará más diversa, más maravillosamente creativa que nunca. Sin embargo, la recuperación de una extinción masiva requiere, normalmente, algunas decenas de millones de años. Eso no es nada para Gaia, pero, para nuestros nietos, 30 millones de años pueden poner a prueba su paciencia.

Hay vida en pozas de azufre hirvientes y hay vida en el fondo del mar, negro como el carbón, la cual florece bajo una presión que aplastaría un tanque de buceo, y hay vida incrustada en las rocas secas, que vive igualmente a una gran profundidad bajo la tierra, y vive sabrá Dios de qué. Hay esporas que estuvieron atrapadas en depósitos de sal hace 200 millones de años, y que han sido recuperadas por los científicos y traídas de vuelta a la vida en el laboratorio. La totalidad de la vida en la Tierra está mucho más allá del poder destructivo de la humanidad para el futuro predecible.

Sin embargo, ¿podemos poner en peligro el ecosistema que sostiene la vida humana? Muy posiblemente, sí podemos.

Supongamos que diéramos un rápido giro, que adoptáramos la ética del Jefe Seattle y nos volviéramos guardianes de la biosfera. James Lovelock, creador de la hipótesis gaia y uno de los primeros en sonar la alarma sobre los peligros catastróficos del cambio climático global, sugiere que podemos no estar a la altura de ser guardianes de nada. Hemos producido un caos y sería mejor que nos enfocáramos en la forma de preservarnos a nosotros mismos, en lugar de pensar qué podemos cuidar, o, ya no digamos, «salvar» a todo el planeta. Que los humanos que se reproducen incontroladamente se imaginen responsables de proteger esta hermosa canica de color azul tiene tanto sentido como encargarle a las cabras que cuiden el jardín o poner a los zorros a cargo del proverbial gallinero.

«¡Gracias a Dios, los hombres todavía no pueden volar ni arrasar con el cielo igual que lo hacen con la tierra!» escribió Henry David Thoreau en su *Diario* medio siglo antes de los hermanos Wright. «La mayoría de los hombres, me parece, no se preocupan por la naturaleza y venderían por una suma establecida su parte, con toda su belleza, siempre que pudieran vivir; muchos, por un vaso de ron».

Sin embargo, la conciencia que nos alerta sobre nuestra propia no existencia inminente (como individuos) nos informa de la misma manera sobre un posible destino para nuestras poblaciones y nuestra especie, y, parte de nosotros, habiendo escapado el círculo mágico de la autojustificación y la negación, reconoce todavía una pequeña vocecilla interna que nos advierte que estamos en esto juntos.

Una de las grandes correlaciones del presente libro es que la naturaleza no está solamente (como Tennyson escribió) «teñida de rojo en dientes y garras», o (como Hobbes lo expresó), no es una *bellum omnium contra omnes* («la guerra de todos contra todos»). El mundo es, también, un vasto colectivo simbiótico de grupos y alianzas en distintos niveles que está en cambio constante, donde la mayoría de las sociedades y conglomerados cooperativos triunfan. Semejante triunfo puede ser de corta duración; incluso, pírrico.

Históricamente, meter el freno sobre el máximo crecimiento y reproducción ha implicado asesinar, tanto a las células como a los individuos. Este es el rostro de la Reina Negra, y aunque podemos considerarla un monstruo, está íntimamente conectada con nuestra supervivencia como una especie entre las especies. Y esta crucial observación ha sido suprimida, pasada por alto, olvidada, se le ha restado importancia y ha sido totalmente ignorada por los expositores populares de la teoría evolutiva, con consecuencias importantes para la ecología y la salud humanas.

## ¿Somos especiales?

Somos animales senescentes, dotados con percepciones y sensaciones exquisitas, capaces de ver y escuchar y temer y sufrir y sentir alegría y posarnos encima de los ecosistemas donde las plantas llevan a cabo la producción de alimentos, y los hongos y las bacterias llevan a cabo la limpieza y el reciclaje. Los fundamentalistas religiosos se elogian a sí mismos y piensan que un Dios todopoderoso dispuso este pequeño planeta para nuestro beneficio y deleite. Sin embargo, los científicos humanistas y los transhumanistas no son inmunes a este engaño. La ciencia ecológica sugiere que no somos tan especiales. Y parte del hecho de no ser especiales puede ser nuestra vulnerabilidad a las consecuencias del crecimiento excesivo del cual el envejecimiento ha evolucionado para protegernos. Nuestra inteligencia evolucionó para promover nuestra supervivencia y crecimiento cuando estas palabras eran sinónimo, y ahora debemos ver si esa misma inteligencia puede servirnos para atemperar el crecimiento para beneficio de la supervivencia. Durante miles de millones de años de historia de la vida, el programa genético multifacético al que hemos dado el nombre de la Reina Negra parece haber estado atemperando el crecimiento poblacional. Este programa fue moldeado por un proceso violento que debe haber implicado muchos errores, muchas extinciones. La conciencia y la tecnología, al igual que el sexo y la Reina Negra, aceleran el ritmo de la evolución, pero pueden no aislarnos del dolor del fracaso, de las grandes extinciones que han formado parte del juego de herramientas de la naturaleza a lo largo de los siglos. El fracaso repetido brinda el medio operativo a partir del cual la naturaleza esculpe sus maravillosas esculturas. ¿Es nuestro cerebro mucho más inteligente que nuestros genes como para poder aprender la misma lección sin sufrir primero una pérdida catastrófica?

La era geológica que comenzó a finales de la última Era del Hielo, y que ha continuado hasta el tiempo en el que nacimos, ha sido denominada el Holoceno, pero la influencia aceleradora de las cifras de seres humanos y de la tecnología humana sobre la vida en todas partes ha llevado a los ecologistas a hablar de un Antropoceno. Donna Haraway, de la UC-Santa Bárbara argumenta que, de forma más precisa, la culpa es de una forma particular de organización humana, así que un mejor término podría ser el «Capitaloceno».<sup>3</sup> En su obra, explora la importancia de las relaciones entre las especies, de la comunidad, del placer y de la responsabilidad hacia las vidas que hemos alterado a medida que avanzamos hacia ecosistemas reformados que podrían ser estables en el largo plazo. Al final, concluye, lo que se requiere es una vuelta a un crecimiento más lento y a la vida natural característica de las sociedades prepatriarcales y, ciertamente, de la vida misma. Aludiendo juguetonamente a una historia de H. P. Lovecraft, sugiere que

necesitamos pasar del Capitaloceno al «Cthulhuceno», que proviene de la misma raíz que «ctónico», que se refiere no a los humanos, sino a nuestro entorno vivo que nos apoya, es decir, la Tierra.

David Sloan Wilson (mi mentor, al cual recordarán de la Introducción), ha escrito que muchas formas de vida cooperan de manera más confiable que los humanos, y cita como ejemplo a los camarones, a las colonias de corales y a las ratas topo desnudas, así como a las abejas y a las hormigas, que nos son tan familiares. La democracia distingue a la cooperación humana. Solo las especies profundamente sociales tienen colonias de trabajadores estériles que sacrifican su legado genético a favor de una sola reina que se reproduce todo el tiempo. La singularidad de los humanos radica en nuestra capacidad de negociar términos de cooperación justos y equitativos. La motivación de los trabajadores humanos se compara con la motivación de una hormiga trabajadora, como un empleado de una ESOP se compara con un esclavo. Las sociedades humanas más libres y más democráticas, argumenta Wilson, han probado ser los competidores más formidables en la historia de la biosfera.

Estamos de acuerdo, en principio, y decimos que la democracia está menguando en el mundo occidental, liderado por el vergonzoso ejemplo de Estados Unidos. El gobierno representativo ha degenerado en una fachada para una vasta y autoritaria burocracia que cumple órdenes de las corporaciones más poderosas del mundo. En los sondeos políticos, la conservación de la energía, la protección del medio ambiente y la conservación de la vida silvestre se encuentran en los primeros lugares en la agenda del público votante; sin embargo, el sistema electoral está sesgado de forma tal que ninguna de estas iniciativas vitales constituye una prioridad. Mientras tanto, nuestro gobierno sigue gastando el dinero de nuestros nietos en rescates bancarios, en subsidios para las industrias más contaminantes y que producen más desechos, y en guerra, guerra, guerra.

Nos encontramos cayendo en picada por un sendero predecible desde una filosofía del individualismo radical. Todo el mundo trabaja bajo el mito de que cada uno de nosotros está persiguiendo de forma libre su propio interés, pero el sistema es fácilmente engañado, y aquellos que engañan a gran escala han amasado grandes fortunas mientras las masas que juegan según las reglas no tienen una oportunidad.

Se avecina una tragedia global de los bienes comunes. La humanidad quizás nunca pueda organizarse para hacerse a un lado del camino que lleva al ecocidio/suicidio. Sin embargo, si hay alguna esperanza para nosotros, reside en la democracia.

CCP: Un futuro de largo plazo para la  
humanidad debe ser un futuro sin crecimiento

¿Planean los humanos existir tanto tiempo como los dinosaurios? Los dinosaurios

reinaron sobre la tierra durante 200 millones de años. Tal es la lógica del crecimiento exponencial, que aun si lográramos disminuir el crecimiento poblacional a 0.0001% por siglo —un millón de veces menor que el crecimiento poblacional del pasado reciente— mucho antes de llegar a los 200 millones de años, la biomasa de la humanidad excedería a la masa del universo visible. Esto no es más que una demostración matemática entretenida del hecho evidente de que la supervivencia de largo plazo requiere una población estable. CCP= Cero Crecimiento Poblacional.

En su historia «2 B R 0 2 B» («To be or not to be» en inglés, «Ser o no ser», en español), Kurt Vonnegut muestra un mundo en el que se ha abolido el envejecimiento. El título se refiere al número telefónico para ponerse en contacto con la Oficina Federal de Terminación. Con el fin de estabilizar la población, no se permiten nacimientos sin que haya muertes. Como no existe el envejecimiento y las enfermedades son raras, las muertes ocurren solo por accidente, infanticidio y suicidio. Un pintor que aparece en la historia tiene 200 años, pero se ve como de 30. Mientras trabaja en un mural en un hospital, presencia cómo el protagonista, un posible futuro padre de trillizos, se suicida, mata al obstetra en jefe del hospital y a una mujer que posa para el pintor. Matar a los tres permite que los tres niños nazcan y mantiene a la población estable. El artista ha estado pintando un mural social realista que muestra el jardín metafórico de una sociedad con población estabilizada. Al descender de una escalera de mano después de los asesinatos, el pintor decide no suicidarse de inmediato y, en lugar de ello, hace una llamada al número epónimo de la historia. «Gracias, señor», responde la recepcionista en las cámaras de gas municipales de la Oficina Federal de Terminación (también conocida como «El Arenero» y como «Bésame rápido»). «Su ciudad se lo agradece; su país se lo agradece; su planeta se lo agradece. Sin embargo, el agradecimiento más profundo de todos viene de las generaciones futuras».

## Lo llamamos futuro porque no sabemos qué va a pasar

En la lengua hopi y en algunas otras, se hace referencia al futuro —el cual imaginamos desplegado delante de nosotros— con palabras relacionadas con la preposición «detrás». Esto es porque podemos ver el pasado a través de nuestros recuerdos, mientras que el futuro es oscuro, desconocido, como si estuviera detrás de nuestra espalda. No podemos ver el futuro, pero eso no nos impedirá intentarlo. El clásico error consiste en extrapolar del pasado de una forma demasiado directa. No prevemos las catástrofes, las perturbaciones que cambian las reglas del juego. Visionarios como Aubrey de Grey y Ray Kurzweil hacen su mejor esfuerzo por errar en la dirección opuesta. Sin embargo, una cosa es decir con confianza «El futuro no será como el pasado», y otra es prever exactamente cuáles serán esas perturbaciones.

