

LA ENZIMA DE LA ETERNA JUVENTUD



MICHAEL
FOSSEL



MD, PHD MICHAEL FOSSEL

LA ENZIMA DE LA ETERNA JUVENTUD

XIANA

CONTENIDO



Cronología de la teoría de los telómeros en el envejecimiento

Introducción

CAPÍTULO 1. Teorías del envejecimiento

Los engaños, mitos y teorías científicas que no proporcionan una explicación completa

CAPÍTULO 2. La teoría de los telómeros en el envejecimiento

Una introducción a la teoría del envejecimiento que propone este libro y su desarrollo histórico, junto con un análisis de los errores conceptuales acerca de la teoría

CAPÍTULO 3. Por qué envejecemos

Breve desvío científico acerca de las razones evolutivas de por qué envejecemos en lugar de vivir indefinidamente como los hidroides

CAPÍTULO 4. La búsqueda de la inmortalidad

Aplicación de la teoría de los telómeros a problemas clínicos

CAPÍTULO 5. Envejecimiento directo: avalancha de efectos

De qué manera las células que envejecen provocan enfermedades en las células y tejidos similares que las rodean

CAPÍTULO 6. Envejecimiento indirecto: las víctimas inocentes

De qué manera las células que envejecen provocan enfermedades en diferentes tipos de células y tejidos

CAPÍTULO 7. Frenar el envejecimiento

Qué puede hacerse en este momento para optimizar la salud y la longevidad

CAPÍTULO 8. Revertir el envejecimiento

Se acerca, y cambiará las vidas humanas y a la sociedad de maneras asombrosas

Epílogo

Glosario

Índice

Reconocimientos

Acerca del autor

Créditos

*Para aquellos con mentes abiertas a la lógica y
ojos abiertos a los datos: que los demás estén tan abiertos
hacia ustedes como ustedes lo están al mundo que les rodea.*

*Para aquellos que, mientras envejecen y
enfrentan sufrimientos, escuchan de los demás
que no hay nada más que hacer: se equivocan.*

CRONOLOGÍA DE LA TEORÍA DE LOS TELÓMEROS EN EL ENVEJECIMIENTO



1665	Robert Hooke descubre que los organismos están formados de células.
1889	Charles-Édouard Brown-Séquard, pionero de la endocrinología, afirma que la inyección de extracto de tejido testicular animal (de cobayos, perros y monos) rejuvenece a los humanos y prolonga la vida.
1917	Alexis Carrel inicia treinta y cuatro años de experimentos <i>in vitro</i> con células de corazón de pollo con los que aparentemente demuestra que las células individuales son inmortales. Los estudios de Carrel se convierten en un paradigma científico hasta que se refutan en 1961.
Década de 1930	Serge Voronoff implanta testículos y ovarios de chimpancés y monos en seres humanos como tratamiento antiedad.
1934	Mary Crowell y Clive McCay, de la Universidad de Cornell, duplican la esperanza de vida en ratas de laboratorio mediante una intensa restricción calórica. Hasta la fecha, esto no se ha duplicado de manera definitiva en humanos y otros primates.
1938	Hermann Muller descubre el telómero, una estructura en los extremos de los cromosomas.
1940	Barbara McClintock describe que la función de los telómeros es proteger los extremos de los cromosomas. Posteriormente ganó el Premio Nobel.

1961	Leonard Hayflick expone el error de procedimiento en el experimento de Carrel e introduce el concepto del Límite de Hayflick, que señala que las células de cualquier especie multicelular determinada se dividen en un número limitado de ocasiones antes de envejecer y volverse disfuncionales (por ejemplo, cuarenta veces en los fibroblastos humanos).
1971	El científico ruso Alexey Olovnikov publica una hipótesis de que el acortamiento del telómero es el mecanismo responsable del Límite de Hayflick.
1972	Denham Harmon publica la teoría de los radicales libres mitocondriales relacionada con el envejecimiento.
1990	Michael West funda Geron Corporation con la finalidad inicial de descubrir una manera de intervenir en el proceso de envejecimiento con base en la investigación sobre los telómeros.
1992	Calvin Harley y sus colaboradores descubren que los pacientes con progeria de Hutchinson-Gilford —enfermedad genética que causa que los niños mueran por «ancianidad» antes de los trece años— nacen con telómeros cortos.
1993	Michael Fossel empieza a trabajar, con base en las investigaciones de la corporación Geron, en el primer libro acerca del conocimiento progresivo de las razones del envejecimiento. <i>Reversing Human Aging</i> (Retroceso del envejecimiento humano) se publica en 1996.
1997-1998	Aparecen los primeros artículos arbitrados de Michael Fossel en la <i>Journal of the American Medical Association</i> , en los que se sugiere que la telomerasa podría utilizarse en el tratamiento de las enfermedades asociadas con el envejecimiento.
1999	Geron demuestra que el acortamiento del telómero no sólo se relaciona con el envejecimiento celular sino que lo causa, y que volver a extender los telómeros reinicia el envejecimiento en las células.

2000	Geron patenta el uso de los astragalósidos como activadores de la telomerasa.
Inicios de la década de 2000	Geron y otros laboratorios de investigación muestran que extender los telómeros revierte el envejecimiento no sólo en las células sino en los tejidos humanos. Rita Effros lleva a cabo investigaciones en UCLA (Universidad de California-Los Ángeles) acerca del envejecimiento inmunitario y los activadores de la telomerasa.
2002	Geron pospone el desarrollo farmacéutico de los activadores de la telomerasa para concentrarse en los tratamientos para el cáncer y vende los derechos nutricéuticos de los astragalósidos a TA Sciences.
2003	Se funda Sierra Sciences e inicia su búsqueda de activadores potenciales de la telomerasa.
2004	Oxford University Press publica el texto <i>Cells, Aging, and Human Disease</i> (Células, envejecimiento y enfermedad humana) de Michael Fossel.
2005	Phoenix Biomolecular comienza a investigar sobre una nueva tecnología que permita introducir directamente la telomerasa en las células. El financiamiento insuficiente termina de manera prematura con el proyecto.
2006	TA Sciences comercializa el primer activador nutricéutico de la telomerasa, TA-65, derivado de la planta <i>Astragalus membranaceus</i> .
2007	Inician las primeras pruebas con humanos de un activador de la telomerasa cuando TA Sciences empieza a reunir información de los usuarios de TA-65.
2009	Se concede el Premio Nobel a Elizabeth Blackburn, Carol Greider y Jack Szostak por su investigación académica de la telomerasa.
Inicios de la década	Se fundan las primeras empresas para evaluar el envejecimiento y el riesgo de enfermedades con la medición de la longitud de los telómeros: Telomere Diagnostics (fundada por Carl Harley —quien previamente

de 2010	estuvo en Geron— en Menlo Park, California) y Life Length (de María Blasco, en Madrid, España).
2011	Ron DePinho, quien entonces trabajaba en Harvard, demuestra que es posible revertir el envejecimiento en ciertos animales modificados genéticamente.
2011	Geron vende los derechos de <i>todos</i> sus activadores de la telomerasa a TA Sciences.
2012	María Blasco, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas en Madrid, España, logra revertir muchos aspectos del envejecimiento en varias especies animales.
2015	Se funda Telocyte, la primera compañía de biotecnología dedicada a utilizar los genes de la telomerasa para curar la enfermedad de Alzheimer.

INTRODUCCIÓN



EN AÑOS RECIENTES, LOS CIENTÍFICOS HAN LOGRADO UN EXTRAORDINARIO PROGRESO en la comprensión del envejecimiento en los seres humanos. Ahora esas investigaciones nos llevan al borde de un verdadero avance médico: la capacidad de frenar e incluso revertir el proceso de envejecimiento y de curar una amplia variedad de enfermedades asociadas con la edad.

Haces bien en mostrar escepticismo. Desde hace siglos, charlatanes y soñadores — por no mencionar a las compañías de cosméticos— han prometido una cura para la vejez. Por supuesto que el reto es enorme y apenas estamos en el comienzo.

Pero ahora contamos con un entendimiento bastante claro de la base del envejecimiento humano, lo cual exploraremos detalladamente en este libro. Con base en esos conocimientos, también tenemos algunos tratamientos iniciales que muestran ciertos resultados modestos en cuanto a modificar el proceso de envejecimiento. Además, nos estamos acercando a las pruebas con humanos de tratamientos que son considerablemente más prometedores.

Gran parte de esta investigación ha pasado desapercibida para el público en general. En este libro me propongo exponer los increíbles avances logrados hasta la fecha y aquello que estamos a punto de lograr; esto ha requerido un cambio paradigmático en el modo de entender la senescencia. Como siempre, los viejos paradigmas tardan en desaparecer, y a menudo eso es frustrante.

Como médico, siempre he colocado el énfasis en los resultados clínicos. Obviamente, es esencial comprender la naturaleza del envejecimiento, pero la meta no es sólo lograr una comprensión sino desarrollar técnicas que permitan extender la vida, curar enfermedades y reducir el sufrimiento.

Para lograr esto se requiere no sólo investigación fundamental, sino la participación de los consejos empresariales que controlan el financiamiento que se necesita para desarrollar fármacos y someterlos a pruebas. También compartiré con ustedes algunos de los detalles desconocidos del proceso, frecuentemente desafiante, de cómo se consiguen avances en un área que tiene prioridades corporativas cambiantes y paradigmas obsoletos.

He trabajado en el campo del envejecimiento durante más de treinta años, como médico clínico y como investigador científico. He dedicado mi carrera a entender las causas subyacentes del envejecimiento y a desarrollar tratamientos que tengan el potencial de cambiar ese proceso. Dediqué también considerable tiempo a conseguir que mis colegas científicos entendieran los últimos desarrollos en el área, como editor en la *Journal of Anti-Aging Medicine* y como autor del libro *Cells, Aging, and Human Disease* (Oxford University Press).

Este libro representa mi intento por llevar las últimas investigaciones sobre el envejecimiento al conocimiento del público en general. Creo que al lector le resultarán esclarecedoras, sorprendentes y, finalmente, muy esperanzadoras.

CAPÍTULO I



TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

*No quiero lograr la inmortalidad a través de mi trabajo.
Quiero lograrla no muriendo.*

WOODY ALLEN

HACE CERCA DE 70 MIL AÑOS, LOS PRIMEROS SERES HUMANOS —nuestros ancestros— enfrentaron la competencia de los neandertales y de los homo erectus. Estos competidores eran fuertes, inteligentes y plenamente capaces tanto de desarrollar lenguaje como de hacer herramientas. Nosotros éramos relativamente pequeños y teníamos poco que nos favoreciera como supervivientes cuando entramos en rivalidad directa con esos primeros homínidos. Nuestra principal ventaja era también poco común y, a primera vista, podría haber parecido una desventaja: teníamos la capacidad de razonar y de hablar de cosas que no existían en la realidad.

Eso hizo toda la diferencia.

Teníamos abstracciones como *mañana*, *dios*, *arte*, *ciencia*, *sueños* y *compasión*. No puedes arrojarles lanzas ni comértelas, robártelas, romperlas o destruirlas; sin embargo, estas cosas no sólo nos convirtieron en humanos sino que, extrañamente, nos transformaron en mejores supervivientes. No sólo podíamos discutir cosas intangibles que eran necesarias para la organización social —como la lealtad, la cooperación y la estrategia— sino que también podíamos imaginar cosas posibles de *hacer*, como armas, herramientas, agricultura y leyes.

Estas capacidades —el pensamiento abstracto y la imaginación— son la base de nuestra capacidad para *crear*. Los seres humanos no sólo creamos arte y herramientas, sino también teorías —explicaciones religiosas y científicas de cómo funciona el mundo— que, a la larga, nos permiten cambiar nuestra propia realidad. El avance científico depende directamente de esa habilidad. Construimos una visión de cómo funciona la realidad, ponemos a prueba nuestra explicación y luego la utilizamos para mejorar la realidad. Una teoría científica es simplemente eso: una visión de la realidad que podemos

contrastar y luego usarla para mejorar nuestro mundo. Curamos las enfermedades, cultivamos alimentos y poco a poco volvemos más fácil y segura la vida humana.

El hombre es la única criatura que puede hacerlo. Esta capacidad para trabajar con conceptos abstractos no existe en otros animales, incluso en nuestros parientes más cercanos: los chimpancés y los gorilas.

La clave para usar una teoría con la finalidad de mejorar la vida humana —o de convertir un sueño en realidad— es tener las herramientas correctas y el conocimiento para utilizarlas. A menudo lo comparo con tener un barco y un mapa.

MÁS ASTUTOS QUE UN GORILA

Koko fue el primer gorila en usar el lenguaje de señas. Cuando *Koko* tenía tres años, me convertí en su niñera seis horas a la semana durante un año. *Koko* entendía más de mil señas y era una experta en inventar juegos. Aprendió a dejar de mordirme (sólo después de que yo le respondí con una mordida), pero jalaba mi bolsa de ropa sucia y se cubría con ella metiendo la cabeza y el cuerpo —lo cual sólo dejaba fuera de mi bolsa gris sus dos patas negras y peludas—, para luego lanzarse sobre mí desde el mostrador de la cocina tratando de perseguirme. Su «regla» era que si me daba alcance, podía mordirme, pero siempre y cuando tuviera puesta la bolsa de la ropa sobre la cabeza para que yo no pudiera verla mordirme. De algún modo, una bolsa gris de ropa sucia hacía la diferencia; le permitía crear una nueva manera de jugar conmigo. Por otro lado, aunque evidentemente era más inteligente que cualquier otro animal que hubiera conocido, nunca dominó las señas para los conceptos abstractos que son esenciales tanto para el pensamiento humano como para la sociedad humana.

A veces el barco es simple pero el mapa es complejo. Para prevenir la viruela, el barco puede ser tan sencillo como tener una aguja afilada infectada con viruela bovina; eso es todo lo que necesitamos para vacunar contra la viruela, si sabemos cómo. Pero primero necesitábamos el mapa; requeríamos saber sobre los microbios, la vacunación, las diferencias entre la viruela y la viruela bovina, las infecciones, y así sucesivamente.

Este capítulo analiza los mapas que hemos trazado al tratar de entender el envejecimiento. Como veremos, no ha existido un mapa consensuado, sino una multitud de mapas diversos y de interpretaciones de esos mapas que chocan entre sí. Ahora empezamos a unirnos alrededor de un mapa que explica de manera genuina la vejez. En cuanto al barco, las herramientas que necesitamos para cambiar el proceso de envejecimiento se han vuelto más complejas a lo largo de los últimos quinientos años hasta que, desde la última década más o menos, estamos a punto de lograr avances clínicos.

Comencemos entendiendo los mapas contradictorios que hemos trazado para explicar el envejecimiento. Todos contienen elementos verdaderos pero ninguno resuelve el acertijo.

TEORÍA ENTRÓPICA DEL ENVEJECIMIENTO

Al principio no teníamos claro que la vejez fuera siquiera un problema por resolver. El envejecimiento de los seres vivos difícilmente es único; las montañas envejecen, las galaxias también e incluso ocurre lo mismo con el universo. De hecho, la segunda ley de la termodinámica establece que la entropía de cualquier sistema cerrado siempre aumenta, que el desorden está en constante aumento. Esa es la razón por la que, luego de unos años de estar apagado, tu auto no encenderá. Después de unos cuantos millones de años una cadena montañosa quedará reducida a polvo, y después de aproximadamente 11 mil millones de años, el sol mismo se enfriará. Todo envejece.

La vida depende del orden, la estructura y la organización; cuando existe demasiado desorden, la vida no puede mantenerse. Fue así que pareció resolverse el misterio. Los organismos envejecen porque así lo demanda la naturaleza del universo físico.

Varias teorías específicas se colocan bajo el encabezado general de las explicaciones entrópicas del envejecimiento. Estas teorías sugieren que ese hecho básico de la vida —el desgaste por el uso— es suficiente para explicar dicho proceso.

Muchos de esos abordajes son variaciones sobre el mismo tema. La teoría del entrecruzamiento sugiere que todo el envejecimiento se debe a que las moléculas se entrecruzan a lo largo del tiempo, lo cual interfiere con su funcionamiento normal. Una explicación similar culpa de la disfunción a los productos de la glucación avanzada (AGE), ya que las moléculas de glucosa se enlazan con moléculas de proteína, lo cual produce una acumulación de estos productos de desecho y la pérdida de la función.

Existe una multitud de otras explicaciones que culpan del envejecimiento a la acumulación de otros varios productos de desecho, como la lipofuscina, un producto lipídico pigmentado que se acumula en muchas células senescentes.

Una variación particularmente tentadora no se enfoca en el daño a las moléculas y enzimas comunes, sino en el conjunto más esencial de moléculas en las células vivas: el ADN. Estas teorías postulan que, con el tiempo, el ADN acumula el daño lentamente, lo cual reduce la capacidad para producir proteínas críticas. A medida que la célula se va volviendo progresivamente más disfuncional, el resultado es el envejecimiento, hasta que al final la célula falla por completo.

Todas estas teorías se basan en una verdad fundamental: a medida que transcurre el tiempo, ocurre un daño. Las moléculas se entrecruzan, se generan productos de desecho y se daña el ADN, pero estas teorías subestiman el increíble poder de la regeneración celular. Aunque es cierto que algunas células envejecen y se deterioran, otras conservan plena salud, viviendo y reproduciéndose sin límites a pesar de los rayos cósmicos, la acumulación de desechos y un ambiente cambiante.

Durante miles de millones de años, todas las formas de vida eran unicelulares y estas células individuales se podían reproducir de manera indefinida. La posibilidad de que estas células envejecieran es motivo de debate, pero lo que sí está claro es que con cada ciclo reproductivo, con cada división de una célula más vieja en dos células hijas, se reiniciaba el reloj. Cada célula hija era joven y sana.¹

La vida repara y reemplaza sus componentes a una velocidad sorprendente. Si cada pieza de tu automóvil se reemplazara cada año, en teoría el vehículo funcionaría para siempre. Como veremos, eso es justo lo que hacen los organismos unicelulares. Eso no viola la ley de la entropía, porque la Tierra no es un sistema cerrado. El planeta recibe constantemente la luz y la energía del Sol; la fusión nuclear del Sol genera una enorme tasa de entropía, pero la vida utiliza la energía solar para mantenerse, de modo que sigue floreciendo. No existe ninguna ley física que afirme que un organismo no puede seguir viviendo y prosperando en forma indefinida, por lo menos mientras brille el Sol.

En resumen, existe toda una categoría de teorías que intentan adjudicar el envejecimiento a la entropía, explicando el fenómeno de la vejez en términos de desgaste por uso, daño y productos de desecho. Aunque estas teorías contienen cierto grado de verdad, no ofrecen una explicación completa. Algunas células y organismos sucumben a la entropía, pero otros no; en consecuencia, se requiere de un nivel más profundo de conocimiento.

LA INMORTALIDAD DE LA MEDUSA

La capacidad de prosperar y conservar la salud de modo indefinido puede encontrarse más allá de los organismos unicelulares. En apariencia, la *Turritopsis dhornii*, que se conoce en la actualidad como la «medusa inmortal», tiene la capacidad de revertir el envejecimiento. Este invertebrado retrocede su proceso de envejecimiento hasta que llega a la etapa de protozario. De hecho, con frecuencia se le conoce como la medusa Benjamin Button. Pero a diferencia de este personaje, la medusa comienza de nuevo a envejecer y, hasta donde se ha podido averiguar, repite el proceso hasta el infinito.

Según afirman los autores de un artículo de 1996 acerca de ese fenómeno, esto revela «un potencial de transformación que no tiene parangón en el reino animal».¹ Un artículo posterior, aparecido en *The New York Times*, señala que este hallazgo «parece desacreditar la ley más fundamental de la naturaleza: naces y luego mueres».²

Los animales del género hydra tampoco parecen envejecer. Las langostas, aunque con toda seguridad no son inmortales, parecen crecer y aumentar su fertilidad a medida que envejecen, con lo cual evitan los síntomas de senescencia que aquejan a la mayoría de las formas de vida multicelulares.

La medusa y los animales hidroides representan otro golpe contra la teoría entrópica del envejecimiento.

¹ Piraino, S., Boero, F., Aeschbach, B., *et al.*, «Reversing the Life Cycle: Medusae Transforming into Polyps and Cell Transdifferentiation in *Turritopsis Nutricula* (Cnidaria, Hydrozoa)». *The Biological Bulletin* 190, no. 3 (1996): 302-312.

² Rich, N., «Can a Jellyfish Unlock the Secret of Immortality?». *The New York Times*, 28 de noviembre de 2012.

TEORÍA VITALISTA DEL ENVEJECIMIENTO

El concepto de que el envejecimiento sucede porque «se nos acaba algo» es muy antiguo. Hace siglos se conocía como vitalismo y la idea puede encontrarse incluso en los

primeros griegos, incluidos Aristóteles, Hipócrates y Galeno. Envejecemos porque existe algo dentro de nosotros —la chispa vital que nos da vida— que dura un cierto tiempo y luego morimos porque se acaba, reduciéndonos finalmente a materia inanimada.

En términos genéricos, este tipo de explicaciones se conocen como hipótesis de la «velocidad de vida». La más obvia de estas explicaciones fue la «hipótesis de los latidos cardiacos», según la cual todo ser viviente tiene un número limitado de latidos; a medida que te acercas a ese valor crítico, envejeces, y al llegar a ese valor, mueres. Esto ofrecía una explicación parcial a una de las anomalías más obvias del envejecimiento: no todos los organismos envejecen a la misma velocidad. La idea era que, debido a que los animales pequeños tienen una frecuencia cardiaca (o un metabolismo o frecuencia respiratoria) más rápida, envejecen más pronto que los animales de mayor tamaño. Desde esta perspectiva, los perros envejecen más rápido que los humanos porque sus corazones laten más rápido.

Con los diversos nombres de fuerza vital, *élan vital*, chispa de vida o simplemente alma, la ciencia abandonó casi por completo el concepto a inicios del siglo xx, debido a errores lógicos (¿una célula tiene latidos cardiacos?) y a falta de apoyo empírico. Pero lo incluyo aquí debido a que esta idea general, el envejecimiento es resultado de que algo se agota o termina, sigue entre nosotros aunque en forma moderna.

La falacia esencial de adjudicar el envejecimiento a la pérdida de algún componente crítico —sea un latido, mitocondria u hormona— es que de inmediato nos preguntamos qué causa el envejecimiento dentro de ese componente. Si el envejecimiento es producto de cambios mitocondriales que ocurren con el paso del tiempo, ¿qué causa esos cambios? Si el envejecimiento proviene de tener sólo un número determinado de latidos cardiacos, ¿qué determina esa cifra específica? Si el envejecimiento proviene de la pérdida de una glándula endocrina clave, ¿qué causa que esa glándula envejezca?

TEORÍA HORMONAL DEL ENVEJECIMIENTO

La idea de que las deficiencias hormonales causan la vejez sigue siendo muy popular. Los inicios de esta teoría pueden encontrarse en la medicina china. En la medicina occidental, el campo de la endocrinología —el diagnóstico y tratamiento de enfermedades relacionadas con las hormonas— floreció en el siglo xix y en poco tiempo se convirtió en conocimiento científico establecido y en una práctica clínica aceptada. No obstante, como sucede con muchos avances médicos, una serie de afirmaciones infundadas e ideas fantasiosas derivaron rápidamente de ella.

Las afirmaciones más espectaculares se centraban alrededor del envejecimiento en el área de la sexualidad. Esas tesis involucraban el uso de testículos (y, con menos

frecuencia, de ovarios) de animales jóvenes, que se ingerían, trasplantaban o inyectaban en forma de extractos a los pacientes. El representante más destacado del nuevo campo de la endocrinología fue Charles-Édouard Brown-Séquard, un médico famoso en todo el mundo que practicó su profesión en Francia, Inglaterra y Estados Unidos a mediados del siglo XIX. Afirmaba que «rejuveneció su potencia sexual después de ingerir extractos de testículos de mono». ¡Aquellos que acatan la recomendación de Mark Twain de desayunar una rana viva porque no existe nada peor que pueda sucederte después durante el día, evidentemente no han considerado la perspectiva de automejoramiento de Brown-Séquard!

Como la realidad es más extraña que la ficción, esta estrategia de terapia antiedad prosiguió con el trasplante de testículos de chimpancé en varones humanos (y de ovarios de mono en mujeres). Serge Voronoff llevó a cabo estos trasplantes en todo el mundo y se volvieron la última moda durante los años treinta del siglo XX, llegando a ser tan populares que el gobierno francés prohibió la cacería de monos en sus colonias, obligando a Voronoff a tratar de criar monos únicamente con ese propósito. En Estados Unidos se generalizaron intervenciones similares, en las que se utilizaban inyecciones de agua coloreada y trasplantes de testículos de cabra.

En la actualidad sigue existiendo la creencia generalizada de que la testosterona o los estrógenos pueden revertir el proceso de envejecimiento. En cierto grado, esta creencia se deriva de la observación de que las concentraciones de dichos esteroides disminuyen con la edad; en la mayoría de los varones esta disminución es gradual, mientras que en la mayoría de las mujeres ocurre de manera más obvia durante la menopausia.

VALOR DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

En una conferencia sobre envejecimiento que tuvo lugar en Marruecos, me preguntaron si el uso de hormona del crecimiento tenía algún valor para el tratamiento de este proceso. «Sí, por supuesto», fue mi respuesta. «Tiene un valor considerable, aunque no al comprarla sino al venderla. No tiene ningún efecto sobre el envejecimiento, pero sin duda existe un mercado para ella.» La empresa farmacéutica, que vendía hormona del crecimiento, no volvió a invitarme.

Esta suposición común —si las concentraciones hormonales disminuyen con la edad, entonces el remplazo hormonal te volverá joven de nuevo— no sólo es un error lógico, sino que la contradicen los datos médicos. Las afirmaciones de que la terapia de remplazo hormonal (TRH) hace que algunas personas se sientan más jóvenes son iguales a las que hacían hace un siglo aquellos que usaban testículos de mono, cuerno de rinoceronte y agua coloreada.

¿Tienen a veces las hormonas un beneficio terapéutico? Sí.

¿Pueden las hormonas frenar, detener o revertir el envejecimiento? No.

TEORÍA MITOCONDRIAL O DE LOS RADICALES LIBRES ACERCA DEL ENVEJECIMIENTO

Quizá la explicación más conocida del envejecimiento sea la teoría de los radicales libres mitocondriales que publicó inicialmente Denham Harmon en 1972. Los radicales libres se producen en forma natural como efecto secundario del metabolismo, en particular del metabolismo que se presenta dentro de nuestras mitocondrias. Como tal vez recuerdes de tus clases de biología en secundaria, las mitocondrias son la «central eléctrica» de la célula. Como ocurre con los potentes reactores nucleares, las mitocondrias generan grandes cantidades de energía y, al igual que los reactores, existe una cantidad considerable de desechos.

A medida que gastamos combustibles metabólicos (como la glucosa), nuestros organismos crean radicales libres, moléculas cargadas que alteran otras moléculas. Por fortuna, la abrumadora mayoría de los radicales libres se crean dentro de la mitocondria y permanecen allí, lejos del resto de las moléculas importantes en nuestras células, e incluso más lejos aún del ADN de nuestros genes, guardado en la seguridad del núcleo de la célula. Pero aquellos radicales libres que logran escapar causan un caos en las complejas moléculas biológicas de nuestras células, como el ADN, los lípidos de membrana y las enzimas cruciales.

La teoría de los radicales libres tiene mucha credibilidad. Algunos de los cambios más importantes que ocurren en las células senescentes pueden adjudicarse directamente a los radicales libres y al daño que causan dentro de nuestras células. A medida que nuestras células envejecen, ocurren cuatro cambios importantes que se presentan en relación con los radicales libres: producción, fijación, depuración y reparación.

El primer cambio es el aumento en la *producción* de radicales libres. Las mitocondrias jóvenes producen pocos radicales libres y mucha energía. Por otro lado, las células viejas tienen una mayor proporción de producción de radicales libres con respecto a la producción de energía, y a medida que se producen más radicales libres, ocurre un mayor daño.

El segundo cambio —en la *fijación*— es que una mayor cantidad de radicales libres escapan de la mitocondria al resto de la célula, incluso hacia el interior del núcleo. Esto ocurre porque las membranas lipídicas que forman las paredes de la mitocondria se vuelven más permeables con la edad.

EL PADRE DE LA TEORÍA DE LOS RADICALES LIBRES

Denham Harmon, a quien se considera «padre de la teoría de los radicales libres» y primer exponente de la teoría mitocondrial del envejecimiento, fue un ser humano notable. (Por desgracia, falleció en noviembre de 2014.) Nacido hace casi un siglo, terminó su doctorado, se interesó en las causas del envejecimiento, regresó a

los estudios para obtener su título de Medicina en Stanford, y luego pasó el resto de su vida como catedrático de medicina, intentando entender y explicar el envejecimiento en los humanos. En 1970 ayudó a fundar la American Aging Association (AGE: Asociación Estadounidense del Envejecimiento). En 1985 fundó la International Association of Biomedical Gerontology (IABG: Asociación Internacional de Gerontología Biomédica). Mientras trabajé con Denham en los consejos directivos tanto de AGE como de IABG, lo vi escuchar durante horas, de manera educada y paciente, las ideas de otras personas que a menudo tenían menos conocimientos o sabiduría. Como un hombre carente de soberbia, era atento, amable, respetado e incluso venerado por aquellos que trabajan en la comunidad interesada en el envejecimiento.

El tercer cambio afecta la *depuración*. En las células jóvenes, los antioxidantes capturan de manera efectiva los radicales libres. Las células viejas producen menos antioxidantes, por lo que se mantienen más radicales libres en su interior, causando mayor daño.

El cuarto cambio es que las células más viejas tienen menos capacidad de *reparar* el daño de los radicales libres. De este modo, la célula senescente no sólo sufre un mayor daño por los radicales libres —debido a la mayor producción y a la reducción en la fijación y depuración— sino que también es más lenta para reparar el daño. (En el caso del daño al ADN, se reduce la velocidad de reparación; en cuanto a lo que sucede con todas las otras moléculas, disminuye la velocidad de remplazo.)

Estos procesos crean un círculo vicioso. Los cuatro procesos —producción, fijación, depuración y reparación— están entrelazados, con el resultado de que las células que envejecen se vuelven cada vez más disfuncionales a todos niveles.

Aunque resulta tentador considerar a este alud de daño metabólico como la *causa* del envejecimiento, la conclusión de que la teoría de los radicales libres puede explicar el envejecimiento no tiene justificación. Esta teoría posee una cierta elegancia y una abrumadora aceptación entre el público, pero también la aqueja un grave problema: explica gran parte de lo que sucede cuando la célula envejece, pero no explica qué *causa* que ocurran estos cambios. ¿Por qué cambian estos cuatro procesos —producción, fijación, depuración y reparación— a medida que envejecemos? ¿Qué detona inicialmente ese alud?

Algunas células, por ejemplo las células germinales humanas (células sexuales), no presentan estos cambios a pesar de un linaje ininterrumpido que se remonta a varios miles de millones de años de vida. Entonces, ¿cómo es que los radicales libres dañan de manera irreparable algunas células con el curso de los años, pero no tienen efecto en absoluto sobre las células germinales o los organismos unicelulares a lo largo de miles de millones de años?

Lo que es más, la eliminación de los radicales libres, aunque tal cosa fuera posible, sería desastrosa. *Necesitamos* de ellos para sobrevivir, ya que los usamos tanto para modular la expresión génica como para matar microbios. Si reducimos la concentración de radicales libres en las células sanas, cambia el patrón de expresión génica y la célula se vuelve menos funcional. Nuestro sistema inmunitario utiliza altas concentraciones de radicales libres para atacar a los organismos invasores, como las infecciones bacterianas. Es posible que los radicales libres sean la fuerza impulsora del proceso de

envejecimiento, pero también son una parte normal y benéfica de nuestro funcionamiento fisiológico.

Cuando intentamos intervenir en el envejecimiento mediante la alteración de los radicales libres, en el mejor de los casos los resultados son ambiguos. Existe un conjunto de investigaciones valiosas que sugieren que podemos aumentar la longevidad media de algunos animales de laboratorio al minimizar el daño por radicales libres, pero no se ha encontrado ninguna evidencia de que podamos cambiar la expectativa máxima de vida de una especie, sin importar qué hagamos con los radicales libres.

A propósito, puede utilizarse un argumento similar en las discusiones sobre los oxidantes y antioxidantes. Los organismos vivos requieren de la oxidación como parte del proceso metabólico. La oxidación es el proceso en el que el oxígeno reacciona con las moléculas para formar bióxido de carbono y agua, liberando energía. Existe una tendencia a creer que la oxidación es otra causa del envejecimiento, pero la realidad es más compleja. No sólo no podemos vivir sin la oxidación (¡y sin oxígeno!), sino que tampoco existe evidencia de que los antioxidantes tengan ningún efecto en el proceso del envejecimiento. Como ocurre con los radicales libres, demasiada oxidación descontrolada sin duda causa problemas, pero la producción de radicales libres y la oxidación son partes necesarias de nuestro metabolismo. Además, en realidad no puede decirse que ninguna de ellas fomente el envejecimiento.

No podemos afirmar que hemos explicado el proceso del envejecimiento hasta que esa explicación pueda pronosticar cuáles mitocondrias, células y organismos *presentarán* envejecimiento y cuáles *no lo presentarán*. La teoría de los radicales libres mitocondriales tiene un gran poder descriptivo, pero no es predictiva.

TEORÍA NUTRICIONAL DEL ENVEJECIMIENTO

Tal vez sea un poco exagerado establecer que existe una teoría nutricional del envejecimiento, pero se ha escrito una gran cantidad de información sobre el tema de ampliar la duración de la vida por medio de la dieta.

Refutar los millones de palabras escritas sobre el tema va más allá del alcance de este libro, pero podemos hablar de sus aspectos esenciales con base en los descubrimientos científicos realizados hasta la fecha: aunque ciertamente existe evidencia de que una dieta deficiente puede crear enfermedades mientras una buena dieta puede evitarlas, no existen pruebas de que una dieta óptima pueda prevenir o revertir el envejecimiento.

ENGAÑOS NUTRICIONALES

La historia está llena de relatos de personas que tuvieron vidas notablemente longevas debido a que comieron

los alimentos correctos. Por ejemplo, Marco Polo conoció a yoguis de India que afirmaban haber vivido de 150 a 200 años comiendo sólo arroz, leche, azufre y —con espectacular indiferencia hacia su salud y nuestro escepticismo— también mercurio. Nunca ha quedado claro si los yoguis estaban mintiéndole a Marco Polo o si él fue quien nos mintió. En cualquier caso, es sólo uno entre cientos de ejemplos históricos en que la aseveración de una larga vida no depende tanto de una nutrición especial como de nuestro crédulo optimismo inherente.

El envejecimiento no es una enfermedad asociada con la nutrición. No importa cuánto o qué tan bien comamos; ninguna manipulación dietética puede detener o revertir el proceso de envejecimiento.

Sin embargo, Mary Crowell y Clive McCay, de la Universidad de Cornell, descubrieron en 1934 que podían duplicar la esperanza de vida de las ratas de laboratorio por medio de una restricción calórica intensa. Falta establecer datos definitivos en humanos y otros primates, pero existen razones para creer que la restricción calórica importante tiene el potencial de extender de manera significativa la vida humana (y aunque no lo haga, seguramente así se sentiría).

En todo caso, no existe evidencia de que la restricción calórica pueda detener o reiniciar el proceso de envejecimiento. Muchos investigadores creen que la restricción de calorías no representa en absoluto al «grupo experimental» sino que, de hecho, es el «grupo de control». Señalan que los animales (y humanos) evolucionaron para prosperar con una dieta baja en calorías. En un ambiente natural, las calorías son difíciles de conseguir; la evolución nos llevó a sobrevivir sin gran cantidad de alimentos, y ahora —siendo la sociedad moderna como es— nos abrumba una superabundancia de comida y no podemos controlar nuestra propia ingesta. Desde este punto de vista, la maravilla no es que podamos vivir más tiempo si comemos menos, sino que sobrevivamos tan bien como lo hacemos ingiriendo comida chatarra, con una nutrición deficiente y abundancia de calorías vacías, típicas de las dietas de las personas en los países desarrollados.

TEORÍA GENÉTICA DEL ENVEJECIMIENTO

En la última mitad del siglo xx estuvo de moda explicar el mundo en términos de genética, casi con exclusión de cualquier otra perspectiva; hemos llegado a aceptar el concepto de que existen genes específicos que causan casi todo, desde las enfermedades cardíacas hasta la demencia de Alzheimer, y desde la osteoartritis hasta el envejecimiento mismo. Aunque las explicaciones genéticas pueden tener un gran poder, deben invocarse con gran cuidado. Es demasiado frecuente que sean falsas.

A menudo se supone simplemente que los genes son la causa de todas las enfermedades, incluido el envejecimiento. Pero existen dos grandes problemas con el concepto de los «genes del envejecimiento».

El primer problema es que la mayoría de las características (por ejemplo, la estatura), las enfermedades (por ejemplo, la aterosclerosis) y los cambios complejos (por ejemplo, el envejecimiento), no pueden atribuirse a un gen o incluso a una pequeña cantidad de genes. Ciertamente existen genes que se correlacionan con estas cosas, pero la idea de que uno o unos cuantos genes *causan* cualquier resultado complejo específico sólo es precisa en ocasiones y en general es ingenua. En el caso de la estatura, por ejemplo, sabemos que hay genes, factores ambientales y factores epigenéticos que contribuyen a determinar tu estatura final. (Los factores epigenéticos son características hereditarias que no forman parte de la secuencia de ADN.) No existe un solo «gen de la estatura» que sea responsable de tu altura.

El segundo problema es que los genes son menos importantes que la *expresión* génica: la epigenética. Nuestro enfoque estrecho en los genes nos ha cegado ante la enorme importancia de este aspecto. Por ejemplo, a inicios del siglo xx hubo biólogos que creían que los dedos de los pies y la nariz tenían genes totalmente diferentes. Por el contrario, los genes de cada parte de tu cuerpo son exactamente los mismos. La diferencia entre un tipo de célula y otro no está en los genes sino en el patrón de expresión del gen: el patrón epigenético. No existe un gen del dedo del pie, sólo un patrón de expresión génica para el dedo del pie. Y en cada célula o tejido diferente se encuentra un patrón específico de expresión génica. Es como si una sola orquesta sinfónica pudiera tocar a Mozart, un *blues* o a los Grateful Dead; la diferencia no está en los instrumentos sino en la partitura. Curiosamente, la diferencia entre las células del dedo del pie y las de la nariz es justo la misma que existe entre una célula joven y una vieja: tienen los mismos genes, pero el patrón de expresión es diferente. La diferencia entre mis células a los seis años y a los sesenta no es genética, sino epigenética. De modo que la búsqueda de los «genes del envejecimiento» es un afán inútil.

Sin embargo, es frecuente que se identifiquen supuestos «genes del envejecimiento» y, en apariencia, de manera seria, aunque con poco razonamiento y menor comprensión. Es cierto que existen genes o alelos² específicos que son más comunes en algunas personas con vidas más breves, y otros genes o alelos que son más comunes en quienes son más longevos, pero llamarles «genes del envejecimiento» es engañoso.

Como veremos más adelante, esta misma confusión se generaliza a las enfermedades relacionadas con la edad. Cada año identificamos con gran alegría otro manojo de genes que supuestamente causan Alzheimer o aterosclerosis; una y otra vez, los datos muestran simplemente que no existe causalidad sino correlación, la cual en la mayoría de los casos es menor. Se dice que un gen es responsable de 1% de todos los casos de Alzheimer y otro de 2% más, lo cual nos deja bastantes que todavía no se explican. De algún modo, la implicación siempre es que algún día identificaremos los genes que están detrás del 97% restante de los casos de Alzheimer, siempre y cuando respaldemos la investigación con más dinero. Por desgracia, encontrar los genes que *causan* la enfermedad de Alzheimer es como encontrar los genes que *causan* el envejecimiento.

El problema no es que se carezca de financiamiento o de investigadores, sino la falta de una comprensión sólida del papel de los genes —y de la manera en que cambian los patrones de expresión génica a medida que envejecemos— en los procesos básicos tanto del envejecimiento como de las enfermedades asociadas con la edad. En pocas palabras, como ocurre con la historia del hombre que pierde sus llaves en una calle oscura, siempre buscamos bajo el farol simplemente porque la iluminación es mejor, aunque hayamos tirado las llaves a una cuadra de distancia en un callejón oscuro. Buscamos los genes del envejecimiento porque son fáciles de identificar, simples de explicar y, lo más probable, para obtener financiamiento en el ambiente científico actual.

Por desgracia, en lo que se refiere al envejecimiento y las enfermedades asociadas a él, las verdaderas respuestas no están en nuestros genes sino en los patrones de expresión génica.

LOS CIEGOS Y EL ELEFANTE

Hemos observado el envejecimiento desde varios puntos de vista: radicales libres, mitocondrias, nutrición, hormonas, desgaste por uso, genética, biología celular y demás, y cada respuesta es tan diferente que no parece posible que todas sean ciertas.

La analogía clásica apropiada en esta situación es la de los ciegos y el elefante. Les piden a seis hombres ciegos que describan a un elefante. El que toca una pierna dice que el elefante es una columna. El que toca la cola dice que es como una cuerda. El que toca la trompa dice que es como una serpiente. El que toca la oreja afirma que el elefante es como un abanico, en tanto que el que siente las costillas dice que es como una pared y el que toca los colmillos dice que es como una tubería. Cada uno da una descripción precisa de esa parte específica del elefante, pero ninguno de los ciegos se acerca a describirlo.

Aunque cada una de las diversas teorías del envejecimiento que acabo de presentar era creíble hasta cierto grado, todas eran incompletas. Ninguna fue capaz de describir del todo al elefante completo. Como los ciegos, nuestros académicos nos dan una descripción precisa de sus partes específicas en el proceso de envejecimiento; cada una de estas teorías se basa en datos válidos y precisos, pero ninguno de nosotros ha podido describir el proceso completo. Fuimos sinceros, inteligentes y teníamos buenas intenciones, pero ninguno de nosotros pudo ajustar todos los datos dentro de una explicación única y correcta de cómo funciona el envejecimiento.

¿Cómo podríamos integrarlas todas para formar un «elefante» completo?

Como catedrático de medicina, mi punto de vista personal se enfocó en la intervención; ¿había una manera de prevenir o curar las enfermedades de la vejez? Quizá si comprendiéramos realmente el proceso del envejecimiento, podríamos intervenir en la demencia de Alzheimer, la aterosclerosis y todas las otras enfermedades asociadas con

la edad que formaban parte de mi práctica profesional diaria.

Desde 1980, además de mis clases de biología y envejecimiento, he estado trabajando como investigador y como médico tratante de personas en proceso de envejecimiento. Asimismo, he pasado un tiempo considerable trabajando con niños que presentan síndromes de envejecimiento temprano. Los niños con progeria de Hutchinson-Gilford (o simplemente «progeria») mueren por aparente vejez, típicamente alrededor de los trece años de edad; no sólo se ven viejos, sino que sus células están avejentadas. Su muerte se debe a lo que consideramos como enfermedades asociadas con la edad, con más frecuencia apoplejías e infartos. Una cosa es conocer a un hombre de setenta años que muere por un infarto en su patio trasero mientras le lanza una pelota a su nieto, y otra muy diferente es saber de un chico de siete años, que *parece* de setenta, y que muere de un infarto mientras juega a la pelota con su joven madre. La incongruencia de la muerte de un niño por una enfermedad asociada con la vejez provoca una impresión profunda y duradera.

NIÑOS ANCIANOS: LA TRAGEDIA DE LA PROGERIA

Todos los años hay varias docenas de niños con progeria en diversas partes del mundo a los que conozco personalmente. Es típico que los padres lleven a estos niños al médico cuando notan que no están creciendo con normalidad. Debido a que el síndrome es raro y relativamente desconocido, incluso para muchos pediatras, estos niños tienen suerte de que un médico haya reconocido el padecimiento y lo haga de nuestro conocimiento.

A principios del siglo XXI, no teníamos nada que ofrecer a estos niños o a sus padres excepto consuelo y el conocimiento de que otras personas compartían su aflicción y comprendían su tragedia. Los padres podían hablar con otros padres sobre cómo manejar los constantes problemas de salud y hablar con nosotros acerca de lo que sabíamos, que era muy poco. Los niños esperaban especialmente el momento, una vez cada año, en que los reuníamos desde todas partes del mundo. Era la única vez en sus cortas vidas en que se veían iguales a los demás niños a su alrededor.

Casualmente, es frecuente que los niños con progeria tengan un parecido mayor con otros niños que tienen el síndrome que con cualquier otra persona. En un caso, la estructura facial de una chica vietnamita era más típica de la progeria que de su ascendencia asiática. Se parecía más a los demás niños que a sus propios padres. En nuestra reunión anual, por todas partes había niños calvos, con venas frontales prominentes y con articulaciones artríticas que jugaban y bromeaban, felices —de alguna extraña manera que todos entendíamos— de estar al fin en casa.

Los telómeros son estructuras de ADN en los extremos de los cromosomas que se acortan con cada división celular. En 1992 descubrimos que los niños con progeria nacían con telómeros cortos, característicos de las personas de más de setenta años. Estos y otros hallazgos dejaron en claro que el envejecimiento —en las personas normales, en los niños con progeria, en las células y en otros organismos— se relaciona estrechamente con los telómeros. Pero también sabíamos que había muchas otras perspectivas razonables del envejecimiento que tenían fuerte apoyo de los datos. ¿Cómo podíamos conciliar nuestro creciente conocimiento de los telómeros y el envejecimiento celular con estas otras visiones de cómo funciona este proceso?

El problema tenía que ver con la perspectiva.

Había numerosas teorías y cantidades interminables de información, pero siempre existían algunos datos que simplemente no se ajustaban a una sola imagen congruente del proceso de envejecimiento. Era como si tuviéramos mil piezas de una compleja máquina y docenas de ideas de cómo armarlas, pero cada vez que alguien intentaba unirlas para formar un solo dispositivo funcional le sobraban unas cuantas. Peor aún, la máquina en sí *nunca funcionaba*.

Tuve una revelación a inicios de la década de 1990 cuando acudí a una conferencia sobre el envejecimiento en Lake Tahoe, California; tenía la idea de asistir, escuchar las últimas informaciones e incorporarlas en un texto médico actualizado sobre el tema.

Los puntos de vista presentados en la conferencia eran abrumadoramente diferentes. No sólo hubo ponencias sobre los radicales libres, la evolución y otras facetas del problema, sino que pasé gran parte de mi tiempo «traduciendo» para los que me rodeaban. Los investigadores desconocían la terminología médica común («¿Qué es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo?»), en tanto los médicos ignoraban de la misma forma la terminología común en investigación («¿Qué es la técnica *Southern blot*?»). Debido a mis antecedentes en ambas áreas, a menudo me sentía obligado a ayudar a explicar los puntos de vista discrepantes. A veces era como si mi papel fuera explicar al ciego que sostenía la pata del elefante por qué el que sostenía la cola también tenía razón.

A mitad de la conferencia, Cal Harley, un biólogo celular que ahora es mi amigo, dio una charla sobre los trabajos más recientes en el tema de los telómeros y el envejecimiento celular. Señaló que cuando conocías la edad de una célula y medías la extensión del telómero que había perdido, esos dos números se alineaban con precisión. Si conocías uno, también sabías el otro.

En cuestión de minutos, todo mi conocimiento como catedrático de medicina, todo lo que enseñaba en mi salón de clases, cristalizó en un patrón completamente nuevo. Empecé a ver que todas las perspectivas, sin importar cuán dispares y contradictorias parecieran, encajaban en una sola imagen bien definida.

Me descubrí mirando de frente al elefante completo.

Mientras más lo pensaba, más encontraba que todas las piezas encajaban. En lugar de múltiples teorías, cada una con una parte de la respuesta, vi el esbozo de una sola teoría en la que todos nuestros datos y puntos de vista explicaban con claridad cómo envejecemos y dónde podríamos intervenir. Empecé a ver cómo podríamos someter a prueba la teoría para determinar si era correcta o incorrecta, y también cómo podríamos utilizar este nuevo conocimiento para llegar mucho más lejos.

Empecé a ver cómo podíamos curar las enfermedades de la vejez.

Notas:

¹ Algunos organismos unicelulares se dividen de manera asimétrica, con una célula hija sin ningún daño y otra que tiene algún daño residual. Pero esto no desmiente el elemento principal: los organismos unicelulares han prosperado sin envejecer durante miles de millones de años.

² Un alelo es una forma alternativa de un gen. En un gen para el color de los ojos, podrías tener un alelo azul o un alelo castaño.



LA TEORÍA DE LOS TELÓMEROS EN EL ENVEJECIMIENTO

LA TEORÍA DE LOS TELÓMEROS EN RELACIÓN CON EL ENVEJECIMIENTO afirma que el envejecimiento celular controlado por el telómero produce el envejecimiento de todo el organismo. Su nombre más preciso podría ser teoría del envejecimiento por senescencia celular o teoría epigenética del envejecimiento. La teoría limitada del envejecimiento —que los telómeros controlan el envejecimiento celular— está bien establecida, pero la teoría general de los telómeros —que el envejecimiento celular provoca el envejecimiento en sí— aún no ha recibido aceptación universal.

En los años noventa del siglo pasado, cuando empecé a hablar sobre la teoría de los telómeros, estaba prácticamente solo. Ojalá pudiera decir cuando menos que la comunidad científica se levantó al unísono para refutar esta teoría, pero en su mayoría simplemente la ignoraron.

No obstante, al escribir estas palabras a principios de 2015, la teoría de los telómeros en el envejecimiento se ha vuelto la perspectiva dominante, aunque falta mucho para que la acepten por completo todos los científicos. Estimo que la aceptan alrededor de la mitad de los expertos en el área. Lo más prometedor es que es mucho más probable que los científicos más jóvenes la consideren una teoría libre de controversias.

La teoría de los telómeros ha ocupado una posición destacada porque satisface cinco aspectos esenciales:

1. Explica claramente el mecanismo que impulsa el proceso de envejecimiento que ocurre en el nivel celular a lo largo del tiempo.
2. Explica por qué algunas células envejecen y otras no.
3. Incorpora los elementos probados de las demás teorías del envejecimiento.
4. Aborda con éxito las diversas objeciones a la teoría.
5. Quizá más importante, proporciona una vía explícita para las intervenciones

clínicas y nos transporta más allá de la teoría, al darnos un mapa factible de cómo mejorar nuestra salud.

EL LÍMITE DE HAYFLICK Y LA BASE CELULAR DEL ENVEJECIMIENTO

En la primera mitad del siglo xx existía la creencia popular de que las células eran inmortales y que el envejecimiento era algo que sucedía entre las células. Nadie tenía una buena idea de qué era ese «algo», pero el razonamiento era fundado. Debido a que en apariencia los organismos unicelulares no envejecían, pero era obvio que sí ocurría en los seres multicelulares, ¿no significaba eso que algo estaba sucediendo entre las células, más que dentro de ellas?

Esta creencia tenía como sustento el trabajo de Alexis Carrel, quien parecía mostrar que las células eran inmortales. Carrel fue un respetado pero polémico cirujano y biólogo francés que ganó el Premio Nobel de Medicina en 1912 por sus investigaciones acerca de las técnicas de sutura vascular. Era un católico devoto que en 1902 afirmó haber sido testigo de la curación milagrosa de una mujer moribunda en Lourdes, declaración que lo forzó a abandonar Francia debido a la atmósfera anticlerical del ambiente académico, lo cual hizo que se le dificultara encontrar empleo. Terminó en el Laboratorio Hull en Chicago, donde su trabajo con las suturas vasculares y el trasplante de vasos sanguíneos y órganos lo llevó a conseguir el Nobel.

En 1912 Carrel llevó a cabo sus famosos experimentos con corazones de pollo. Cultivó células de corazón de pollo en su laboratorio, añadiendo todos los días un caldo de nutrientes y midiendo con gran cuidado las divisiones celulares. Mes tras mes durante treinta y cuatro años, Carrel y sus colaboradores no encontraron señal alguna de envejecimiento celular. En apariencia, sus células se dividían por siempre sin frenar, sin detenerse y sin fallar en ningún sentido. Si estaba en lo correcto, entonces las células eran, de hecho, inmortales.

La teoría de Carrel se mantuvo sin discusión durante décadas, pero era incorrecta.

Sólo mucho después se descubrió que había un lamentable defecto en el procedimiento experimental de Carrel. De manera inadvertida, el caldo diario de nutrientes contenía células jóvenes de corazón de pollo; por supuesto que mientras Carrel seguía añadiendo células jóvenes, los cultivos celulares prosperaban. Pero sin la adición diaria de esas células jóvenes de corazón, las células de Carrel hubieran muerto en poco tiempo.

Aunque existen dudas sobre su honradez, podría ser que Carrel y sus colaboradores en la investigación no hayan tenido conciencia de su error. Por desgracia, su trabajo tuvo

efectos trascendentales para toda la biología. No sólo provocó que toda una generación creyera en sus resultados erróneos, sino que el error sigue empañando y predisponiendo algunas partes de la teoría biológica más de un siglo después.

El error de Carrel salió a relucir a principios de los años sesenta del siglo xx gracias a Leonard Hayflick, profesor de anatomía de la Universidad de California en San Francisco. Hayflick y sus colaboradores intentaron reproducir el trabajo de Carrel, pero sin importar cuánto se esforzaran, no podían crear una línea celular inmortal. Al poco tiempo se dieron cuenta del error: a diferencia de la gente de Carrel, el equipo de Hayflick tuvo mucho cuidado de no introducir nuevas células en el cultivo y encontraron que las líneas celulares envejecían de manera uniforme después de un número determinado de divisiones, hasta que finalmente perdían la capacidad de producir divisiones adicionales.

Con cierta turbación —y ante la fuerte incredulidad de su audiencia científica— publicaron su trabajo. Cualquiera que intentó replicar su experimento, excluyendo con cuidado la adición de nuevas células, llegó a los mismos resultados. Carrel estaba equivocado. Las células envejecen.

A partir de la investigación de Hayflick y su equipo surgió el concepto del límite de Hayflick. Explicado en términos sencillos, el límite de Hayflick afirma que la mayoría de las células pueden dividirse en un número determinado de ocasiones (alrededor de cuarenta a sesenta veces en la mayoría de las células humanas) y que la velocidad de reproducción disminuye de modo gradual hasta que las células se inactivan y no son capaces de dividirse más. En otras palabras, las células no envejecen por el paso del tiempo, sino que sus divisiones provocan que la célula envejezca. Hayflick identificó al núcleo de la célula como el componente crítico en el envejecimiento celular al controlar lo que llamó un «reloj» celular.

Me complace afirmar que el doctor Hayflick ha sido un buen amigo mío durante más de treinta años. No soporta sin más a los necios, pero sí es un hombre honesto y una de las personas más valientes que conozco. También es uno de los científicos más notables de la historia al haber echado abajo por sí solo más de cincuenta años de dogma acerca del envejecimiento. Se requirieron quince años y enfrentar muchas burlas antes de que se aceptara la teoría de Hayflick. Como él mismo dijo en 2011, en una entrevista publicada en *The Lancet*: «Torpedear una creencia de medio siglo no es fácil, incluso en la ciencia».³

Es interesante señalar que el límite de Hayflick no es el mismo para todas las especies y tipos de células. Existe una correlación entre la longevidad y el límite de Hayflick; sin embargo, esta correlación es imprecisa y resulta más sugestiva que definitiva. Los ratones tienen un periodo de vida de tres años y un límite de Hayflick de quince divisiones, en tanto que la tortuga galápagos, que vive durante doscientos años, tiene un límite de alrededor de 110 divisiones. Los fibroblastos humanos tienen un límite de Hayflick de entre cuarenta y sesenta divisiones.⁴

La implicación del límite de Hayflick para el envejecimiento celular es profunda. Representa una fuerte indicación de que el envejecimiento ocurre *dentro* de la célula, no *entre* ellas. No existe ninguna sustancia misteriosa ni dinámica generalizada en el organismo que impulse la vejez. Esta idea encuentra respaldo empírico en la experimentación, al igual que nuestro conocimiento de las patologías humanas. Las células que no se dividen no muestran señales de envejecimiento, en tanto que en las células que se dividen, sin importar cuánto tiempo pase, su número de divisiones celulares es lo que determina qué tan «viejas» son, no el transcurso del tiempo.⁵ Como muchas otras⁶ en nuestros cuerpos, las células vasculares de las arterias coronarias y las células gliales del cerebro se dividen, sus telómeros pierden longitud, muestran cambios de envejecimiento, y son estas células las que causan enfermedades cardíacas y en las neuronas cerebrales. Las células del músculo cardíaco y las neuronas cerebrales no envejecen, pero dependen de otras células que sí lo hacen, y cuando estas células que se dividen se hacen viejas, el resultado es una enfermedad. El envejecimiento ocurre en las células que se dividen, causando enfermedades en otras que no se dividen —o envejecen— en absoluto.

El envejecimiento celular es un hecho aceptado, pero el modelo más general —que afirma que este envejecimiento celular ocasiona enfermedades relacionadas con la edad y el envejecimiento del cuerpo mismo— también se ha ido aceptando cada vez más con el paso del tiempo. Si tus células son jóvenes, eres joven, pero si tus células son viejas, eres viejo. La vejez es el resultado de la senescencia celular. Es así de simple, y también así de complejo. La implicación es que si de algún modo pudieras mantener jóvenes a tus células, seguirías siendo joven indefinidamente. Sin embargo, este es un concepto difícil de aceptar para muchos, incluso para mi amigo Hayflick.

En numerosas ocasiones he escuchado a Hayflick hablar sobre el envejecimiento celular y sus implicaciones para el envejecimiento humano. Por lo común empieza sus ponencias con una declaración de que no podemos detener el proceso de envejecimiento, y no digamos revertirlo. A menudo utiliza la analogía de un antiguo satélite que viaja por el sistema solar, acumulando daño y «volviéndose más viejo» a medida que el polvo y los rayos cósmicos van haciendo mella en su delicado equipo.

«La gente», dice Hayflick, «es como los satélites. Se daña, se vuelve más vieja y no puedes cambiar ese hecho.»

Luego prosigue con una explicación de sus propias investigaciones y se asegura de que el público entienda los mecanismos —y las limitaciones— de la senescencia celular y lo que él denomina el «replicómetro» dentro de nuestras células, que mide las divisiones celulares y determina el envejecimiento celular.

A pesar de su escepticismo general, es frecuente que Hayflick concluya sus charlas de manera optimista, sugiriendo que es muy posible que exista el potencial para reparar los estragos de la vejez en los humanos.

Ahora sabemos que el replicómetro de Hayflick es el telómero. Y el potencial de

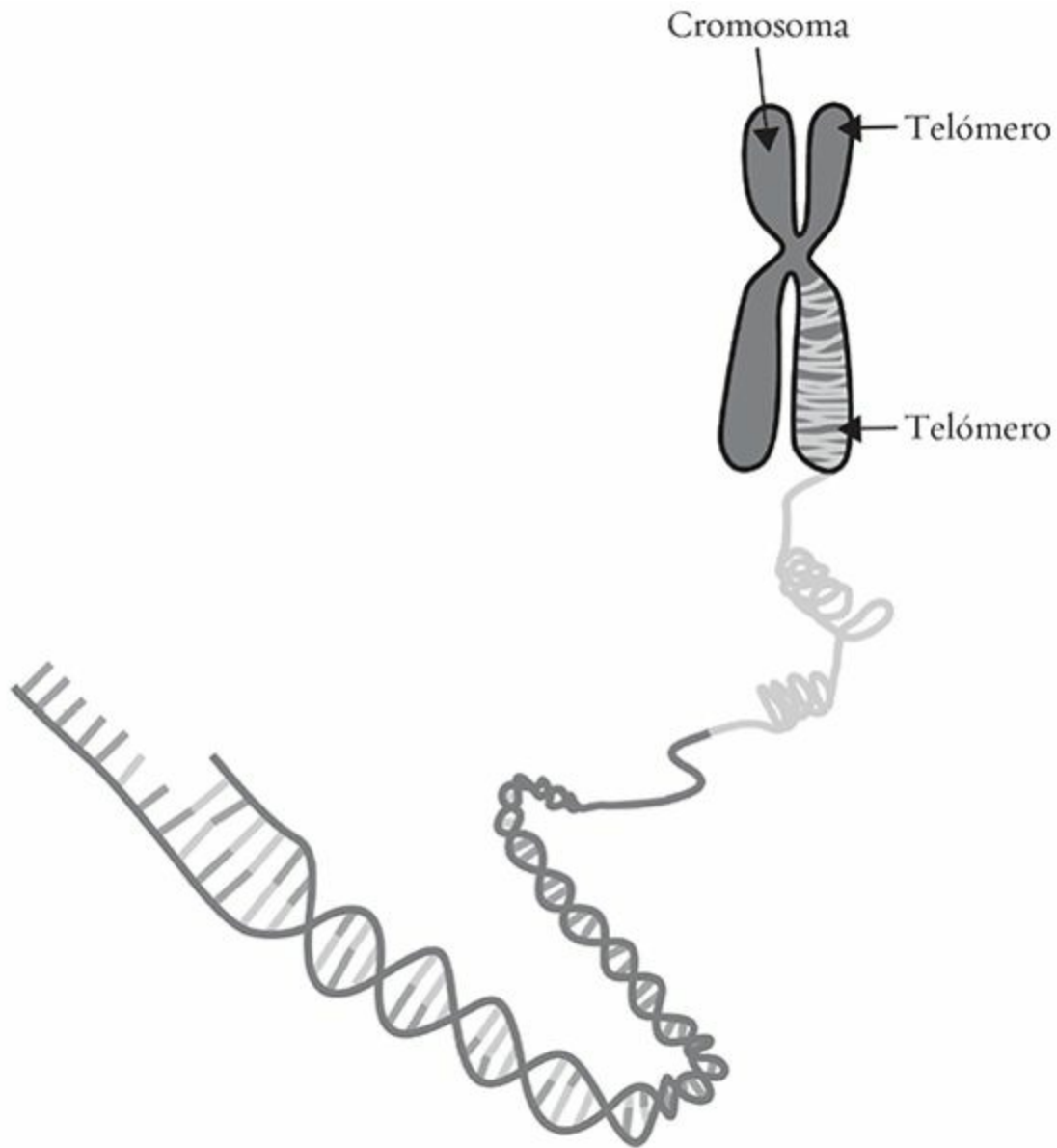
aminorar el envejecimiento existe en una enzima llamada telomerasa, que afecta el acortamiento del telómero.

Y sí, la investigación sugiere ahora que si podemos alterar la longitud del telómero, podríamos ser capaces de frenar y posiblemente incluso revertir el envejecimiento.

TELÓMEROS, TELOMERASA Y ENVEJECIMIENTO CELULAR

El genetista estadounidense Hermann Muller fue el primero en descubrir y nombrar a los telómeros en 1938; el nombre proviene de las palabras griegas *telos* (final) y *meros* (parte). Dos años después, la citogenetista Barbara McClintock describió la función de los telómeros: proteger los extremos de los cromosomas en ciertas células de los organismos multicelulares. Posteriormente McClintock recibió el Premio Nobel por su trabajo.

Los telómeros constituyen los últimos varios miles de pares de bases (nucleótidos)⁷ al extremo de cada uno de nuestros cromosomas. La metáfora que con frecuencia se usa es la del herrete, la punta dura de plástico del cordón o agujeta del zapato. Cada telómero está conformado por una secuencia repetida de bases específica: TTAGGG (timina, timina, adenina, guanina, guanina, guanina), que varía apenas, o no varía en absoluto, entre las especies. Debido a que estas secuencias no codifican una proteína, es frecuente que se les considere como «ADN basura». Pero esto confunde su función esencial. El telómero forma una parte diminuta de todo el cromosoma, pero su importancia es profunda.



Aunque nadie lo reconoció en ese tiempo, el siguiente avance teórico crítico para la comprensión del papel del telómero fue el realizado por el científico ruso Alexey Olovnikov en 1971. Un día, Olovnikov, quien vivía —y sigue viviendo— en un pequeño departamento en Moscú, viajaba en metro cuando le llamaron la atención las semejanzas entre los cromosomas y los trenes subterráneos. Empezó a preguntarse cómo se copian los cromosomas cuando las células se dividen y se percató de que había un problema.

Una célula utiliza enzimas, que se conocen como ADN polimerasas, para duplicar el ADN que conforma los cromosomas. Pero esas enzimas tienen que «aferrarse» a parte del cromosoma anterior mientras empiezan a duplicar los genes, lo cual hace que la ADN polimerasa no pueda reproducir la parte del cromosoma que se encuentra directamente «debajo» de ella, del mismo modo que si se utilizara un vagón del tren subterráneo para colocar nuevas vías pero no pudiera ponerlas directamente debajo.

Imagina que alguien intentara copiarte *a ti* con un escáner portátil. La persona te toma de la mano y se sujeta con fuerza mientras pasa el escáner desde tu cabeza hasta tus pies. Sin embargo, si quiere copiar tu mano, tiene que soltarla y tú saldrás corriendo. Si la ADN polimerasa «suelta» la parte del cromosoma que tiene aferrado para copiarlo, el cromosoma simplemente se alejará.

Debido a que la ADN polimerasa sólo puede copiar en una dirección y siempre debe aferrarse a ese pequeño trozo de cromosoma, no puede regresar para copiar los nucleótidos faltantes.

La repentina revelación de Olovnikov resultó absolutamente correcta. Aunque la mayor parte del cromosoma se copia durante la replicación, siempre se pierde un trozo diminuto; cada vez que se copia un cromosoma se vuelve un poco más corto. Resulta ser que la parte del cromosoma a la que se aferra la enzima es el telómero. Como la enzima no puede copiar la parte del telómero a la que se «aferra», el nuevo telómero es un poco más corto que el original. Cuando eres muy joven —o cuando tus células son jóvenes—, quizá el telómero tenga una longitud de 15 mil pares de bases. Para cuando las células llegan al final de su capacidad para dividirse, tu telómero podría tener una longitud de apenas 8 mil pares de bases. Olovnikov sugirió que el acortamiento del telómero era el mecanismo del límite de Hayflick.

Al mismo tiempo, Olovnikov sabía que algunas células nunca envejecen. Esto incluye a los organismos unicelulares, y también a las células germinales y a la mayoría de las células cancerosas. Tenía que haber un modo de que en estas células y otras parecidas se pudiera «regresar» para duplicar el extremo del cromosoma que se había pasado por alto inicialmente. La enzima que logra esto —que vuelve a extender el telómero— se llama telomerasa. Permite que ciertos tipos de células restablezcan el telómero en toda su longitud, de modo que puedan seguir reparándose y dividiéndose de manera indefinida. Sólo en las células que no expresan telomerasa (es decir, la mayoría de las células somáticas) se acorta el telómero después de cada división.

En la década de los ochenta se probó la existencia de la telomerasa y se le asignó un nombre cuando las investigadoras Elizabeth Blackburn y Carol Greider, de la Universidad de California en Berkeley, aislaron la enzima en el protozoo ciliado *Tetrahymena*, un organismo que parece una medusa muy pequeña y delicada.⁸

Estas investigadoras, junto con el profesor Jack Szostak, de la Escuela de Medicina de Harvard, ganaron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 2009 por su trabajo con la telomerasa. A Olovnikov no se le incluyó en el premio.

A pesar de la obvia correlación entre la longitud del telómero y el envejecimiento celular, la duda sobre la causalidad siguió abierta hasta 1999, cuando se demostró que volver a extender los telómeros reiniciaba el reloj del envejecimiento celular en el laboratorio.⁹ Hasta ese momento, las indicaciones de que los telómeros podrían tener un papel esencial en las enfermedades relacionadas con la vejez se rechazaban en general sin mayor trámite. Esto se debía principalmente a tres motivos: la existencia de pocos datos

que probaran una relación causal, la deficiente comprensión de la relación entre el acortamiento del telómero y el envejecimiento celular, y al hecho de que nunca es fácil que la gente —incluso los científicos— acepten una idea nueva radical. En el caso del envejecimiento, se nos estaba obligando lentamente a reevaluar todo lo que sabíamos.