El futuro: esa palabra casi mágica es vasta, esperanzadora, aterradora y supeditada a nuestras acciones y actitudes presentes en formas que son exasperantemente difíciles de discernir. A medida que aumenta nuestra comprensión del envejecimiento y aumentan

los riesgos de forma concomitante, nos gustaría mucho saber exactamente cómo se manifestarán las expectativas de vida en un orden social que ya está cambiando más rápidamente que lo que podemos explicar.

La apertura y la riqueza del pasado sugieren la apertura y la riqueza del futuro. La escatología —la disciplina y las doctrinas de lo que ha de venir— ha sido, tradicionalmente, un asunto religioso, pero merece una circunscripción más amplia.

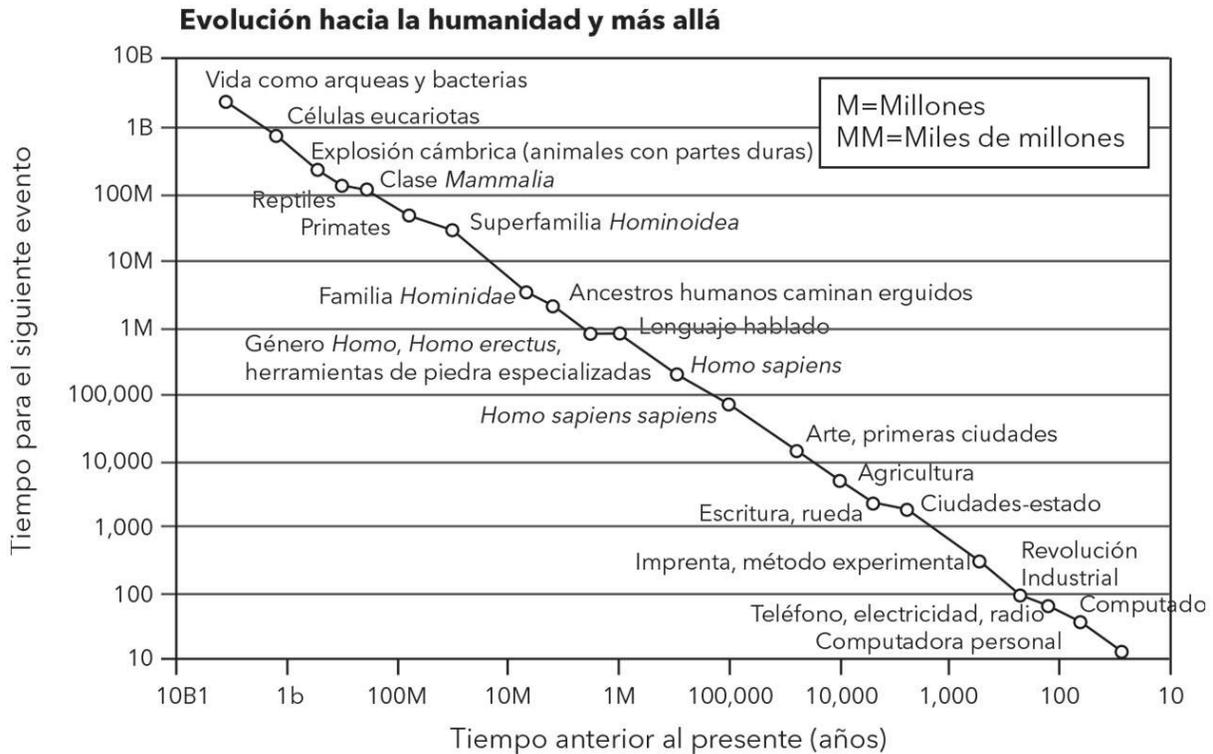


Fig. 4. La historia de la vida, la civilización y la información, mostrando el cambio con una aceleración exponencial.

El objetivo de la gráfica se encuentra en la escala logarítmica que está en la parte de abajo. Observa que 1 000 millones de años a la izquierda ocupa el mismo intervalo que 1 millón de años en la mitad de la gráfica y 10 años a la derecha. Los puntos de quiebre importantes están llegando cada vez más rápido. Kurzweil afirma que la aceleración de la historia está llegando a una cúspide en nuestra vida, y él tiene una idea de cómo se verá esa cúspide. La inteligencia humana está destinada a fundirse con la inteligencia artificial a lo largo de las décadas venideras, para diseminarse a lo largo del universo y dominarlo.

La «Singularidad» acerca de la cual escribe es el punto en el que las máquinas se vuelven capaces de diseñar y construir nuevas máquinas, donde cada generación es más inteligente que la última. Así pues, comenzará una forma nueva y muy rápida de evolución, cuyas consecuencias solo podemos soñar.

Hace una generación, Kurzweil era un pionero de tres tecnologías de inteligencia artificial que han madurado hasta convertirse en productos de consumo: la síntesis de sonido, el reconocimiento óptico de caracteres y el

reconocimiento de voz. Actualmente, Kurzweil trabaja como director de ingeniería en Google. También es un sobreviviente de cáncer y un importante defensor de la extensión de la vida.

Estamos teniendo un progreso exponencial en todos los tipos de tecnologías de la información. Además, prácticamente todas las tecnologías se están convirtiendo en tecnologías de la información. Si combinamos todas estas tendencias podemos predecir con confianza que en el futuro no tan distante alcanzaremos lo que se conoce como La Singularidad. Es una época en la que el ritmo del cambio tecnológico será tan rápido y su impacto será tan profundo que la vida humana será irreversiblemente transformada. Podemos reprogramar nuestra biología, y, finalmente, trascenderla. El resultado será una fusión íntima entre nosotros y la tecnología que estamos creando [...] Algunos comentaristas han cuestionado si seguiremos siendo humanos después de semejantes cambios tan dramáticos. Estos observadores pueden definir el concepto de humano basándose en nuestras limitaciones, pero yo prefiero definirnos como la especie que busca —y logra— ir más allá de nuestras limitaciones. Ya que nuestra capacidad de extender nuestros horizontes está expandiéndose de forma exponencial en lugar de hacerlo de forma lineal podemos anticipar un siglo espectacular de cambio acelerado.<sup>4</sup>

RAY KURZWEIL

## Mil años

En el capítulo 1 ofrecimos la definición del actuario acerca del envejecimiento: el envejecimiento es el *aumento* de un año al otro de la probabilidad de morir. Sin el envejecimiento, la probabilidad de morir jamás aumentaría, no obstante eso no significa que sería de cero.

En las sociedades modernas occidentales, la probabilidad de morir en el vigésimo año de vida es de alrededor de 1/1000. Así pues, una persona de 19 años tiene una posibilidad de 999/1000 de sobrevivir para celebrar su cumpleaños número 20. Eso significa que, si nunca envejeciera, la probabilidad de morir de alguna enfermedad o en un accidente automovilístico o por suicidio o por algún otro infortunio seguiría siendo de 1/1000 por cada año subsecuente. Su expectativa de vida sería de 1 000 años.

Todo lo que la medicina antienvjecimiento puede hacer es alcanzar este ideal de expectativa de vida de 1 000 años. ¿Puede expandirse la expectativa de vida más allá de esto? Sí, pero los avances en la biomedicina no nos ayudarán a llegar ahí. En su lugar, deberíamos buscar un flujo de tráfico más seguro, una mayor seguridad en el lugar de trabajo, apoyos sociales para impedir el suicidio y una plena implementación legal del Pacto Briand-Kellogg.\*

## Algunas cuestiones son fáciles

Las cuestiones de las políticas relacionadas con los beneficios individuales y los riesgos colectivos de la medicina antienvjecimiento son complejas, por supuesto. Sin embargo, dos cuestiones íntimamente relacionadas son muy simples y llanas, y todavía tenemos

que entenderlas bien. Antes de lidiar con las compensaciones difíciles, adoptemos con gusto las políticas de ganar-ganar.

En primer lugar, podemos vivir de una forma mucho más ligera en la tierra que como lo hacemos actualmente. Apenas estamos empezando a aprovechar el vasto potencial del reciclaje, el reúso y la conservación de la energía. Los incentivos gubernamentales perversos siguen subsidiando la extracción de energía y una economía desechable. No hay excusa para ellas. No es solo más responsable en el ámbito del medio ambiente conservar la energía y los materiales, sino que también es más barato. (Si quieres leer más a este respecto, recomendamos la literatura en inglés del Rocky Mountain Institute y los libros escritos por su director, Amory Lovins).

En segundo lugar, el mundo debe avanzar hacia una cultura de familias más pequeñas. Alentar el hecho de traer niños al mundo ha dejado de ser algo útil, pero siguen prevaleciendo los ejemplos. Todas las religiones fundamentalistas alientan la fertilidad. Los países occidentales, liderados por Estados Unidos, ofrecen ventajas fiscales a los padres. Es imperdonable que en un planeta con una familia humana sobreextendida, Alemania, Japón, Rusia, Italia y Taiwán ofrezcan pagos en efectivo para alentar la paternidad. Para muchas de las adolescentes más pobres de Estados Unidos, convertirse en madre soltera es el único camino claro para tener un ingreso para subsistir. Estas políticas pueden explicarse a través de las tradiciones religiosas persistentes, por el imperativo capitalista de crecer, y por el racismo, pero no pueden disculparse. Alentar la maternidad en lugar de la inmigración y la adopción es una arrogancia de irresponsabilidad global. Algunos de los programas de planificación familiar más efectivos trabajan con las culturas indígenas de África y de otras partes, utilizando la radio y la televisión populares para cambiar las actitudes sobre el tamaño de las familias. A lo largo del camino, empoderan a las mujeres y mejoran su estatus en la comunidad. Population Media Center y Population Communication son pequeñas organizaciones sin fines de lucro que han estado llevando a cabo ese trabajo con un presupuesto ajustado durante décadas.

Un libro, como una sinfonía, debería terminar donde comenzó

Este libro comenzó con la imagen de un niño pequeño corriendo a la cama de sus padres porque le daba mucho miedo que algún día dejaría de existir. Y ahora yo me pregunto: ¿Amo tanto la vida que la que tengo no me parece suficiente? ¿O le tengo tanto miedo a la muerte que quiero postergarla y no tener que pensar en ella?

Hace varios años le confesé a un amigo y colega de la ciencia antienviejecimiento que toda mi vida había experimentado un terror hacia la muerte, el cual —pensé— iba más allá del miedo ordinario, casi universal. Me dijo que no era el único, que era un secreto a

voces que en la comunidad de la extensión de la vida era común un miedo excesivo a la muerte.

Freud llegó a la madurez con la primera generación postdarwiniana, y, por supuesto, no eran extrañas las ideas evolutivas. Gran parte del entendimiento de Freud de la motivación humana inconsciente encaja perfectamente con la idea de un cerebro evolucionado para la reproducción y la autopreservación.