OLOVNIKOV EN MICHIGAN

Alexey Olovnikov, nacido en 1936, salió de Rusia sólo una vez —en un breve viaje a Alemania Oriental— antes de que terminara la década de 1990. En ese momento voló de Moscú a Nueva York y luego a Michigan, donde lo recibimos mi esposa y yo para ofrecerle una cena. Recogí a Alexey en el aeropuerto y de camino a casa nos detuvimos en un supermercado, donde quedó atónito con la abundancia y la variedad. Nuestra casa está lejos de ser extravagante, pero nos sentimos un poco cohibidos por la relativa opulencia de nuestro estilo de vida estadounidense. Mientras asaba un filete a la parrilla, una tormenta eléctrica cayó sobre el área y de pronto nos quedamos sin electricidad, luz y agua. Mientras a trompicones intentaba encender una vela y mi esposa trataba de salvar la cena en la oscuridad, Alexey se asomó del otro lado de la mesa y me dijo con su fuerte acento ruso: «¿Sabes qué, Michael? Esto no es tan diferente de Moscú...».

La expresión génica determina la manera en que las células usan sus cromosomas para generar proteínas y otras moléculas esenciales. Las células jóvenes tienen un patrón joven de expresión génica; las células viejas tienen un patrón viejo de expresión génica. Cada acortamiento del telómero frena la velocidad de expresión génica. Como resultado, la velocidad de reparación del ADN y el reciclaje molecular se vuelve cada vez más lento, lo cual aumenta el daño al ADN y a otras moléculas como las proteínas, las moléculas de la membrana lipídica y otros elementos fundamentales que hacen que una célula joven funcione tan bien. A la larga, las células se vuelven tanto disfuncionales como incapaces de dividirse más. No pueden hacer su trabajo especializado ni remplazar las células perdidas en el tejido que las rodea. No es sorpresa que al envejecer nuestra piel se adelgace y falle el recubrimiento de nuestras articulaciones.^{10, 11, 12, 13, 14}

CÉLULAS SOMÁTICAS Y CÉLULAS GERMINALES

Todos los tejidos de animales y plantas se forman de células somáticas, excepto las células sexuales o germinales. En los seres humanos hay células espermáticas en los varones y óvulos en las mujeres. La mayoría de las células somáticas no expresan telomerasa, y con cada división sus telómeros se acortan. Las células madre y las células cancerosas son una excepción y pueden expresar telomerasa, lo cual les permite conservar la longitud del telómero a pesar de una división celular constante.

Las células con telomerasa pueden mantenerse de manera indefinida. Las células sin telomerasa se deterioran lentamente al perder su capacidad de reparar el daño, reciclar moléculas y dividirse. Bien sea que mueran o simplemente queden inmóviles y se vuelvan ineficientes, el resultado es el mismo: el fallo de los tejidos y la enfermedad clínica.

LA TEORÍA DE LOS TELÓMEROS EN EL ENVEJECIMIENTO

Todo ser humano comienza como un óvulo fertilizado, que es la unión de dos células germinales. El óvulo fertilizado se divide con rapidez y estas nuevas células madre embrionarias se diferencian en todos los diferentes tipos de células del cuerpo. Las células madre embrionarias expresan telomerasa y en consecuencia pueden dividirse a voluntad sin envejecer. Los bebés nacen con unos cuantos billones de células, todas jóvenes y sanas.

TELOMERASA Y CÁNCER

La telomerasa no es causa de cáncer, pero quizá sea necesaria para que las células cancerosas se dividan. Debido a que estas células generan telomerasa, pueden dividirse de manera indefinida, que es en parte la razón por la cual son tan peligrosas. En 1951, los científicos tomaron células de cáncer cervicouterino de Henrietta Lacks, una mujer afroestadounidense que vivía en Virginia; estas, a las que se nombró células HeLa, se han utilizado en una gran variedad de investigaciones científicas durante décadas. Se han cultivado aproximadamente veinte toneladas de células HeLa, lo cual demuestra la intemporalidad de las células cancerosas y de otras que pueden expresar telomerasa. La historia de Henrietta Lacks y las células HeLa se narra en el libro de Rebecca Skloot *La vida inmortal de Henrietta Lacks*.

La mayoría son células somáticas, que pronto empiezan a envejecer con cada división celular. Una cantidad relativamente pequeña de células, quizá menos de una en cada cien mil, son células madre «adultas» que se pueden dividir a placer, creando células jóvenes, pero sólo de un tipo limitado. Cuando una célula madre se divide, una de las nuevas células conserva sus propiedades de célula madre; la otra se vuelve una célula somática. Estas nuevas células somáticas tienen telómeros largos que luego se acortan con cada división, en tanto que la célula madre reajusta sus telómeros con cada división, por lo que puede seguir produciendo nuevas células somáticas. Sin embargo, en general el proceso no es perfecto, así que incluso en las células madre hay una pérdida muy gradual de telómeros. Como resultado, a medida que envejecemos, lentamente nuestras células madre se vuelven menos capaces de remplazar las células somáticas faltantes. Por ejemplo, aunque las células madre de un centenario puedan seguir produciendo glóbulos sanguíneos nuevos, no pueden producirlos tan bien —o con tanta rapidez— como cuando el centenario era un adulto joven.

Ahora la teoría de los telómeros en el envejecimiento se vuelve clara. La mayoría de nuestras células no expresan telomerasa, y por ende sus telómeros se acortan cada vez que se dividen. Los telómeros más cortos cambian la expresión génica —empeorándola— y las células empiezan a fallar. Los síntomas de vejez que experimentamos —todos, desde las arrugas hasta el aumento en el riesgo de cáncer y enfermedad de Alzheimer— reflejan el envejecimiento de esas células. Así de simple y así de complejo.

QUÉ PASA CUANDO LOS TELÓMEROS SE ACORTAN

Cuando los telómeros pierden longitud, se afecta la expresión génica y la célula envejece. Para entender cómo ocurre esto es importante comprender un poco el funcionamiento celular.

Todo en la célula está en movimiento. Momento a momento, las moléculas dentro de tus células se producen y destruyen, se integran y desintegran, y se reciclan de manera continua e incesante. Toda esta destrucción y reconstrucción parecería un desperdicio y, de hecho, el costo energético es enorme. Pero como resultado, la mayoría de las moléculas en la célula son nuevas y, por ende, es probable que estén en buena forma y funcionen a la perfección. La célula trabaja con gran ahínco para asegurarse de que cada molécula funcione como debería.

Aunque quizá pareciera más eficiente reparar las moléculas dañadas que remplazarlas, la célula no lo hace por la misma razón por la que en general no reparas tu teléfono celular descompuesto: si el daño es importante, es más económico y fácil remplazar tu teléfono, o tus moléculas.

En muchos casos, la destrucción creativa de las moléculas se inclina hacia las que están dañadas, pero no de manera absoluta. Aunque a menudo tu cuerpo puede reconocer una molécula dañada y etiquetarla como prioridad para su destrucción, todas las moléculas se reciclan, aunque a diversas tasas. También se destruyen continuamente moléculas que funcionan de manera correcta y se les reemplaza por otras moléculas perfectamente normales.

Este sistema de reciclaje continuo es muy eficiente, pero tiene una desventaja: remplazar las moléculas tiene un alto costo energético. Por otro lado, si el proceso de reciclaje disminuye su velocidad, la reserva de moléculas queda dominada cada vez más por aquellas que tienen daño. Como veremos, este problema es central para el envejecimiento. Las personas jóvenes tienen un metabolismo elevado y todo el tiempo renuevan sus moléculas. Las personas viejas tienen metabolismos más lentos y su reciclaje no es ni de cerca lo suficientemente rápido.

Considera qué sucedería si los contratos de telefonía celular se acortaran de dos años a dos meses, de modo que todo el mundo recibiera un nuevo teléfono luego de ese tiempo: lo más probable es que *nunca* tuviéramos un teléfono dañado. Entre mil teléfonos celulares, la probabilidad es que casi todos funcionarían perfectamente bien cualquier día, en vista de que ningún teléfono tendría más de dos meses. Aunque esto tendría un costo prohibitivo.

¿Pero qué sucedería en caso contrario? Si los contratos de telefonía se ampliaran de dos años a dos *décadas*, a la larga la mayoría de la gente tendría teléfonos que no funcionarían. Así que tenemos dos opciones contrarias: podemos pagar una enorme cantidad de dinero y garantizar que nuestros teléfonos siempre funcionen, o podemos

pagar muy poco y que nunca funcionen.

En el caso de las células vivas, ocurre lo mismo con nuestras moléculas. La velocidad de remplazo molecular determina el nivel de funcionamiento de la célula. Las células jóvenes remplazan con rapidez las moléculas y la mayoría de ellas funcionan perfectamente. A medida que se acortan los telómeros, cambia la expresión génica y eso provoca que haya un remplazo más lento de las moléculas necesarias. La consecuencia del reciclaje molecular más lento es el desastre médico. Si el reciclaje es demasiado lento, la mayoría de las enzimas —las bestias de carga de nuestras células— ya no funcionan. La mayoría de las proteínas tienen defectos, casi todos los lípidos forman membranas permeables y en general nada funciona bien.

Esa es la célula senescente.

El problema esencial de las células que envejecen no es que aumente la cantidad de daño, ni tampoco que el daño se acumule simplemente porque «las cosas se desgastan por el uso». El problema se presenta cuando la velocidad de reciclaje se vuelve más lenta y, como resultado, el daño se acumula en forma gradual. Las células siguen funcionando, pero se van volviendo ineficientes y propensas a fallar, como ocurre con productos celulares como la matriz intracelular (por ejemplo, el colágeno de la piel) o el hueso, lo que lleva a la osteoporosis. Y a medida que las células y sus productos tienen un mal desempeño, la probabilidad de enfermedad clínica aumenta de manera continua hasta que el organismo mismo falla.

En pocas palabras, las células no envejecen porque se dañen; se dañan porque han envejecido.

REPARACIÓN DEL ADN

Existe un solo tipo de molécula que tu cuerpo repara siempre y ese es tu ADN. Las moléculas de ADN —la fuente esencial y única de patrones moleculares para todas las demás moléculas y los planos de todo lo que existe en tu cuerpo— se someten a una continua verificación, reparación y reconfirmación. Nunca se tolera el daño. El proceso de vigilancia y reparación de tu ADN es complejo y costoso en términos metabólicos, pero es esencial. Cuando la célula identifica un daño, repara el problema o detiene todas las divisiones celulares futuras para evitar que el error se transmita a las células hijas. En ocasiones este mecanismo de seguridad falla y el ADN dañado pasa a las células hijas; con mayor frecuencia estas son células cancerosas. En consecuencia, la reparación del ADN es una de las principales prioridades, ya que el costo de no repararlo significa con frecuencia la muerte de todo el organismo.

RELACIÓN CON OTRAS TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

Piensa en lo que esto significa. Las células *no* acumulan daño de manera pasiva; más bien, las células envejecen y la velocidad a la que reparan y remplazan el daño se vuelve más lenta. Al entender esto se vuelve clara la relación entre la teoría de los telómeros y

las diversas teorías del envejecimiento que se analizan en el capítulo 1.

En la teoría del desgaste por uso, las células envejecen porque acumulan pasivamente un daño. Pero de hecho ese desgaste ocurre en todas las células, sin importar su edad: sólo causa problemas cuando el daño no se repara a la suficiente velocidad. Las células jóvenes le siguen el paso al daño, en tanto que las células viejas se quedan rezagadas.

La teoría de los telómeros explica por qué algunas células pueden conservarse jóvenes y evitar el desgaste por uso. Ahora sabemos que las células jóvenes pueden superar el desgaste y —si expresan telomerasa— seguir haciéndolo de manera indefinida.

La teoría de los radicales libres mitocondriales también tiene mucho de verdad. Como se indicó antes, la producción de energía crea radicales libres que pueden dañar a las moléculas, incluido al ADN. Debido a que es imperativo que las células conserven intacto el ADN, el hecho de confinar y proteger al ADN dentro del núcleo y mantener atrapados a los radicales libres en la mitocondria reduce drásticamente el índice de daño genético.

La teoría de los radicales libres estipula que las mitocondrias jóvenes son eficientes, con un menor ritmo de producción de radicales libres, pero con el envejecimiento se vuelven ineficientes y producen cada vez más radicales libres, lo cual daña a las células y, en última instancia, causa que todo el organismo envejezca. Esta explicación es peculiar en cuanto a que adjudica el envejecimiento del organismo al envejecimiento de las mitocondrias, lo cual demanda responder en primer término por qué envejecen las mitocondrias. Pero más problemático todavía es que esas mismas mitocondrias funcionan sin problemas durante miles de años en las células germinales porque dichas células expresan telomerasa, mantienen jóvenes a las mitocondrias y, en consecuencia, siguen siendo jóvenes y sanas. Al igual que las células en sí, algunas mitocondrias se vuelven viejas, en tanto que otras se mantienen jóvenes por siempre.

La teoría de los telómeros explica estos asuntos. Las mitocondrias humanas tienen su propio conjunto independiente de treinta y siete genes en un cromosoma en anillo, que no tiene extremos ni telómeros. Entonces, ¿por qué algunas mitocondrias parecen envejecer? De hecho, los genes en la mitocondria no son los que codifican la mayoría de las proteínas que se requieren para el funcionamiento mitocondrial, sino los genes del núcleo celular. De ese modo, el funcionamiento de la mitocondria depende de los cromosomas nucleares, cuyos telómeros se acortan y cuyo patrón de expresión génica cambia con el tiempo. A medida que la célula envejece, se reduce su capacidad para proveer a la mitocondria de todas las proteínas que necesita, y a medida que la mitocondria falla, la producción de radicales libres asciende. El envejecimiento también implica un remplazo más lento de los lípidos que forman las membranas mitocondriales y nucleares, y esto permite que los radicales libres salgan de las mitocondrias y entren con más facilidad hasta el ADN. Es más, las moléculas antioxidantes que capturan y destruyen los radicales libres también empiezan a fallar con la edad. A medida que envejecemos, producimos más radicales libres, estos escapan más fácilmente, no tenemos tanta

capacidad para captarlos y tampoco para reparar el daño que causan. Y el origen de todos estos problemas —el daño del envejecimiento que causan los radicales libres— puede rastrearse hasta los telómeros.

El problema fundamental no está en las mitocondrias que envejecen, sino en el patrón senescente de expresión génica que proviene del acortamiento de los telómeros y que permite que los radicales libres destruyan nuestras células.

Ahora es posible expresar la teoría de los telómeros en el envejecimiento en una oración: *Las células se dividen, los telómeros se acortan, la expresión génica cambia, la reparación y reciclaje celular se vuelven más lentos, los errores se acumulan poco a poco, y la célula falla.*

IDEAS EQUIVOCADAS SOBRE LA TEORÍA DE LOS TELÓMEROS EN EL ENVEJECIMIENTO

Hace tres siglos y medio que Robert Hooke, un «filósofo natural» británico, descubrió las células y les dio ese nombre porque, al ver por primera vez las células vegetales a través de su microscopio, le parecieron como pequeñas celdas monacales. Fue Hooke quien mostró inicialmente que las grandes formas de vida —como los seres humanos— no eran organismos singulares y fusionados, sino que se conformaban por innumerables células diminutas.

Esta observación fue el punto de inflexión tanto para la biología como para la medicina. Antes de Hooke, al cuerpo se le consideraba como una *gestalt* viviente, o como un conjunto de órganos y tejidos diferentes que compartían alguna misteriosa fuerza vital: el *élan vital*. Sin embargo, el concepto de las células condujo a una perspectiva completamente nueva de cómo funcionaba la vida y estableció las bases de la medicina moderna.

En el curso de los siguientes siglos, a medida que el microscopio facilitó que la gente viera directamente las células, el principio central de la biología, el vitalismo, se reemplazó poco a poco con la teoría celular. La biología se enfocó en una sola pieza fundamental: la célula. En el siglo XXI la teoría celular parecería obvia, pero, de algún modo extraño, la tendencia a pensar en términos del vitalismo permanece en nuestro abordaje tanto de la teoría como de la intervención clínica.

El mejor ejemplo de esto es cómo vemos el envejecimiento. El sello distintivo de la patología médica es que todas las enfermedades son, en última instancia, enfermedades *celulares*. Una vez que entendemos la patología dentro de una célula y cómo causa problemas a las células vecinas, entonces poseemos un entendimiento básico de la enfermedad. No obstante, muchas personas siguen aferrándose al concepto de que el

envejecimiento no es algo que sucede *dentro* de las células, sino algo enigmático y unificado que está *entre* las células, mientras las células en sí permanecen como víctimas inocentes.

La enfermedad inicia principalmente dentro de las células y conduce a problemas secundarios entre ellas, y no al revés.

Superar este error de concepto es esencial para la adopción general de la teoría de los telómeros, pero es sólo uno de los errores que necesitan esclarecerse. No puedo pensar en ninguna teoría que se haya enfrentado a tantos errores de comprensión y confusiones. Consideremos los principales.

IDEA EQUIVOCADA #1:
LA LONGITUD DEL TELÓMERO
DEFINE EL ENVEJECIMIENTO

El equívoco más común acerca de la teoría de los telómeros es que la longitud del telómero define o causa el envejecimiento. La verdad es que la longitud de los telómeros en un organismo no tiene casi nada que ver con la duración de su vida o la rapidez con que envejece. Como señalan muchos investigadores, algunos animales, como los ratones, tienen telómeros largos pero vidas breves, en tanto que otros animales, como los humanos, tienen telómeros mucho más cortos pero vidas más largas.

La teoría de los telómeros no sugiere que la longitud del telómero controle el envejecimiento: es irrelevante para el envejecimiento. Más bien, los *cambios* en la longitud del telómero controlan el envejecimiento celular. Los datos sustentan de manera consistente esta observación. La pregunta esencial no es qué tan largos eran tus telómeros cuando naciste, sino cuánto se han acortado. El acortamiento es lo que altera la expresión génica.

Las observaciones del cambio en la longitud de los telómeros desde el nacimiento hasta la senilidad en ratones y otros organismos muestran claramente que el acortamiento del telómero —o, más bien, la manera en que los telómeros más cortos producen cambios en la expresión del gen— es la fuerza impulsora del envejecimiento del organismo completo.

Esta es parte de la razón por la que la medición de la longitud del telómero tiene un limitado valor clínico predictivo. La longitud de un telómero específico se podría utilizar para evaluar el funcionamiento y la patología del organismo sólo si se conocen las longitudes promedio del telómero en un tipo específico de célula en una especie particular. Por ejemplo, si sé que los adolescentes humanos tienen una longitud promedio del telómero de 8.5 kbp¹⁵ en sus glóbulos blancos circulantes, pero que esta longitud generalmente llega a 7.0 kbp para los ochenta años, entonces la observación de que los telómeros de tus glóbulos blancos tienen una longitud de 6 kbp me indicaría que estás en problemas. La longitud, los 6 kbp, es irrelevante a no ser que conozca el contexto. No es la longitud, sino el *cambio* en ella.

Asimismo, la validez de la longitud del telómero depende del tipo de célula que se elija. Algunas células muestran acortamiento mientras envejecemos y otras no. Muchas células, como las que recubren las arterias, las células gliales del cerebro o las células en sangre, piel, endotelio gastrointestinal e hígado, se dividen a lo largo de su periodo de vida. Pero muchas otras, como las células musculares y nerviosas, por lo general dejan de dividirse antes del nacimiento y en consecuencia tienen longitudes de telómero relativamente estables a medida que envejecemos. Esperaríamos encontrar un valor clínico al averiguar cómo se han reducido las longitudes de los telómeros en las células que recubren tus arterias coronarias, pero sería casi inútil medirla en las células de tu músculo cardíaco. Del mismo modo, sería útil dar un seguimiento al acortamiento del telómero en las células de tu microglía, pero no en las células cerebrales que estas sostienen.¹⁶

IDEA EQUIVOCADA #2:
LAS CÉLULAS MUEREN PORQUE
LOS TELÓMEROS SE DESHACEN

A pesar de lo que puedas haber visto en los programas televisivos sobre temas de salud, los telómeros no se deshacen. Esta equivocación frecuente se deriva de la analogía común de los telómeros con los herretes, los extremos de plástico de las agujetas. La implicación de esta metáfora es que cuando envejeces, el herrete plástico del telómero se desgasta y se destejen las cadenas que componen el ADN, lo cual causa que tus cromosomas se deshagan y maten a la célula senescente.

Pero eso no es lo que sucede.

(Nota: originalmente mi editor puso una agujeta en la portada de este libro porque el herrete es una poderosa metáfora sobre el telómero. Pero la metáfora era incorrecta, así que, como puede verse, la portada cambió.)

De hecho, los cromosomas nunca se deshacen, porque el deterioro no llega tan lejos. La disfunción celular llega a un momento crítico mucho antes de que el telómero se acabe. Sólo en los casos más extremos, como en la quinta generación de los ratones «*knockout* ^{17*} para los telómeros» (que no pueden expresar telomerasa), las células llegan a perder todo el telómero. Eso simplemente no sucede en el envejecimiento normal.

En realidad, tus cromosomas se mantienen bastante bien, aunque llegues a los 120 años. La única vez en que se destejen es durante la descomposición.

Del mismo modo, la idea de que el acortamiento del telómero es lo que mata a la célula es, por lo general, imprecisa. Es cierto que las células con telómeros cortos no funcionan muy bien, pero eso no significa que estén muertas.

IDEA EQUIVOCADA #3:
LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA VEJEZ
NO PUEDEN RELACIONARSE CON LOS TELÓMEROS

Casi invariablemente habrá alguien que discuta que los telómeros no podrían causar enfermedades cardíacas o demencia de Alzheimer. En general, este argumento proviene de algún científico académico perfectamente racional que tiene una comprensión magistral de la biología, pero con mucho menos conocimiento de la patología clínica.

En el caso de las enfermedades cardíacas, estos expertos señalan que las células del músculo cardíaco, los cardiomiocitos, casi nunca se dividen y, en consecuencia, no es posible que la enfermedad cardiovascular provenga del acortamiento de los telómeros.

Pero la patología es más compleja. Decir que la pérdida de telómero no puede causar infartos porque las células del músculo cardíaco no pierden telómeros es como decir que el colesterol no puede causar infartos porque las células del corazón no lo acumulan.

Los cambios en los cardiomiocitos no son lo que conduce a las enfermedades cardiovasculares, sino los cambios en las arterias coronarias —las células del endotelio vascular—, que pierden telómeros y acumulan colesterol. La patología subyacente se encuentra en las arterias, no en el músculo. El hecho de que los cardiomiocitos no se dividan no tiene nada que ver con la patología de las enfermedades cardíacas.

La misma crítica —con una confusión similar acerca de la patología— se utiliza con respecto a la demencia de Alzheimer: las neuronas casi nunca se dividen, así que la demencia de Alzheimer no podría deberse al acortamiento de los telómeros.

Aunque en términos generales es más o menos preciso decir que las neuronas adultas no se dividen, las células de la microglía, que rodean y sostienen a esas neuronas, se dividen todo el tiempo y sus telómeros ciertamente *sí* se acortan con la edad. El acortamiento de los telómeros en la microglía se correlaciona con la enfermedad de Alzheimer y parece anteceder al inicio de varios signos distintivos de la demencia, incluidos los depósitos de beta amiloide y la formación de ovillos de proteína tau.

En este punto es útil hacer una somera distinción entre las patologías directa e indirectamente asociadas con el envejecimiento. El mal de Alzheimer y las enfermedades cardíacas son ejemplos de patologías indirectas, donde las neuronas y los cardiomiocitos son «víctimas inocentes». El envejecimiento directo significa que las células senescentes causan patología en su propio tejido; el envejecimiento indirecto significa que las células senescentes causan patología en un tejido diferente o en otro tipo de células. Esta distinción resultará especialmente útil a medida que pasemos a los siguientes capítulos, en particular al entrar en el área de la intervención clínica mediante el uso de la extensión del telómero. En el capítulo 5 analizaré el acortamiento de los telómeros y las patologías directas relacionadas con el envejecimiento; en el capítulo 6 trataré el acortamiento de los telómeros y las patologías indirectas.

PASAR DE LA TEORÍA A LA INTERVENCIÓN

*Toda verdad atraviesa por tres etapas.
En la primera se le ridiculiza.
En la segunda enfrenta una violenta oposición.
En la tercera se le acepta como evidente en sí misma.*

ARTHUR SCHOPENHAUER

La biología humana es inmensamente compleja, y en relación con el envejecimiento, la duda sobre la causalidad es incluso más complicada. La causalidad opera a muchos niveles y, como hemos visto, la naturaleza del envejecimiento se puede explicar de muchas formas.

En cierto sentido, no hay nada que cause el envejecimiento. Es una cascada dinámica y compleja de acontecimientos que no tiene un inicio ni suceso único que podamos señalar como *la* causa. Sería legítimo afirmar que el envejecimiento proviene de los radicales libres o de acumular daño en el organismo o por cualquier cantidad de otras causas precisas aunque engañosas. Podríamos tratar de determinar la causalidad diciendo que la causa del envejecimiento son los cambios dentro de las células como resultado de una reparación y reciclaje inadecuados que conducen a cambios en el organismo y a un aumento en la probabilidad de ciertas enfermedades típicas.

Pero podría ser más preciso decir que el acortamiento de los telómeros no es tanto la causa del envejecimiento, sino que expone gradualmente nuestras debilidades genéticas subyacentes o nuestras predisposiciones a la enfermedad. El envejecimiento no causa la enfermedad, pero sí aumenta las probabilidades de que, por ejemplo, tu riesgo hereditario a las enfermedades cardíacas salga a la superficie y cause patología o mortalidad. El envejecimiento no causa el infarto, pero sí lo vuelve cada vez más probable. En cierto modo, podríamos comparar el acortamiento del telómero —o el envejecimiento— con navegar en un lago en el que el nivel del agua desciende de manera gradual, haciendo subir lentamente las piedras y los escollos hasta la superficie. Mientras más se acerquen a la superficie estos escollos de riesgo genético, más probable será que encalles en uno de ellos. Podrías tener la suficiente fortuna como para no estar en riesgo de aterosclerosis, pero de todos modos habrá algún otro escollo que te haga varar. Tarde o temprano, a medida que tus telómeros se acorten y el envejecimiento prosiga, a la larga surgirá algún riesgo imprevisto, lo cual producirá enfermedad y finalmente la muerte.

Pero estas discusiones sobre la causalidad no son mi principal foco de interés. Como médico, mi preocupación no es la causa sino la intervención. Lo que me interesa es aquello que es práctico, definido y comprobable.

La pregunta esencial es la siguiente: ¿cuál es el *punto de intervención único y más eficaz* para curar la enfermedad relacionada con la vejez? Ese es el abordaje práctico, tanto para mí que soy clínico como para todos los que vivimos lo suficiente para llegar a la vejez y enfermarnos. Asimismo, define bien el asunto en cuanto a que en realidad no me importa si la *causa* del envejecimiento son los radicales libres, los rayos cósmicos, la metilación, el acortamiento de los telómeros o cualquier otra cosa. Lo que quiero saber

no es la causa sino la cura. ¿Cuál de estos factores, si acaso existe alguno, se puede utilizar para intervenir en el envejecimiento y cuál de ellos tendrá mejores resultados para ayudarnos a curar o prevenir la enfermedad en sí? Este abordaje es inherentemente comprobable. Si sugerimos que los telómeros son el punto de intervención más efectivo, entonces podemos someter a prueba ese concepto; por ejemplo, al proveer telomerasa a las células.

La teoría de los telómeros en el envejecimiento postula que la clave para intervenir en las enfermedades asociadas con la edad es emplear telomerasa para volver a extender los telómeros, con lo cual se restaura la expresión génica a su estado más sano. Hasta el momento, la mayoría de las intervenciones se han enfocado ya sea en los síntomas, como el dolor, o en los problemas individuales que provienen de los cambios en la expresión génica, como la inflamación. Este enfoque limitado conduce a muchos fracasos clínicos cuando se intenta curar las enfermedades del envejecimiento. Por ejemplo, en el caso de la investigación sobre la demencia de Alzheimer, la mayoría de las pruebas clínicas se han centrado en las proteínas beta amiloides y en las moléculas relacionadas, al igual que en las proteínas tau. El fracaso de estas pruebas era de esperarse, porque no se ocupan de los asuntos más amplios que impulsan de inicio que las células senescentes fallen. Estas pruebas se centran en los efectos (como las placas de beta amiloide) más que en las causas (como el envejecimiento de la microglía). Es como atender una infección viral mortal tratando la fiebre; es posible que bajemos la temperatura, pero el paciente muere de todos modos por la infección. Cuando queremos curar una enfermedad como el Alzheimer, no es suficiente enfocarnos en los depósitos de beta amiloide. Si queremos curarla, necesitamos reiniciar la expresión génica de las células de la microglía, que normalmente prevendrían que aparezcan esos depósitos. No es sorpresa que ninguno de los esfuerzos anteriores haya tenido éxito. Estamos apuntando al objetivo clínico incorrecto.

HACIA UN CONSENSO SOBRE EL ENVEJECIMIENTO

Aunque la teoría de los telómeros es consistente con los datos actuales y puede explicar la gama de patologías relacionadas con el envejecimiento biológico y la vejez, a menudo se le entiende mal, incluso por parte de los investigadores. Muchos han criticado el enfoque sin entender la teoría y, en algunos casos, sin comprender la patología clínica. Esto es comprensible ya que es fácil malinterpretar la teoría y, como vimos en la idea equivocada #3, muchos expertos en biología básica no son expertos en enfermedades humanas. Además, existe una escasez de fuentes publicadas que expliquen la teoría en conjunto.

Pero esta tendencia está cambiando. He observado que los académicos de mayor edad critican la teoría, en tanto que los académicos más jóvenes la aceptan cada vez más como un hecho, aun si ninguno de estos grupos tiene una comprensión teórica precisa.

Por mi parte, estas discusiones académicas de la causalidad son ejercicios filosóficos irrelevantes, muy agradables de discutir mientras se toma una copa de vino, pero no particularmente productivos. En las últimas décadas, me he enfocado más en los aspectos científicos que conducen en forma directa a la intervención clínica. En el capítulo 4 discutiré con más detalle este aspecto.

Pero primero quiero tomar un interesante desvío. La mayor parte de este libro describe *cómo* envejecemos, pero en el siguiente capítulo haré una pregunta que podría ser sorprendente: *¿por qué* envejecemos?

Notas:

³ Watts, G., «Leonard Hayflick and the Limits of Ageing», *The Lancet* 377, no. 9783 (2011): 2075.

⁴ De hecho, el límite de Hayflick depende del tipo de células que nos ocupen. En los casos que se citan antes, estamos buscando el límite para los fibroblastos, una célula típica en casi cualquier especie.

⁵ Hayflick, L., «When Does Aging Begin?», *Research on Aging* 6, no. 99 (1984): 103.

⁶ Takubo, K., *et al.*, «Telomere Lengths Are Characteristic in Each Human Individual», *Experimental Gerontology* 37 (2002): 523-531.

⁷ Las bases, o nucleótidos, son las letras genéticas que determinan la secuencia de los genes en nuestros cromosomas. Existen sólo cuatro «letras» en el ADN—T, A, G y C—, pero son suficientes para deletrear todos nuestros genes.

⁸ Shelton, D. N., *et al.*, «Microarray Analysis of Replicative Senescence», *Current Biology* 9 (1999): 939-945.

⁹ *Idem.*

¹⁰ Hayflick, L., «Intracellular Determinants of Cell Aging», *Mechanisms of Aging Development* 28 (1984): 177-185.

¹¹ Hayflick, L., «Cell Aging», capítulo 2 en Eisdorfer, C. (ed.), *Annual Review of Gerontology and Geriatrics*, vol. 1. Springer Publishing, 1980.

¹² West, M. D., *et al.*, «Altered Expression of Plasminogen and Plasminogen Activator Inhibitor During Cellular Senescence», *Experimental Gerontology* 31 (1996): 175-193.

¹³ Shelton, D. N., *et al.*, «Microarray Analysis of Replicative Senescence», 939-945.

¹⁴ Roques, C. N., Boyer, J. C., y Farber, R. A., «Microsatellite Mutation Rates Are Equivalent in Normal and Telomerase-immortalized Human Fibroblasts», *Cancer Research* 61 (2001): 8405-8407.

¹⁵ Kilopares de bases: una unidad de medición de la longitud del ADN o ARN que se emplea en genética y que equivale a 1000 nucleótidos.

¹⁶ De hecho, incluso en los adultos, algunas neuronas y algunas células musculares se dividen, pero en muy raras ocasiones.

^{17*} Los ratones *knockout* son aquellos en los que se inactivan ciertos genes por medio de modificación por ingeniería genética. (*N. de la t.*)

CAPÍTULO 3



POR QUÉ ENVEJECEMOS

COMO LEÍSTE EN EL ÚLTIMO CAPÍTULO, ENVEJECEMOS PORQUE CADA VEZ que nuestras células se reproducen, nuestros telómeros se acortan. Cada acortamiento del telómero conduce a un funcionamiento celular cada vez más deficiente. En pocas palabras, esta es la teoría de los telómeros en el envejecimiento y, como verás en el resto del libro, nos proporciona una enorme cantidad de información sobre cómo envejecemos.

Sin embargo, en este capítulo quiero desviarme un poco del tema para hacer otra pregunta: ¿por qué envejecemos? Las teorías anteriores sobre el envejecimiento tienden a evitar esta pregunta. Ya sea que el envejecimiento ocurra por el desgaste debido al uso o por los radicales libres, la respuesta es clara: envejecemos porque es inevitable. A pesar del mejor esfuerzo de nuestros cuerpos, a la larga el daño acumulado supera nuestra capacidad para repararlo.

Pero la teoría de los telómeros vuelve más interesante la pregunta de por qué envejecemos. Todas nuestras células tienen el gen de la telomerasa. Pueden expresar telomerasa, de la misma manera que nuestras células germinales y células madre, pero no lo hacen. Al parecer nuestros cuerpos, en lugar de envejecer como resultado de un proceso físico inevitable, de hecho están *diseñados* para envejecer. Nuestros cuerpos envejecen a propósito.

PENSAMIENTO EVOLUTIVO

La evolución es más lista que tú.

LESLIE ORGEL, BIÓLOGO EVOLUTIVO

Cada vez que preguntamos por qué sucede algo desde la biología, estamos haciendo una pregunta evolutiva. El funcionamiento de todo ser vivo en este planeta es el resultado de

miles de millones de años de evolución, y casi cualquier aspecto de tu organismo es el resultado de la incansable actividad de la evolución. Si el envejecimiento no tuviera sentido evolutivo para la especie, entonces los organismos no envejecerían. De algún modo, el envejecimiento hace más probable que nuestros genes se reproduzcan y nuestra especie sobreviva.

Preguntar la razón podría parecer un interminable juego infantil, pero en biología los porqués terminan por lo general en una explicación evolutiva. Por ejemplo:

P: ¿Por qué nos da hambre?

R: Porque no hemos comido en algún tiempo.

P: ¿Por qué no comer te provoca hambre?

R: Porque cuando no comes, tu cuerpo produce menos leptina y eso causa que sientas hambre.

P: ¿Por qué tu cuerpo hace eso?

R: Porque los animales que no sintieran hambre no se esforzarían tanto en encontrar alimentos y no sobrevivirían para reproducirse, en tanto que los animales que sienten hambre sobreviven. La gente heredó este rasgo de sus ancestros animales.

Resulta tentador decir que tu cuerpo o que la evolución «quiere» que comas. En ocasiones aprovecharé esta simplificación, pero es importante recordar que decir «quiere» es sólo eso, una simplificación conveniente. La evolución no «quiere» nada, pero si no comes, entonces tus genes no sobrevivirán. En este capítulo nos preguntamos: «¿Por qué nuestro cuerpo quiere envejecer?», pero también es una simplificación. La verdadera pregunta es: ¿por qué los animales que envejecen sobrevivieron y se reprodujeron mejor que los animales que no envejecen? ¿Por qué el envejecimiento hace más probable que una especie (y sus genes) sobrevivan?

Debido a que los animales multicelulares empezaron a envejecer hace miles de millones de años, cualquier respuesta a la pregunta de por qué envejecemos es puramente especulativa. Pero preguntarnos esto puede enseñarnos mucho acerca del razonamiento evolutivo y la naturaleza del proceso de evolución.

COSTOS Y BENEFICIOS EVOLUTIVOS

¿Por qué los leones no son más veloces? Pueden alcanzar una velocidad impresionante de 80 kilómetros por hora durante aceleraciones breves, pero sus presas son igualmente

rápidas. Los ñus pueden alcanzar también 80 kilómetros por hora. Las cebras y los búfalos africanos pueden correr a una velocidad cercana a los 65 kilómetros por hora. Ya que los leones sobreviven gracias a perseguir a sus presas, ¿por qué no evolucionaron para correr con tanta rapidez como los guepardos, que pueden alcanzar 112 kilómetros por hora?

Porque, como ocurre con todo en la evolución, existen compensaciones. Los guepardos pueden alcanzar velocidades increíbles gracias a que sus cuerpos más delgados, sus cabezas pequeñas y sus patas largas y delgadas son más aerodinámicos. Tienen corazones de mayor tamaño, así como grandes pulmones y fosas nasales que permiten que sus músculos se oxigenen a esas velocidades. Pero estos beneficios tienen un precio. La cabeza pequeña del guepardo implica dientes más pequeños y mandíbulas más débiles que las de la mayoría de los depredadores.

Un león que corriera más rápido tendría menos dificultades para atrapar a la presa, pero quizá tendría que ser menos musculoso y más aerodinámico. Este león más rápido podría ser víctima de la competencia con otros leones y nunca viviría para reproducirse.

La esencia es que para entender por qué la evolución toma cierta dirección, es necesario ver las compensaciones entre costos y beneficios.

Esto nos lleva de regreso a la pregunta del envejecimiento. ¿No habría una enorme ventaja evolutiva en vivir y reproducirse de manera indefinida? En teoría, los animales que no envejecieran producirían muchas más crías que sus competidores que envejecieran.

Resulta ser que el envejecimiento tiene un costo mucho menor de lo que podría parecer. Aunque existe una gran variación en la longevidad de una especie a otra, la mayoría de los animales no viven todo su periodo de vida y mueren de viejos. La inanición, la competencia entre especies, los depredadores, las enfermedades y el cáncer matan a la mayoría antes de llegar a la vejez. El envejecimiento no es un factor en su muerte. El «costo del envejecimiento» sólo se aplica a aquellos animales que llegan a un punto en que la vejez se vuelve un factor en su muerte.

Existe otro factor que es un poco más sutil. Los organismos funcionan en sus propios nichos ecológicos, que pueden sustentar sólo a una cantidad específica de cada especie. Por ejemplo, el factor limitante de la cantidad de venados no es la tasa a la que pueden reproducirse, sino que se basa en la disponibilidad de alimentos y el predominio de los depredadores. Si un área determinada puede admitir mil venados, ¿qué sucedería si de pronto se añadieran otros mil? En poco tiempo, la hambruna y la depredación reducirían la población de nuevo a mil.

Con esto en mente, imaginemos que un pequeño grupo de venados eternos se reprodujera de manera indefinida. Estos venados serían un pequeño subconjunto de la población total de venados, que envejecen normalmente. Los venados que envejecen, como las demás especies, evolucionarían en forma continua en respuesta a los cambios en el ambiente. Pero los venados eternos producirían crías que representan una fase

evolutiva anterior y, con cada generación, las crías de los venados eternos serían menos aptas que las crías de los venados que envejecen. En poco tiempo se desplazaría a estos venados eternos.

Esto último es el aspecto clave en la evolución del envejecimiento. Si una especie tiene un periodo de vida largo, entonces no puede adaptarse con tanta rapidez como una especie con una vida más breve. Es un poco como el radio de giro de un automóvil: si el radio de giro es menor, el auto puede girar en esquinas más cerradas. Si una especie tiene una vida larga y engendra crías en las etapas finales de la vida, entonces es posible que el «radio de giro» de la especie no pueda llevarle el paso a los cambios rápidos en su ambiente físico o biológico. Si cambia la temperatura, el oxígeno, el pH u otro aspecto físico del ambiente, la especie necesita cambiar a la par. Si hay un cambio rápido en la competencia biológica o en una especie que es presa, entonces, de nuevo, una especie con un periodo de vida más breve puede adaptarse con más rapidez y tiene mayores probabilidades de sobrevivir. Por otro lado, si el ambiente —físico o biológico— es estable, entonces un periodo de vida más largo es ventajoso para la supervivencia. El periodo de vida y la velocidad del envejecimiento tienen que ajustarse con precisión no sólo frente al ambiente, sino también a la velocidad con que este cambia.

Así que los beneficios de la «eternidad» son mucho menores de lo que podría suponerse, por dos razones: la mayoría de las muertes ocurren antes de que el envejecimiento reduzca la aptitud, y una vida eterna vuelve más lenta la velocidad de evolución. El envejecimiento tiene beneficios para una especie, pero los costos para un individuo —la vejez y la enfermedad— son graves.

En un sentido histórico, a veces hemos supuesto que el envejecimiento es simplemente algo inherente a los organismos multicelulares. Resulta ser que algunos organismos multicelulares (como las hidras) no envejecen, en tanto que algunos organismos unicelulares (como las levaduras) sí envejecen.

EL DILEMA MULTICELULAR

La vida multicelular inició su evolución hace cerca de mil millones de años, después de un tiempo estimado de 2 mil 600 millones de años en los que sólo vivieron organismos unicelulares. Al principio, la vida multicelular se presentó como colonias cooperativas, en las que los organismos unicelulares prosperaban mejor que estando solos.

A la larga, la vida multicelular aprendió a diferenciar las células para permitir que hubiera organismos más complejos, con células germinales especializadas para la reproducción. Consideremos cuán radical fue este cambio para las células de los seres multicelulares. Durante miles de millones de años, las células habían evolucionado para sobrevivir y reproducirse. Los organismos unicelulares que se reproducían con mayor

rapidez y éxito desplazaron a los organismos unicelulares que no eran tan agresivos.

Ahora, como parte de una forma de vida multicelular, las células tuvieron que aprender un comportamiento muy diferente. Tenían que operar con responsabilidad para llevar a cabo sus roles en el sostenimiento del organismo completo. Tenían que dividirse sólo cuando era necesario para el beneficio del organismo. Una célula que se divide con demasiada rapidez —cuando el organismo no necesita que se divida— es una célula cancerosa que mata al organismo. Así, se eliminó por selección a los organismos que se reproducían de manera caótica, en tanto que los que controlaban con cuidado sus células sobrevivieron y prosperaron.

Las criaturas multicelulares evolucionaron para controlar la reproducción de sus células. ¿Cuál fue el mecanismo de ese control? Parte de dicho mecanismo fue el envejecimiento celular.

El límite de Hayflick proporciona una herramienta rigurosa, pero poderosa, para controlar la reproducción celular. Después de cierto número de divisiones, las células simplemente ya no se pueden reproducir más. Con cada división celular los telómeros se acortan y luego de cuarenta¹⁸ divisiones, más o menos, la mayoría de las células dejan de dividirse. Este mecanismo de control tuvo un costo —la vejez y la muerte por envejecimiento— pero, como vimos antes, no era tan alto en términos evolutivos y quizá haya tenido cierto beneficio para ajustar la velocidad con la que una especie se puede adaptar a los cambios ambientales.

¿POR QUÉ ENVEJECEMOS?

Aunque es posible que nunca sepamos la respuesta completa a por qué envejecemos, parece bastante probable que el envejecimiento sea un producto de la evolución: una herramienta para aumentar la capacidad de la especie para adaptarse con rapidez al cambio ambiental. Así que si la evolución «eligió» el envejecimiento, ¿pueden los científicos desarrollar herramientas para «revertirlo» total o parcialmente? Eso nos lleva al siguiente capítulo, en el que dejaré atrás la teoría y examinaré el progreso que hemos alcanzado al aplicar la teoría de los telómeros en el envejecimiento para mejorar la salud y extender la vida.

Notas:

¹⁸ De hecho, cuarenta divisiones son típicas en los fibroblastos humanos, pero cada especie y tipo de célula tiene un límite específico de replicación.



LA BÚSQUEDA DE LA INMORTALIDAD

Las viejas teorías nunca mueren; sus defensores sí.

ANÓNIMO

DURANTE VEINTICINCO AÑOS, LA MEDICINA SE HA BALANCEADO AL BORDE de la transformación. Para 1990 —gracias a Hayflick, Olovnikov, Harley y otros— logramos una comprensión básica del envejecimiento celular, pero sólo empezamos a sospechar que este explicaba el envejecimiento *humano*. La idea de que los telómeros podrían ayudarnos a curar las enfermedades de la vejez era, cuando mucho, un sueño moderado.

Las nuevas teorías requieren datos, pero también exigen determinación y paciencia. La teoría de los telómeros en el envejecimiento no fue la excepción. Como con cualquier nueva teoría, no bastaba tener la *razón* o contar con datos que la sustentaran. Toma tiempo que una teoría obtenga aceptación. A medida que nos acercábamos al cambio de siglo, una nueva generación de científicos y médicos empezó a trabajar y a construir sus carreras con una nueva perspectiva de cómo funcionan el envejecimiento y las enfermedades asociadas con la edad.

UNO: INICIOS PROMETEDORES

En 1990 Michael West fundó Geron, una empresa de biotecnología dedicada la investigación sobre los telómeros. Mike West vio las implicaciones del envejecimiento celular en las patologías humanas y la meta inicial de Geron fue encontrar una manera de intervenir en el proceso de envejecimiento. La genialidad de Mike se mostró en su comprensión de ese proceso y transmitió su visión a sus inversionistas, en un valiente esfuerzo por lograr que el pujante campo de la biología de los telómeros pasara del

laboratorio a la práctica clínica.

Geron Corporation —cuyo nombre se deriva de la raíz griega para vejez— fue la primera empresa de biotecnología dedicada directamente a la prevención y retroceso del envejecimiento humano. En 1992 Geron contrató a Carl Harley como director del área científica. A la larga, la compañía obtuvo la mayoría de las patentes principales de las intervenciones clínicas potenciales que surgieron de la investigación con los telómeros. Geron tenía tres objetivos principales:

- Usar la *activación* de la telomerasa para tratar el envejecimiento y las enfermedades asociadas con la edad.
- Usar la *inhibición* de la telomerasa para el tratamiento del cáncer.
- Desarrollar tratamientos con *células madre*.

Las ideas de que el envejecimiento se debía al acortamiento de los telómeros y que podríamos cambiar el proceso de envejecimiento eran novedosas y, como era de esperarse, difíciles de aceptar para muchos. Incluso para aquellos que consideraban que existía potencial, había pocos datos sólidos como respaldo en esos primeros diez años. Los inversionistas y miembros del consejo podían captar con facilidad el potencial para un tratamiento contra el cáncer, pero tenían mayor dificultad para creer en la idea de que podíamos revertir el proceso de envejecimiento celular y producir curas rentables para las enfermedades de la vejez. Incluso aquellos que eran actores importantes en el área, entre los que estaba Len Hayflick, se mostraban recelosos ante la idea de que la telomerasa pudiera representar algún papel en el envejecimiento humano. Este conservadurismo inherente —junto con las decisiones fiscales cautas que ello impulsó— reflejaba las perspectivas de la mayor parte de la comunidad científica durante los años noventa del siglo XX.

No obstante, los primeros diez años en Geron fueron emocionantes para quienes considerábamos que la telomerasa tenía potencial como tratamiento contra el envejecimiento y la enfermedad en los seres humanos. Durante esa época, Geron se enfocó en entender cómo funciona la telomerasa, en identificar sus cofactores, conjuntar datos sobre la correlación entre la longitud del telómero y el envejecimiento celular en múltiples células y especies, y otros temas asociados. Llevaron a cabo importantes investigaciones sobre los telómeros en células cancerosas y células madre, y en 1999 Geron finalmente logró establecer que el acortamiento de los telómeros no sólo se correlaciona con el envejecimiento celular sino que lo causa.

Siempre ha sido difícil seguirle el paso a Mike West y no sólo a nivel intelectual. Podrías encontrarlo en su oficina terminando una patente, o en el laboratorio, contando células, pero es igualmente probable que esté en París hablando de células madre o en Singapur discutiendo el envejecimiento celular. En el pasillo de Geron había un mapamundi lleno de marcadores multicolores para intentar seguir sus pasos. ¿Dónde

estaba Mike West?

Sin importar donde estuviera, Mike siempre estaba un paso adelante de los demás.

En 1993 Geron me invitó a volar a California, me dieron acceso a sus datos no publicados, en gran parte material restringido, y me pidieron dar varias charlas sobre el potencial clínico de la telomerasa para el envejecimiento y las enfermedades. Incluso entonces, habíamos algunos que veíamos el enorme potencial para la cura de enfermedades. Al percatarse de la importancia de lo que estaba sucediendo en Geron, Ron Eastman, el director ejecutivo, quería que yo documentara esa historia, pero las ideas en sí eran más importantes que la empresa. El libro que escribí, *Reversing Human Aging* (Revertir el envejecimiento humano), fue la primera historia sobre nuestra creciente comprensión de por qué y cómo ocurre el envejecimiento.

Como el único médico que trabajaba en paralelo con Geron, les proporcioné mi asesoría clínica, pero también fui uno de los pocos en Geron que, junto con Mike West, estaba totalmente comprometido con la creencia de que realmente podíamos curar las enfermedades de la vejez. Era el optimista, el teórico y la persona que le contaba la historia al público. Era quien veía la perspectiva más amplia, podía entender toda la teoría del envejecimiento y sus implicaciones clínicas. Mis antecedentes como profesor de medicina, catedrático universitario de biología del envejecimiento e investigador, me permitían explicar de forma clara la teoría general de los telómeros en el envejecimiento tanto a la comunidad médica como al público.

En mis viajes a Geron me quedaba con mi amigo Cal Harley, el director científico, y su esposa en su encantadora casa en Palo Alto. Pasábamos mucho tiempo discutiendo los aspectos científicos y mis razonamientos clínicos acerca del proceso de envejecimiento. Una noche, mientras cenábamos, señalé que nuestra comprensión de los telómeros podría permitirnos construir una sola teoría unificada de ese proceso. Argumenté que los telómeros eran el punto más efectivo de intervención clínica para las enfermedades de la vejez, lo cual nos permitiría prevenir y curar la mayoría de los padecimientos que se asocian con la edad y para los cuales la medicina tenía poco o nada que ofrecer. Me sorprendió descubrir que Cal discrepaba, en términos generales, de que la telomerasa pudiera convertirse en un tratamiento médico eficaz e innovador. Le pedí que asignara una cifra a la importancia que la telomerasa podría tener en la conducción del proceso de envejecimiento, y su respuesta fue: «No más del quince por ciento». A pesar de ser el principal líder científico en Geron, Cal seguía pesimista sobre el potencial clínico de la telomerasa, al igual que muchos de sus colegas en la empresa. Irónicamente, aunque la visión de Geron se volvió cada vez más limitada en la siguiente década, Cal adquirió mayor optimismo.

Fueron tiempos emocionantes.

La mayoría estábamos convencidos de que algo notable flotaba en el ambiente. Para los científicos en Geron, existía el entendimiento de que los telómeros podrían controlar el envejecimiento celular. Para mí y otros cuantos, existía una fuerte sospecha de que las

implicaciones iban bastante más allá de las células que envejecen. Como catedrático de medicina, he pasado años intentando no sólo comprender el envejecimiento humano, sino también tratando de encontrar la cura para las enfermedades de la vejez. La biología de los telómeros y el envejecimiento celular sugerían un modo de encajar todo lo que sabíamos sobre el proceso de envejecimiento en una sola imagen, clara y consistente, lo cual un número cada vez mayor de nosotros empezamos a compartir.

Había en juego algo incluso más importante que la comprensión científica del envejecimiento. De igual manera que los físicos del siglo XIX pensaban que «casi» entendían por completo el universo —hasta que la teoría de la relatividad y la mecánica cuántica cambiaron todo a comienzos del siglo XX—, los biólogos y médicos pensaban que «casi» entendían el envejecimiento. Y ahora la biología de los telómeros estaba cambiando todo. Pero el cambio revolucionario fue más allá de sólo alcanzar una comprensión más sofisticada del envejecimiento celular.

En medicina y biología existía el paradigma profundamente arraigado de que, sin importar qué tan bien entendiéramos el envejecimiento, nunca sería posible cambiarlo. Algún día podríamos comprender completamente los detalles moleculares del envejecimiento e incluso podríamos usar ese conocimiento para frenar el proceso y proporcionar cuidado paliativo para la enfermedad de Alzheimer y la aterosclerosis, pero nunca podríamos revertir o incluso detener el proceso.

¿O sí podríamos?

Esa era la asombrosa implicación de nuestra nueva comprensión del envejecimiento.

Los telómeros y el envejecimiento celular no sólo explicaban cómo envejecíamos, sino que para aquellos que examinaban el asunto con más cuidado, la implicación era que podríamos reajustar los telómeros, revertir el envejecimiento celular y, por ende, curar las enfermedades humanas asociadas con la edad. Lo cual quería decir que podríamos revertir el envejecimiento humano.

Como médico, mis preocupaciones nunca han sido puramente académicas. Mis metas eran prácticas y clínicas. Quería mejorar la vida de las personas. Quería encontrar el punto de intervención más eficaz para las enfermedades de la vejez. Ya estaba escribiendo un texto médico sobre el proceso de envejecimiento, pero me impactaron tanto las implicaciones de la investigación sobre los telómeros y su importancia absolutamente sin precedentes para la medicina clínica que me olvidé del texto y, en lugar de ello, decidí escribir el primer libro en que se explicara cómo podríamos revertir el envejecimiento humano.

Geron me otorgó libre acceso a sus datos, pero en 1995 muchos de ellos seguían siendo preliminares. Estábamos seguros de que el acortamiento de los telómeros tenía una participación en el envejecimiento celular, pero ¿causaba el envejecimiento o era un resultado? Era evidente que las células jóvenes tenían telómeros largos mientras las células viejas tenían telómeros más cortos, pero ¿qué ocurría primero: el envejecimiento o el acortamiento de los telómeros? Sospechábamos que el acortamiento del telómero

cambiaba de algún modo la expresión génica y eso impulsaba el envejecimiento celular, pero todavía faltaba probarlo.

La teoría de los telómeros era refinada y consistente, y el potencial para la medicina humana era asombroso y sin precedentes, pero la información todavía no era concluyente. Aunque seguramente yo podía explicar la teoría y los datos de investigación que existían en ese momento, gran parte del libro sería especulativo más que fáctico. Era obvio que el libro no era sólo un texto científico —como el que terminé escribiendo una década después para la Oxford University Press— sino una obra dirigida al público en general. Así que procedí a explicar no sólo la teoría limitada de cómo envejecen las células, sino también la teoría general del envejecimiento humano y lo que eso podía significar para todos nosotros.

Fue una tarea difícil.

La ciencia del envejecimiento es un área en la que todos se dividen en dos bandos distintos que desconfían uno del otro. En un bando están los entusiastas: legos emocionados y unos cuantos profesionales que la mayoría consideran como elementos radicales y que van bastante más allá de los datos científicos, haciendo a menudo afirmaciones sobre que tal alimento milagroso o fármaco de moda puede prevenir el envejecimiento. En el otro bando están los investigadores y clínicos minuciosos y serios, están tan recelosos de que se les considere radicales que se esfuerzan mucho en separarse a sí mismos y a su trabajo de cualquier relación con los entusiastas.

En general, los grupos de entusiastas tienen grandes reuniones anuales con docenas e incluso cientos de pabellones de ventas y apasionados oradores que hacen declaraciones grandilocuentes con poco soporte empírico. Estos simpatizantes apasionados ponen gran esfuerzo en tratar de cambiar las restricciones regulatorias del país y las prioridades de investigación para que se adapten a sus propios puntos de vista. El director del National Institute of Aging (Instituto Nacional del Envejecimiento de Estados Unidos) me confesó una vez que unos cuantos de los individuos principales en uno de estos grupos «habían hecho más por socavar el apoyo del Congreso de Estados Unidos para la investigación sobre el envejecimiento que cualquier otra persona en el país». Indicó que algunos congresistas habían llegado a suponer que los fanáticos representaban a la comunidad de investigación en general y encontraban pocas razones para proporcionar apoyo a lo que el Congreso consideraba como «ideas locas». En vista de esta percepción, con frecuencia las comunidades científica y médica temían que se les midiera con el mismo rasero y se distanciaron cuidadosamente de estos propagandistas de la comunidad del envejecimiento.

En una ocasión, Mike West y yo asistimos a una famosa conferencia anual sobre «medicina antiedad». Diversas presentaciones afirmaban que los imanes, cristales, meditación, agua desionizada o suplementos vitamínicos podían revertir el proceso de envejecimiento. Esto no era ciencia, sino pensamiento mágico.

Por desgracia, entre estos dos bandos dispares hay muy poco término medio para el

consenso, los compromisos o la comprensión meditada. Por cauto que pudiera ser en la explicación de la teoría de los telómeros y los prospectos de alterar el envejecimiento humano, corría el riesgo de convertirme en un paria de un grupo o del otro. El reto era tremendo: ¿cómo podía explicar al público los datos de investigación, el conocimiento más amplio del envejecimiento biológico y las implicaciones sin precedentes tanto para la medicina como para la sociedad? La mayor parte del público, al igual que la mayoría de los investigadores, están comprometidos con suposiciones sobre el envejecimiento y la principal es que el envejecimiento nunca es reversible.

Era difícil transmitir el mensaje de manera precisa.

Los periodistas de la fuente de medicina en Estados Unidos me entrevistaron sobre el tema de las mitocondrias e ignoraron por completo los telómeros. Las principales librerías pensaban que *Reversing Human Aging* era un libro de «hágalo usted mismo» y lo colocaban en la sección de dietética, aunque la dieta no tiene nada que ver con el envejecimiento celular y los telómeros. Los medios pensaban que el envejecimiento se relacionaba con los radicales libres, y el público pensaba que el envejecimiento se podría frenar con la dieta adecuada. Ninguno creía que pudiera hacerse algo para cambiarlo.

Mientras daba una charla ante los National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos) en abril de 1996, me encontré ante un auditorio lleno con varios cientos de médicos e investigadores que tenían sus propias preconcepciones sobre el envejecimiento.

«Cuando termine esta ponencia, cualquiera que salga de esta sala pensando que podemos revertir el envejecimiento humano estará siendo irracional. Sin embargo, cualquiera que salga de aquí pensando que *no podemos* revertir el envejecimiento humano también será irracional. Si ustedes son personas razonables, saldrán de aquí con la idea de que no saben si podemos revertir el envejecimiento o no, pero que les gustaría revisar los datos. Ahora permítanme mostrarles qué sabemos.»

Reversing Human Aging fue el primer libro en explicar cómo podríamos revertir el envejecimiento, pero también especuló sobre las implicaciones médicas y sociales sin precedente. Si volvemos a extender los telómeros, ¿alguna vez envejeceríamos? Si revirtiéramos el envejecimiento, ¿qué sucedería con la población mundial? ¿Qué pasaría con el costo de la vida? ¿Y qué papel tenía la ética al ampliar el periodo de vida? El libro se basaba en datos científicos claros, pero también pronosticó lo que podríamos hacer en términos clínicos en las siguientes décadas. En 1996 predije que el primer fármaco capaz de alterar el envejecimiento humano estaría en pruebas clínicas en los siguientes diez a veinte años, lo cual se volvió realidad sólo once años después. Los primeros ensayos con humanos de un activador de la telomerasa iniciaron en la primavera de 2007.

UN DÍGITO EXTRA

Poco a poco, Cal Harley, director científico de Geron, empezó a creer en el potencial de la teoría de los telómeros para la medicina humana. En un momento determinado me dio un regalo: compró un banco de cocina

de madera, grabó con todo cuidado una hélice de ADN y las letras TTAGGG —la secuencia del telómero— sobre el asiento y luego pintó a mano sus iniciales y un conjunto de números en la parte inferior: 01994.

—¿Sabes por qué puse el cero adicional al frente del año? —preguntó—. Porque si tienes la razón sobre ampliar la longevidad de los seres humanos, podríamos necesitar otro dígito para llevar registro de las fechas.

La publicación del libro fue una maldición y una bendición. Muchos lectores se colocaron en los dos bandos contrarios que ya conocía más que bien: creyentes entusiastas que llegaban a conclusiones que el texto no contenía, o conservadores incrédulos que se negaban a tomarlo en serio. Algunos veían hechos donde sólo había especulaciones y otros consideraban a los hechos como especulaciones. No obstante, una buena cantidad de personas leyó el libro y mientras yo recorría el mundo dando conferencias, mi meta era asegurarme de que la gente entendiera la teoría y su potencial para la medicina.

A veces la gente llega a conclusiones infundadas y luego se enfurece por sus propias exageraciones. Cuando impartía una conferencia en el Smithsonian Institution, un miembro del público me miraba con escepticismo e incluso parecía molesto mientras yo presentaba la investigación. Al levantarse para hacerme una pregunta, estaba furioso.

—*Doctor Fossel* —me increpó—. ¿No es cierto que no se ha trabajado en absoluto ni se ha hecho un solo experimento más que en células y únicamente en el laboratorio? ¡Nunca se ha intentado con un ser humano! ¿No es cierto? —Se quedó allí con aire de triunfo, seguro de su postura y sabiendo que me tenía contra las cuerdas.

—Sí, gracias. Bien dicho. No pude haberlo expresado mejor ni de manera más sucinta. —Miré al resto de mi público—. Por favor, ¿la siguiente pregunta?

Esa persona estaba profundamente decepcionada, pero los hechos hablan por sí mismos.

La respuesta científica hacia el libro fue fácil de predecir, en vista de la brecha cultural dentro de la comunidad dedicada al envejecimiento. Algunos lo descartaron por completo; muchos ni siquiera lo leyeron. (Muchos investigadores todavía no saben quién fue el primero en dar a conocer la teoría de los telómeros en el envejecimiento.) Algunos de los ataques no se debieron a que lo consideraran incorrecto, sino tan sólo por su naturaleza especulativa.

Aunque parezca mentira, *la ciencia depende de la especulación*.

Cualquier buena hipótesis necesita ponerse a prueba, pero sin una hipótesis, no sabes qué estás tratando de probar. Había sido bastante franco sobre los datos que teníamos y los que nos faltaban, e igualmente sobre los aspectos hipotéticos. Las teorías deben someterse a prueba o no son científicas. Era factible someter a prueba la teoría de los telómeros, pero por raro que parezca, muchas de las respuestas no criticaban mi teoría por ser irracional o incorrecta, sino porque todavía no se había probado. Carol Greider, ganadora del Premio Nobel, me envió esto en una carta en 1996:

El acortamiento de los telómeros se correlaciona con la edad de la célula, pero aún no existen evidencias de

que los telómeros causen de cualquier forma la senescencia celular. Lo que es más, no existe un vínculo directo entre el envejecimiento celular y el envejecimiento en los humanos.

Algunas críticas iban todavía más lejos. Dos conocidos investigadores de los telómeros —que usaron un fraseo idéntico en sus dos cartas a la editorial— declararon que mi teoría de los telómeros en el envejecimiento era «un insulto a la ciencia y a la educación científica» y exigieron que se retirara el libro o que, de hecho, se prohibiera.

Quedé asombrado. Quizá la indicación de que una teoría rompe los paradigmas no es sólo que cuente con datos que la sustenten, sino que alguien demande que se prohíba *antes* de probarla.

A mayor ignorancia, mayor dogmatismo.

SIR WILLIAM OSLER,

«padre de la medicina moderna»

Para mediados de la década de 1990, se había vuelto cada vez más obvio que los telómeros eran esenciales en el envejecimiento celular, pero el problema crítico era qué tenía que ver el envejecimiento de las células con las enfermedades humanas. Incluso más importante, ¿podíamos utilizar este conocimiento para curar dichas enfermedades? Para un biólogo celular, el envejecimiento era una pregunta académica, pero fuera del laboratorio estas preguntas afectan a personas reales con problemas médicos verdaderos. Los pacientes no buscan averiguar cómo la telomerasa extiende los telómeros; lo que quieren es saber si la telomerasa extiende la vida.

Los científicos se ocupan de las células, pero los médicos lidian con el sufrimiento.

El envejecimiento es un concepto abstracto, pero para los médicos —y tarde o temprano, para la mayoría de nosotros— también representa demencia, enfermedades cardíacas, dolor en las articulaciones y miedo. El asunto importante no son las células ni el envejecimiento y ni siquiera las enfermedades, sino la *intervención*. ¿Podemos encontrar una cura para las enfermedades que quebrantan nuestras vidas al envejecer? ¿Podemos mejorar las vidas de las personas que amamos y cuidamos?

No quiero *entender* el envejecimiento, quiero *tratarlo*.

Escribí varios artículos médicos influyentes, los primeros que intentaron explicar la teoría general de los telómeros en el envejecimiento, para sugerir que podríamos curar las enfermedades de la vejez por medio de la telomerasa. Me parecía que la telomerasa era una manera de lograr esta finalidad al reajustar directamente el proceso de envejecimiento al nivel de la célula. Mis artículos en la *Journal of the American Medical Association (JAMA)* resumieron los datos y presentaron la argumentación de cómo la telomerasa podía transformar nuestra capacidad para tratar las enfermedades asociadas con la vejez. Fueron los primeros artículos publicados, sancionados por un arbitraje

profesional, que expusieron que el acortamiento de los telómeros no sólo causa el envejecimiento de las células sino también de las personas y que la extensión de los telómeros podía curar las enfermedades de la vejez y, de hecho, revertir el envejecimiento.

La comunidad médica respondió de manera favorable, al igual que muchos en la comunidad científica académica. No obstante, requeríamos datos.

En el curso de unos cuantos años luego de mis artículos médicos pioneros, Geron probó que la telomerasa sí reajusta el envejecimiento en las células. Hasta entonces, las investigaciones habían sido principalmente teóricas y todo el trabajo —tanto el éxito inicial de Geron como la teoría de los telómeros en el envejecimiento— dependía de los resultados en el laboratorio. Cal Harley condujo a su equipo hacia la obtención de esos resultados. Las investigaciones de Cal enfatizaron la notable correlación entre los telómeros y el envejecimiento celular, pero llegó incluso más lejos que eso. Harley y sus colaboradores fueron quienes probaron que el acortamiento de los telómeros no sólo se correlacionaba con el envejecimiento celular, sino que lo *causaba*.

Para 1999, lo que proponían mis artículos en *JAMA* se había comprobado en los laboratorios de Geron.

Un elemento esencial es que Harley mostró que cuando se utilizaba la telomerasa para reajustar la extensión del telómero en una célula vieja hasta lograr la extensión típica de una célula joven, la célula vieja se volvía indistinguible de una célula joven. En pocas palabras, no sólo había una simple correlación entre los cambios en la longitud del telómero y el envejecimiento de la célula, sino que estos eran responsables del envejecimiento y podían reajustarse. Por primera vez en la historia humana, habíamos revertido el envejecimiento en las células humanas. Al usar la telomerasa, podíamos dar marcha atrás al reloj y volver joven una célula vieja.

En 1999 los científicos de Geron publicaron un artículo histórico¹⁹ en el cual mostraron que cuando se reajustan las longitudes de los telómeros en las células humanas envejecidas, no sólo se reprograma su límite de Hayflick sino también el patrón de expresión génica. Las células humanas viejas se veían y actuaban de nuevo como células jóvenes. El envejecimiento ya no era un hecho inmutable de la vida. Ahora era posible reajustar a voluntad el envejecimiento celular. Se logró sólo en las células, no en pacientes, pero fue la primera vez en la historia que se revirtió el envejecimiento celular y fue el primer paso importante hacia la terapia clínica.

A esa investigación inicial le siguieron casi de inmediato otros estudios que llegaron incluso más lejos. El siguiente paso era revertir el envejecimiento en tejidos humanos. No llevó mucho tiempo probar que los resultados iniciales no habían sido casualidad.

En los pocos años inmediatamente posteriores al inicio del siglo XXI, varios experimentos —en Geron y también en laboratorios académicos— evidenciaron que los investigadores podían revertir el envejecimiento tanto en las células como en los tejidos compuestos por ellas. Por ejemplo, si tomas los tipos más comunes de células cutáneas

humanas (fibroblastos y queratinocitos) de una persona vieja y los dejas crecer juntos, forman tejido cutáneo que es delgado, quebradizo y típico de la piel que se observa en una persona anciana. Si haces lo mismo con células de una persona joven, el tejido cutáneo que se forma es grueso, complejo y típico de la piel de una persona joven. Pero si tomas las células de un anciano y reajustas la longitud de sus telómeros, entonces el tejido cutáneo que se forma es típico de la piel de un ser humano joven.²⁰ En pocas palabras, podíamos revertir el envejecimiento en células cutáneas viejas y por tanto cultivar piel joven.