Sin embargo, más adelante en su vida la investigación de Freud tomó un giro curioso a medida que descubrió, describió y, luego, documentó una serie de motivos que pueden llamarse *Todestrieb*, «pulsiones de muerte». Aunque el sentido (por así llamarlo) de su trabajo inicial era fácilmente reconciliable con un punto de vista darwiniano de la psicología, el llamado de Thanatos era algo más extraño. Él lo describió primero como una compulsión entre sus pacientes de repetir viejos traumas, de recrear situaciones que les recordarían algún evento aterrador de su pasado. Solo después de varios años generalizó esto con la tesis de que «del polvo venimos» y que lo inanimado dentro de nosotros continúa ejerciendo una fuerza que nos jala a regresar a la tierra y a un estado inerte.

Los estudiosos que miran hacia atrás y ven el desarrollo de la idea de Freud comentan que los ejemplos que citó difícilmente justifican la hipótesis del llamado psicológico generalizado hacia la muerte. Sin embargo, quizás la propia vida de Freud nos diga de dónde vino esa idea. Freud siguió fumando una cajetilla de cigarros diaria durante años después de que le extirparon mediante una cirugía la mandíbula debido a un cáncer de boca. Cuando el dolor de ese cáncer fue más de lo que podía soportar, murió a través de un suicidio asistido con una sobredosis de morfina a la edad de 83 años. Me gusta especular que al exponer los detalles de la teoría de las pulsiones de muerte, Freud en realidad estaba escribiendo a partir de su propia introspección que estaba agotado después de una larga carrera, librando una batalla tras otra para alcanzar la aceptación académica de sus investigaciones. Vivió para ver a los nazis quemar sus libros, y huyó a Europa en el último año de su vida. Quizás se sentía listo para el sueño eterno.

Actualmente nos entristece, pero no nos sorprende que, hacia el final de una vida larga y plena, una persona mayor exprese estar lista para abandonar la vida. ¿Podría esto ser una manifestación de una «pulsación de muerte darwiniana», un ancestro del *Todestrieb* de Freud?

Así pues, ¿por qué estoy tan interesado en el envejecimiento y en la muerte? ¿Podría ser que el miedo sea la única razón?

En realidad, no lo sé. Sin embargo, la verdad es que desde que comencé, en 1996, el estudio de la extensión de la vida y la implementación de mis descubrimientos en mis propias elecciones de vida, he recibido dos bendiciones. La bendición menor es que estoy más sano, más activo, más animado, con más energía y soy más flexible, y tengo más resistencia que lo que las personas de mi edad acostumbran esperar de su cuerpo. Esta bendición ha venido a través de una cierta combinación de mis genes, mi comunidad y mis esfuerzos personales, y estoy renuente a cuantificar las proporciones de los tres elementos que han contribuido. La mayor bendición ha sido que se ha levantado la cortina del miedo. El terror que siempre había estado encima de mi hombro izquierdo,

amenazando con apoderarse de mi conciencia e inutilizarme en cualquier momento, ya no me acosa. Busco al duende y descubro que ahora es una sombra en mi memoria; quizás, un visitante que regresará en mi futuro, pero, por ahora, parece muy lejano.

Stephen Cave (en un libro y en una charla TED) nos ha ofrecido algunas reflexiones claras en un área en la que la claridad ha sido escurridiza.<sup>5</sup> Nos recuerda que el autoengaño deliberado forma parte de nuestra naturaleza, y en ninguna parte está más activo que en la negación de la muerte. Históricamente, los humanos han buscado alivio en cuatro tipos de historias:

1. Un elixir de la juventud que pueda otorgar inmortalidad a su cuerpo
2. La vida después de la muerte, la reencarnación
3. La inmortalidad de un alma, independiente del cuerpo
4. Un legado perdurable de nuestras ideas y nuestras buenas obras

En el pasado, las personas acudían a la magia o a la alquimia o a todo tipo de tradiciones religiosas para liberarse del destino que no querían aceptar. Tú y yo somos herederos de una tradición de la Ilustración, y, así pues, recurrimos a la ciencia para tener esa misma liberación. La necesidad de engañarnos a nosotros mismos no es menos poderosa, y la ciencia lleva a cabo un trabajo más convincente para nosotros que cualquiera de estos sistemas de creencias del pasado.

Lo que me parece curioso, desde la perspectiva de mi propia psicología, es que mi búsqueda de la longevidad a través de la ciencia haya sido tan desmesuradamente efectiva a la hora de aquietar mis miedos. Creo que he comprado una década extra de vida a través de mis esfuerzos, y tengo razones para esperar que las tecnologías emergentes de extensión de vida estén disponibles con la suficiente rapidez como para poder recibir la bendición de otra década o, incluso, varias décadas gracias a los avances de la ciencia. La paradoja es que, se mire por donde se mire, estoy más cerca de la muerte ahora que cuando mi yo de tres años corrió temblando a la cama de su madre a mitad de la noche; y, sin embargo, el terror del Vacío está mucho más lejano.

En el siglo IV a. C., Epicuro\* nos legó el pensamiento de que el miedo a la muerte era irracional. «Siempre que yo exista, la muerte no existe; y, cuando haya muerte, ya no existiré yo». Wittgenstein ofreció una formulación en el siglo XX de ese mismo pensamiento:

La muerte no es un evento que ocurre en la vida: no vivimos para experimentar la muerte. Si consideramos la eternidad no como una duración temporal infinita, sino como atemporalidad, entonces la vida eterna les pertenece a aquellos que viven en el presente. Nuestra vida no tiene fin, del mismo modo que nuestro campo visual no

tiene límites.

Sin embargo, esta idea no me parecía reconfortante cuando tenía tres años, y sigue sin reconfortarme en la actualidad. Para mí es más útil el entendimiento evolutivo del miedo a la muerte, de dónde viene, cómo ejerce su poder sobre mí. Pienso que (en este caso) el miedo a la muerte queda bien explicado por la teoría del gen egoísta. Una poderosa aversión a la muerte se ha implantado en nuestro metabolismo como una forma de ayudar a preservar los genes mismos que son la base de esa aversión y para aumentar la probabilidad de que esos genes se transmitan a la siguiente generación. El terror viene de una oleada de adrenalina, y el sentido de urgencia ha evolucionado para ayudarnos en tiempos de peligro mortal para tener reservas extras de fuerza y para asegurar que nos olvidemos de todo lo demás, excepto de luchar por nuestra vida.

La base hormonal del miedo a la muerte evolucionó en los animales que todavía no estaban lo suficientemente desarrollados para tener una comprensión del futuro de largo plazo. Carecían de la conciencia de su eventual mortalidad, y, así, el terror apareció solo en breves episodios, cuando proporcionaba (podemos imaginar) energía y motivación que eran útiles para escapar del peligro inmediato. Sin embargo, en los humanos modernos este terror primigenio se ha esparcido por nuestra conciencia, y puede ser una presencia baja y continua como un demonio que cabalga sobre nuestro hombro izquierdo. Como Cave expresa: «Esta es nuestra maldición. Es el precio que pagamos por ser tan inteligentes». Como una condición crónica, el terror no es adaptativo; dista mucho de serlo. Vivir con una conciencia de nuestra mortalidad puede ser una forma de motivar algunos de nuestros esfuerzos más nobles, pero vivir con terror solo puede ser una parálisis. Las hormonas y las sensaciones que producen son un vestigio, una respuesta que era adaptativa en la selva, pero no en el contexto de nuestra cultura actual.

No hay forma de escapar a la muerte, pero, probablemente, podemos escapar al miedo.

---

#### NOTAS

\* Si no estás familiarizado con este pasaje de la historia, tal vez te interesaría investigar al respecto. Cuarenta años antes de Simon y Garfunkel, el mundo de verdad estuvo de acuerdo en poner fin a la guerra.

\* τὸ φρικωδέστατον οὖν τῶν κακῶν ὁ θάνατος οὐθὲν πρὸς ἡμᾶς, ἐπειδήπερ ὅταν μὲν ἡμεῖς ὄμεν, ὁ θάνατος οὐ πάρεστιν, ὅταν δὲ ὁ θάνατος παρῆ, τόθ' ἡμεῖς οὐκ ἐσμέν.

## Epílogo

Cualquier científico puede decirte que la única función legítima de un experimento consiste en refutar una teoría. Las mejores teorías que tenemos son aquellas que todavía no han sido refutadas. Tenemos confianza en que las evidencias que hemos presentado aquí refutan algunas ideas populares sobre el envejecimiento y la evolución. Hemos argumentado:

- que el cuerpo *no* tiene que desgastarse,
- que el envejecimiento *no ha* evolucionado como un efecto secundario de los genes de la fertilidad, y
- que el gen egoísta *no puede* explicar el envejecimiento o el sexo o los ecosistemas estables.

¿Eso significa que nuestra teoría es correcta, que el envejecimiento existe con el propósito de estabilizar a los ecosistemas, de nivelar la tasa de mortalidad en tiempos buenos y malos? Estamos mucho menos seguros de esto, pero pensamos que es una hipótesis que vale la pena explorar.

Tanto la teoría económica —como la «mano invisible» de Adam Smith— como la teoría neodarwiniana —como la «supervivencia del más apto»— dependen de individuos que buscan su propio interés egoísta sin importarles los demás. Estos grandes paradigmas son unilaterales. Pasan por alto el magnífico éxito de las alianzas que han evolucionado para trabajar juntas como unidades coordinadas. Desde las bacterias primordiales que intercambian genes y fusionan cuerpos hasta los protistas que evolucionaron para convertirse en los ancestros de las plantas y los animales, hasta los hongos que se extienden debajo de la tierra para nutrir a los árboles y reciclarlos, hasta los grupos de neodarwinistas que se apoyan unos a otros en las secciones de comentarios de las redes sociales, la selección natural recompensará *tanto* la competencia *como* la cooperación. Cuando un lado de esta dialéctica se enfatiza a expensas del otro, puede haber consecuencias prácticas tan negativas para la sociedad y para el potencial humano como las consecuencias teóricas para comprendernos a nosotros mismos en términos de la teoría evolutiva.

Un tema central de este libro es que el crecimiento excesivo lleva a la extinción, y la selección natural ha incluido salvaguardas para la estabilidad ecológica en el genoma de

casi todas las especies animales. La ironía es que aunque la raza humana puede no tener el compromiso o las estructuras democráticas que apoyarían la gestión inteligente de nuestro crecimiento poblacional, la naturaleza es un viejo lobo de mar en el proceso, pues desde hace tiempo ha dominado el problema recurrente del crecimiento descontrolado. Si nuestras herramientas humanas —inteligencia y cooperación a gran escala— no pueden llevar a cabo el trabajo, ella resolverá el dilema del crecimiento humano a su propia manera.

Comenzamos a reconocer que nuestra vida individual no nos pertenece solo a nosotros, sino también a nuestra especie y a las otras especies de las cuales es interdependiente la vida humana, y a la vida misma. Existe un contrato social que precede a la comunidad humana por varios miles de millones de años, que ofrece la vida a cada individuo como un préstamo y no como un regalo.

Hemos visto que el envejecimiento no es algo accidental o destinado, sino que ha evolucionado como parte del *kit* de construcción de 4 000 millones de años de la naturaleza. Ese *kit* sigue evolucionando, y si jugamos bien nuestras cartas, nuestra marca como organización viviente puede continuar durante el largo tiempo que está por delante. Estamos teniendo éxito en retrasar las enfermedades debilitantes, en prevenir el deterioro corporal, en extender la flor de la vida. Tenemos una expectativa razonable de que este progreso continuará, quizás a un paso acelerado. Sin embargo, no hemos abordado —y la ciencia jamás podrá abordar— la mortalidad fundamental de nuestro cuerpo físico. El infinito no forma parte de la física, y, mucho menos, de la biología. Y los humanos hemos buscado consuelo para nuestra mortalidad desde aquellos tiempos de los cuales el hombre no tiene memoria. Vamos más allá de la ciencia y recurrimos en esta búsqueda a la persistencia de nuestras buenas obras, al legado familiar y, también, a creaciones, a meditaciones, a supersticiones, a la política, a la religión, al autoengaño y al arte elevado, de forma individual y colectiva, cada uno a su propia manera.

## *Agradecimientos*

A DS le gustaría agradecer a las muchas personas que brindaron retroalimentación o apoyo mientras trabajaba en este libro, incluyendo a Andre Khalil, Mike Carragher, Tori Alexander, Susan Black, Angus Fletcher, Lester Grinspoon, David Lenson, Olav Bryant y Tara Grover Smith, Paul, Arthur y Elaine Mange, John y Deb Lapaire, Diane Alexander, Nick Seamon, Brian Viveiros, Claire Brault, Lois Brynes, Paul Levy Bryant, Steve Shaviro, Paul Chefurka, Georges Borchardt, Ricardo Guerrero, James MacAllister, Kurt Johnson y Stephen H. Blackwell, Jane Shevtsov, Charles Hall, John Grady, Jim Brown, Mitch Mignano, Francesca Ferrando, Cristina Iuli, Emily Wadham, Lynn Margulis, Tonio Sagan, Meghan Murphy, Melody Meoskowicz, Joanna Bybee, Bruce Clarke, Kevin LeGrandeur, Natasha Vita Moore, Harold Channer, Rachel Lorraine Young, Ryan Kronewitter, Stan Maron, Corey Reed Smith, Natasha Myers, Natalie Loveless, Eben Kirksey, Astrid Schrader, Elizabeth Johnson, Erik Middleton, Steve Wilson, Jon Lomberg, Jennifer Margulis, Debbora Battaglia, Donna Haraway, William I. Thompson, Nora Bateson, Kee Dewdney, Lloyd Demetrius, Tom Kirkwood, Walter M. Bortz II, Leonard Hayflick, Inocencio Higuera y colegas en el CIATEJ en Guadalajara.

Este libro se creó a partir de un gran cuerpo de pensamiento y de diligente observación previa, y se benefició enormemente de la retroalimentación que recibió a lo largo de todo su proceso.

A JJM le gustaría agradecer a Harriet Mitteldorf, John Pepper, Mark Bernstein, Enid Kassner, Court Daspit, Gustavo Barja, Aubrey de Grey, Bill Andrews, Jeff Bowles, Meng-Qiu Dong, Charles Goodnight, David Wilson, Cynthia Kenyon, Michael Fossel, George Martin, Daniel Promislow, Justin Travis, Devereux Chatillon, Vladimir Skulachev, João Pedro de Magalhães, Bruce Ames, Rhonda Patrick, Giacinto Libertini y a los lectores de su blog que se han dado cuenta de sus errores incluso antes de que fueran demasiado lejos, y lo han dirigido hacia investigaciones de las cuales él no estaba consciente.

A ambos, Dorion y Josh, nos gustaría expresar un agradecimiento especial a nuestra agente Gillian MacKenzie, así como a Allison Devereux y a los demás integrantes de su magnífica agencia, al igual que al fantástico equipo en Flatiron Books, incluyendo a Colin Dickerman y a Jasmine Faustino, y a las editoras, Sara y Chris Ensey, cuya experiencia profesional y atención al detalle han contribuido tanto a hacer de este libro lo que es.

## Glosario

**Acumulación de Mutaciones (AM)** Se trata de una teoría del envejecimiento que se basa en la **carga genética**, véase. La idea es que algunas mutaciones provocan daño en un individuo, pero solo en una etapa posterior de la vida. Si el daño ocurre después de que el individuo ha tenido la oportunidad de reproducirse, entonces los genes pueden persistir durante un largo tiempo antes de que la selección natural finalmente los elimine. De acuerdo con la teoría AM, estos genes son, generalmente, la razón del envejecimiento.

**AINE** Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Algunos ejemplos incluyen la aspirina, el ibuprofeno, el naproxeno (Aleve) y algunos medicamentos más fuertes para la artritis.

**Antioxidantes Carroñeros de radicales libres** Se trata de moléculas que aplacan o neutralizan a los **radicales libres**, véase, al darle a sus electrones algo a lo cual adherirse. Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen el glutatión (GSH), el superóxido dismutasa (SOD), la ubiquinona (CoQ10), los polifenoles (que se encuentran en el té) y la vitamina E.

**Apoptosis Muerte celular programada.** La destrucción «a propósito» y ordenada de una célula. Es disparada por el despliegue de radicales libres orquestado en el nivel de la mitocondria. La apoptosis está implicada en el **envejecimiento**, véase, vía su papel en la **sarcopenia** (pérdida de músculo), la enfermedad de Parkinson (demencia) y en la **involución del timo**, véase (una disminución en la capacidad inmunológica cuyo origen se encuentra en el encogimiento del timo), así como la *atresia*, la cual destruye los óvulos de la mujer a lo largo del periodo que dure su fertilidad.

**Aptitud** Para Darwin, los atributos que varían de acuerdo con el clima, la geografía y el contexto ecológico que hacen que un organismo sea más exitoso que otro en la competencia evolutiva. A medida que la evolución pasó de ser una ciencia descriptiva a una ciencia matemática en el siglo XX, la aptitud fue transformada con una definición rígida en términos de reproducción que llevó a la versión del gen egoísta de la teoría evolutiva, o **neodarwinismo**, véase. Muchos evolucionistas modernos, incluyendo los autores de este libro, creen que es una explicación demasiado simple de cómo funciona realmente la selección natural.

**Carga genética** La selección natural constantemente está llevando a cabo su labor, amplificando las mutaciones buenas, erradicando las malas. Cada mutación es un experimento, y la mayoría de los experimentos, por mucho, resultan ser callejones

sin salida, pero ese es el precio que hay que pagar por una búsqueda continua que, de vez en cuando, descubre algo valioso. En un momento determinado, existen muchas mutaciones malas que han llegado recientemente al genoma y aún no han sido eliminadas. Y para cuando son eliminadas, habrá nuevas mutaciones perjudiciales. La aptitud de cada individuo se debilita un poco por llevar una carga de mutaciones malas que aún no han sido erradicadas.

**Carroñeros de radicales libres Antioxidantes**, véase.

**Crecimiento exponencial** El crecimiento que sigue una curva exponencial con un tiempo de duplicación característico. En otras palabras, se requiere la misma cantidad de tiempo para pasar de uno a dos que de 10 a 20 o de un millón a dos millones. Matemáticamente hablando, tienes crecimiento exponencial en cualquier momento en el que la tasa de crecimiento de una cantidad es proporcional a la cantidad misma. El crecimiento exponencial es famoso por ser un durmiente: durante largo tiempo puede parecer como si nada estuviera ocurriendo, y, luego, de repente, se dispara como un cohete.

De hecho, la cooperación evoluciona porque los grupos, las comunidades y ecosistemas enteros compiten entre sí, tal y como lo hacen los individuos. Los grupos, al igual que los individuos, están sujetos a la selección darwiniana. Sin embargo, debido a la forma como han sido entrenadas las personas, la idea de que haya grupos que compiten les parecía extraña. No recordaban que «un gen a la vez» y «tamaño constante de la población» no eran más que supuestos simplificadores que se introdujeron cuando todos los cálculos teóricos tenían que llevarse a cabo con papel y lápiz. La idea de que la selección natural opera en muchos niveles al mismo tiempo recibe el nombre de *selección multinivel*, véase, o SMN. La SMN debería ser el supuesto más natural en el campo, pero, debido a este accidente histórico, la teoría dominante se había desarrollado basándose en grupos que permanecían fijos y estables. Así pues, surgió un escepticismo especial alrededor de la «selección grupal» que sigue perjudicando a la teoría en el área hasta nuestros días.

**Desgaste universal** Las cosas no vivas están sujetas a desgastarse con el paso del tiempo, un aumento en la entropía según la **segunda ley de la termodinámica**. Las cosas vivas no están sujetas a esta ley porque pueden obtener energía libre del entorno. Sin embargo, la aplicación errónea de esta idea a las cosas vivas, y, en particular, al envejecimiento, ha sembrado una gran cantidad de confusión.

**Dioico** Adjetivo que describe a las especies que presentan formas masculinas y femeninas separadas. Se distinguen de los organismos (bacterias, rotíferos) que se reproducen por clonación y de otros (gusanos, caracoles, flores) que tienen tanto

órganos masculinos como femeninos en el mismo individuo.

**Envejecimiento inverso** Algunos hidrozooos y escarabajos, cuando están bajo estrés, regresan, de hecho, a etapas o estadios de vida anteriores o a formas larvales. La historia de F. Scott Fitzgerald de Benjamin Button imagina un ejemplo humano. Véase también *Senescencia negativa*.

**Envejecimiento** La definición biológica de envejecimiento puede ser cualquier cambio en el cuerpo que venga con la edad, incluyendo el crecimiento, el desarrollo y la pubertad. Algunos biólogos se reservan la palabra **senescencia**, véase, para hacer referencia precisamente a esos cambios que implican una pérdida de la función y un deterioro más adelante en la vida, pero el uso moderno indica que **envejecimiento** es sinónimo de **senescencia**. Los demógrafos tienen su propia definición: el envejecimiento es el aumento en la probabilidad de muerte que viene con los cambios que ocurren dentro del cuerpo. Esto da pie a la posibilidad de que exista la **senescencia negativa**, véase, o el envejecimiento inverso, si la probabilidad de morir disminuye con el aumento de la edad.

**Epigenética** El genoma (ADN) es el libro que contiene la información de todo lo que un ser vivo necesita hacer. El mismo ADN habita en cada célula del cuerpo y no cambia desde el nacimiento hasta la muerte. Sin embargo, las distintas células leen de forma selectiva el libro del ADN con el fin de llevar a cabo sus tareas individuales. Algunas partes del genoma están activas y otras están ocultas, y la porción que está activa varía de un órgano del cuerpo a otro y también cambia con el tiempo de vida. La epigenética es el control de cuáles genes están activos en qué lugar y cuándo. En términos de bioquímica, esto se logra enrollando de forma ajustada algunas porciones del ADN, ocultándolas de la vista, al tiempo que abre otras porciones. Los adornos químicos que están sobre el ADN controlan este proceso: por ejemplo, los grupos metilo y los grupos acetilo. Una gran parte de la señalización del cuerpo se dedica a programar el genoma con estos controles.

**Epistasis** La dependencia del contexto en el efecto de un gen. Casi todos los genes dependen de otros genes para llevar a cabo su acción. Cuando se inventó el término todavía no se sabía que el ADN era la base bioquímica de la genética, y la ciencia se desarrolló en lo abstracto. Posteriormente, se volvió evidente que la epistasis no es, en absoluto, algo excepcional y que los genes están organizados de una forma bastante general en redes y jerarquías. De hecho, solo existen unos cuantos genes que *no* son epistáticos; por ejemplo, el gen que provoca la anemia de células falciformes.

**ERO (Especies reactivas del oxígeno)** alias **radicales libres**, véase.

**Eustrés** El efecto sorprendentemente positivo de ciertos tipos de estrés sobre la salud y

la expectativa de vida. Parecido a la **hormesis**, véase.