Ocurren resultados similares con células vasculares humanas, al emplear células viejas para cultivar tejido vascular joven²¹ y viejas células óseas humanas para cultivar tejido óseo joven.²² En todos los casos, cuando se restaura la longitud de los telómeros a las extensiones que se observan en células jóvenes, podemos cultivar células jóvenes a partir de células viejas: tejido que se ve y funciona como tejido joven.

CUANDO REVIERTES EL ENVEJECIMIENTO EN LAS CÉLULAS, REVIERTES EL ENVEJECIMIENTO EN LOS TEJIDOS

Al iniciar el siglo XXI, Geron había clonado los dos componentes esenciales de la telomerasa (en conjunto, hTERT y hTERC forman la proteína de la telomerasa) y sus investigadores aprendieron a utilizar de manera eficaz los genes de la telomerasa. Con estas herramientas, la empresa tenía la capacidad de reajustar telómeros humanos en el laboratorio, aunque aún no en un entorno clínico. La pregunta esencial no se refería a si podíamos revertir el envejecimiento en *células y tejidos*, sino si podíamos revertirlo en *organismos* vivos completos. Parecía haber llegado el momento de llevar la terapia con telomerasa del laboratorio a las pruebas con seres humanos. La teoría era sólida, las técnicas estaban al alcance y yo estaba listo para empezar a tratar de ayudar a pacientes humanos.

La telomerasa es la enzima que extiende los telómeros y reajusta el envejecimiento celular. Se forma de dos partes activas: hTERT (transcriptasa inversa de la telomerasa humana), que es la fracción proteínica activa, y hTERC (componente de ARN de la telomerasa humana), que es la fracción molde que le dice a la enzima exactamente cuáles bases del ADN deben colocarse en el telómero y en qué orden. La hTERC funciona como el plano, mientras que la hTERT hace el trabajo. Se necesitan ambas para extender los telómeros humanos. Estas son las dos partes de la enzima que son absolutamente esenciales para lo que podríamos denominar el funcionamiento agudo (que incluye la intervención terapéutica), pero existen docenas de otras proteínas y cofactores necesarios para la modulación, control y mantenimiento a largo plazo de los telómeros. Más aún, es casi imposible estar al día con respecto a los avances, ya que casi cada semana aparecen nuevos factores en la literatura actual y no parece haber señales de que ese progreso muestre una desaceleración.

Pero incluso a medida que los datos empezaban a mostrar que la teoría de los

telómeros era correcta, otros factores comenzaron a frenar el progreso hacia la aplicación de nuestro conocimiento para el tratamiento de enfermedades. Aunque muchas personas no entendían la teoría de los telómeros o sus implicaciones, ese no era el problema. Como ocurre con tanta frecuencia cuando los avances científicos decaen, la dificultad no reside en el aspecto científico sino en la naturaleza humana.

DOS: TODO SE DESMORONA

Hay un viejo chiste sobre el primer automóvil que llegó a un pueblo pequeño. Un anciano lo mira y pregunta: «¿Dónde está el caballo?». El conductor le dice que no necesita un caballo y le explica sobre el motor de gasolina. «Me parece muy bien», dice el viejo, «pero ¿dónde está el caballo?».

Eso es más o menos lo que pasó cuando Geron mostró que los telómeros eran el motor del envejecimiento celular. No es que la idea de que pudiera reajustarse el envejecimiento fuera confusa, sino que ni siquiera se prestó atención a ese concepto. La idea de que el envejecimiento podía revertirse era tan obviamente irracional que muchas personas simplemente ignoraron la investigación y sus implicaciones. Eso fue desafortunado, porque las implicaciones eran profundas: no sólo podíamos revertir el envejecimiento celular, sino también las enfermedades de la vejez.

En algunos casos, incluso aquellos que tenían una participación central en la investigación sobre los telómeros y el envejecimiento celular tuvieron dificultades para captar los alcances. Por ejemplo, a pesar de conocer los datos y de trabajar estrechamente con los actores principales, muchos dentro de Geron Corporation tuvieron gran dificultad para creer que los telómeros representaran en realidad un papel no sólo en el envejecimiento de las células sino también en el envejecimiento humano, y no digamos que el alargamiento de los telómeros pudiera ser una intervención clínica deseable. Como veremos, este problema —la incredulidad acerca de las implicaciones de los datos— tuvo una importancia clave en impedir que los resultados de laboratorio se tradujeran en aplicaciones clínicas.

En la siguiente década desaparecieron varias empresas de biotecnología debido a los inversionistas, quienes de inicio estaban ansiosos por participar y con el tiempo fueron incapaces de creer en la realidad de lo que mostraba la investigación. Cuando el prospecto era simplemente un conjunto de experimentos celulares que podrían afectar el envejecimiento de las células y tal vez el cáncer, los inversionistas eran muchos, pero cuando llegó la hora de hacer pruebas clínicas sobre el envejecimiento humano, los inversionistas tenían muchas dificultades para superar sus propias suposiciones de que era imposible alterar el envejecimiento. Como el viejo que vio el primer carruaje sin caballo, no podían evadir sus suposiciones de toda la vida.

Tenía que haber un caballo.

Para desgracia de los pacientes, entre aquellos que ignoraron los alcances clínicos estaba la gente que tomaba decisiones estratégicas en Geron. Aunque la junta directiva y los asesores científicos estaban comprometidos con la mira de Geron en los telómeros y el envejecimiento celular, fueron incapaces de cambiar su suposición de que la vejez era inmutable. A pesar de sus propias investigaciones, no podían aceptar la idea de revertir el envejecimiento incluso en las células, por no hablar de las enfermedades humanas producto de la vejez. Los datos eran claros pero faltaba la fe. En vista de esa suposición y de sus comprensibles responsabilidades financieras con respecto al éxito de la empresa, las prioridades empezaron a cambiar.

Cuando se fundó, la principal prioridad de Geron era alterar el proceso de envejecimiento, pero ahora el interés se centró en dos metas secundarias que eran más creíbles y conservadoras: los tratamientos contra el cáncer y, en menor grado, las células madre. El tema del envejecimiento se archivó como una vergüenza para la corporación. Lo primero fue que a Mike West, la figura clave en la creación de la visión inicial detrás de Geron, se le encomendó un papel no operativo y al final abandonó la compañía por completo, sin dejar a nadie que tuviera un fuerte compromiso con la investigación sobre el envejecimiento y el valor clínico potencial de la activación de la telomerasa. Después de que Mike West dejó Geron, todo el trabajo y las patentes se otorgaron primero bajo licencia y luego se vendieron.

Para 2002, Geron ya había identificado varios activadores importantes de la telomerasa, pero se consideró que carecían de valor estratégico y se dejó de lado el desarrollo farmacéutico. Varios investigadores académicos retomaron estos compuestos para realizar pruebas adicionales, pero la mayor parte del trabajo se enfocó en conocimiento científico básico y muy poco en las enfermedades humanas.

La investigación sobre los telómeros aumentó nuestro conocimiento básico de la biología y química de la telomerasa, lo cual culminó en que se otorgara en 2009 el Premio Nobel a Elizabeth Blackburn, Carol Greider y Jack Szostak, pero esto fue solamente investigación académica. Casi no había interés en el potencial médico, no digamos en utilizar la telomerasa en pruebas con humanos, con la excepción de unos cuantos emprendedores que mencionaré en un momento.

Geron no sólo dejó de ser el líder más prometedor en tratamientos para las enfermedades asociadas con la edad sino que, de hecho, le puso freno al progreso clínico. Conservó y defendió sus patentes claves, pero no las *usaba*. Esto dificultó que las nuevas empresas de biotecnología tradujeran los hallazgos científicos de la *teoría* básica de los telómeros en *tratamientos* clínicos con la telomerasa. Muchos investigadores y empresas biotecnológicas consideraron llenar ese vacío, pero las obstaculizó el hecho de que Geron retuviera las patentes. Geron tenía derechos sobre cualquier producto que pudiera crear una nueva firma biotecnológica, lo cual prácticamente imposibilitaba que las empresas incipientes obtuvieran inversiones. La

investigación académica sin fines de lucro siguió adelante, pero en vista de los problemas con las patentes, la mayoría de los investigadores en biotecnología evitaron los tratamientos relacionados con la telomerasa a pesar de sus alcances clínicos.

Por fortuna, a la larga Geron puso a disposición de otros sus datos y patentes sobre los activadores de la telomerasa. En 2002 vendieron los derechos nutricéuticos de estos compuestos a TA Sciences y en 2011 vendieron los derechos exclusivos de la empresa para *todas* estas sustancias, nutricéuticas o de otro tipo. Geron conservó un poco más las patentes sobre células madre, pero incluso estas también se vendieron en 2013 a una nueva empresa biotecnológica, BioTime, cuyo fundador y director ejecutivo no es otro que Mike West. La investigación sobre células madre había regresado finalmente a la persona que iniciara ese campo más de diez años atrás. La compañía de Mike está trabajando en el desarrollo de tratamientos con células madre embrionarias para la degeneración macular relacionada con el envejecimiento y para las lesiones de médula espinal.

Ahora Geron se enfoca casi exclusivamente en los inhibidores de la telomerasa, que es sin duda el aspecto menos prometedor de sus tecnologías originales.

Noel Patton es el empresario visionario que apreció el potencial clínico de la telomerasa y adquirió la tecnología de Geron para su activación. En los años ochenta del siglo xx, Patton fue uno de los primeros pequeños empresarios estadounidenses en aventurarse a China; tenía un profundo interés en el envejecimiento, y como uno de los primeros inversionistas en Geron, había mantenido su interés en sus patentes. Geron tenía un conjunto de cuatro activadores de la telomerasa, moléculas esteroides que colectivamente se denominan astragalósidos. Estos compuestos se extraen de la raíz de una planta, *Astragalus membranaceus*, que durante más de mil años se ha empleado como infusión en la medicina tradicional china.

Patton reconoció que la larga historia de uso con seres humanos calificaba a estos extractos botánicos como «presumiblemente seguros», de modo que se podían vender como «nutricéuticos». Esta designación no permite hacer afirmaciones terapéuticas en relación con enfermedades humanas aunque, como veremos, existe una creciente evidencia de que la activación de la telomerasa tiene beneficios clínicos importantes en los padecimientos relacionados con la edad. Sin embargo, los comercializadores de productos nutricéuticos sí pueden hacer otras afirmaciones amplias, como en cuanto a su valor para frenar el envejecimiento, ayudar a mejorar la función inmunitaria o mejorar la salud y el bienestar en general. Luego de adquirir los derechos de Geron en 2002, Patton fundó TA Sciences (TA significa *telomerase activation* [activación de la telomerasa]) y desarrolló una manera de extraer y purificar los astragalósidos. Para 2006, ya estaba produciendo cápsulas de gel de TA-65 para su venta en Estados Unidos.

ASTRÁGALO: UN ANTIGUO REMEDIO HERBOLARIO

La *Astragalus membranaceus* (que también se llama *A. propinquinus*) es una planta perenne con tallos

vellosos y pequeñas hojas simétricas de apariencia similar a las del algarrobo común. Crece hasta alcanzar una altura de 50 centímetros a un metro y es nativa del noreste de China, Mongolia y Corea, pero se puede cultivar en la mayoría de las áreas templadas, incluso en gran parte de América del Norte. Es fácil adquirir semillas por internet.

Es típico cosechar la raíz seca de plantas adultas de cuatro años. La raíz se seca, muele y usa como infusión medicinal. En el uso patentado moderno como activador de la telomerasa, se emplean extractos altamente purificados de la raíz molida en forma de cápsulas de gel comerciales. Es posible obtener la raíz seca de astrágalo e infusiones en tiendas herbolarias de medicina tradicional china y también se consiguen extractos en comercios donde se venden suplementos herbolarios. Sin embargo, estas no son fuentes confiables de las moléculas de astragalósido que activan la telomerasa. Los pocos estudios que se han hecho hasta la fecha con infusiones y extractos comerciales sólo han podido detectar trazas de dichas moléculas, así que el consumidor debe estar advertido.

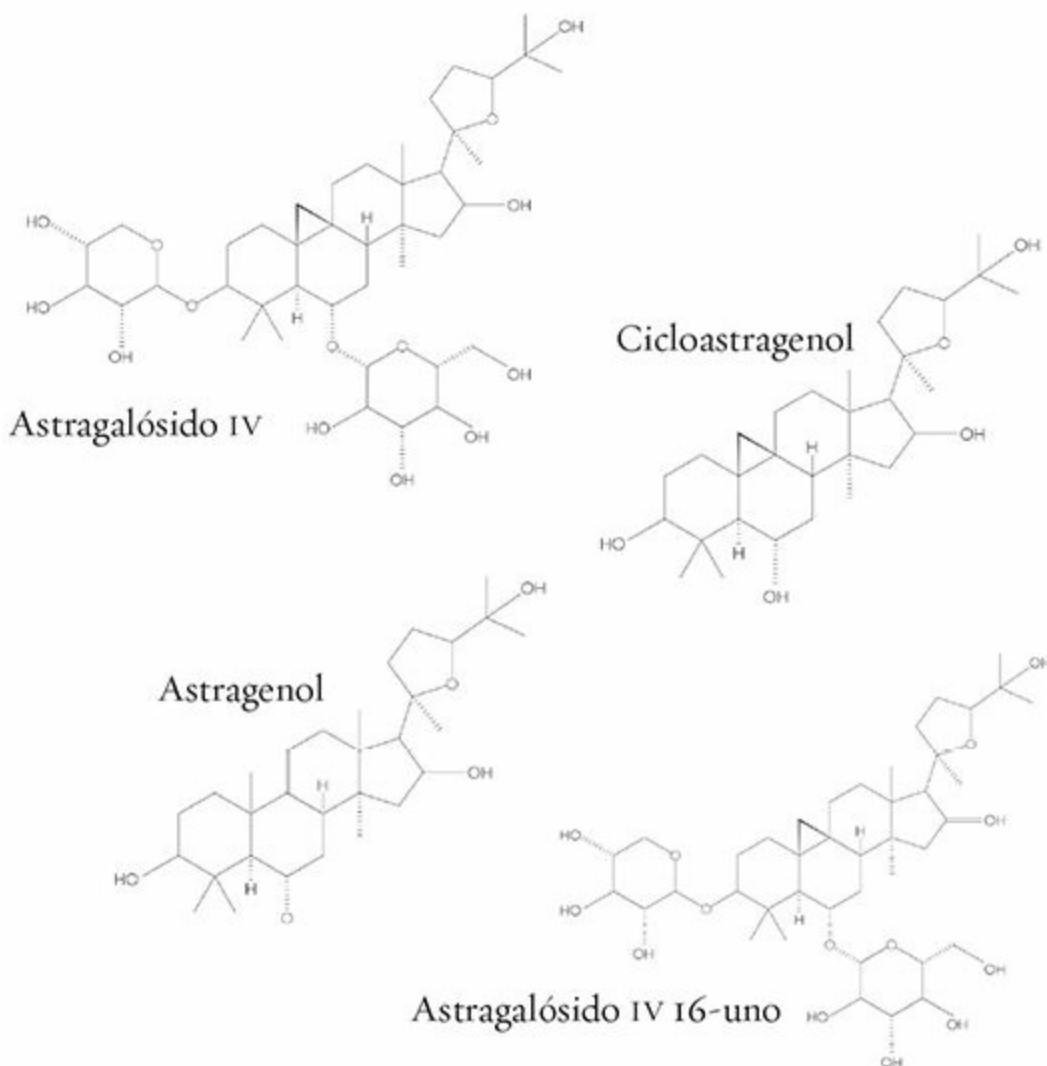
Una vez le pregunté a Patton por qué se había involucrado con los activadores de la telomerasa. Sonrió y dijo: «Bueno, seguramente no fue por el dinero. Tuve un éxito razonable en mi negocio anterior y no necesitaba de más dinero para mantener mi estilo de vida. Me tomó ocho años de pérdidas y un montón de esfuerzo antes de que TA Sciences recuperara sus gastos. Y tampoco lo hice porque intentara salvar a la raza humana. Tenía más de cincuenta años cuando averigüé sobre los telómeros y los activadores de la telomerasa. Sabía que no viviría para siempre, pero no quería estar enfermo y disfuncional a medida que envejecía. Me gusta esquiar, jugar tenis e ir a bailar, y quería estar bien para disfrutar mi vida. Supongo que, para ser franco, podrías decir que lo hice para salvarme a mí mismo».

Si Patton simplemente hubiera vendido otro producto más que afirmaba revertir el envejecimiento, hubiera sido muy poco notable al igual que sin utilidad específica, pero Patton fue aún más lejos. El costo del TA-65 es relativamente alto en comparación con productos que hacen afirmaciones similares, pero los ingresos ayudaron a financiar estudios clínicos de los efectos sobre el envejecimiento. Se realizaron pruebas sanguíneas y exámenes físicos a los pacientes con el propósito de identificar cambios relacionados con la vejez como la función inmunitaria, la cognitiva, densidad ósea, presión arterial, percepción del contraste visual, elasticidad de la piel, funcionamiento de las articulaciones y demás. La intención era observar si la activación de la telomerasa tenía realmente los beneficios clínicos que muchos de nosotros pronosticamos.

Sin embargo, TA Sciences no estaba sola. Se realizaban otros esfuerzos para utilizar la telomerasa en estudios con seres humanos y demostrar su potencial para curar enfermedades.

A inicios de 2003 yo fungía como director ejecutivo de la American Aging Association (Asociación Estadounidense del Envejecimiento) cuando una pareja rica de filántropos me llevó a California y me ofreció más de mil millones de dólares —carta blanca— para realizar investigaciones clínicas sobre la telomerasa. Habían leído *Reversing Human Aging* y creían en el potencial para el tratamiento de las enfermedades humanas. Tendría los recursos para llevar la teoría general de los telómeros del laboratorio a las pruebas clínicas. Llamé a Cal Harley y discutimos cómo podríamos

poner a prueba la telomerasa en un entorno clínico. No estábamos solos: muchos de nuestros colegas, tanto científicos como médicos, sabían del potencial y estaban dispuestos a emprender esa tarea junto con nosotros, así que contaba con fuerte apoyo para mi proyecto. Planeaba probar la telomerasa con seres humanos para curar la osteoartritis de rodilla, la aterosclerosis en las arterias coronarias, e incluso tenía en mente ensayos con telomerasa para curar la enfermedad de Alzheimer. El proyecto tenía la pericia técnica y médica, y ahora contábamos con el respaldo financiero necesario. Sin embargo, en el último minuto, la noche antes de firmar los documentos para el financiamiento, los donantes discutieron entre sí y el proyecto terminó de pronto y para siempre.



Moléculas del astrágalo. El cicloastragenol, quizá el más activo de estos compuestos, también se conoce como TAT2. Existen otros activadores potenciales de la telomerasa, incluidos GNR 510, AGS-499 y compuestos similares.

Una vez retirado el ofrecimiento de financiar mis pruebas clínicas, el campo de investigación entró en un lento asedio. Escribí el primer (y aún el único) texto médico

sobre la telomerasa, *Cells, Aging, and Human Disease*²³ (Células, envejecimiento y enfermedad humana). En tanto la mayoría de las investigaciones sobre la telomerasa continuaron siendo meramente académicas, había un pequeño contingente de investigadores y empresarios de biotecnología que conocían el potencial médico y siguieron adelante. Se fundaron varias pequeñas empresas biotecnológicas, cada una de ellas enfocada en diferentes maneras de reextender los telómeros humanos como medios de intervención clínica.

Años antes me había reunido con Bill Andrews (en un inicio, el director de biología molecular en Geron) durante una conferencia en Italia y le hablé extensamente sobre la teoría general de los telómeros en el envejecimiento. No lo convencí, pero al poco tiempo Bill se convirtió en el principal investigador del uso clínico de la activación de la telomerasa. En 2003 fundó Sierra Sciences en Reno, Nevada, y se enfocó en la detección aleatoria de alta velocidad de compuestos en busca de mejores activadores. A pesar de los problemas con los inversionistas y posteriores dificultades financieras, Bill perseveró y al final identificó más de 900 activadores de la telomerasa potencialmente valiosos. Algunos de ellos tenían limitaciones debido a su toxicidad o efectos secundarios, e incluso los mejores candidatos mostraron en un principio apenas cerca de 6 por ciento de la actividad requerida para inmortalizar (es decir, revertir el envejecimiento en) células humanas normales; aun así, al utilizar estos compuestos como punto de partida, Bill y su equipo pudieron diseñar compuestos más eficaces. En el curso de dos o tres meses tenían compuestos con baja toxicidad y actividad de 16 por ciento, y esperaban llegar a alcanzar una eficacia de 100 por ciento.

Sin embargo, como sucedió con Geron, fue difícil encontrar inversionistas que entendieran y creyeran en el potencial clínico. Las finanzas de Sierra también enfrentaron dificultades durante la crisis económica general de 2008, lo cual les obstaculizó proseguir con la investigación o llevar cualquiera de sus estudios a la etapa de pruebas clínicas. Bill empezó a dar giras de conferencias, intentando aumentar la conciencia del público sobre los aspectos científicos y las promesas clínicas, así como localizar a nuevos inversionistas. La búsqueda de activadores de la telomerasa ha sido una obsesión para Bill y su equipo, y sin duda Sierra Sciences continuará en ella a pesar de los obstáculos.

Mientras que TA Sciences se enfocó en llevar al mercado los activadores de la telomerasa como nutracéuticos y Sierra Sciences se dedicó a buscar mejores activadores de la telomerasa, otro grupo, bajo la conducción del investigador Barry Flanary, emprendió un abordaje diferente, intentando encontrar una manera de administrar en forma directa la proteína de la telomerasa. En 2005, en Phoenix Biomolecular, Flanary intentó utilizar una nueva tecnología para administrar la proteína de la telomerasa dentro de las células. Se tenían grandes esperanzas, pero varios obstáculos —principalmente de naturaleza empresarial y financiera— obligaron finalmente a que Phoenix cerrara sus puertas, a pesar del progreso técnico y de las promesas clínicas de ese abordaje.

A medida que se acercaba el final de la década, el único resultado práctico pareció ser

la investigación clínica financiada por TA Sciences. Ahora contaban con datos de cientos de pacientes que habían tomado activadores de la telomerasa por vía oral desde 2007. En 2011 se publicó el primer artículo con estos datos clínicos²⁴ y el segundo apareció dos años después.²⁵ Ambos trabajos buscaban cambios mensurables en la longitud de los telómeros en los glóbulos blancos, así como evidencia de mejoría real en biomarcadores clínicos como la función inmunitaria o la presión arterial a medida que los pacientes envejecían. El artículo de 2011 mostró que era posible reajustar la función inmunitaria (es decir, hacerla más parecida a la de una persona joven) al utilizar el activador de telomerasa TA-65 por vía oral. El artículo de 2013 mostró que era posible reajustar del mismo modo las concentraciones de colesterol total, colesterol HDL, glucosa e insulina. Estos resultados fueron suficientemente notables, pero no pudieron mostrar efectos rejuvenecedores espectaculares, lo cual impulsó a muchos de nosotros a encontrar maneras más eficaces de volver a extender los telómeros humanos.

La primera década del nuevo siglo fue testigo de algunos progresos, así como de muchos reveses en el desarrollo comercial de los tratamientos para revertir el envejecimiento. Pero en laboratorios académicos de todo el mundo se han llevado a cabo muchas investigaciones prometedoras. La mayoría se enfocaron sólo en la ciencia básica, incluido el trabajo de Blackburn, Greider y Szostak que les mereció el Premio Nobel. Aquellos que vieron el potencial clínico de esta área realizaron los estudios más prácticos (e importantes). Entre ellos están Rita Effros, de la UCLA, quien trabajó con el envejecimiento inmunitario y los activadores de la telomerasa; Ron DePinho, quien entonces estaba en Harvard y mostró que, en esencia, podía revertir el envejecimiento en ciertos animales genéticamente modificados; y María Blasco, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas en Madrid, España, quien mostró que también podía revertir muchos aspectos del envejecimiento en varias especies animales.

En conjunto, el progreso académico y comercial estaba empezando a mostrar —incluso a los escépticos— el potencial del uso de la telomerasa, aunque esos avances se daban con una frustrante lentitud. Por otro lado, había una nueva generación de científicos para los que resultaba natural y razonable considerar a los telómeros como un elemento central en el proceso de envejecimiento. Además, lentamente el público estaba empezando a creer en la importancia de los telómeros y los beneficios de la telomerasa, incluso cuando a menudo esas creencias eran erróneas o muy exageradas. Sitios *web*, la televisión, los *spas* y diversas empresas comerciales afirmaban tener la última información sobre la manera en que las hierbas, la meditación, las dietas, pastillas y otras intervenciones supuestamente efectivas podrían afectar la longitud de los telómeros. Muchas de estas intervenciones se publicitaban de manera abierta diciendo que eran capaces de volver a extender los telómeros, con la suposición evidente de que el acortamiento de los telómeros causaba el envejecimiento de los seres humanos. En conjunto, muchos de estos productos resultarían inútiles, en tanto que otros tenían apenas una eficacia mínima. Incluso el compuesto más eficaz que se conocía —el

cicloastragenol— no lo era tanto como nos hubiera gustado a la mayoría.

ASTRÁGALO: OTRA ADVERTENCIA PARA EL CONSUMIDOR

Geron Corporation patentó el uso de los astragalósidos —como extractos de la planta *Astragalus membranaceus*— en 2000 y en 2002 le otorgó la licencia exclusiva a TA Sciences. A pesar de esta restricción han surgido varias fuentes alternas —legales o no, confiables o no— que afirman en internet ofrecer astragalósidos como activadores de la telomerasa. La legalidad, origen y pureza de tales compuestos ha estado en disputa y es difícil evaluar o probar su eficacia como activadores de la telomerasa. La controversia y las afirmaciones han vuelto confuso y difícil el mercado tanto para los consumidores como para los clínicos.

Aunque la formulación oral de TA Sciences, la TA-65, era el único activador de la telomerasa comercialmente disponible en 2013, varias compañías estaban considerando cremas para la piel, productos veterinarios o farmacológicos (en oposición a los nutricoséuticos) a partir de diversos activadores de la telomerasa.

TRES: RELANZAMIENTO

Las grandes ideas oscilan como Jano en la cima de la historia: si se mira al futuro son obviamente estúpidas, pero si se mira al pasado parecen estúpidamente obvias. Estamos ciegos por partida doble.²⁶

Si los años noventa del siglo xx fueron una década de esperanza y la primera década del siglo xxi fue un tiempo de recorte de costos, a partir de 2010 se abrió una época de nuevos comienzos. Gradualmente, el público empezó a entender que el envejecimiento en sí podría ser variable y los telómeros tenían un papel esencial. Una porción cada vez mayor del público buscaba maneras de revertir su envejecimiento —al reextender los telómeros— y cada vez más empresas comerciales intentaban satisfacer esa demanda. Había cuando menos un producto que tenía actividad demostrada, pero también existían compañías que ofrecían la posibilidad de medir los telómeros. Estas empresas surgieron de los laboratorios de investigación académica y, muy a la manera del creciente número de organizaciones que ofrecen identificar los genes y mutaciones en los pacientes, estas ofrecían la posibilidad de medir la edad en términos del acortamiento de los telómeros.

La primera de ellas fue Telomere Diagnostics, fundada por Cal Harley y con sede en Menlo Park, California. La segunda fue Life Length, fundada por María Blasco en Madrid, España. Por medio de abordajes diferentes, ambas ofrecían medir la longitud de los telómeros y proporcionar una indicación del envejecimiento y del riesgo de enfermedades. Aunque ambas tenían potencial dentro del mercado clínico —por ejemplo para hospitales y consultorios médicos— también eran un buen indicador del creciente interés y convicción en la importancia de la longitud de los telómeros en el

envejecimiento y la enfermedad en los seres humanos.²⁷ Además, la existencia de empresas y laboratorios que podían medir la longitud de los telómeros hizo cada vez más fácil que se realizaran las investigaciones necesarias para iniciar las pruebas con humanos dirigidas a extender de nuevo los telómeros como tratamiento para los padecimientos de la vejez. De pronto empezó a crecer rápidamente el interés en desarrollar una intervención práctica que utilizara la telomerasa para reajustar la expresión génica y curar las enfermedades que se asocian con el envejecimiento.

Incluso la literatura académica, que alguna vez se restringió a los detalles limitados, empezó a variar. Se publicaron cada vez más artículos que debatían el valor de la medición de los telómeros o se enfocaban en lo que se podía hacer para ampliar su longitud por medio de la dieta, la meditación o los suplementos. Había empezado a ocurrir un cambio fundamental: quienes trabajaban con la telomerasa comenzaban a utilizarla para cambiar el proceso de envejecimiento o para tratar las enfermedades de la vejez en los animales. Al fin se reconocía el potencial clínico de la telomerasa. Después de todo, si podemos revertir la degeneración relacionada con la vejez en una rata, ¿por qué no podría hacerse lo mismo en un paciente humano con enfermedad de Alzheimer? Sin embargo, incluso aquellos que trabajaban con animales estaban renuentes a hablar abiertamente sobre el potencial de la telomerasa para tratar las enfermedades humanas.

Aunque se habían considerado los activadores y la proteína de la telomerasa, y a pesar de que ya se estaban haciendo pruebas clínicas informales con los astragalósidos, nadie había tenido la audacia de avanzar a las pruebas clínicas con seres humanos. Para 2010 se disponía de varios métodos para administrar telomerasa, incluidos adenovirus y liposomas. Los adenovirus se habían estado utilizando con éxito, en particular en la investigación de María Blasco en Madrid,²⁸ y se sabía que los liposomas tenían problemas para entrar en las células, pero también podrían funcionar. El problema con el uso de los liposomas artificiales era que resultaba difícil convencer al cuerpo de que les permitiera ingresar en las células normales o lograr que cruzaran la barrera hematoencefálica, lo cual es un problema común en farmacología.

En 2013, algunas personas que habían participado en Phoenix Biomolecular, la desaparecida compañía de biotecnología, intentaron que tanto Cal Harley como yo colaboráramos en un proyecto. Deseaban usar liposomas para introducir genes de telomerasa, como ya había sugerido yo hacía veinte años. Planteé enérgicamente que la tecnología no se utilizara en el mercado cosmético sino en pruebas contra la enfermedad de Alzheimer; por desgracia, nunca se creó una estructura comercial factible, y a pesar del potencial, el esfuerzo se fue a pique debido a errores en su ejecución.

Los emprendimientos exitosos no sólo requieren de financiamiento y talento empresarial sino de un claro entendimiento de la realidad. Como he destacado repetidamente en este capítulo, la principal razón por la que la telomerasa no ha pasado a la etapa de pruebas clínicas en los últimos veinte años es que muchos de los participantes—inversionistas, administradores e investigadores por igual— han tenido dificultades para

aceptar los cambios conceptuales a un nivel intelectual. Aparte de unos cuantos artículos y un texto médico, rara vez se había explicado la teoría de los telómeros en el envejecimiento, así que incluso los investigadores estaban propensos a malas interpretaciones. Persiste el problema esencial: a la gente le resulta casi imposible creer de verdad que es posible revertir el envejecimiento. El concepto de invertir en una compañía biotecnológica cuya meta sea revertir el envejecimiento humano fracasa de inmediato. Los equipos de las nuevas compañías de biotecnología que comienzan su introducción ante un grupo de inversionistas de riesgo diciéndoles que somos capaces de revertir el envejecimiento, en lugar de curar las enfermedades de la vejez, fracasan antes de iniciar.

¿Podemos usar la telomerasa en pruebas con seres humanos?

Sí, pero sólo si ejercemos tacto, paciencia y datos. Al momento de escribir estas palabras, nos encontramos a punto de iniciar pruebas en gran escala con humanos en las que se podría utilizar cualquiera de los distintos abordajes para volver a extender los telómeros en pacientes humanos: activación de la telomerasa, genes de telomerasa, ARN o proteínas de la telomerasa. Los obstáculos para la cura de las enfermedades de la vejez, como la demencia de Alzheimer, ya no son de tipo técnico. Sólo tienen que ver con nuestra capacidad para organizar y llevar a cabo los pasos necesarios para lograr que las investigaciones actuales con células humanas lleguen a la etapa de pruebas con humanos.

RESUMEN

En los últimos veinticinco años ha habido dos hilos diferentes en el campo de los telómeros: la ciencia básica y el potencial clínico. La primera área —la ciencia básica de banquillo— es la que ha recibido la mayor atención (y el Premio Nobel), pero a pesar de sus avances, estos trabajos tienen poca importancia en las vidas de la gente común. La segunda área —la capacidad para curar enfermedades— sólo ha empezado a lograr reconocimiento en fechas recientes, pero es allí donde está la verdadera importancia histórica.

La ciencia básica inició con la observación de que el envejecimiento de las células se vinculaba con cambios en la longitud de los telómeros. Esta perspectiva —la teoría limitada de los telómeros en el envejecimiento— adquirió aceptación en el curso de una o dos décadas después de su formulación. No obstante, la capacidad de curar enfermedades depende del concepto de que, aunque los telómeros controlan el envejecimiento celular, es este último el que controla el envejecimiento en los humanos y las enfermedades de la vejez. Esta perspectiva más amplia —la teoría general de los telómeros en el envejecimiento— se expresó inicialmente hace veinte años y ahora está ganando aceptación. Los avances clínicos se demoraron por nuestra incapacidad para comprender los conceptos, pero las cosas han empezado a progresar en los últimos años.

La comprensión de los científicos y del público está creciendo a medida que empezamos a trabajar en lo que se convertirá en el mayor descubrimiento médico que hayamos conocido.

Estamos al borde de curar el envejecimiento y sus enfermedades.

Notas:

¹⁹ Shelton, D. N., *et al.*, «Microarray Analysis of Replicative Senescence», 939-945.

²⁰ Funk, W. D., *et al.*, «Telomerase Expression Restores Dermal Integrity to *In Vitro*-Aged Fibroblasts in a Reconstituted Skin Model», *Experimental Cell Research* 258 (2000): 270-278.

²¹ Matsushita, S., *et al.*, «eNOS Activity Is Reduced in Senescent Human Endothelial Cells», *Circulation Research* 89 (2001): 793-798.

²² Ydoh, K., *et al.*, «Reconstituting Telomerase Activity Using the Telomerase Catalytic Subunit Prevents the Telomere Shorting and Replicative Senescence in Human Osteoblasts», *Journal of Bone and Mineral Research* 16 (2001): 1453-1464.