**Extinción (o aniquilación)** Se refiere a la desaparición de especies, poblaciones o ecosistemas; esto es, de grupos. Es crucial para la operación de la **selección grupal**, véase.

**Fuerza en declive de la selección natural («Hipótesis de Medawar»)** A la selección natural «le preocupan más» los individuos jóvenes que los individuos viejos. Lo que ocurre a un individuo en una etapa posterior de la vida tiene menos efectos sobre las perspectivas de sus genes que cuando ocurre antes. Esto es así por dos razones: en primer lugar, el individuo podría morir debido a razones externas que no tienen nada que ver con su edad, y, así, nunca llegaría a la edad avanzada. En segundo lugar, después de que un individuo se reproduce, su progenie lleva su legado genético a la tercera y cuarta generaciones, y esto puede ser más importante que lo que ocurra al individuo original. El biólogo británico Peter Medawar expuso por vez primera la idea de la Fuerza en Declive como una explicación evolutiva para el envejecimiento. ¿Será que quizás tan pocos animales llegan a la edad avanzada en la naturaleza que el envejecimiento es, de hecho, «invisible» a la selección natural? Más adelante, los estudios de campo mostraron que este no es el caso, así que la observación de Medawar es cierta, pero no puede ser toda la historia.

**Homeostasis de las poblaciones** Véase *Homeostasis demográfica*.

**Homeostasis demográfica (HD)** Una configuración estable y sostenible de la población que puede restablecerse a sí misma cuando la población se eleva demasiado —y se recupera cuando la población cae a un nivel demasiado bajo— sin las fluctuaciones violentas en la población que pueden llevar a la extinción. La idea de que la selección natural puede crear homeostasis demográfica en un proceso darwiniano era un tema implícito de un libro controversial escrito por V. C. Wynne-Edwards. La corriente dominante de la teoría neodarwiniana rechazó esta idea en los años sesenta y setenta, incluso después de que Michael Gilpin construyera de una manera eficaz una base teórica bajo las observaciones de Wynne-Edwards. Un tema central de este libro es que el envejecimiento evolucionó basándose en sus contribuciones a la HD.

**Hormesis** El metabolismo responde a algunos estresores y desafía con una sobrerreacción. Algunas veces un animal o una planta pueden estar más sanos o vivir más tiempo con estrés que sin él. Algunos ejemplos de hormesis incluyen el hambre (véase **restricción calórica**), el esfuerzo excesivo, el calor, el frío, algunas toxinas y la mayoría de las dosis de radiación.

**Inflamación** El cuerpo tiene defensas naturales que destruyen el tejido enfermo o a las

células invasoras con moléculas altamente reactivas, ERO, véase. En las etapas iniciales de la vida, la inflamación sirve exclusivamente a una función protectora, pero, más adelante, la inflamación es cooptada para destruir el propio tejido sano del cuerpo. Este es uno de los principales mecanismos del envejecimiento programado.

**Involución del timo** El timo es una glándula pequeña que se encuentra en la parte alta del esternón y que entrena a las células inmunológicas que se encuentran en la sangre para que hagan su trabajo (células T blancas, donde la «T» significa «timo»). El timo es grande y está activo en la juventud, y se atrofia («involuciona») con la edad con consecuencias que son cada vez más devastadoras para la función inmunológica.

**Iteroparidad** Se refiere a los animales o plantas que se reproducen por episodios, más de una vez en una vida. Se distingue de la **semelparidad**, véase, en la cual cada individuo se reproduce una sola vez y luego (casi siempre) muere.

La aplicación incorrecta de la segunda ley al envejecimiento ha sido un error perdurable de concepto en el campo de la ciencia del envejecimiento.

La teoría AM perdió credibilidad cuando se descubrió que muchos animales en la naturaleza mueren de edad avanzada, así que el envejecimiento tiene un efecto importante sobre la aptitud. La teoría perdió lo que quedaba de su credibilidad cuando se descubrió la antigua base genética del envejecimiento.

**Límite de Hayflick** Las células humanas pueden desarrollarse en cultivos de laboratorio durante 40 o 50 generaciones antes de languidecer y morir. A esto se le conoce como el límite de Hayflick. Décadas después de que Hayflick hiciera la demostración original de este hecho, se descubrió que la base bioquímica del límite de Hayflick era el acortamiento de los telómeros, véase. Las células cancerosas pueden continuar multiplicándose indefinidamente, y lo mismo ocurre con las células de las plantas y de algunos animales. Se trata de células que están programadas para mantener la longitud del telómero con telomerasa cada vez que se dividen.

Los sistemas vivos se adaptan de forma única para eludir la segunda ley, pero no para violarla. Todas las cosas vivas absorben energía libre y arrojan su entropía como desperdicio. Como resultado, no hay necesidad de que la entropía de una planta o un animal en lo individual aumente (de otra forma, serían imposibles el crecimiento y el desarrollo).

**Metformina** Glucófago, medicamento para la diabetes que, de forma incidental, reduce el riesgo de padecer cáncer y enfermedades cardíacas. Los ratones a los que se alimenta con metformina viven más tiempo, y se ha sugerido que la metformina

puede ser un medicamento antienvjecimiento modestamente efectivo.

**Muerte celular programada Apoptosis**, véase. Véase también *Teoría del envejecimiento mitocondrial por acción de los radicales libres*.

**Neodarwinismo** Una versión matemática de la teoría de la evolución de Darwin a través de la **selección natural**, la cual se basa en los supuestos simplificadores de que las poblaciones son fijas en cuanto a tamaño y los genes son (en su mayoría) agentes independientes. Después de sus orígenes a principios del siglo XX, esta versión de la teoría creció para convertirse en la ciencia evolutiva dominante, basándose en su elegancia matemática y en su éxito en justificar los experimentos de laboratorio relacionados con la evolución.

**Pleiotropía** Pertenece a una situación en la que un solo gen controla dos o más características no relacionadas, que algunas veces se escalonan con el paso del tiempo. Cuando se inventó el término, todavía no se sabía que el ADN era la base bioquímica de la genética, y la ciencia se desarrolló en lo abstracto. Posteriormente, se volvió evidente que la pleiotropía no tiene nada de especial, y que casi todos los genes tienen efectos múltiples. La **pleiotropía antagónica**, véase, es el caso donde un solo gen confiere aptitud en algunos aspectos pero tiene efectos secundarios perjudiciales.

**Pleiotropía antagónica (PA)** La mayoría de los genes actúan en más de una manera. Un gen puede tener diversos efectos. A esto se le llama *pleiotropía*. Cuando algunos de estos efectos son benéficos y otros efectos del mismo gen son nocivos, el gen está peleando consigo mismo. A esto se le denomina *pleiotropía antagónica*. En este caso, la selección natural tiene que dejar ir el beneficio, o, de lo contrario, hacer un pacto con el diablo. Si los beneficios se presentan de forma temprana en la vida y los costos vienen más adelante, eso endulza el pacto con el diablo. Por ejemplo, el gen pleiotrópico puede hacer varias copias de sí mismo mediante la mejora de la fertilidad en una etapa temprana de la vida. Para cuando mata al individuo que porta el gen, el gen ya se ha transmitido a la siguiente generación en múltiples copias. De acuerdo con una teoría prominente y popular, esta descripción corresponde con la forma en la que el envejecimiento ha evolucionado.

**Protistas** Los protistas son eucariotas unicelulares. Son mucho más grandes y más estructurados que las bacterias, que son procariotas. Casi todos contienen núcleos celulares (con cromosoma) y mitocondrias. Algunos ejemplos de protistas incluyen a las amibas, los paramecios y otros ciliados, y el parásito malárico plasmodium. Aunque son cruciales en la evolución —el envejecimiento y nuestro tipo de sexo evolucionaron en ellos— históricamente, los protistas han recibido poca atención, excepto cuando han provocado enfermedades.

**Radicales libres** También conocidos como ERO (especies reactivas del oxígeno), o, simplemente, radicales, los radicales libres son átomos o moléculas que poseen al menos un electrón desapareado que reaccionan con rapidez para formar una molécula estable. Pueden ser neutralizados por carroñeros de radicales libres (también conocidos como **antioxidantes**, véase) o pueden provocar daño. Cuando son desplegados por el sistema inmunológico, los radicales libres pueden ayudar al cuerpo: por ejemplo, destruyendo patógenos o tejido dañado. Una teoría popular de finales del siglo XX sostenía que los radicales libres podrían ser una causa de envejecimiento y que los antioxidantes podrían ser una panacea. Ahora sabemos que, en lo general, los antioxidantes no aumentan la expectativa de vida, y, algunas veces, de hecho pueden ser perjudiciales. Esto es porque los radicales libres son también importantes moléculas señalizadoras que invitan al cuerpo a repararse a sí mismo.

**Reina Negra** Teoría que indica que el envejecimiento evolucionó para aumentar la diversidad poblacional e incrementar la adaptabilidad de las poblaciones. El nombre del concepto fue acuñado por uno de nosotros (DS) después de leer un artículo académico escrito por el otro (JJM) sobre la teoría de la Reina Roja. La Reina Roja es una teoría de la corriente dominante para el origen evolutivo del sexo, basada en la diversidad y adaptabilidad populares. En este volumen, argumentamos que estos factores tuvieron un papel central en la evolución tanto del sexo como del envejecimiento, pero que (muy probablemente) ninguno habría podido prevalecer en una lucha cuesta arriba contra la selección individual, si no fuera por otro amplio beneficio grupal, al que llamamos la **teoría demográfica del envejecimiento**, véase.

**Reina Roja** En la teoría evolutiva dominante, la reproducción sexual es un enigma. El sexo es malo para el gen egoísta. No existe una resolución plena, pero una de las teorías más prominentes sostiene que los organismos grandes pluricelulares deben cambiar constantemente su genoma, pues, de otra forma, serían un objetivo demasiado fácil para parásitos más pequeños y de reproducción rápida (virus y bacterias). El nombre «Reina Roja» viene de una línea de Lewis Carroll sobre correr tan rápido como puedas simplemente para quedarte en el mismo lugar. (El nombre de nuestra propia teoría, la «Reina Negra» es una variación de este tema).

**Restricción calórica (RC)** El descubrimiento sorprendente, conocido desde los años treinta, de que comer menos —incluso al punto de llegar casi a la inanición— puede aumentar la longevidad y mejorar la salud. La RC es un ejemplo de **hormesis**, véase, y encaja bien con el tema de este libro de la **homeostasis demográfica**, véase.

**Segunda ley de la termodinámica** El principio físico, formulado en el siglo XIX, de que el calor se esparce, que las orillas ásperas se desgastan y se vuelven suaves, y que los objetos de rápido movimiento disminuyen su velocidad a través de la fricción. Rudolf Clausius definió una cantidad llamada entropía en el contexto de los motores térmicos y los límites de su eficiencia. La entropía mide qué tanto se disipa la energía y la entropía siempre aumenta en cualquier sistema aislado (que no interactúa con su entorno).

**Selección grupal** Cuando 50 años después de Darwin los teóricos lanzaron por vez primera la evolución como una teoría cuantitativa, utilizaron los supuestos más sencillos posibles para mantener los cálculos manejables. La teoría se basaba en un gen a la vez que competía en una población de tamaño fijo. A lo largo de las décadas del siglo XX, la teoría del gen egoísta se convirtió en un núcleo central del neodarwinismo, y se enseñó ampliamente por su elegancia matemática. Para 1960 toda una generación de científicos evolutivos había aprendido que «así es como opera la evolución». Era la época en la que la evolución de la cooperación y la simbiosis se convirtió por vez primera en sujeto de estudio.