²³ Nueva York: Oxford University Press, 2004.

²⁴ Harley, C. B., *et al.*, «A Natural Product Telomerase Activator as Part of a Health Maintenance Program», *Rejuvenation Research* 14 (2011): 45-56.

²⁵ Harley, C. B., *et al.*, «A Natural Product Telomerase Activator as Part of a Health Maintenance Program: Metabolic and Cardiovascular Response», *Rejuvenation Research* 16 (2013): 386-395.

²⁶ Fossel, M., *Cells, Aging, and Human Disease* (Oxford University Press, 2004).

²⁷ Fossel, M., «Use of Telomere Length as a Biomarker for Aging and Age-Related Disease», *Current Translational Geriatrics and Experimental Gerontology Reports* 1 (2012): 121-127.

²⁸ De Jesús, B., *et al.*, «Telomerase Gene Therapy in Adult and Old Mice Delays Aging and Increases Longevity Without Increasing Cancer», *EMBO Molecular Medicine* 4 (2012): 1-14



ENVEJECIMIENTO DIRECTO: AVALANCHA DE EFECTOS

CUANDO PENSAMOS EN EL ENVEJECIMIENTO, DEJAMOS DE PENSAR. Simplemente pasamos por alto la idea del envejecimiento y enfocamos la atención en las enfermedades asociadas con él. Algunas son curables, como ciertos cánceres, pero con otras lo más que podemos hacer es tratar únicamente los síntomas. Como ocurre con el envejecimiento mismo, podemos entrar dócilmente en esa dulce oscuridad o rabiar contra la muerte de la luz pero, en cualquier caso, siempre ha parecido inexorable.

Debido a que hasta hace poco tiempo nunca entendimos cómo ocurre el envejecimiento, supusimos que era un hecho inalterable de la vida. Y en ese sentido, nuestros enfoques médicos hacia el proceso sólo han sido paliativos. Nuestro intelecto se cerró a cualquier otra cosa.

¡Cuán asombrosamente diferente es esto del modo en que vemos las demás enfermedades!

Las enfermedades infecciosas inspiran una respuesta completamente diferente: ¿qué podemos hacer para curar o prevenir las infecciones, para devolver la salud a las personas? Inventamos vacunaciones que prácticamente han derrotado de manera permanente enfermedades como la viruela y la poliomielitis. Desarrollamos antibióticos, antivirales, antimicóticos y abordajes novedosos para resolver la septicemia. Incluso desvelamos los genomas de los microorganismos infecciosos. Y nos preguntamos: ¿qué sigue después? Aunque nos preocupemos —con toda razón— por la evolución en la resistencia a los antibióticos, nuestras respuestas siguen siendo optimistas, dinámicas y dirigidas a la innovación.

Nada de esto se observa cuando llega a nuestra mente la idea de las enfermedades de la vejez. Aceptamos el envejecimiento de manera pasiva, sin cuestionarlo y en silencio.

Nuestras vidas empiezan a concluir el día

Es momento de cambiar nuestras vidas antes de que terminen, porque las enfermedades de la vejez son importantes para todos nosotros. Para lograrlo, debemos entender aquellas enfermedades que devoran nuestras vidas. Necesitamos saber cómo funciona el envejecimiento —como se expresa en el capítulo 2— y dominar el tema de la combinación entre la genética y los telómeros que produce las enfermedades que planeamos curar. Como veremos, nuestros genes no operan solos ni representan necesariamente nuestro destino. Nuestros genes en sí son inmutables y tienen una influencia, que a menudo se oculta en su complejidad y propósito. Pero nuestros genes *sí* cambian sus patrones de expresión en respuesta a las variaciones en nuestros telómeros, al igual que en nuestro ambiente y comportamiento. Ni los telómeros ni los comportamientos pueden alterar nuestros genes, pero la expresión génica es variable y responde a todo lo que te sucede a ti, a tus tejidos, células y telómeros.

Es frecuente que se piense que los genes son rectores y omnipotentes, que los «genes causan enfermedades», lo cual conduce a la gente a preguntar: *¿cuáles* genes causan *cuáles* enfermedades? Esto no es más preciso que pensar que los telómeros son causa del envejecimiento: los genes se asocian con la enfermedad y a veces son causales, pero la enfermedad casi nunca es sencilla en términos de causa y efecto. Cuando observamos la mayoría de las enfermedades de la vejez, los genes no son los «causantes» de ellas, del mismo modo que el acortamiento de los telómeros no «causa» el proceso de envejecimiento.

La verdad es mucho más sutil.

Para decirlo en términos concisos: *las enfermedades de la vejez ocurren cuando el acortamiento de los telómeros expone nuestros defectos genéticos*. Para entender la relación entre los genes y el envejecimiento —en particular las enfermedades de la vejez— regresemos a la analogía del capítulo 2, donde comparamos al envejecimiento —el resultado del acortamiento de los telómeros— con navegar en un lago donde el nivel del agua desciende de manera gradual. Mientras más bajo llega, más probable será que nuestro barco choque con una roca o quede varado en un escollo. Con el tiempo, el lago se vuelve innavegable. Cuando somos jóvenes y nuestros telómeros son largos, no estamos en riesgo de chocar con esos peligros. A medida que se acortan nuestros telómeros, aumenta el riesgo de zozobrar con esas rocas que ahora están expuestas. A la larga nos pasa a todos.

Esa es la relación real entre las propensiones genéticas y las enfermedades de la vejez. Lo mismo puede decirse de los riesgos de nuestros hábitos y las enfermedades de la vejez. Un gen que aumenta nuestro riesgo de enfermedades cardiovasculares no se manifiesta en aterosclerosis cuando tienes cinco años, pero podría volverse fatal cuando llegas a los cincuenta. De manera similar, es posible que la falta de ejercicio, las

decisiones alimenticias deficientes y el tabaquismo no conduzcan a un infarto hasta que empieces a envejecer. Es probable que lo que expone a las enfermedades de la vejez no sólo sea la duración de la exposición a esos riesgos, sino la erosión gradual de tus telómeros (que a menudo se acelera por esos mismos riesgos).

Cuando consideramos los genes que se correlacionan con las enfermedades del envejecimiento, como el APO-E4 con la enfermedad de Alzheimer o los genes asociados con el metabolismo del colesterol y la aparición de aterosclerosis, nunca existe una penetrancia genética de 100 por ciento (es decir, algunas personas tienen el gen pero no la enfermedad, en tanto que otras tienen la enfermedad sin ser portadoras del gen). Sin embargo, la suposición simplista es que si tan sólo pudiéramos localizar todo el panel de genes que «causan» la enfermedad, entonces podríamos predecirla con certeza. La realidad es que no son los *genes* sino su *expresión* lo que causa el padecimiento, y a la expresión génica la controla una multitud de factores, incluidos nuestros telómeros y nuestros hábitos.

Los genes causan enfermedades según *cómo se expresan* y en *qué circunstancias*.

Un «gen peligroso» o un gen que «causa enfermedades» no es problema si no se expresa lo suficiente o si se expresa sólo en las circunstancias adecuadas. Las circunstancias incluyen tu dieta, tus hábitos, tu ambiente, tus otros genes y tu edad. Los genes que son totalmente benignos cuando eres joven quizá sean fatales al envejecer.

A medida que los telómeros se acortan con la edad, un gran número de genes cambia sus patrones de expresión. Algunos la aumentan, otros la disminuyen y muchos cambian su manera de responder a otros genes o a las variaciones del ambiente. Si creemos que las enfermedades como la demencia de Alzheimer y la aterosclerosis son simplemente el producto de genes específicos cuyos efectos se acumulan con el tiempo, entonces debemos concluir que no puede hacerse nada con esas enfermedades de la vejez (aparte de alterar nuestros genes). Sin embargo, si reconocemos la realidad compleja —que el cambio en la expresión del gen se debe al acortamiento del telómero—, entonces concluimos que *sí podemos* hacer muchas cosas en cuanto a dichos padecimientos.

Comprender la manera en que el envejecimiento causa enfermedades nos dice cómo curarlas.

Si las enfermedades asociadas a la edad provienen de cambios en la expresión génica originados por el acortamiento del telómero, entonces, si volvemos a extender esos telómeros y reajustamos la expresión génica, podríamos curar dichas enfermedades. Para volver a nuestra metáfora, si aumentamos el nivel del agua, esas rocas y escollos ya no representan peligro y podemos volver a navegar nuestras vidas con seguridad.

Consideremos, por ejemplo, un problema derivado de la edad, las venas varicosas. Se supone comúnmente que son resultado de la gravedad a lo largo de décadas. Si algunas personas tienen mayor probabilidad de presentarlas, suponemos que eso se debe a la variabilidad genética. Las venas varicosas se acumulan y aparte de la cirugía, que en la mayoría de los casos es cosmética, son pocas las cosas que se pueden hacer para

intervenir. ¿Pero qué pasa si las venas varicosas *no* son simplemente un resultado del tiempo y de la fuerza de gravedad, sino de cambios graduales en la expresión génica? ¿Y si la edad no es la causa, sino la acumulación de una reparación celular deficiente? Si tal es el caso, el reajuste del patrón de expresión génica podría permitir que los tejidos reparen el daño. No podemos dar marcha atrás a nuestra edad, pero la teoría de los telómeros abre la puerta para revertir el envejecimiento físico.

Actualmente estamos presenciando el choque entre una antigua suposición y un nuevo discernimiento.

La suposición —que comparten el público, los científicos y los investigadores— ha sido que la edad es una acumulación simple y pasiva de daños para los que no existe ninguna intervención realista. No es posible revertir el envejecimiento y no es posible curar las enfermedades de la vejez. Lo único que se puede hacer es tolerar esas enfermedades o, en el mejor de los casos, tratarlas a nivel sintomático o cosmético. No puedes cambiar tus genes ni evitar el paso del tiempo. Podemos curar o prevenir muchas enfermedades infecciosas, pero las enfermedades del envejecimiento son el destino de todos. Así son las cosas de la vida.

Como con la mayoría de los principales avances en la historia humana, el principal obstáculo es la suposición de que el cambio es imposible. Tales suposiciones siempre se refuerzan a sí mismas. Sólo podemos lograr progresos cuando las suposiciones irreflexivas se destruyen con discernimientos reflexivos. En este caso, el discernimiento es que el envejecimiento y sus enfermedades son el resultado complejo y dinámico de cambios graduales en la expresión génica, cuyos efectos son reversibles en gran medida, y que la elongación de los telómeros es un punto eficiente de intervención frente al envejecimiento y sus enfermedades asociadas.

En este capítulo nos enfocaremos en las enfermedades que se relacionan de manera *directa* con la vejez: aquellas en las que las células que envejecen son las que muestran la patología. En el siguiente capítulo consideraremos las enfermedades *indirectas* de la vejez: aquellas en las que un conjunto de células senescentes son responsables de la patología de otras células que normalmente no envejecen y que son, por decirlo así, «víctimas inocentes».

La enfermedad directa del envejecimiento es una «avalancha» de patología celular que ocurre cuando el envejecimiento de la célula altera su funcionamiento. Un ejemplo del envejecimiento directo es la osteoartritis —que trataremos en mayor detalle más adelante—, en la que, por ejemplo, las células que recubren la articulación de la rodilla pierden lentamente longitud en sus telómeros, cambian de expresión génica y se vuelven disfuncionales, lo cual causa la pérdida gradual de superficie en la articulación, junto con la presentación de dolor y discapacidad. Las células que recubren las articulaciones —los condrocitos— sufren envejecimiento directo y son precisamente las que fallan, causando artritis.

Usemos un modelo para comprender la manera en que el envejecimiento celular

causa una enfermedad directa de la vejez. Inventemos una célula, pongámosle uno o dos genes, agreguemos una proteína o más, y veamos qué sucede cuando la célula envejece. Nuestra célula, al igual que nuestra explicación, será irrealmente simple, sólo con propósitos de claridad y como ejemplo.

Existe un gen, que típicamente se piensa que tiene una participación en el envejecimiento y que es responsable de la enzima superóxido dismutasa (SOD). (De hecho, la SOD es una familia de varias enzimas diferentes, pero la trataremos como si fuera una sola). Las SOD son esenciales para captar los radicales libres que escapan de tus mitocondrias y dañan tus células.

Así que nuestra célula tiene varios integrantes: un telómero, un gen de SOD, la enzima SOD misma, radicales libres y un solo tipo de molécula que es el «principal producto» de la célula; en este caso, una proteína necesaria para formar y mantener los músculos.

Digamos que nuestra célula joven tiene una reserva de cien moléculas de SOD y cien moléculas de proteína. Estas reservas son *dinámicas*, porque todos los días nuestra célula imaginaria crea cincuenta moléculas nuevas de SOD (anabolismo) y degrada y recicla cincuenta moléculas de SOD (catabolismo). Lo mismo ocurre con nuestra reserva de moléculas de proteína. Ambas reservas de moléculas tienen exactamente el mismo *tamaño*, pero las moléculas específicas en esa reserva siempre cambian: son moléculas diferentes, pero siempre hay cien en cada reserva. Debido a que la degradación es aleatoria, cerca de la mitad de todas las moléculas de SOD se crearon hoy, en tanto que cerca de la mitad de esas moléculas son un poco más viejas, aunque no mucho. En la reserva de moléculas de proteína está ocurriendo exactamente lo mismo: la mitad es nueva y la otra mitad es un poco más vieja.

Por desgracia, ya que esta es una típica célula viva, tiene montones de radicales libres que dañan en forma aleatoria cualquier molécula que se encuentren. Supondremos que hay los suficientes radicales libres para que todos los días dañen cerca de 1 por ciento de las moléculas en la célula. Por supuesto que estos radicales libres dañarían mucho más que nuestras moléculas si no fuera por nuestros «policías»: las SOD, que están ocupadas «arrestando» a los radicales libres e impidiendo que causen incluso más desmanes.

Podemos establecer una fórmula que nos informa el porcentaje de daño en nuestra célula (donde M es la velocidad de recambio metabólico, que se vuelve más lenta con la edad):

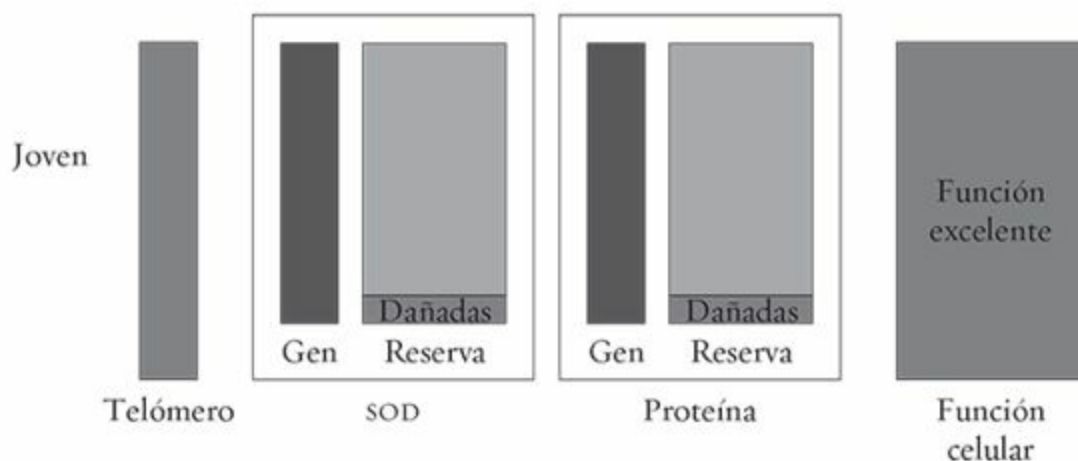
$$x = 1 + [x(100\%-M)/100]$$

- En nuestra célula *joven*, remplazamos 50 por ciento (0.50) de las moléculas por día (M), en tanto que los radicales libres dañan 1 por ciento de las moléculas por día. El porcentaje (x) de moléculas dañadas en la reserva es de 2 por ciento.
- Pero en una célula *vieja*, remplazamos sólo 2 por ciento (0.02) de las moléculas por día (M), en tanto que los radicales libres siguen dañando diariamente 1 por

ciento de las moléculas. El porcentaje (x) de moléculas dañadas en la reserva se eleva ahora a 50 por ciento.

Así que en nuestra célula joven, cerca de 2 por ciento de las moléculas de SOD simplemente no funcionan y cerca de 2 por ciento de nuestras moléculas de proteína también están dañadas, lo cual es normal. La magnitud de la reserva molecular y la tasa de recambio metabólico son bastante buenas como para controlar el daño con la menor cantidad de energía desperdiciada. Las células jóvenes tienen un metabolismo elevado (usan mucha energía), una alta tasa de recambio y tan pocas moléculas dañadas que no son importantes.

Sin embargo, en la célula vieja los telómeros son más cortos, de modo que la velocidad de expresión «disminuye» tanto para los genes de SOD como para los genes de proteína. El resultado es que la tasa de recambio metabólico es más lenta. En lugar de reemplazar 50 moléculas por día (de SOD y proteína), nuestra célula vieja reemplaza sólo dos moléculas por día. La célula tiene el mismo número de moléculas, pero la tasa de recambio es mucho menor. Las moléculas dañadas por los radicales libres «permanecen» ahora más tiempo, de modo que la proporción de moléculas que no funcionan aumenta de 2 por ciento a 50 por ciento. Esto no se debe a que tengamos más radicales libres o porque nunca se reemplacen las moléculas dañadas: el problema es que no reemplazamos las moléculas dañadas con tanta rapidez como ocurría en la célula joven.



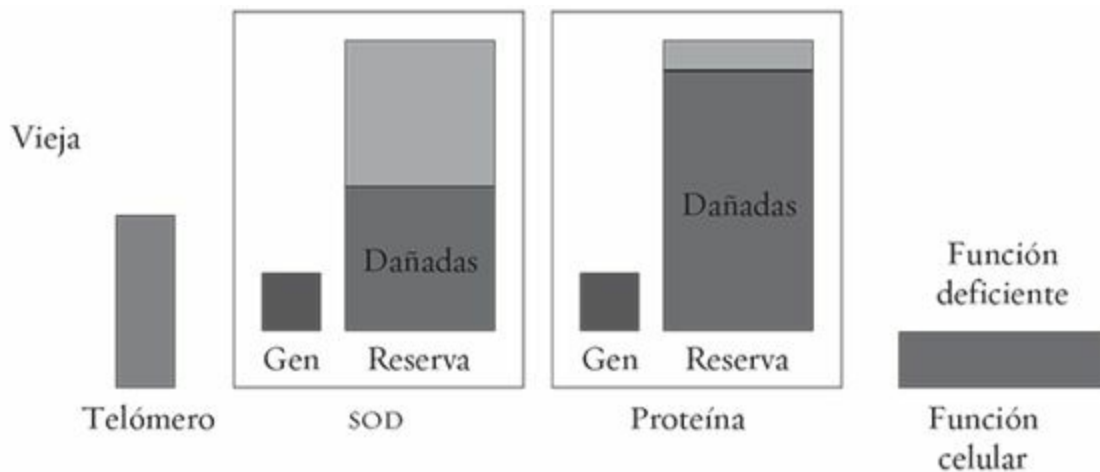
En las células jóvenes, los telómeros son largos, la expresión génica es elevada, el daño es menor y la célula funciona a toda su capacidad.

De hecho, es peor que eso. Debido a que las moléculas de SOD protegen a las moléculas de proteína de nuestra célula contra el daño de los radicales libres, la tasa de daño para esas moléculas aumenta en más de 50 por ciento, quizá hasta 80 por ciento. Y las cosas empeoran todavía más. Debido a que es más probable que las moléculas de SOD sufran daño, ni siquiera pueden protegerse *a sí mismas*, así que la reserva de moléculas de SOD

también presenta mayor daño del que sugeriría la fórmula. Es un círculo vicioso. La fórmula supone una tasa constante de daño (1 por ciento al día), pero ahora esta se eleva al mismo tiempo que disminuye la tasa de remplazo. De modo que las moléculas de proteína de nuestra célula presentan un daño mayor del que pensábamos. En lugar de llegar sólo a 80 por ciento, es posible que 90 por ciento estén dañadas.

Sin embargo, lo único que hicimos fue frenar la velocidad de expresión génica.

No aumentamos el número de radicales libres que produce la célula, ni tampoco el daño es permanente. Lo que sucede es que no estamos remplazando el daño con la misma rapidez que en la célula joven. Aunque las figuras (por ejemplo, las velocidades de reparación) son sólo ejemplos para ilustrar el efecto, la expresión génica se vuelve más lenta con el envejecimiento para muchas proteínas y el efecto en general es bastante real. Más aún, en las células reales las mitocondrias mismas empiezan a crear más radicales libres y también filtran más de estos que en las células jóvenes, lo cual se debe en ambos casos a un recambio molecular más lento. Por último, los radicales libres no son la única fuente de daño molecular. En las células verdaderas, la realidad es infinitamente más compleja, pero el efecto del envejecimiento sigue siendo abrumador: a medida que se acortan los telómeros, las células se vuelven disfuncionales.



En las células viejas, los telómeros son cortos, la expresión génica es baja, el daño aumenta de manera notable y disminuye la función celular.

El acortamiento de los telómeros crea una avalancha de disfunción que lleva finalmente a una enfermedad.

Los padecimientos relacionados con el envejecimiento en los humanos ocurren exactamente del mismo modo. En el caso de las enfermedades directas, el resultado puede describirse dentro de un solo tipo de célula, como los condrocitos, leucocitos, fibroblastos y demás. En cada tipo de célula, el envejecimiento produce una enfermedad típica de la vejez. En el resto del capítulo examinaremos las enfermedades específicas del envejecimiento y los órganos particulares que son el hábitat de cada una de ellas. Estos

trastornos tienen una cosa en común: en la actualidad no es posible tratarlos. Sin embargo, en cierto sentido esta declaración es dudosa. Por ejemplo, podemos remplazar las articulaciones y hacer derivaciones en las arterias coronarias; podemos controlar el colesterol, la glucosa sérica y la presión arterial. No obstante, no hay una sola enfermedad relacionada con el envejecimiento que podamos curar, prevenir o incluso frenar gran cosa por medio de las intervenciones médicas actuales. Ni una sola. Al explorar cada una de las enfermedades, describiremos los tratamientos actuales y lo que veremos es que, a no ser que podamos extender los telómeros, las perspectivas son catastróficas para los pacientes, sus cuidadores y los costos de atención médica.

ALGUNAS NOTAS PARA LA SIGUIENTE DISCUSIÓN

Aunque quiero darle al lector una idea de los costos de las enfermedades relacionadas con la vejez —tanto en términos de sufrimiento humano como del costo económico del tratamiento— las cifras son muy aproximadas. Sería casi imposible obtener estadísticas mundiales confiables. Por ejemplo, es fácil obtener estimaciones del número de pacientes con Alzheimer en Estados Unidos, Reino Unido o Australia, pero es casi imposible conseguir ese dato para algunos países de África o Europa Oriental. Por tal razón, la mayoría de las cifras que presento aquí se tomaron de las bases de datos disponibles en Estados Unidos.

Asimismo, muchas de las cifras no están bien definidas. Por ejemplo, el diagnóstico médico de la demencia de Alzheimer ha atravesado por un cambio sustancial, en particular a medida que nuevos biomarcadores diagnósticos se han vuelto de uso común.

Por último, los costos económicos son difíciles de cuantificar y tienen múltiples definiciones. ¿Medimos sólo los pagos de seguros, costos hospitalarios, partidas presupuestales de salud del gobierno, o alguna otra cosa? ¿Incluimos sólo los «costos directos», como hospitalización, cirugías y medicamentos, o añadimos los «costos indirectos», como la atención que prestan familiares no calificados, la pérdida de oportunidades de trabajo y otros costos menos tangibles?

No obstante, las cifras aproximadas son valiosas aunque las estimaciones fallen en más o menos unos cuantos miles de millones de dólares o en un millón de personas que sufren la enfermedad. Debido a que las cifras son tan gigantescas, se acercan bastante a la realidad. Y tampoco es que la escala le importe realmente a quienes sufren.

A no ser que podamos intervenir realmente, a menos que podamos extender los telómeros humanos, sólo queda un hecho específico e inescapable: a la larga, a todos nos esperan estas enfermedades.

En cuanto a los padecimientos en sí, el asunto clave es la intervención. ¿Podemos prevenir o curar estas enfermedades? En todos los casos, este asunto es de tipo práctico y compasivo más que académico o puramente científico. No me preocupa si obtienes

una comprensión científica de cada una de ellas, sino que te hagas una idea de su aspecto humano y entiendas la manera en que el envejecimiento celular las causa y por qué el tratamiento con telomerasa podría curarlas. En la actualidad hay buenas razones para no considerar más al envejecimiento como un misterio inevitable, sino como un conjunto de cambios específicos que conducen a determinadas enfermedades, todas las cuales se podrían mitigar o curar por medio del tratamiento con telomerasa. Exploraremos las enfermedades de la vejez teniendo primordialmente en mente la prevención y la cura.

Comenzaremos con el sistema inmunitario, nuestra defensa general contra una amplia gama de enfermedades: infecciosas, malignas y autoinmunes, con efectos de gran alcance en todo el organismo. Una gran parte de los ancianos mueren por infección o cáncer, más que por enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras patologías relacionadas con el envejecimiento, aunque estén presentes estos otros padecimientos. En este sentido, el envejecimiento del sistema inmunitario es el talón de Aquiles y se convierte en el denominador común final de tantas muertes entre los ancianos.

Luego examinaremos otras enfermedades, con respecto a los tipos de células u órganos senescentes. Comenzaremos con nuestras articulaciones y huesos (osteoartritis y osteoporosis), luego nuestros músculos, piel, hormonas, pulmones, aparato gastrointestinal, riñones, sistemas sensoriales y otros. Posteriormente, en el siguiente capítulo, examinaremos con atención dos de las enfermedades más apremiantes de la vejez: la enfermedad de Alzheimer y la aterosclerosis.

SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario es omnipresente, incesante y esencial para la supervivencia.

Como en el sistema nervioso, la función inmunitaria abarca lo que podríamos denominar instintos y los comportamientos aprendidos más complejos. Incluso al momento de nacer, tus células inmunitarias son perfectamente capaces de reconocer cualquier cantidad de amenazas externas, pero se vuelven cada vez más hábiles y discriminativas, gracias a la maduración y la experiencia. Con cada virus o bacteria invasora, con cada hongo y célula potencialmente cancerosa, tu cuerpo aprende más a distinguirlos y se vuelve más experto en combatir las amenazas.

Y como ocurre en el sistema nervioso, aunque el aprendizaje prosigue durante toda la vida, se equilibra contra las fallas graduales e inexorables de la memoria. Tu sistema inmunitario joven es inexperto pero vigoroso, en tanto que el sistema inmunitario viejo es más experto, pero más lento y torpe en su ejecución. La senescencia inmunitaria no tiene que ver con que el sistema no *reconozca* a un invasor —como una neumonía por neumococo— sino que *responde con demasiada lentitud y de manera errática* para

controlar la infección antes de que derrumbe a todo el organismo, como ocurre con la muerte por septicemia masiva. El sistema inmunitario viejo nos recuerda trágicamente el antiguo chiste del patólogo, que sabe todo y hace todo, pero demasiado tarde como para ayudar al paciente.

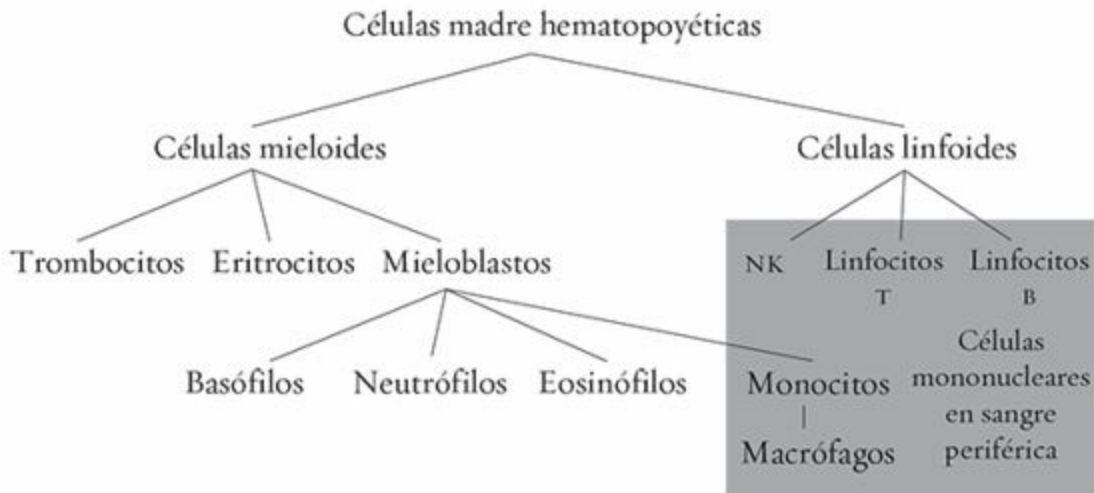
Las células del sistema inmunitario se derivan de las células madre de la médula ósea, al igual que los glóbulos rojos. Su linaje se divide en dos ramas principales: células linfoides y células mieloides. La rama linfoide —llamada así porque estas células circulan por el sistema linfático al igual que en la sangre— incluye a las células asesinas naturales (NK), células T y células B. En conjunto, estos son los linfocitos responsables de la mayor parte de tu función inmunitaria. La rama mieloide incluye a los trombocitos (que participan en la coagulación), eritrocitos (glóbulos rojos, que transportan oxígeno) y varios glóbulos blancos (basófilos, neutrófilos, eosinófilos y macrófagos), que también forman parte del sistema inmunitario.

Cada uno de estos tipos de células tiene su propia función especial y sus propios patrones característicos de comportamiento y división celular, lo cual significa que cada componente del sistema inmunitario envejece de un modo un tanto diferente. En consecuencia, el sistema inmunitario no sólo falla al envejecer, sino que falla de maneras complejas y sorprendentes, más que como una sola unidad.

El sistema inmunitario que envejece no se detiene en seco sino que se agita, chisporrotea y da tumbos por todo el cuerpo, con una efectividad que decae en forma gradual.

Aunque la senescencia inmunitaria es uno de los principales factores que contribuyen a las enfermedades y la muerte en los ancianos, rara vez se reconoce e incluso es menos común que se diagnostique. Las manifestaciones clínicas —lo que vemos y tratamos— son inflamación crónica, artritis reumatoide, padecimientos autoinmunes, aumento en el riesgo de neumonía, septicemia, celulitis, herpes y, en algunos casos, varias formas de cáncer. El envejecimiento trae consigo un ligero descenso en el recuento de glóbulos blancos o leucocitos periféricos, pero no lo suficiente como para aumentar el riesgo de infección. Por el contrario, la mayoría de los ancianos presentan una respuesta rápida —elevación en el recuento de glóbulos blancos— cuando tienen una infección. Más aún, muchos pacientes ancianos tienen un recuento de leucocitos periféricos más alto de lo normal y a menudo esto se correlaciona con aterosclerosis; una gran cantidad de pacientes con infartos y apoplejías tienen un recuento elevado de glóbulos blancos antes de ocurrir un evento agudo. En pocas palabras, el problema con el envejecimiento inmunitario no es tan simple como tener pocos (o muchos) leucocitos circulantes, sino la respuesta del sistema inmunitario en general. En lugar de tener una respuesta exacta y precisa ante la infección, es posible que el sistema inmunitario de una persona anciana responda aunque no exista infección —con inflamación inapropiada y crónica— y quizá no responda cuando sí existe una infección. No es que no pueda responder, sino que con frecuencia la respuesta es errónea, ya sea porque es demasiado lenta o porque es

deficiente en su objetivo.



Los diversos tipos de células en el sistema inmunitario, divididas en células sanguíneas y células linfáticas, todas las cuales provienen de células madre en la médula ósea.

Como otras células que se dividen activamente en el organismo, las células inmunitarias presentan telómeros más cortos cuando envejecen, aunque el patrón de ese acortamiento es complejo. En primer lugar, los linfocitos B se dividen con más frecuencia en la médula antes de ingresar a la circulación, en tanto que los linfocitos T se dividen con más frecuencia después de entrar en la circulación. Además, sólo una de cada treinta células inmunitarias, más o menos, está de hecho en el sistema circulatorio; el resto están en los tejidos, en especial los linfáticos, y el patrón y momento preciso de entrada en el sistema circulatorio puede variar entre los diferentes tipos de células.

Las células B tienen un patrón específico de envejecimiento celular. A diario se crea alrededor de 2 por ciento del complemento completo de linfocitos B del cuerpo, aunque esta tasa desciende de manera sustancial al envejecer. La cantidad de linfocitos permanece relativamente constante, ya que la división celular se equilibra con la muerte de células en los tejidos y ganglios linfáticos. Aun cuando se eleve el recuento de glóbulos blancos periféricos, como ocurre en las infecciones, esto se debe más a las células existentes que ingresan en el torrente sanguíneo que como resultado de una división celular que fabrique más linfocitos. Aunque los linfocitos B se derivan originalmente del compartimiento de células madre en la médula ósea, estas células son inmaduras y requieren «edición»; la mayoría de los linfocitos B autorreactivos (aquellos que podrían causar enfermedad autoinmune) se eliminan antes de salir de la médula. Los linfocitos que llegan a salir de la médula circulan en forma continua hasta que encuentran su antígeno específico —y se activan— o mueren. Una vez que entran en la circulación, siguen dividiéndose, en especial en el bazo. El resultado es que cerca de la mitad de la

división celular —y, por ende, la mitad de su envejecimiento celular— ocurre *después* de que los linfocitos B dejan la médula. La longitud promedio del telómero de los linfocitos B circulantes depende del equilibrio entre las células relativamente nuevas y las células más viejas. Los linfocitos más nuevos provienen de divisiones más recientes de las células madre, y por ende tienen telómeros más cortos; los linfocitos B «de memoria»^{29*}, que tienen vidas más extensas, tienen telómeros más largos.

Por otro lado, los linfocitos T muestran un patrón completamente diferente. En tanto que los linfocitos B se dividen pronto en su curso y luego dejan de hacerlo cuando se exponen a los antígenos y se convierten en linfocitos B de memoria, los linfocitos T se dividen de manera muy infrecuente al principio —en el timo—, pero una vez que se activan, se dividen a menudo. En tanto que la reserva general de linfocitos T se mantiene con un tamaño constante, la tasa de división celular es alta en la periferia. El resultado es que los linfocitos T que han estado más tiempo en circulación tienen los telómeros más cortos, y las adiciones más nuevas tendrán los telómeros más largos.