**Selección natural** En toda población algunos individuos tienen una mayor capacidad de sobrevivir y de reproducirse que otros. A su éxito diferenciado se le llama «selección natural», y es la base de la evolución darwiniana. Por supuesto, a algunos grupos y comunidades también les va mejor que a otros en la competencia natural, y este es el tema controversial de la selección grupal, véase.

**Semelparidad** Se refiere a los animales o plantas que se reproducen una sola vez y luego (casi siempre) mueren. Se distingue de la **iteroparidad**, véase, en la cual cada individuo se reproduce por episodios, más de una vez en una vida.

**Senescencia negativa Envejecimiento inverso**, véase. La senescencia normal es la pérdida de fertilidad con el paso del tiempo, junto con una fragilidad que lleva a un mayor riesgo de muerte. Sin embargo, algunos animales y muchos árboles crecen más y son más fértiles con cada año que pasa, y a esto se le denomina «senescencia negativa».

**Senescencia** Es el término biológico para hacer referencia a lo que comúnmente llamamos «envejecimiento». La senescencia puede significar ya sea una pérdida de función que viene con la edad, especialmente, la fertilidad, o un aumento en el riesgo de mortalidad.

**Superóxido dismutasa (SOD)** Una enzima que debilita al altamente destructivo radical superóxido (fórmula química  $O_2^-$ ), y lo convierte en un peróxido de hidrógeno menos tóxico, o en oxígeno ordinario ( $O_2$ ).

**Teoría de Weismann** August Weismann (1834-1914) fue el primer teórico evolutivo

importante después de Darwin. Sus ideas acerca del envejecimiento a menudo son caricaturizadas como «el viejo debe morir para hacer espacio para el joven». Lo que él escribió en realidad era más difícil de precisar, pero ponía énfasis en erradicar de la población a los individuos que quedaban dañados por una vida de peligros y accidentes.

**Teoría del envejecimiento de los radicales libres** Véase *Teoría del envejecimiento mitocondrial por acción de los radicales libres*

**Teoría del envejecimiento mitocondrial por acción de los radicales libres (MFRTA, por sus siglas en inglés)** Las mitocondrias, las fábricas de energía de la célula, producen copiosas cantidades de **radicales libres**, véase, **ERO** que pueden dañar a las mitocondrias mismas así como a la demás maquinaria delicada de la célula. De acuerdo con la **MFRTA**, esta es una causa primaria del envejecimiento. De hecho, este daño parece ser un efecto del envejecimiento y no una causa, y la situación se ve complicada por el hecho de que estas mismas **ERO** actúan como moléculas señalizadoras que pueden impulsar a la célula a que se repare a sí misma mejor que si fuera nueva.

**Tragedia de los bienes comunes** Algunas veces ocurre que cada uno de los individuos de una comunidad toma decisiones racionales, dadas sus circunstancias, pero el resultado colectivo de sus conductas es un desastre. Por supuesto, la devastación le llega a cada individuo, y el hecho de que cada uno se hubiera comportado de forma racional no ofrece ningún consuelo. La frase viene de una parábola publicada en la revista *Science* en 1968 por Garrett Hardin. Es lo opuesto a la «mano invisible» de Adam Smith que produce un óptimo global que surge mágicamente de comportamientos que son egoístas en lo individual.

## Notas

### **PREFACIO: DE QUÉ TRATA ESTE LIBRO**

- 1 Johnson, T.E., *Increased life-span of age-1 mutants in Caenorhabditis elegans and lower Gompertz rate of aging*, Science, 1990, 249 (4971), pp. 908-912.
- 2 Johnson, T.E., P.M. Tedesco y G.J. Lithgow, *Comparing mutants, selective breeding, and transgenics in the dissection of aging processes of Caenorhabditis elegans*, Genetica, 1993, 91(1-3), pp. 65-77.
- 3 Stearns, S.C., *The Evolution of Life Histories*, 1992, Oxford, Nueva York, Oxford University Press, xii, p. 249.
- 4 Guarente, L. y C. Kenyon, *Genetic pathways that regulate ageing in model organisms*, Nature, 2000, 408 (6809), pp. 255-262.
- 5 Wilson, D.S., *The new fable of the bees: multilevel selection, adaptive societies, and the concept of self interest*, Evolutionary Psychology and Economic Theory, Advances in Austrian Economics, ed. Roger Koppl, vol. 7, 2004, Amsterdam, Elsevier Ltd., pp. 201-220.
- 6 Margulis, L., *Origin of evolutionary novelty by symbiogenesis*, Biological Evolution: Facts and Theories: A Critical Appraisal 150 Years After «The Origin of Species.», Roma, Gregorian and Biblical Press, 2011, 312, pp. 107-114.
- 7 Woese, C.R., *A new biology for a new century*, Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2004, 68 (2), pp. 173-186.

### **PRÓLOGO: TU ACOSADOR INTERNO**

- 1 Hamilton, W.D., *Narrow Roads of Gene Land: Volume 2: Evolution of Sex*, 2001, Oxford, Oxford University Press.
- 2 Pletcher, S.D., *The modulation of life-span by perceptual systems*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2009, 1170 (1), pp. 693-697.
- 3 Libert, S., et al., *Regulation of Drosophila life-span by olfaction and food-derived odors*, Science, 2007, 315 (5815), pp. 1133-1137.
- 4 Dawkins, R., *The Extended Phenotype: The Long Reach of the Gene*, 1999, Oxford, Oxford University Press.
- 5 Hawthorne, N., *Dr. Heidegger's Experiment*, 1897, Doubleday, McClure & Company.

### **INTRODUCCIÓN: CÓMO UNA OBSESIÓN DE TODA LA VIDA CON EL ENVEJECIMIENTO Y LA SALUD SE CONVIRTIÓ EN MI PROFESIÓN**

- 1 Ames, B., *Dietary carcinogens and anticarcinogens: Oxygen radicals and degenerative diseases*, Science, 1983, 221 (4617), pp. 1256-1264.

- 2 Ames, B.N., R. Magaw y L.S. Gold, *Ranking posible carcinogenic hazards*, Science, 1987, 236 (4799), pp. 271-280.
- 3 Weindruch, R., *Caloric restriction and aging*. Scientific American, 1996, 274 (1), pp. 46-52.
- 4 Maynard Smith, J., *Group selection*, *The Quarterly Review of Biology*, 1976, 51, pp. 277-283.
- 5 Berreby, D., *Enthralling or exasperating: select one*, en *New York Times*, 1996.
- 6 Mitteldorf, J. y D.S. Wilson, *Population viscosity and the evolution of altruism*, *Journal of Theoretical Biology*, 2000, 204 (4), pp. 481-496.

### **1 No eres un automóvil: Tu cuerpo no se «desgasta»**

- 1 Kirkwood, T., *Evolution of aging*, *Nature*, 1977, 270, pp. 301-304.
- 2 Schneider, E.D. y D. Sagan, *Into the Cool: Energy Flow, Thermodynamics, and Life*, 2006, Chicago, University of Chicago Press.
- 3 L.E., *The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1963, 49, pp. 517-521.
- 4 Harley, C.B., et al., *Protein synthetic errors do not increase during aging of cultured human fibroblasts*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1980, 77 (4), pp. 1885-1889.
- 5 Harman, D., *Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry*, *The Journals of Gerontology*, 1956, 11 (3), pp. 298-300.
- 6 De Grey, A.D., *The Mitochondrial Free Radical Theory of Aging*, 1999, Austin, TX, Springer/Landes, p. 212.
- 7 ATBC, *The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group*, *The New England Journal of Medicine*, 1994, 330 (15), pp. 1029-1035.

### **2. El destino de cierta carne: Las variedades de la experiencia del envejecimiento**

- 1 Hamilton, W.D., *The moulding of senescence by natural selection*, *Journal of Theoretical Biology*, 1966, 12 (1), pp. 12-45.
- 2 Vaupel, J.W., et al., *The case for negative senescence*, *Theoretical Population Biology*, 2004, 65 (4), pp. 339-351.
- 3 Jones, O.R., et al., *Diversity of ageing across the tree of life*, *Nature*, 2014, 505 (7482), pp. 169-173.
- 4 Sussman, R., C. Zimmer y H.U. Obrist, *The Oldest Living Things in the World*, 2014, Chicago, University of Chicago Press.
- 5 Stoppenbrink, F., *Der Einflul herabgesetzter Ern/ihrung auf den histologischen Bau*

*der Siilwasser-tricladen*, Zeitschrift für Wissenschaftliche Zoologie, 1905, 79, pp. 496-574.

- 6 Bavecstrello, G., C. Suommer y M. Sara, *Bi-directional conversion in Turritopsis nutricula*, Sci. Mar., 1992, 56 (2-3), pp. 137-140.
- 7 Beck, S., *Growth and retrogression in larvae of Trogoderma glabrum 1. Characteristics under feeding and starvation*, Annals of the Entomological Society of America, 1971, 64, pp. 149-155.
- 8 Martinez, D.E., *Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra*, Experimental Gerontology, 1998, 33 (3), pp. 217-225.
- 9 Mitteldorf, J. y C. Goodnight, *Post-reproductive life span and demographic stability*, Oikos Journal, 2012, 121 (9), pp. 1370-1378.

### **3. Darwin en camisa de fuerza: rastreando la teoría evolutiva moderna**

- 1 Peck, J.R., *Sex causes altruism. Altruism causes sex. Maybe*, Proceedings of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences, 2004, 271(1543), pp. 993-1000.
- 2 Bell, G., *The Masterpiece of Nature: The Evolution and Genetics of Sexuality*, 1982, Berkeley, University of California Press, p. 635.
- 3 Dawkins, R., *The Selfish Gene*. 1976, Oxford: Oxford University Press.
- 4 Dobzhansky, T., *Nothing in biology makes sense except in the light of evolution*, 1973.
5. Wynne- Edwards, V., *Animal Dispersion in Relation to Social Behaviour*, 1962, Edinburgh, Oliver & Boyd.
- 6 Williams, G., *Adaptation and Natural Selection*, 1966, Princeton, Princeton University Press.
- 7 Darwin, C., *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*, 1859, Londres, John Murray.
- 8 Engels a Pyotr Lavrov en Londres. Escrito noviembre 12-17, 1875; transcripción/anotaciones: Brian Baggins; versión en línea: Marx/Engels Internet Archive (marxists.org) 2000. [https://www.marxists.org/archive/marx/works/1875/letters/75\\_11\\_17-ab.htm](https://www.marxists.org/archive/marx/works/1875/letters/75_11_17-ab.htm).
- 9 Fisher, R.A., *The Genetical Theory of Natural Selection*, 1930, Oxford, Clarendon Press, xiv, p. 272.
- 10 Morris, D., *The Naked Ape*, Life, 1967, 63 (25), pp. 94-108.

### **4. Las teorías del envejecimiento y el envejecimiento de las teorías**

- 1 Weismann, A., et al., *Essays Upon Heredity and Kindred Biological Problems*, 2a. ed, 1891, Oxford, Clarendon Press, 2 v.
- 2 Medawar, P.B., *An Unsolved Problem of Biology*, 1952, Londres, publicado para la universidad por H. K. Lewis. p. 24.

- 3 Edney, E.B. y R.W. Gill, *Evolution of senescence and specific longevity*. Nature, 1968, 220 (5164), pp. 281-282.
- 4 Bonduriansky, R. y C.E. Brassil, *Senescence: rapid and costly ageing in wild male flies*, Nature, 2002, 420 (6914), p. 377.
- 5 Rose, M., *Laboratory evolution of postponed senescence in Drosophila melanogaster*, Evolution, 1984, 38 (5), pp. 1004-1010.
- 6 Williams, G., *Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence*, Evolution, 1957, 11, pp. 398-411.
- 7 *Ibid.*
- 8 *Ibid.*
- 9 Rose, M.R., *Laboratory evolution of postponed senescence in Drosophila melanogaster*, Evolution, 1984, 35 (5), pp. 1008-1009.
- 10 Leroi, A., A.K. Chippindale y M.R. Rose, *Long-term evolution of a genetic life-history trade-off in Drosophila: The role of genotype-by-environment interaction*, Evolution, 1994, 48, pp. 1244-1257.
- 11 Promislow, D.E., et al., *Age-specific patterns of genetic variance in Drosophila melanogaster. I, Mortality*, Genetics, 1996, 143 (2), pp. 839-848.
- 12 Tatar, M., et al., *Age-specific patterns of genetic variance in Drosophila melanogaster. II, Fecundity and its genetic covariance with age-specific mortality*, Genetics, 1996, 143 (2), pp. 849-858.
- 13 Kirkwood, T., *Evolution of aging: how genetic factors affect the end of life*, Nature, 1977, 270, pp. 301-304.
- 14 Vaupel, J.W., et al., *The case for negative senescence*, Theoretical Population Biology, 2004, 65 (4), pp. 339-351.
- 15 Finch, C.E., *Longevity, Senescence and the Genome*, 1990, Chicago, University of Chicago Press.
- 16 Ricklefs, R.E. y C.D. Cadena, *Lifespan is unrelated to investment in reproduction in populations of mammals and birds in captivity*, Ecology Letters, 2007, 10 (10), pp. 867-872.
- 17 Beeton, M., G.U. Yule y K. Pearson, *On the correlation between duration of life and the number of offspring*, The Royal Society of London Proceedings B, 1900, 65, pp. 290-305.
- 18 Grundy, E. y O. Kravdal, *Reproductive history and mortality in late middle age among Norwegian men and women*. American Journal of Epidemiology, 2008, 167 (3), pp. 271-279.
- 19 McArdle, P.F., et al., *Does having children extend life span? A genealogical study of parity and longevity in the Amish*. Journals of Gerontology. Series A: Biological

- Sciences and Medical Sciences, 2006, 61 (2), pp. 190-195.
- 20 Perls, T.T., L. Alpert y R.C. Fretts, *Middle-aged mothers live longer*, Nature, 1997, 389 (6647), p. 133.
- 21 Mitteldorf, J., *Demographic evidence for adaptive theories of aging*. Biochemistry, 2009, 77 (7), pp. 726-728.
- 22 Westendorp, R.G. y T.B. Kirkwood, *Human longevity at the cost of reproductive success*, Nature, 1998, 396 (6713), pp. 743-746.
- 23 Mitteldorf, J., *Female fertility and longevity*. Age (Dordr), 2010, pp. 79-84.
- 24 McCay, C., M. Crowell y L. Maynard, *The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size*, Nutrition, 1935, 5 (3), p. 155.
- 25 Walford, R.L., et al., *Calorie restriction in biosphere 2: alterations in physiologic, hematologic, hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period*, Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2002, 57 (6), pp. B211-24.
- 26 Holloszy, J.O. y L. Fontana, *Caloric restriction in humans*, Experimental Gerontology, 2007, 42 (8), pp. 709-712.
- 27 Mattison, J.A., et al., *Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study*, Nature, 2012.
- 28 Colman, R.J., et al., *Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys*, Nature Communications, 2014, 5.
- 29 Shanley, D.P. y T.B. Kirkwood, *Calorie restriction and aging: a life-history analysis*, Evolution, International Journal of Organic Evolution, 2000, 54 (3), pp. 740-750.
- 30 Mitteldorf, J., *Can experiments on caloric restriction be reconciled with the disposable soma theory for the evolution of senescence?* Evolution: International Journal of Organic Evolution, 2001, 55 (9), pp. 1902-1905, discusión 1906.
- 31 Austad, S., *Why We Age*, 1999, New York, Wiley.
- 32 Luckey, T.D., *Nurture with ionizing radiation: a provocative hypothesis*, Nutrition and Cancer, 1999, 34 (1), pp. 1-11.
- 33 Jolly, D. y J. Meyer, *A brief review of radiation hormesis*, Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine, 2009, 32 (4), pp. 180-187.
- 34 Calabrese, E.J., *Toxicological awakenings: the rebirth of hormesis as a central pillar of toxicology*, Toxicology and Applied Pharmacology, 2005, 204 (1), pp. 1-8.

## **5. Cuando el envejecimiento era joven: la senescencia replicativa**

- 1 Lane, N., *Life Ascending: The Ten Great Inventions of Evolution*, 2010, Profile Books.
- 2 McFadden, J. y J. Al- Khalili, *Life on the Edge: The Coming of Age of Quantum Biology*, 2015, Nueva York, Crown.

- 3 Hoyle, F. y C. Wickramasinghe, *Lifeclock: The Origin of Life in the Universe*, 1978, Londres, Dent, p. 1.
- 4 Crick, F.H. y L.E. Orgel, *Directed panspermia*, *Icarus*, 1973, 19 (3), pp. 341-346.
- 5 Agladze, K., V. Krinsky y A. Pertsov, *Chaos in the nonstirred Belousov–Zhabotinsky reaction is induced by interaction of waves and stationary dissipative structures*, 1984.
- 6 Dyson, F.J., *Origins of Life*, 1985, Cambridge, Cambridge University Press.
- 7 Wilson, D.S., *Introduction: multilevel selection theory comes of age*, *The American Naturalist*, 1997, 150 (s1), pp. S1- S21.
- 8 Mitteldorf, J., *Aging Is a Group-Selected Adaptation*, 2016, Boca Raton, Florida, Taylor & Francis.
- 9 Wilson, E.O., *The Social Conquest of Earth*, 2012, Nueva York, W.W. Norton & Company.
- 10 Clark, W.R., *Sex and the Origins of Death*, 1998, Oxford, Oxford University Press, p. 208.
- 11 Clark, W.R., *A Means to an End: The Biological Basis of Aging and Death*, 1999, Nueva York, Oxford, Oxford University Press, xv, p. 234.
- 12 Hayflick, L. y P.S. Moorhead, *The serial cultivation of human diploid cell strains*, *Experimental Cell Research*, 1961, 25 (3), pp. 585-621.
- 13 Strehler, B.L., *Time, Cells and Aging*, 1977, Nueva York, Academic Press, p. 41.
- 14 de Lange, T., V. Lundblad y E.H. Blackburn, *Telomeres*, Cold Spring Harbor Monograph Series, 2005.
- 15 Cawthon, R.M., et al., *Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older*, *Lancet*, 2003, 361 (9355), pp. 393-395.
- 16 Rode, L., B.G. Nordestgaard y S.E. Bojesen, *Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64, 637 individuals from the general population*, *Journal of the National Cancer Institute*, 2015, 107 (6).

## **6. Cuando el envejecimiento era todavía más joven: la apoptosis**

- 1 Fabrizio, P., et al., *Superoxide is a mediator of an altruistic aging program in *Saccharomyces cerevisiae**, *The Journal of Cell Biology*, 2004, 166 (7), pp. 1055-1067.
- 2 Bosco, L., et al., *Apoptosis in human unfertilized oocytes after intracytoplasmic sperm injection*, *Fertility and Sterility*, 2005, 84 (5), pp. 1417-1423.
- 3 Marzetti, E. y C. Leeuwenburgh, *Skeletal muscle apoptosis, sarcopenia and frailty at old age*, *Experimental Gerontology*, 2006, 41 (12), pp. 1234-1238.
- 4 Behl, C., *Apoptosis and Alzheimer's disease*, *Journal of Neural Transmission*, 2000,

107 (11), pp. 1325-1344.

- 5 Pistilli, E.E., J.R. Jackson y S.E. Alway, *Death receptor-associated proapoptotic signaling in aged skeletal muscle*, *Apoptosis*, 2006, 11 (12), pp. 2115-2126.
6. Morita, Y. y J.L. Tilly, *Oocyte apoptosis: like sand through an hourglass*. *Developmental Biology*, 1999, 213 (1), pp. 1-17.
- 7 Su, J.H., et al., *Immunohistochemical evidence for apoptosis in Alzheimer's disease*, *Neuroreport*, 1994, 5 (18), pp. 2529-2533.

## **7. El equilibrio de la naturaleza: Homeostasis demográfica**

- 1 Slobodkin, L.B., *How to be a predator*, *American Zoologist*, 1968, 8 (1), pp. 43-51.
- 2 Williams, G., *Adaptation and Natural Selection*, 1966, Princeton, Princeton University Press.
- 3 Wynne-Edwards, V., *Animal Dispersion in Relation to Social Behaviour*, 1962, Edinburgh, Oliver & Boyd.
- 4 Wilder, L.I., *On the banks of plum creek*, *Little House*, vol. 4, 1937, Nueva York, Harper & Bros.
- 5 Yoon, C.K., *Looking back at the days of the locust*, *New York Times*, 2002.
- 6 Luckinbill, L., *Coexistence in laboratory populations of Paramecium Aurelia and its predator Didinium nasutum*, *Ecology*, 1973, 54 (66), pp. 1320-1327.
- 7 Klein, D.R., *The introduction, increase, and crash of reindeer on St Matthew Island*, *Journal of Wildlife Management*, 1968, 32 (2), pp. 350-367.
- 8 Begon, M., C.R. Townsend y J.L. Harper, *Ecology: From Individuals to Ecosystems*, 2005, New York, Wiley- Blackwell, p. 752.
- 9 Schrodinger, E., *What Is Life?: With Mind and Matter and Autobiographical Sketches*, 1944, Cambridge, Cambridge University Press.
- 10 Gilpin, M.E., *Group Selection in Predator-Prey Communities*, 1975, Princeton, Princeton University Press.
- 11 Mitteldorf, J., *Chaotic population dynamics and the evolution of aging: proposing a demographic theory of senescence*, *Evolutionary Ecology Research*, 2006, 8, pp. 561-574, y Mitteldorf, J. y J. Pepper, *Senescence as an adaptation to limit the spread of disease*, *Journal of Theoretical Biology*, 2009, 260 (2), pp. 186-195, y Mitteldorf, J. y C. Goodnight, *Post-reproductive life span and demographic stability*, *Oikos Journal*, 2012, 121 (9), pp. 1370-1378.

## **8. Así que no morimos todos al mismo tiempo: Las artimañas de la Reina Negra**

1. Mitteldorf, J., *Chaotic population dynamics and the evolution of aging: proposing a demographic theory of senescence*. *Evolutionary Ecology Research*, 2006, 8, pp. 561-574.