Por lo demás, la medición de la longitud de los telómeros en los linfocitos periféricos puede ser engañosa; como se indicó, son sólo aproximadamente 1/30 del número total. Además, cuando repetimos las mediciones, rara vez estamos midiendo las mismas células. En una de esas ocasiones podríamos estar midiendo células que acaban de ingresar en la circulación y que, en consecuencia, reflejan con precisión las longitudes del telómero de la célula madre, en tanto que otra medición podría estar sesgada si las células se han dividido de manera repetida en la periferia, lo cual nos conduciría a subestimar la longitud de los telómeros. Si bien es cierto que las estimaciones del envejecimiento del sistema inmunitario —o su estado de salud— a partir de las longitudes de los telómeros en las células periféricas son útiles, deben interpretarse con cautela.

Aparte de la longitud del telómero en sí, la pregunta clave en el envejecimiento inmunitario es: «¿Cómo *funcionan* realmente las células?». Si aceptamos que los cambios en la función provienen del cambio en los patrones de expresión génica, que son resultado del acortamiento gradual de los telómeros, la clave son los cambios funcionales. Aunque la mayoría de las células inmunitarias muestran tales cambios, los más obvios ocurren en la población de linfocitos T. Estas células se vuelven «descuidadas» (es decir, la regulación de la transducción de señales se vuelve deficiente) y son menos capaces de fabricar productos celulares esenciales (por ejemplo linfocinas). Con el envejecimiento hay menos linfocitos T vírgenes^{30*} y una creciente incapacidad para dividirse con rapidez en respuesta a las infecciones y los antígenos. Como ocurre con muchos otros sistemas en el cuerpo, el envejecimiento del sistema inmunitario provoca que responda demasiado bien ante algunas circunstancias, como ocurre en la enfermedad autoinmune, y no lo suficiente frente a otras, como con las células cancerosas, virus, etcétera. Mientras muchas células se activan continuamente, produciendo inflamación crónica, otras, como las células asesinas naturales y otras células citotóxicas, se vuelven bastante menos eficientes.

Además, la pérdida gradual de longitud del telómero dentro del compartimiento de células madre provoca una disminución en la capacidad para remplazar las células hematopoyéticas, incluidos los eritrocitos, linfocitos y otros tipos celulares. Dentro de la población linfocitaria, tales células tienen una tasa de recambio gradualmente menor, de modo que un porcentaje cada vez mayor de ellas no funcionan bien. Dentro de la población de eritrocitos, el resultado puede ser una anemia gradual. Como la anemia que ocurre en las enfermedades crónicas, la anemia de la edad avanzada, aunque es poco común, no representa un agotamiento de las células madre sino una insuficiencia relativa de esas células para dividirse con la suficiente frecuencia. En pocas palabras, el envejecimiento puede provocar una relativa anemia aplásica relacionada con la edad como resultado de la insuficiencia de la médula ósea del compartimiento de células madre.

ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA INMUNITARIO: DATOS CONCISOS

Edad: En términos generales, mientras más viejo es el paciente adulto, mayor es la disfunción del sistema inmunitario.

Estadísticas: Es difícil obtener datos, porque resulta complejo aislar la senescencia inmunitaria de otras enfermedades de la vejez. Por ejemplo, si una anciana se tropieza debido a que le falla la vista, no puede detener su caída por falta de fuerza muscular, se rompe la cadera porque tiene osteoporosis, presenta complicaciones debidas a mala circulación periférica, y luego sufre una infección y muere, ¿a qué atribuimos la causa de la muerte? Por razones similares, los costos de la senescencia inmunitaria son difíciles de aislar, pero sin duda son elevados.

Diagnóstico: Rara vez se establecen diagnósticos específicos de senescencia inmunitaria. En lugar de solicitar pruebas innecesarias de laboratorio, normalmente los médicos suponen que los pacientes ancianos tienen una respuesta inmunitaria disminuida.

Tratamiento: No existe un tratamiento para la senescencia inmunitaria. Los médicos aconsejan una dieta adecuada e inmunizaciones de rutina (aunque es menos probable que esas vacunas generen una respuesta inmunitaria adecuada en los ancianos en comparación con los adultos jóvenes.)

Los resultados clínicos corroboran todos estos cambios. A medida que envejecemos, nos volvemos más susceptibles a las infecciones, al cáncer, a la inflamación crónica y a las enfermedades autoinmunes.

OSTEOARTRITIS

La osteoartritis (OA) es una enfermedad que se debe al deterioro de los condrocitos. Estos son el único tipo de célula que reside en el cartílago de nuestras articulaciones, ocultos como pequeñas semillas. Su labor es producir y conservar el cartílago, el tejido conjuntivo rígido y gelatinoso que se compone mayormente de proteína y que forma las

dos superficies deslizantes de la articulación que se frotan una contra otra cuando la articulación se mueve. El cartílago hace que el movimiento sea liso y homogéneo, reduciendo el desgaste por uso y permitiendo una movilidad rápida y eficiente.

Como en nuestro ejemplo sobre las proteínas clave que produce una célula envejecida, las proteínas del cartílago —principalmente colágeno y proteoglucanos— son los productos esenciales de los condrocitos. Estas proteínas son relativamente estables, pero de todas maneras atraviesan por un reciclaje por parte de los condrocitos, que degradan la matriz cartilaginosa existente y secretan nueva matriz para remplazarla. En pocas palabras, hay un reciclaje gradual pero crítico de la superficie articular, y este reciclaje gradual se reduce a medida que avanza la edad.

El resultado de esa desaceleración es que, desde el inicio de la mediana edad, la matriz empieza poco a poco a acumular daño. La tasa de daño en sí es constante, debido a la presión normal y al estrés que produce el movimiento de cualquier articulación, en particular aquellas que soportan peso como las rodillas y cadera, pero los condrocitos pierden en forma gradual su capacidad para seguirle el paso a ese daño. A medida que los condrocitos envejecen, sus telómeros se acortan, la expresión génica de las proteínas esenciales se vuelve más lenta, el recambio de las proteínas en el cartílago pierde cada vez más velocidad, y el cartílago empieza a fallar. Al ocurrir esto, el cartílago se adelgaza y empieza a deshacerse, y los condrocitos pierden su protección física contra la compresión y las fuerzas cortantes, lo cual conduce a una pérdida progresivamente más rápida de condrocitos. Por desgracia, el acortamiento de los telómeros también hace que los condrocitos respondan menos a la necesidad de remplazar las células y que pierdan capacidad para dividirse. El resultado es que los condrocitos no sólo son más lentos para remplazar la matriz cartilaginosa, sino que hay un número cada vez menor de ellos para hacer el trabajo.

Curiosamente, el cartílago de las articulaciones —y los condrocitos que viven en su interior— no tiene irrigación sanguínea. Se nutre sólo a través del líquido sinovial. El oxígeno y los nutrientes deben difundirse de los capilares distantes a través del líquido sinovial y el cartílago para llegar a las células; los productos de desecho de las células deben seguir la misma ruta en sentido contrario. El uso activo de tus articulaciones —los movimientos de tu vida diaria— ayuda a que ocurra esta difusión, así que tiene gran importancia para la supervivencia de los condrocitos y, en consecuencia, la de tu cartílago. Sin embargo, aún con un ejercicio óptimo, los telómeros se acortan de manera gradual, de modo que los condrocitos ya no funcionan en forma adecuada. No pueden surgir nuevas células de los vasos sanguíneos sino sólo de los condrocitos existentes, lo cual sólo acelera la pérdida de telómero.

Mientras más exigimos de nuestros condrocitos —con impacto excesivo, lesiones o peso corporal elevado— más se acelera el envejecimiento celular y más temprana y grave es la osteoartritis. Las articulaciones de las manos toleran menos peso que las de las rodillas, pero sufren una mayor lesión al ocuparse con movimientos repetitivos, en

particular con impactos o lesiones como en el boxeo. Las vértebras, caderas, rodillas y tobillos sufren un continuo estrés debido a las fuerzas de compresión sobre la superficie articular, lo cual empeora igualmente por los impactos repetitivos; los corredores, basquetbolistas, futbolistas y jugadores de fútbol americano son quienes tienen más probabilidades de presentar problemas, al igual que cualquier persona con un trabajo que implique el uso repetido o traumático de las articulaciones.

En general, la osteoartritis no ocurre a causa del «envejecimiento» en el sentido de un incremento de la edad, tampoco es uniforme o fácil de predecir, ni se correlaciona directamente con otras enfermedades relacionadas con la vejez. El inicio y curso de la osteoartritis proviene del acortamiento de los telómeros, pero también es el resultado final de factores que controlan el acortamiento de los telómeros en las células afectadas, incluidos las predisposiciones genéticas, comportamientos personales, calidad y cantidad de la dieta, lesiones traumáticas, infecciones y una multitud de otros factores ambientales. Como de costumbre, no es tanto que los telómeros «causen» osteoartritis; más bien son el único factor común en una cascada patológica enorme y compleja que conduce a esta enfermedad. Y por esa razón los telómeros son un punto más eficaz y eficiente de intervención clínica que cualquiera de los demás factores que también participan.

OSTEOARTRITIS: DATOS CONCISOS

Edad: En general el inicio ocurre entre las edades de cuarenta y ochenta años.

Estadísticas: La OA es la forma más común de artritis, y es bastante más frecuente que las variedades reumatoides. Cerca de 14 por ciento de los adultos tienen OA, pero alrededor de un tercio se encuentran en el rango de los 65 años. Los Centers for Disease Control (CDC: Centros para el Control de Enfermedades) estiman que 27 millones de pacientes en Estados Unidos tienen osteoartritis. Los factores de riesgo incluyen masa corporal elevada, lesiones articulares y cualquier actividad (deportiva u ocupacional) que cause impacto repetitivo a una articulación. Las mujeres tienen mayor riesgo que los varones, en particular después de la menopausia. Los sitios comunes de presentación son las rodillas, caderas, manos, pies y articulaciones de la columna vertebral.

Costo: Los costos anuales en Estados Unidos son superiores a 185 mil millones de dólares; 29 mil millones por remplazo de rodilla y 14 mil millones por remplazo de cadera, con costos laborales relacionados de entre 4 mil y 14 mil millones de dólares. La OA es una causa frecuente de incapacidad. Estos costos se elevan a medida que la gente vive más tiempo y también por el aumento en el índice de obesidad; ambos factores aumentan la frecuencia y la gravedad de esta enfermedad.

Diagnóstico: Los síntomas por sí mismos —dolor en las articulaciones, a menudo con inflamación— son indicadores bastante confiables. Los análisis de laboratorio y radiológicos pueden descartar la OA, pero por lo común se utilizan las radiografías (o con menos frecuencia las tomografías, imágenes por resonancia magnética o artroscopia) para confirmarla.

Tratamiento: En general, la OA se atiende con analgésicos, ejercicios de rango de movimiento y evitando impactos adicionales sobre la articulación. Sin embargo, ninguno de estos abordajes ha mostrado nunca que puedan frenar el progreso de la OA, como tampoco los suplementos como el sulfato de glucosamina. La terapia definitiva actual, el remplazo total de la articulación, se elige en alrededor de 5 por ciento de los pacientes. En tanto que es posible reemplazar las articulaciones grandes (rodillas y cadera), no es posible detener la enfermedad en sí.

OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es el debilitamiento gradual de los huesos debido a la edad. La mayoría de la gente considera que el término significa que el hueso se vuelve más poroso, lo cual es preciso, aunque no transmite de manera adecuada la grave debilidad que representa el problema clínico en sí. El hueso osteoporótico se rompe con mucha facilidad. Existen interminables historias reales de pacientes ancianos que se han roto un hueso —una vértebra lumbar o una costilla, por ejemplo— tan sólo por haberse sentado con demasiada fuerza o por toser intensamente. En un adulto joven y sano, la fractura de un fémur es resultado de un traumatismo grave, como un choque automovilístico, en tanto que un paciente anciano con osteoporosis podría sufrir la misma lesión sólo por caer sobre un piso alfombrado después de estar de pie. Aunque muy pocos pacientes llegan a morir de osteoporosis, una gran cantidad sufren fracturas inesperadas y dolorosas, y muchos ancianos mueren debido a sus complicaciones, como neumonía, formación de coágulos, septicemia, etcétera.

La osteoporosis es la causa más común de enfermedad ósea y, como muchas de las otras enfermedades de la vejez, probablemente sea universal en todos los pacientes ancianos si no mueren primero de otras enfermedades relacionadas con la edad. La mayoría de la gente cree de manera equivocada que la osteoporosis se debe a la falta de calcio. De hecho, podríamos decir que el cuerpo tiene más que suficiente calcio, pero en los sitios incorrectos. Por ejemplo, es posible que el cuerpo de una persona anciana tenga muy poco calcio en los huesos, pero que tenga demasiado en forma de depósitos en las arterias coronarias. Sería más preciso decir que es causada por una falta de andamiaje de proteínas: la matriz que fija el calcio y otros componentes minerales al hueso sano, como el fósforo. Esta observación proviene de la mayoría de los estudios clínicos, que muestran que el aumento de calcio en la dieta y otros abordajes dietéticos simplistas tienen poco efecto en el progreso de la enfermedad.

No se trata de cuánto calcio tengas, sino del sitio donde lo coloca tu cuerpo.

Sin duda es cierto que aquellos pacientes que reciben poco calcio de su dieta se beneficiarían de ingerir más antes de que inicie la osteoporosis, pero una vez que han presentado evidencia clínica de la enfermedad, los aumentos en el calcio alimenticio tienen poco o ningún beneficio clínico.

Por supuesto que la mera ingesta de calcio no es el problema, sino la compleja interacción del calcio, las vitaminas y las hormonas. Por ejemplo, las personas con una deficiencia crónica de vitamina D también tendrán deficiencias tanto en el crecimiento como en el mantenimiento de sus huesos, pero esto no es osteoporosis ni su causa. La osteoporosis no es una carencia de calcio, ni tampoco se puede tratar sólo mediante suplementos. Por otro lado, las mujeres que han tenido múltiples embarazos —y, por ende, una extracción recurrente de sus propias reservas de calcio a medida que se desarrollan los huesos fetales— están en mayor riesgo, al igual que las mujeres en

general, particularmente en la postmenopausia, cuando descenden las concentraciones de estrógeno. Sin embargo, ninguno de estos problemas describe la causa de la osteoporosis y tampoco se ha mostrado que los remedios simples asociados con la dieta ni los suplementos de estrógeno o vitaminas detengan o reviertan el progreso de la enfermedad.

El mantenimiento del hueso —y, por ende, la osteoporosis— involucra cuando menos a dos tipos de células óseas: los osteoblastos, que forman el hueso, y los osteoclastos, que lo degradan de nuevo. Sería razonable preguntarse por qué el cuerpo simplemente no forma buen tejido óseo y luego deja el asunto en paz. La respuesta puede analizarse en dos sentidos. El primero tiene que ver con la misma respuesta que utilizamos para explicar el recambio molecular dentro de las células: el cuerpo recicla de manera constante para garantizar que las moléculas —y en este caso el hueso— no acumulen una tasa elevada de daño con el transcurso del tiempo. Se parece mucho al proceso de mantenimiento continuo de una casa, en el que de manera rutinaria se reemplazan, fijan, pintan y reparan todas sus partes, con el resultado de que incluso una casa vieja puede mantenerse indefinidamente en condición sólida. La segunda manera de ver el problema consiste en preguntar simplemente qué sucede cuando te rompes un hueso: el cuerpo remodela y sana la fractura. Este proceso de curación implica eliminar el hueso dañado y reemplazarlo con hueso normal. De hecho, es posible que ocurran microfracturas frecuentes, incluso durante las actividades diarias menos relevantes, y que el proceso continuo de reciclaje las repare en la matriz ósea, del mismo modo que ocurre con las fracturas importantes y con otro tipo de daños.

El reciclaje de la matriz ósea disminuye con el envejecimiento, al igual que el reciclaje molecular en el modelo de célula que describí antes. El resultado también es el mismo: mientras más lento es el proceso de reciclaje, mayor es el porcentaje de daño acumulado y más probable es que suframos una falla catastrófica. En el caso de la osteoporosis, mientras más lento es el reciclaje, mayor es el porcentaje de hueso debilitado y es más probable que suframos fracturas. Más aún, existe otro problema independiente en los huesos senescentes: un creciente desequilibrio entre la destrucción ósea (los osteoclastos) y el crecimiento de hueso (los osteoblastos).

El hueso en sí podría verse como una red flexible y compleja de cuerdas que el cuerpo recubre con una capa dura e inflexible de concreto. Las cuerdas son la matriz de proteína que hace que nuestro hueso sea fuerte, en tanto que el concreto es el calcio y el fósforo que lo hacen rígido y duradero. En el curso de las etapas iniciales de curación (también en el feto en crecimiento), el hueso se coloca en forma de un «tejido» que es débil y flexible, pero que se puede construir con rapidez. Después, a medida que se termina el proceso de curación («sustitución ósea»), el hueso se remodela en forma «lamelar», o en láminas, con mayor fortaleza mecánica y más resistente y de mayor duración. En la forma inicial de «tejido», el menor número de fibras de colágeno parece caótico y aleatorio. En la forma lamelar, las mucho más numerosas fibras de colágeno se colocan paralelas y en láminas, donde cada conjunto de fibras está en ángulo recto con

respecto al siguiente conjunto. Esta construcción es similar a la madera contrachapada y tiene ventajas parecidas: enorme fuerza y resistencia al daño.

Este mismo proceso sucede en la remodelación, que ocurre durante el crecimiento y como resultado del ejercicio y el cambio en los patrones de estrés óseo, como cuando un atleta inicia un nuevo deporte o actividad y el hueso responde en consonancia. Sin embargo, la remodelación ósea también es un proceso continuo, incluso cuando ha terminado el crecimiento y no hay cambios en la actividad física. Aunque esto sucede parcialmente en respuesta a las microfracturas que suceden en la actividad diaria, se presenta aun en ausencia de cualquier daño. El hueso atraviesa de manera constante por un proceso de remodelación, de reabsorción y nuevo crecimiento, aunque mantenga la misma forma y función.

En los adultos jóvenes, el reciclaje constante de hueso —su destrucción y reconstrucción— se mantiene casi en perfecto equilibrio. Este proceso mantiene al hueso en su nivel óptimo de fortaleza y tamaño, al tiempo que ofrece un depósito de calcio y fósforo para el resto del organismo. En el adulto promedio, cada año se remodela —destruye y reconstruye— alrededor de 10 por ciento del tejido óseo. Pero con el envejecimiento, la tasa de remodelación disminuye y la tasa de remplazo desciende más rápido que la tasa de destrucción. Esto explica tanto la pérdida gradual de hueso como el hecho de que las fracturas sanen con mayor lentitud en los ancianos.

Ciertas hormonas endocrinas —hormona del crecimiento, hormona tiroidea, estrógenos y andrógenos— promueven el recambio óseo, pero no existe evidencia de que la osteoporosis sea resultado de una disminución en las concentraciones hormonales debida al envejecimiento. Estas y otras hormonas aumentan la secreción de citocinas de los osteoblastos, lo cual incrementa la reabsorción ósea al estimular a los osteoclastos y promover el desarrollo de nuevos osteocitos de las células madre. Los osteoclastos aumentan su reabsorción cuando reciben la estimulación de la hormona paratiroidea y la vitamina D, e indirectamente por un incremento en varias citocinas (el ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa- β [RANK] y la interleucina-6). La osteoprotegerina y la calcitonina inhiben la reabsorción ósea que llevan a cabo los osteoclastos. Debe señalarse que algunas influencias endocrinas sirven para aumentar o disminuir la tasa general de reciclaje óseo, en tanto que otras influencias estimulan o inhiben sólo una parte —los osteoblastos o los osteoclastos— del reciclaje.

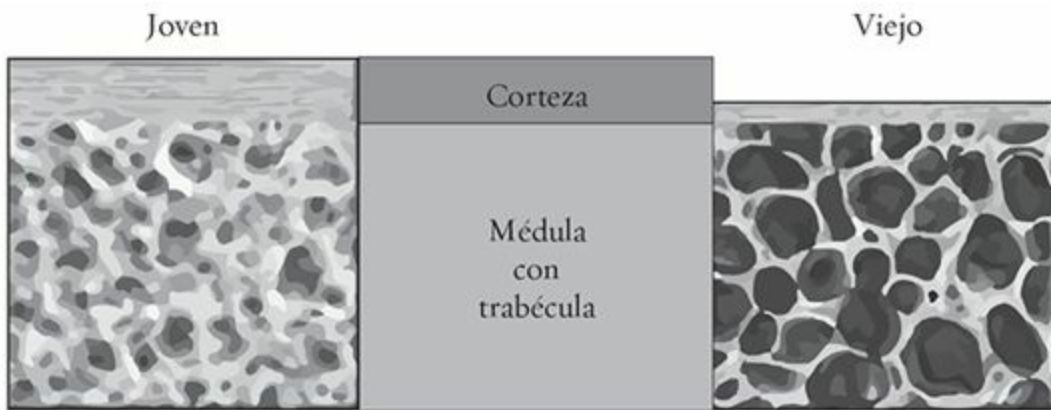
El ciclo de vida del crecimiento y deterioro óseo varía según el género, la raza, la dieta, el ejercicio, las enfermedades, el tabaquismo, el uso de esteroides y la propensión genética, pero el patrón general es universal: aumento de masa en los jóvenes, mantenimiento de masa ósea en los adultos y luego pérdida gradual de masa ósea, que se clasifica como osteoporosis, en los ancianos. No obstante, en términos generales la pérdida de hueso no deriva de cambios endocrinos, sino de las variaciones relacionadas con el proceso de envejecimiento mismo, a nivel celular. El inicio de la pérdida de hueso —con un desequilibrio a favor de los osteoclastos por encima de los osteoblastos—

empieza antes de que disminuyan los esteroides sexuales (como el estrógeno y la testosterona), y se acompaña de una reducción paralela en el recambio óseo en conjunto. En las mujeres, una vez que ocurre la menopausia, ambos cambios se vuelven incluso más importantes; en los varones, existe una pérdida más gradual de hueso y de recambio óseo en vista de la naturaleza más lineal de la «andropausia».

CAMBIOS CLÍNICOS EN LOS HUESOS

En los huesos con osteoporosis observamos tres cambios que conducen a una deficiente calidad del hueso y disminución de su fuerza:

1. La corteza (la gruesa capa externa) del hueso se vuelve más delgada.
2. La corteza también se vuelve más porosa.
3. La porción medular (interna) del hueso se vuelve más porosa y está menos bien conectada al tener cada vez menos matriz trabecular.



Cambios óseos asociados con el envejecimiento: osteoporosis.

OSTEOPOROSIS: DATOS CONCISOS

Edad: Por lo general comienza después de los cuarenta años y luego de la menopausia en las mujeres. Quizá esté presente en 50 por ciento de las personas mayores de cincuenta años y es abrumadoramente común (aunque más en las mujeres) hacia los setenta y cinco años de edad. Las fracturas espontáneas y traumáticas se vuelven cada vez más comunes con la edad y muchas personas ancianas muestran la clásica «joroba de viuda» a medida que se degradan las vértebras superiores.

Costos: En Estados Unidos, los costos anuales se estiman en más de 22 mil millones de dólares, que incluyen el remplazo de articulaciones, aunque es difícil separar los costos debidos a remplazos por osteoartritis de aquellos asociados con la osteoporosis. Tanto en Estados Unidos como en el resto del mundo esta cifra aumenta de manera constante a medida que aumenta la longevidad.

Diagnóstico: En la mayoría de los pacientes el diagnóstico ocurre después de sufrir una fractura inesperada, típicamente en una vértebra, en la muñeca o la cadera. Con frecuencia es posible evaluar el riesgo de manera simple por medio de la historia clínica y de los factores conocidos de riesgo. Se puede confirmar el diagnóstico mediante radiografías estándar, o con la medición de la densidad mineral ósea (DMO) por medio de escaneo óseo. En general se diagnostica cuando la densidad ósea está a varias desviaciones estándar (a menudo 2.5) por debajo de la norma.

Tratamiento: Aunque el riesgo de osteoporosis —y de las fracturas resultantes— se puede reducir por medio

de un estilo de vida activo y dieta adecuada, evitar los esteroides y el tabaco, y con el uso de bisfosfonatos, la mayoría de estos factores sólo hacen más lento el progreso de la enfermedad. En la actualidad no existe ninguna intervención que pueda revertir o incluso detener el progreso de la osteoporosis, aunque el tratamiento del envejecimiento celular a nivel genético tiene buenas perspectivas.

La pérdida de hueso —osteoporosis— no es simplemente un hecho pasivo que ocurre con la vejez; es una enfermedad. Como tal, causa un aumento gradual en el riesgo de fracturas que se asocia con la edad avanzada, a tal grado que, si viviéramos el tiempo suficiente, ese riesgo llegaría a 100 por ciento a medida que nuestros huesos fueran perdiéndose por completo.

ENVEJECIMIENTO MUSCULAR

Los músculos pierden tanto masa como fuerza al envejecer: una afirmación que es cierta al mismo tiempo que demasiado simplista. El envejecimiento muscular es un proceso muy complejo que involucra al tejido muscular y a otros sistemas.

Por ejemplo, el envejecimiento de la irrigación sanguínea hacia los músculos —y el envejecimiento resultante de los músculos— puede causar también patologías inesperadas en otros sistemas. Aunque los músculos no envejecieran de manera independiente, como sí ocurre, mostrarían una deficiencia gradual al avanzar la edad a medida que la irrigación sanguínea, el sistema endocrino, el sistema nervioso, y las articulaciones y huesos empezaran a fallar. Ya hemos discutido el tema de la osteoartritis y la osteoporosis, que tienen implicaciones para la mecánica de nuestra musculatura, pero el efecto más importante en el envejecimiento del tejido muscular ocurre a medida que envejece el sistema vascular, lo cual conduce a un acceso menos confiable al oxígeno, los azúcares y otros nutrientes necesarios para la actividad de los músculos, al igual que por la menor remoción de bióxido de carbono y otros productos de desecho. La denervación relativa del músculo también puede ser importante, cuando el sistema nervioso periférico «poda» algunas de las conexiones eferentes (los nervios eferentes transmiten los impulsos nerviosos *desde* el cerebro), con lo cual nuestros movimientos se vuelven menos precisos y coordinados.

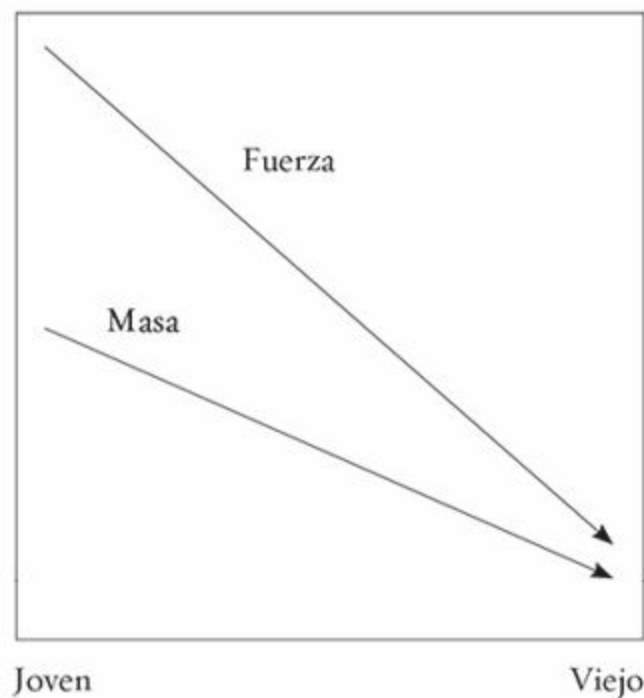
El envejecimiento de los músculos también degrada el funcionamiento de otros sistemas. A medida que los músculos envejecen, usan menos energía; como se reduce el gasto total de energía, la tendencia es a un aumento en la obesidad (en especial la grasa abdominal), lo cual incrementa la resistencia a la insulina y el riesgo de diabetes tipo 2, así como de hipertensión y enfermedades cardíacas. Además, los músculos representan un enorme almacén de proteína para el resto del cuerpo. Cuando se reduce la masa muscular debido al envejecimiento, hay menos proteínas para satisfacer las necesidades emergentes del sistema inmunitario (de enzimas y anticuerpos), del hígado y de otros

aparatos y sistemas, y esta pérdida de masa es un factor predictivo de la mortalidad en los ancianos.

Asimismo, el proceso de envejecimiento es complejo dentro de los músculos mismos. El efecto más obvio es simplemente la pérdida de masa muscular debido al remplazo inadecuado de las fibras dañadas y encogimiento de las fibras remanentes. De manera similar a lo que hemos visto en otros sistemas, las fibras musculares de los jóvenes se remplazan con la misma rapidez con que se pierden, pero a medida que envejecemos, la tasa de remplazo no puede compensar las pérdidas. Igualmente, es frecuente que el tejido de remplazo sea grasa o tejido fibroso y rígido en lugar de músculo. El resultado es que los músculos son más pequeños y tienen menor fuerza, aun cuando la masa muscular *siga siendo* la misma.

Aunque estos cambios son obvios a través de pruebas o exámenes físicos, existen muchos problemas que ocurren dentro del músculo que envejece y que son más sutiles, pero que son la base de los problemas más obvios. Además de una disminución en la cantidad de músculo, existe una reducción concreta en su calidad. Esto se observa de manera más notable en la reducción de la síntesis de proteínas y la capacidad oxidativa.

La síntesis de proteínas decae con el envejecimiento en casi todas las células, aunque los cambios en la tasa de síntesis varían entre proteínas. Como ya hemos destacado en capítulos previos, los efectos son variados y a menudo inesperados. El más obvio es que la reparación se vuelve más lenta. La disminución gradual en la calidad de las proteínas disponibles es menos evidente y conduce a disfuncionalidad en las células, lo cual causa una pérdida de fuerza y contribuye a la disminución en la capacidad oxidativa.



A medida que envejecemos, la masa y la fuerza musculares disminuyen, pero la fuerza se reduce con mayor rapidez.

El metabolismo general del músculo que envejece muestra una reducción mensurable y esto es particularmente evidente en la función mitocondrial. El número de mitocondrias —que son la clave para la energía celular— es menor y cada una de ellas se vuelve menos eficiente. La disminución general de la energía disponible —especialmente el trifosfato de adenosina (ATP)— ocurre debido a reducciones en el recambio de proteínas dentro de las mitocondrias, porque la mayoría de sus proteínas dependen de la expresión génica dentro del núcleo y esa expresión se reduce con la edad. Las mitocondrias se vuelven cada vez menos capaces de producir energía para los músculos. Junto con estos cambios, las mitocondrias muestran descensos en su captación de oxígeno y en la actividad de las enzimas responsables de la oxidación. Esto es predecible, ya que a medida que el recambio de proteínas se vuelve más lento, es más probable que las proteínas remanentes estén dañadas. Como resultado de tener menos ATP disponible, los músculos más viejos tienen menor resistencia y fuerza, pero esto quizá tenga una influencia adicional al limitar la energía disponible para elaborar proteínas en el músculo, lo cual limita de manera adicional el recambio de proteínas y la reparación celular.

La variación más notable en el recambio de proteínas ocurre entre las proteínas relativamente poco comunes que son esenciales para el metabolismo energético, pero incluso las proteínas más estables tienen una ligera disminución en su recambio, lo cual también causa pérdida de fuerza. La miosina (también la miosina de cadena pesada o MHC), una proteína clave en el movimiento de los músculos, tiene una tasa baja de recambio, pero se vuelve incluso menor en el músculo envejecido con el mismo resultado: un porcentaje mayor de proteínas incompetentes y la pérdida resultante de calidad muscular. Tanto en el músculo joven como en el viejo, las tasas de recambio responden al ejercicio, en particular el de tipo aeróbico. Aunque el entrenamiento físico de resistencia puede aumentar la masa muscular, el ejercicio aeróbico mejora el recambio de proteínas y, en consecuencia, optimiza la calidad más que la cantidad de músculo. En cualquier caso, esos beneficios se vuelven menores a medida que se envejece: por una cantidad determinada de ejercicio (aeróbico o de otro tipo), en general el músculo joven mostrará un mayor beneficio que el músculo viejo, e incluso si se tiene un nivel constante de ejercicio, la masa y fortaleza musculares disminuirán con la edad.

Durante largo tiempo se creyó que era posible prevenir o revertir el envejecimiento muscular mediante el ejercicio. Esto es cierto sólo hasta un grado limitado. Una persona sedentaria de mediana edad o anciana seguramente incrementará la masa y la fuerza musculares con el ejercicio, pero esto se vuelve cada vez más difícil y los beneficios son progresivamente menores a medida que se envejece. En pocas palabras, siempre se obtiene cierto beneficio del ejercicio. Sin este, la pérdida de masa y fuerza asociada con la edad es peor, *pero el ejercicio no previene ni revierte el envejecimiento muscular en sí*. En otras palabras, aunque el ejercicio no tenga efecto en el envejecimiento muscular, sí ayuda a los pacientes ancianos a funcionar mejor.

Pero quizá no a todos ellos. Existe un gran subconjunto de ancianos que simplemente

no pueden desarrollar músculo, en apariencia debido a cambios relacionados con el envejecimiento, y este subconjunto aumenta también con la edad. Curiosamente, es probable que esto se deba a una interesante característica de los músculos: el hecho de que se derivan de un subgrupo de células madre musculares o miocitos. Alguna vez se creyó de manera universal que las células musculares, como las células nerviosas, no se dividían después del nacimiento. Luego descubrimos que hay excepciones y en algunos casos observamos división celular en las células musculares y en las neuronas, incluso en la etapa adulta. Pero siguió existiendo la pregunta: ¿qué tan importante era esa división celular en términos prácticos? Sería razonable pensar que esta es una cuestión meramente académica, pero resulta que tiene importantes implicaciones clínicas. El acortamiento de los telómeros —y, por ende, el envejecimiento celular— ocurre casi de modo exclusivo entre las células que se dividen, así que la pregunta obvia era si los músculos «realmente envejecían». Es decir, ¿se acortan sus telómeros cuando las células se vuelven más viejas?