- 2 Hekimi, S., J. Lapointe y Y. Wen, *Taking a «good» look at free radicals in the aging process*, Trends in Cell Biology, 2011, 21 (10), pp. 569-576.
- 3 Mitteldorf, J., *Chaotic population dynamics and the evolution of aging: proposing a demographic theory of senescence*, Evolutionary Ecology Research, 2006, 8, pp. 561-574.
- 4 Stead, D.G., *The Rabbit in Australia*, 1935, Sydney, Winn.
- 5 Hardin, G., *The tragedy of the commons*, Science, 1968, 162, pp. 1243-1248.
- 6 Woese, C.R., *Interpreting the universal phylogenetic tree*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000, 97 (15), pp. 8392-8396.
- 7 Wagner, G.P. y L. Altenberg, *Complex adaptations and the evolution of evolvability*, Evolution, 1996, 50 (3), pp. 967-976.

## **9. Vive más tiempo ¡ahora!**

- 1 Knoll, J., *The striatal dopamine dependency of life span in male rats. Longevity study with (-) deprenyl*, Mechanisms of Ageing and Development, 1988, 46 (1), pp. 237-262; véase también: Kitani, K., et al., *Dosedependency of life span prolongation of F344/DuCrj rats injected with (-) deprenyl*, Biogerontology, 2005, 6 (5), pp. 297-302.
- 2 Harrison, D.E., et al., *Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice*, Nature, 2009, 460 (7253), pp. 392-395.
- 3 Diener, E. y M.Y. Chan, *Happy people live longer: subjective well-being contributes to the health and longevity*, Applied Psychology: Health and Well-Being, 2011, 3 (1), pp. 1-43.
- 4 Atkins, R.C., *Dr. Atkins' Diet Revolution*, 1972, Nueva York, Bantam.
- 5 Sears, B., *The Zone: Revolutionary Life Plan to Put Your Body in Total Balance for Permanent Weight Loss*, 1995, Nueva York, HarperCollins.
- 6 Taller, H., *Calories Don't Count*, 1961, Nueva York, Simon & Schuster, p. 192.
- 7 Bannister, C.A., et al., *Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2014, 16 (11), pp. 1165-1173.
- 8 Guerrero-Romero, F., et al., *Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial*, Diabetes & Metabolism, 2004, 30 (3), pp. 253-258; véase también: Rodríguez-Moran, M. y F. Guerrero-Romero, *Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects a randomized double-blind controlled trial*, Diabetes Care, 2003, 26 (4), pp. 1147-1152.

- 9 Walford, R.L., *The 120-Year Diet*, 1988, Nueva York, Pocket Books.
- 10 Pletcher, S.D., *The modulation of lifespan by perceptual systems*, Annals of the New York Academy of Sciences, 2009, 1170 (1), pp. 693-697.
- 11 Lee, C., et al., *Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy*, Science Translational Medicine, 2012, 4 (124), pp. 124ra27-124ra27.
- 12 Longo, V.D. y M.P. Mattson, *Fasting: molecular mechanisms and clinical applications*, Cell Metabolism, 2014, 19 (2), pp. 181-192.
- 13 Kaiser, J., *Will an aspirin a day keep cancer away?* Science, 2012, 337 (6101), pp. 1471-1473.

## 10. El futuro cercano del envejecimiento

- 1 Zook, E.C., et al., *Overexpression of Foxn1 attenuates age-associated thymic involution and prevents the expansion of peripheral CD4 memory T cells*, Blood, 2011, 118 (22), pp. 5723-5731.
- 2 Baker, D.J., et al., *Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders*, Nature, 2011, 479 (7372), pp. 232-236.
- 3 Anisimov, V.N. y V.K. Khavinson, *Peptide bioregulation of aging: results and prospects*, Biogerontology, 2010, 11 (2), pp. 139-149.
- 4 D'Andrea, M.R., *Add Alzheimer's disease to the list of autoimmune diseases*, Medical Hypotheses, 2005, 64 (3), pp. 458-463.
- 5 Fahy, G.M., *Apparent induction of partial thymic regeneration in a normal human subject: a case report*, Journal of Anti-Aging Medicine, 2003, 6 (3), pp. 219-227.
- 6 Baati, T., et al., *The prolongation of the lifespan of rats by repeated oral administration of [60] fullerene*, Biomaterials, 2012, 33 (19), pp. 4936-4946.
7. Davis, C.T., et al., *ARF6 inhibition stabilizes the vasculature and enhances survival during endotoxic shock*, The Journal of Immunology, 2014, 192 (12), pp. 6045-6052.
- 8 Zhu, W., et al., *Interleukin receptor activates a MYD88- ARNOARF6 cascade to disrupt vascular stability*, Nature, 2012, 492.7428 (2012), pp. 252-255.
- 9 Rode, L., B.G. Nordestgaard y S.E. Bojesen, *Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64 637 individuals from the general population*, Journal of the National Cancer Institute, 2015, 107 (6).
- 10 Fossel, M., *Reversing Human Aging*, 1997, Nueva York, HarperCollins.
- 11 West, M.D., *The Immortal Cell*, 2003, Nueva York, Doubleday, p. 244.
- 12 Baur, J.A., et al., *Telomere Position Effect in Human Cells*, Science, 2001, 292 (5524), pp. 2075-2077.
- 13 Bernardes de Jesus, B., et al., *The telomerase activator TA-65 elongates short*

*telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence*, Aging Cell, 2011, 10 (4), pp. 604-621.

- 14 McCay, C.M., et al., *Parabiosis between old and young rats*, Gerontology, 1957, 1 (1), pp. 7-17.
- 15 Conboy, I.M., et al., *Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment*, Nature, 2005, 433 (7027), pp. 760-764.
- 16 Katcher, H., *Studies that shed new light on aging*, Biochemistry (Moscú), 2013.
- 17 Villeda, S.A., et al., *Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice*, Nature Medicine, 2014.
- 18 Katsimpardi, L., et al., *Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors*, Science, 2014, 344 (6184), pp. 630-634.
- 19 Johnson, A.A., et al., *The role of DNA methylation in aging, rejuvenation, and age-related disease*, Rejuvenation Research, 2012, 15 (5), pp. 483-494, y Rando, T.A. y H.Y. Chang, *Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock*, Cell, 2012, 148 (1), pp. 46-57, y Mitteldorf, J., *How does the body know how old it is? Introducing the epigenetic clock hypothesis*. Biochemistry (Moscú), 2013, 78 (9), pp. 1048-1053.
- 20 Goldman, D.P., et al., *Substantial health and economic returns from delayed aging may warrant a new focus for medical research*, Health Affairs, 2013, 32 (10), pp. 1698-1705.

## **11. Todas las fiestas del futuro**

- 1 Kolbert, E., *The Sixth Extinction: An Unnatural History*, 2014, Nueva York, Henry Holt and Company.
- 2 Wilson, E.O., *The Meaning of Human Existence*, 2014, Nueva York, Liveright Publishing.
- 3 Haraway, D., *Staying with the Trouble: Making Kin in the Chthulucene*, 2016, Durham, Duke University Press, en prensa.
- 4 Kurzweil, R., *Human life: the next generation*, New Scientist, 2005, 24, pp. 32-37.
- 5 Cave, S., *Immortality: The Quest to Live Forever and How It Drives Civilization*, 2012, Nueva York,

## **Acerca del autor**

**JOSHUA J. MITTLEDORF** Biólogo evolutivo, dirige la página web [AgingAdvice.org](http://AgingAdvice.org) y escribe semanalmente en [ScienceBlog.com](http://ScienceBlog.com). Ha sido profesor investigador en diversas universidades, como MIT, Harvard y Berkeley.

**DORION SAGAN** Hijo del famoso cosmólogo Carl Sagan, se ha dedicado a la filosofía del medio ambiente. Sus ensayos, artículos y reseñas han aparecido en *Natural History*, *Wired*, *Smithsonian*, *New Scientist*, y *The New York Times*, entre otros.

Diseño de portada: Jason Booher  
Adaptación de portada: José Luis Maldonado

Título Original: *Cracking the Aging Code. The New Science of Growing Old-And What It Means for Staying Young*

Traducción: Alma Alexandra García Martínez y Mario Padilla Padilla

© 2016, Josh Mitteldorf y Dorion Sagan  
Todos los derechos reservados.  
Publicado originalmente en Estados Unidos de América por Flatiron Books, 175 Fifth Ave. Nueva York, N.Y. 10010

Derechos mundiales exclusivos en español.

La presente edición se publica por acuerdo con Josh Mitteldorf y Dorion Sagan y/o The Marsh Agency Ltd., 50 Albemarle Street, Londres, W1S 4BD, Inglaterra, actuando en conjunto con Gillian MacKenzie Agency LLC, Nueva York, USA.

© 2017, Ediciones Culturales Paidós, S.A. de C.V.  
Bajo el sello editorial PAIDÓS M.R.  
Avenida Presidente Masarik núm. 111, Piso 2  
Colonia Polanco V Sección  
Delegación Miguel Hidalgo  
C.P. 11560, Ciudad de México  
[www.planetadelibros.com.mx](http://www.planetadelibros.com.mx)  
[www.paidos.com.mx](http://www.paidos.com.mx)

Primera edición: junio de 2017  
ISBN: 978-607-747-350-3

Primera edición en formato epub: junio de 2017  
ISBN: 978-607-07-4088-6

No se permite la reproducción total o parcial de este libro ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea éste electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del *copyright*.

La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (Arts. 229 y siguientes de la Ley Federal de Derechos de Autor y Arts. 424 y siguientes del Código Penal).

Si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra diríjase al CeMPro (Centro Mexicano de Protección y Fomento de los Derechos de Autor, <http://www.cempro.org.mx>).

Libro convertido a epub por Grafia Editores, SA de CV

## TE DAMOS LAS GRACIAS POR ADQUIRIR ESTE EBOOK

Visita Planetadelibros.com y descubre una nueva forma  
de disfrutar de la lectura

Regístrate y sé parte de la comunidad de Planetadelibros  
México, donde podrás:

- ∞ Acceder a contenido exclusivo para usuarios registrados.
- ∞ Enterarte de próximos lanzamientos, eventos, presentaciones y encuentros frente a frente con autores.
- ∞ Concursos y promociones exclusivas de Planetadelibros México.
- ∞ Votar, calificar y comentar todos los libros.
- ∞ Compartir los libros que te gustan en tus redes sociales con un sólo click

**Planetadelibros.com**

 PAIDÓS



EXPLORA

DESCUBRE

COMPARTE

# Índice

Portadilla	4
PREFACIO. De qué trata este libro	9
PRÓLOGO. Tu acosador interno	20
INTRODUCCIÓN. Cómo una obsesión de toda la vida con el envejecimiento y la salud se convirtió en mi profesión	30
1. No eres un automóvil:tu cuerpo no se «desgasta»	41
2. El destino de cierta carne: las variedades de la experiencia del envejecimiento	57
3. Darwin en camisa de fuerza: rastreando la teoría evolutiva moderna	81
4. Las teorías del envejecimiento y el envejecimiento de las teorías	99
5. Cuando el envejecimiento era joven:la senescencia replicativa	135
6. Cuando el envejecimiento era todavía más joven: la apoptosis	156
7. El equilibrio de la naturaleza:homeostasis demográfica	167
8. Así que no morimos todos al mismo tiempo:las artimañas de la Reina Negra	186
9. Vive más tiempo ¡ahora!	204
10. El futuro cercano del envejecimiento	226
11. Todas las fiestas del futuro	251
EPÍLOGO	267
Agradecimientos	269
Glosario	270
Notas	279
Acerca del autor	289
Créditos	290
Planeta de libros	291