Las células madre existentes, los miocitos, se derivan originalmente de los mioblastos (un tipo de célula madre muscular) o de las células satélite (un tipo de célula madre muscular que se encuentra en el tejido muscular adulto), de modo que, en efecto, las células musculares en los ancianos atraviesan por una división celular y, por ende, sus telómeros se acortan. De hecho, existe evidencia de la posibilidad de que exista un tipo más generalizado y pluripotente de células madre que circulen por el cuerpo y algunas de ellas no sólo se diferencien en células madre musculares, sino que puedan convertirse en células musculares perfectamente normales y funcionales, incluidas las células del músculo cardíaco (cardiomiocitos).

ENVEJECIMIENTO MUSCULAR: DATOS CONCISOS

Edad: La pérdida de músculo comienza con frecuencia al inicio de la edad adulta, probablemente como resultado de una disminución en la actividad física, y se vuelve más notable en las mujeres luego de la menopausia. Incluso en personas sanas en general, la pérdida tanto de masa muscular como del número de fibras musculares es evidente hacia los cuarenta años, si no antes. El proceso es gradual y progresivo, sin los puntos obvios de inflexión que se observan en otras enfermedades relacionadas con el envejecimiento como las fracturas, infartos, etcétera.

Estadísticas: Es difícil obtener los costos y otros tipos de datos debido a que se derivan sobre todo de un aumento en el debilitamiento físico y se atribuyen a otros problemas médicos: caídas, fracturas, remplazo de articulaciones e infecciones secundarias. Asimismo, es probable que la pérdida de músculo conduzca a un incremento en la diabetes y otros padecimientos.

Diagnóstico: El envejecimiento muscular es más notable en las manos, que pueden adquirir una apariencia delgada y huesuda.

Tratamiento: El lema que dice que «si no lo usas, lo pierdes» tiende a ser el tratamiento recomendado, aunque los beneficios potenciales del ejercicio varían de manera notable entre los individuos y, a medida que envejecemos, se vuelve más fácil perder músculo por la inactividad y es más difícil recuperarlo por medio de la actividad. No existe ningún otro tratamiento eficaz.

De modo que la pérdida gradual de calidad y cantidad de músculo que ocurre en la vejez —tanto en los músculos esqueléticos como cardíacos— refleja un agotamiento gradual de nuestra capacidad para utilizar las células madre de diversas fuentes para remplazar la musculatura. El envejecimiento muscular proviene de gran parte del mismo proceso que ocurre en muchos otros aparatos y sistemas —huesos, articulaciones, piel y demás— a medida que los telómeros se acortan e inducen una pérdida gradual y actualmente irremediable de la función.

ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL

Existe la percepción común, un tanto imprecisa, de que el envejecimiento cutáneo es un asunto meramente cosmético. Esta percepción se deriva de dos fuentes: la primera es que, aunque somos más que conscientes de la muerte de nuestros amigos y familiares a causa de infartos, apoplejías, cáncer y enfermedad de Alzheimer, en general no sabemos de nadie que haya muerto por tener «piel vieja». La segunda es que sufrimos un bombardeo de anuncios publicitarios de diversas cremas, lociones, medicamentos y tratamientos que pretenden «borrar las arrugas», «recuperar la juventud de tu piel» o «combatir los signos visibles y futuros de la vejez». La gente gasta miles de millones de dólares en estos productos. Algunos de ellos, por ejemplo el Botox, tienen efectos cosméticos medibles, pero muchos de los productos de uso más generalizado carecen de cualquier fundamento para sus afirmaciones; no obstante, se venden bien y a precios extravagantes. Aun cuando algunos productos «antienvjecimiento» para la piel, como el Botox, cumplan con sus promesas, los resultados son meramente cosméticos y nuestra preocupación aquí es analizar los aspectos médicos del envejecimiento de la piel.

Primero, podría sorprenderte saber que la gente sí muere en ocasiones debido al envejecimiento cutáneo. El envejecimiento extremo de la piel puede conducir a una pérdida de la barrera contra las infecciones, así que los pacientes mueren por lesiones infectadas. Aunque incluso los jóvenes pueden morir de infecciones que penetran la barrera cutánea, esta causa de mortalidad aumenta con la edad, a medida que la piel no sólo se vuelve una barrera física menos segura, sino que ya no tiene el sostén de un suministro adecuado de sangre y una respuesta inmunitaria efectiva.

Sin embargo, lo más típico es que la piel que envejece no represente tanto la causa de la muerte, sino que sea un contribuyente importante debido a varias razones. La piel envejecida no es tan eficiente como barrera física o como aislante térmico, así que el cuerpo pierde más energía para conservar una temperatura normal; disminuyen sus capacidades para sanar las heridas, para percibir las y para responder con una defensa inmunitaria. Estos y otros cambios en el envejecimiento de la piel conducen a una carga que aumenta muy pronto sobre el resto del cuerpo, produciendo un estrés adicional sobre

otros sistemas que en sí mismos envejecen y pierden capacidad.

Existen dos tipos de células que definen a la piel de manera fundamental: los fibrocitos y los queratinocitos. De hecho existen docenas de otros tipos de células que se encuentran en la piel normal, incluidas las de estructuras especializadas como los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. Hay células que ingresan a la piel desde otros sitios, como los vasos sanguíneos y los nervios, y células transitorias (que también se conocen como células «errantes») que llegan desde el torrente sanguíneo. Los queratinocitos conforman la capa externa de la piel —la epidermis— y se dividen constantemente, remplazando las células perdidas y desprendiéndose en la vida diaria. En consecuencia, sus telómeros se acortan en forma continua a lo largo de la vida, con los cambios consecuentes relacionados con la edad que se presentan en la epidermis.

La capa interna —la dermis— es más compleja e incluye células fijas, como los fibroblastos, al igual que células errantes —macrófagos, monocitos, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y mastocitos— que en general cumplen una función inmunitaria. Los fibrocitos son las células fijas clave dentro de la dermis. Estas células pueden dividirse y formar fibroblastos y células adiposas. Los fibroblastos crean y mantienen la matriz extracelular de colágeno y fibras de elastina que mantiene unida la capa. Las células adiposas —adipocitos— son más comunes en la piel juvenil y protegen al cuerpo funcionando al mismo tiempo como un cojín físico y como aislante térmico. Tanto los fibroblastos como los adipocitos provienen de las divisiones celulares de los fibrocitos. A medida que se pierden estas células, los fibrocitos se dividen y las remplazan con nuevos fibroblastos y adipocitos, pero con una pérdida gradual en la longitud del telómero y, de nuevo, con cambios relacionados con el envejecimiento en el tejido dérmico.

Nuestras células cutáneas —tanto en la dermis como en la epidermis— cambian su patrón de expresión génica a medida que envejecemos, volviéndose más lentas en su división, disminuyendo en cantidad y perdiendo la capacidad para realizar su función. Por ejemplo, los fibroblastos se vuelven más lentos en su labor de remplazar la matriz extracelular de colágeno y fibras de elastina, y más propensos a producir fibras alteradas. El resultado es que la piel pierde tanto su fuerza (el colágeno) como su elasticidad (la elastina) a medida que envejecemos. Del mismo modo se reduce el número de adipocitos, lo cual provoca una pérdida generalizada de grasa cutánea, en tanto que los queratinocitos se dividen con mayor lentitud y no pueden compensar la tasa de pérdida celular, lo cual provoca una disminución de la población de células en la epidermis.

Estos cambios son evidentes simplemente en la apariencia y sensación de la piel cuando envejecemos. Observamos que la piel más vieja se vuelve más lenta para sanar, a medida que las células ya no se dividen con tanta rapidez. Se desgarran con facilidad, ya que las fibras de colágeno ya no son capaces de proporcionar la fuerza que tenían en la piel joven. Cuando estiramos o levantamos la piel, las fibras de elastina ya no la regresan a su sitio con tanta velocidad (o no la regresan en absoluto). Comenzamos a ver «bolsas» y «colgajos». Cuando perdemos células adiposas en la dermis, la piel —que ahora carece

de un acolchonamiento adecuado— está más propensa a sufrir lesiones, incluso por golpes o raspones leves, y se magulla con más facilidad. La pérdida de grasa permite que el cuerpo pierda calor con más rapidez, por lo que nos enfriamos más fácilmente, lo cual causa estrés a nuestro metabolismo al demandar más calorías para conservar la temperatura corporal normal.

Sin embargo, uno de los cambios más comunes no ocurre en la epidermis ni en la dermis sino en la frontera entre ambas capas. En la piel joven, la unión dermoepidérmica está interdigitada, lo cual significa que ambas capas se entrelazan como dedos, produciendo una fuerte unión mecánica que vuelve casi imposible separar la epidermis de la dermis. La piel joven es resistente. No obstante, en la piel vieja se pierde progresivamente esta interdigitación y el límite —en lugar de estar entrelazado— se vuelve casi plano, con burbujas de líquido (microvesículas) donde no existe ninguna adhesión. El resultado es que la piel de los ancianos se desgarrar fácilmente con la menor fricción. Por ejemplo, si la persona anciana tropieza y cae, es posible que se desgarre grandes extensiones de piel «apergaminada» cuando su antebrazo roce contra el borde una silla. Es un hecho conocido que la piel vieja es delicada, se rasga con facilidad y es casi imposible recolocarla con suturas.

La piel envejecida se vuelve delgada, débil y se daña con el tiempo, en particular en las áreas expuestas al sol. Observamos arrugas y manchas de edad, en las que la piel ha perdido el control de sus células pigmentadas, lo cual produce áreas pequeñas e irregulares más oscuras. La causa de las arrugas y la «piel reseca» no es una pérdida de humectación sino de células cutáneas y daño a la matriz extracelular. A medida que las células de la piel ya no pueden reparar y remplazar el daño, las áreas de microtraumatismos frecuentes, donde los músculos doblan la piel de manera repetida —como en el rostro, en las zonas que se utilizan para las expresiones faciales—, empiezan a presentar cambios prominentes y duraderos que vemos como arrugas. El mismo efecto, aunque más disperso y suave, ocurre en el resto de la piel, como en el dorso de las manos y antebrazos, que exhiben miles de diminutas arrugas paralelas a medida que la piel pierde elasticidad y volumen celular.

ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL: DATOS CONCISOS

Edad: El envejecimiento de la piel es un proceso acumulativo que dura toda la vida, sin una edad de inicio específica. La velocidad del envejecimiento varía entre los individuos, pero aparte de la edad misma, la causa es la exposición, en particular a los rayos ultravioleta, que aceleran el acortamiento de los telómeros y el envejecimiento cutáneo.

Costos: Los costos médicos primarios se relacionan con un aumento en la tasa de lesiones, infecciones y estrés metabólico, así como las úlceras por decúbito en personas que están confinadas a una cama, pero es difícil separar estos costos y adjudicarlos específicamente al envejecimiento de la piel. Por otro lado, los estadounidenses gastan 20 mil millones de dólares al año o más en productos cosméticos, fármacos (como el Botox) y cirugías plásticas, con la esperanza de dar una apariencia más joven a su piel.

Diagnóstico: Dificilmente necesitaremos que un médico nos diga que nuestra piel ha envejecido. Es lo primero que observamos al evaluar la edad en nosotros mismos y en los demás. La valoración médica del envejecimiento de la piel se realiza midiendo la elasticidad, que es un buen indicador del envejecimiento en general, pero también se puede valorar por medio de biopsias. Asimismo, el envejecimiento cutáneo puede conducir a ulceraciones —en particular en pacientes confinados a una cama— que por lo común se evalúan según su profundidad, tamaño y penetración en las estructuras profundas, así como por la presencia de infección activa.

Tratamiento: Todos los procedimientos y productos que se utilizan para combatir el envejecimiento de la piel sólo tienen, en el mejor de los casos, un efecto cosmético, con una o dos posibles excepciones. Una de ellas son los productos que contienen ácido retinoico, que aumenta la tasa de recambio celular (y que, de hecho, puede acelerar el acortamiento de los telómeros). La otra es el TA-65 (del que se habló en el capítulo 4), que, entre aquellos productos que afirman reducir la pérdida de telómero o incluso reextender los telómeros en las células de la piel, es el único que ha demostrado tener algún efecto. La protección UV (protector solar) sí reduce el envejecimiento de la piel al limitar el daño de los rayos ultravioleta.

ENVEJECIMIENTO ENDOCRINO

*¡Lowenstein! El nombre trajo a mi memoria
algún recorte de periódico que hablaba
de un oscuro científico que se esforzaba,
de alguna manera desconocida,
en encontrar el secreto del rejuvenecimiento
y el elixir de la vida... Cuando le haya escrito
a ese hombre y le diga que lo haré criminalmente
responsable por los venenos que distribuye,
ya no habrá mayor problema.
Pero es posible que reincida.*

SIR ARTHUR CONAN DOYLE,
«La aventura del hombre que reptaba»

La historia está repleta de afirmaciones acerca de que varias hormonas revertirán el envejecimiento. La mayoría de tales declaraciones, en particular las primeras, se enfocaban en las hormonas sexuales, generalmente derivadas de las gónadas masculinas. En «La aventura del hombre que reptaba», de sir Arthur Conan Doyle, un profesor utiliza un extracto de monos langures para recuperar su juventud y capacidad sexual. El relato de Doyle tiene su origen en las investigaciones del cirujano francés Serge Voronoff, quien fue tristemente célebre por injertar testículos de mono en sus pacientes hace un siglo, luego de ser incapaz de obtener resultados al emplear sólo los extractos hormonales. Voronoff publicó incluso un libro sobre estos trabajos: *Mi método de rejuvenecimiento por el injerto* está agotado, en tanto las historias de Sherlock Holmes persisten y sin duda son una mejor lectura.

La idea de Voronoff no fue el último de esos disparates. Ahora, en lugar de las glándulas de mono, se habla de los supuestos beneficios de la hormona del crecimiento, la melatonina y los andrógenos, y el público sigue pareciendo igualmente crédulo a pesar de la falta de datos que muestren cualquier efecto real sobre el envejecimiento.

Durante muchos años se ha supuesto que la causa del envejecimiento está en el sistema endocrino y se ha puesto de moda decir que el remplazo hormonal es la cura. Sin embargo, no existe evidencia de que las hormonas causen el envejecimiento y mucho menos que puedan curarlo o incluso afectarlo de cualquier manera. Si bien es cierto que las hormonas pueden ser benéficas en las situaciones correctas y en dosis apropiadas, también pueden causar enfermedad o muerte en las situaciones incorrectas y en dosis inadecuadas. Quizá el más común de los abordajes endocrinos —aunque sigue en disputa y conlleva riesgos obvios— sea la terapia de remplazo hormonal (TRH). A menudo se supone que la TRH se refiere únicamente al uso de estrógeno o progesterona en las mujeres luego de la menopausia. Esta indicación se sugirió de manera inicial apenas un poco antes de la mitad del siglo XX, a medida que se desarrollaron fuentes farmacéuticas, y su uso se volvió endémico en Estados Unidos a finales del siglo XX. Muchas pacientes sentían que la TRH posponía el envejecimiento y las enfermedades asociadas, aunque la mayor parte de los datos apuntan a que esto es ilusorio. Peor aún, algunos estudios sugieren que el uso de TRH en las mujeres aumenta el riesgo de Alzheimer, cáncer de mama,³¹ accidentes cerebrovasculares³² y enfermedades cardiovasculares, aunque quizá dependa de cuándo se inicia la TRH.³³

El uso de otras hormonas para mantener a raya el envejecimiento empezó justo después de mediados del siglo XX, en particular con la hormona del crecimiento, y luego se aceleró en las décadas de 1980 y 1990 cuando empezó a producirse de manera comercial. La melatonina ha pasado por un periodo de éxito comercial como la «fuente de la juventud» a pesar de la completa ausencia de datos que sustenten cualquier beneficio de ese tipo, por no mencionar el hecho de que es probable que, de inicio, las concentraciones de melatonina no cambien con el envejecimiento. En nuestros tiempos, la «terapia» de remplazo hormonal se ha convertido en la supuesta fuente de la juventud en las mentes de personas tan crédulas como aquellos que recurrieron a las glándulas de mono hace un siglo. A pesar de la ingenuidad del público y del muy rentable mercado comercial de las «hormonas antiedad», no hay evidencia de que ninguna hormona tenga cualquier efecto sobre el envejecimiento en sí. Más aún, no hay ningún argumento lógico que sugiera que las hormonas *deberían* afectar ese proceso. Como se mencionó en el capítulo 3, si una glándula endocrina fuera responsable de programar el momento de inicio del proceso de envejecimiento, eso simplemente forzaría la pregunta obvia de qué programa inicialmente el envejecimiento dentro de la glándula endocrina. Estas modas extrañas entre el público —que se basan casi por completo en ilusiones— han existido en el pasado, existen en la actualidad y existirán en el futuro, a pesar de la falta de evidencia o incluso de especulación racional.

Por otro lado, aunque el sistema endocrino no controla el envejecimiento, muchas de las hormonas dentro de nuestro organismo sí muestran un patrón de cambio a medida que envejecemos. Algunas hormonas presentan un lento descenso (como con las concentraciones de testosterona), otras muestran una disminución repentina (como con

los niveles de estrógeno en la menopausia) y muchas desarrollan un patrón cada vez más aberrante en respuesta a los estímulos fisiológicos (como con la epinefrina, hormona tiroidea y algunas otras hormonas). Aunque la mayoría de los defensores del remplazo hormonal saben que muchas hormonas disminuyen con la edad, muy pocos parecen tener conciencia de la pérdida cada vez mayor y tal vez más importante del control fisiológico que ocurre en las respuestas hormonales a medida que envejecemos. La clave de la disfunción no es que tengamos una menor concentración de hormonas circulantes en nuestro torrente sanguíneo, sino que esas hormonas ya no responden de manera tan rápida o tan apropiada como deberían.

Más aún, muchos de los problemas endocrinos más importantes que suceden al envejecer pasan casi desapercibidos para los exponentes de la TRH indiscriminada. Por ejemplo, las dificultades cada vez mayores con la resistencia a la insulina suceden dentro de las células, no en el torrente sanguíneo. El problema tan común de la diabetes tipo 2 (un sello distintivo de envejecimiento en muchos pacientes) se asocia con los cambios en las concentraciones de insulina (y con la incapacidad del organismo para ajustar con rapidez y precisión dichas concentraciones en respuesta a los cambios en la glucosa en sangre). Sin embargo, gran parte del problema reside en la capacidad de las células senescentes para responder a las concentraciones de insulina. En otros sistemas endocrinos ocurren dificultades similares, en cuanto a que el problema más notable que enfrentamos con el envejecimiento no es el cambio en los niveles de las hormonas en sangre, sino la respuesta celular cambiante (y deficiente) hacia esos niveles. Es probable que estas modificaciones más complejas tengan un papel importante en muchas otras disfunciones metabólicas a medida que envejecemos, como con el «síndrome metabólico», la hipercolesterolemia, el incremento en colesterol LDL, las respuestas a la calcitonina³⁴ y los cambios que subyacen a muchos casos de obesidad.

Por último, existe la suposición común de que si cualquier hormona disminuye sus concentraciones debido a la edad, entonces es obvio que aumentar esa concentración para igualarla a la que se encuentra en una persona joven hará que seas más sano. Esta suposición es tan frecuente que casi nunca la cuestionan los defensores de la TRH y su única duda es cuánta hormona se debe administrar para «regresarte a la normalidad». Aunque este razonamiento quizá sea válido cuando los cambios hormonales son la *causa* de una enfermedad —como en la deficiencia primaria de hormona del crecimiento, en la que el niño simplemente no puede producir suficiente hormona del crecimiento para un desarrollo normal—, no hay razón para llegar a esa misma conclusión cuando el cambio hormonal es secundario y no la causa. Para citar un ejemplo sencillo, en el caso de la diabetes tipo 1, la pérdida de la capacidad para producir insulina es la causa de la enfermedad, y la elevación de las concentraciones de insulina en la medida *apropiada* puede prevenir la muerte por hiperglucemia (aunque no necesariamente previene los problemas de salud a largo plazo). El nivel de insulina de una persona con diabetes aguda es crónicamente bajo y necesita remplazo. Por otro lado, el ayuno también disminuye la

insulina, por lo que administrar insulina a una persona en ayuno puede ser mortal. En este último caso, las bajas concentraciones de insulina no son el problema principal, sino tan sólo el resultado secundario de tener baja la glucosa en sangre debido al ayuno.

Es posible esgrimir el mismo argumento general con respecto a muchos de los cambios que ocurren con el envejecimiento. Los defensores de la TRH afirmarían que si tu concentración de testosterona o de estrógeno desciende con la edad, sería benéfico elevarla. Sin embargo, si tales cambios relacionados con la edad son secundarios, entonces no esperaríamos ninguna mejoría. Y si tales cambios son protectores, de hecho podríamos causar importantes problemas de salud. La dificultad con la TRH no es que en algunos casos pudiera no ser benéfica, sino que en general se basa en la endeble suposición de que las bajas concentraciones hormonales son malas. Al evaluar los beneficios potenciales de la TRH, deberíamos examinar los datos y no las suposiciones irreflexivas. Como señalamos antes, los datos actuales sugieren que elevar el estrógeno a los niveles «normales» premenopáusicos provoca un riesgo mucho más elevado de Alzheimer y de otras enfermedades asociadas con la edad. La normalidad debe definirse en relación con la edad y en términos del resultado. Las concentraciones de estrógeno sin duda no son «normales» si causan enfermedades y causan una elevación en la tasa de mortalidad.

En caso de que no haya sido suficientemente claro, lo diré una última vez: es posible que las hormonas específicas ofrezcan beneficios específicos para problemas específicos, pero *el remplazo hormonal no tiene ningún efecto sobre el envejecimiento*.

ENVEJECIMIENTO ENDOCRINO: DATOS CONCISOS

Edad: El único cambio indiscutiblemente relacionado con el envejecimiento en las concentraciones de hormonas es la inflexión que ocurre con la menopausia y la disminución menor y más gradual en los andrógenos. En la mayoría de las personas ocurre una reducción en las concentraciones de hormona del crecimiento, aunque está en duda si se relaciona con el envejecimiento, la inactividad, el cambio en los patrones de sueño, la dieta o alguna enfermedad.

Costos: Diversos cálculos sugieren que el mercado global de terapias endocrinas antiedad se aproxima ahora a los tres mil millones de dólares anuales.

Diagnóstico: Es posible hacer diagnósticos precisos de deficiencia hormonal con base en análisis de laboratorio, aunque en algunos casos esto requiere preparación especial o análisis recurrentes.

Tratamiento: Para la mayoría de las hormonas, existen tratamientos para los casos en los que la concentración es inferior a la norma según la edad, pero sigue habiendo desacuerdo sustancial en la conveniencia de tales tratamientos y está aumentando el consenso en cuanto a que los riesgos superan por lo general a los supuestos beneficios. El consumidor debe estar advertido.

APARATOS Y SISTEMAS LOCALIZADOS Y CASOS ESPECIALES

ENVEJECIMIENTO PULMONAR

Mientras más envejecemos, más difícil nos resulta la respiración. Muchas personas mayores no están conscientes de algún cambio importante en su capacidad respiratoria, porque en reposo o durante las actividades cotidianas más comunes utilizamos sólo una pequeña parte de nuestra capacidad pulmonar. Sin embargo, cuando nos esforzamos exponemos cualquier problema pulmonar oculto que pudiéramos tener. El envejecimiento incide primero en nuestra capacidad pulmonar residual y hasta después afecta la respiración en las actividades rutinarias.

Nuestros pulmones envejecen lenta y progresivamente, y de manera independiente del tabaquismo, las lesiones, infecciones u otros daños pulmonares. En la juventud, las dificultades respiratorias ocurren sólo durante esfuerzos extremos o prolongados. A medida que envejecemos, la falta de aire o disnea ocurre con niveles progresivamente menores de ejercicio. Asimismo, cualquier antecedente de problemas pulmonares incrementa con rapidez este proceso, con el resultado de que muchos fumadores crónicos tienen dificultades respiratorias aun cuando no realizan ningún esfuerzo.

El envejecimiento en sí —de nuevo, independiente de otros problemas— conduce a varios tipos de cambios dentro de nuestros pulmones. Los más destacados son las variaciones estructurales, vasculares e inmunitarias. El envejecimiento vascular e inmunitario se analiza en otras partes del libro, así que ahora veremos el aspecto estructural.

Los cambios estructurales del pulmón que se relacionan con la edad se definen casi por completo por una pérdida progresiva de la superficie alveolar (como en la EPOC), aunque también suceden modificaciones en el espacio entre los alveolos (enfermedades pulmonares intersticiales). Los alveolos —las pequeñas bolsas que permiten el intercambio de gases dentro de nuestro torrente sanguíneo— disminuyen en número cuando envejecemos. Imagina dos pequeñas burbujas de jabón que se unen para formar una burbuja un poco más grande: esto es en mucho lo que ocurre con gran cantidad de nuestros diminutos alveolos y el resultado es que queda un área más pequeña para el intercambio de gases y menos cantidad de pulmón efectivo. Una gran parte de este problema ocurre simplemente por la pérdida de los alveolos en sí, pero el tejido pulmonar también pierde elasticidad, soporte y función muscular, lo cual conduce a un estrechamiento de las vías aéreas pequeñas. Estos dos problemas causan que las vías aéreas pequeñas se cierren, reduciendo de manera adicional la superficie alveolar disponible. El resultado acumulativo de estos factores es que aunque el volumen pulmonar total quizá siga siendo bastante constante con la edad, sí disminuye el número, área superficial y complejidad de los alveolos *dentro* del pulmón, de modo que se vuelve cada vez más difícil mantener un intercambio de gases eficiente; se requiere un esfuerzo progresivamente mayor para mantener la oxigenación del cuerpo y para eliminar el

bióxido de carbono del torrente sanguíneo. Es posible que los niveles de bióxido de carbono en la sangre aumenten lentamente, en tanto los niveles de oxígeno disminuyen también con lentitud.

Los síntomas resultantes —en especial la disnea subjetiva— son quizá los más aterradores de todos los problemas relacionados con el envejecimiento. La disnea, como el ahogamiento o sofocación, despierta el mayor de nuestros temores y engendra pánico. Los accidentes cerebrovasculares agudos y los infartos provocan muerte súbita. La enfermedad de Alzheimer es trágica y otras enfermedades de la vejez provocan incapacidad, pero la falta de aire es aterradorante de inmediato y ese pavor está constantemente presente a medida que fallan nuestros pulmones. Por fortuna, ese grado de insuficiencia pulmonar es poco común durante el envejecimiento normal. La mayoría de quienes tienen síntomas importantes han sido fumadores o tuvieron otros problemas pulmonares graves en el pasado. No obstante, si vivimos lo suficiente, si no sucumbimos primero a otras causas de muerte asociadas con la edad, todos compartiremos estos síntomas. La única manera de prevenirlos es eludir las causas celulares básicas del envejecimiento pulmonar.

A medida que envejecemos, no sólo tenemos menos células en nuestros pulmones, sino que las que siguen presentes muestran longitudes progresivamente menores del telómero. Esto ocurre con las células que conforman los alveolos en sí, al igual que con otras dentro de los pulmones, como las células intersticiales, las células relacionadas con el sistema inmunitario (por ejemplo, los macrófagos) y las células que forman las paredes capilares. En todos los casos, estos efectos —incluido el acortamiento del telómero— se aceleran debido al tabaquismo, neumonías graves y recurrentes, y otras afecciones pulmonares.

La enfermedad pulmonar relacionada con el envejecimiento que se diagnostica con más frecuencia se denomina comúnmente EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), aunque la terminología ha cambiado con los años. Es frecuente que este diagnóstico se trasape con el enfisema, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis intersticial difusa, la neumonía intersticial y otras. La confusión y la superposición de diagnósticos reside en el hecho de que los cambios pulmonares del envejecimiento son, en realidad, un rango de cambios que van desde los alveolos, por un lado (como en la EPOC), hasta los tejidos entre los alveolos, por el otro (enfermedades pulmonares intersticiales). Aunque todos estos cambios provocan una disminución en la función pulmonar, es posible que tengan diferentes patrones de presentación, diferencias en sus signos diagnósticos distintivos, y cursos un tanto diversos. Sin embargo, en casi todos los casos este conjunto dispar de enfermedades tiene un común denominador: se relacionan con el envejecimiento y las exacerba cualquier afectación al pulmón como el tabaquismo, la contaminación ambiental, las infecciones, etcétera. Más importante, para la persona que sufre la enfermedad, los resultados son los mismos: función pulmonar insuficiente, disnea, incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria y un alto riesgo de

mortalidad.

Las enfermedades pulmonares relacionadas con el envejecimiento comparten probablemente la misma patología celular: daño, pérdida de células, acortamiento de los telómeros, cambio en los patrones de expresión génica, función celular alterada, deterioro en la función de los tejidos y la consecuente enfermedad clínica explícita. Los antecedentes de afectaciones pulmonares —por consumo de tabaco, contaminación, infecciones, etcétera— conducen a un patrón más acelerado de cambio en las células pulmonares. Estas afectaciones dañan y matan a las células dentro de los pulmones, forzando a que se presente una tasa más rápida de división celular para remplazar las pérdidas, lo cual acelera el acortamiento de los telómeros, los cambios epigenéticos, y el inicio y gravedad de las enfermedades pulmonares asociadas con la edad. Aparte de los tratamientos sintomáticos, en la actualidad no existe una intervención clínica que prevenga, detenga o frene de manera significativa este tipo de enfermedades.

Como con otros aparatos y sistemas, un tratamiento eficaz requerirá de la capacidad para volver a extender los telómeros de nuestras células pulmonares.

ENVEJECIMIENTO PULMONAR: DATOS CONCISOS

Edad: A partir de veinte o treinta y tantos años, existe una pérdida mensurable de los alveolos. La tasa subsiguiente de pérdida es mayor en los hombres que en las mujeres. Los cambios intersticiales —en los tejidos entre los alveolos— varían de manera similar con la edad, pero a menudo se diagnostican después y pueden tener un curso más rápido.

*Estadísticas:*¹ Alrededor de 5 por ciento de la población tiene un diagnóstico de EPOC. En algunos países desarrollados es la cuarta causa principal de muerte. Es probable que la enfermedad se incremente debido al aumento en el tabaquismo en los países en desarrollo, y también de manera global, ya que la gente vive más tiempo.

*Costos:*² Se estima que tan sólo para Estados Unidos son de aproximadamente 50 mil millones de dólares.

Diagnóstico: Es frecuente que el diagnóstico se haga con base en los síntomas (como disnea, tos y esputo) y con un examen físico, y en general se sustenta con radiografías, pruebas de función pulmonar, gasometría arterial y tomografías computarizadas de alta resolución (TCAR), en especial en el caso de la enfermedad pulmonar intersticial. En algunos casos se realiza una biopsia de pulmón.

Tratamiento: En la actualidad, los tratamientos son mayormente de apoyo. Aunque es posible que ofrezcan alivio de los síntomas agudos, tienen poco o ningún efecto sobre el progreso general de la enfermedad. En todos los casos, los pacientes deben dejar de fumar y evitar otros factores que aceleran el daño pulmonar, como la contaminación del aire y las infecciones. Los tratamientos pueden incluir antibióticos (para infecciones bacterianas agudas), vasodilatadores, esteroides, vacunas (para prevenir infecciones virales o por neumococos), terapia con oxígeno, rehabilitación pulmonar o —en algunos casos extremos— trasplante de pulmón.

¹ <http://www.cdc.gov/copd/data.htm>

² <http://www.lung.org/lung-disease/copd/resources/facts-figures/COPD-Fact-Sheet.html>

ENVEJECIMIENTO GASTROINTESTINAL

El tubo digestivo se extiende desde la boca hasta el ano y es un conjunto de tejidos diferentes, con funciones relacionadas con la nutrición: para introducir el alimento, descomponerlo, absorber los nutrientes y eliminar los sobrantes. En un sentido topológico, el cuerpo humano es una rosquilla —un toroide— donde el aparato gastrointestinal representa el orificio —o tubo— que corre por el centro de la rosquilla, aunque un tubo muy complejo tanto en forma como en funciones.

Al nivel de la boca, es típico que los cambios relacionados con la edad sean dentales, incluido un aumento en la frecuencia de enfermedad periodontal y gingivitis. La tentación es adjudicar todos los cambios dentales del envejecimiento, incluidas la erosión gradual del esmalte y la pérdida de piezas, simplemente al «inevitable desgaste por uso». En gran medida esa conclusión se justifica y —más allá del remplazo inicial de la primera dentición de la infancia por una dentadura adulta— hay pocas razones para pensar que se puede hacer gran cosa para detener o revertir los problemas que se producen sólo por el uso. Por otro lado, muchos cambios dentales relacionados con la edad se ven aumentados por los riesgos alimenticios (azúcares, ácidos, etcétera) y la falta de higiene a través del cepillado y uso de hilo dental. Existen buenas razones para pensar que el envejecimiento del sistema inmunitario también representa un papel, en especial en la enfermedad periodontal, en la que las infecciones leves crónicas son elementos fundamentales en la patología. Los datos muestran que el acortamiento de los telómeros se correlaciona tanto con la enfermedad periodontal como con el envejecimiento inmunitario.

Ya sea como resultado de la genética, la dieta o la higiene, algunas personas logran conservar sus dientes más o menos intactos hasta una edad avanzada, en tanto que otras pierden la mayor parte de su dentadura desde los primeros años de la adultez, incluso antes de que otros sistemas muestren cambios asociados con el envejecimiento. Aunque sin duda es posible que volver a extender los telómeros en las células relacionadas con el sistema inmunitario mejoraría de manera notable la salud bucal —específicamente en la prevención de la enfermedad periodontal—, lo cual aumentaría también la posibilidad de conservar la dentadura sana hasta una edad avanzada, la evidencia también implica que tanto la dieta como la higiene bucal siempre serán los principales factores de predicción de los problemas dentales del envejecimiento.

En el hígado y los intestinos, es frecuente que los cambios de la edad sean difíciles de distinguir de enfermedades que no se relacionan con el envejecimiento, porque muchos de estos padecimientos comienzan o empeoran a medida que envejecemos, incluidos el

reflujo gastroesofágico y diversos trastornos intestinales como la enfermedad de Crohn, la enteritis regional, el síndrome de intestino irritable, etcétera. En muchos casos, es posible que esas enfermedades se detonen o exacerben por el envejecimiento de las células en el aparato gastrointestinal o en el sistema inmunitario, pero no existe razón obvia para analizar la mayoría de estas enfermedades en el contexto del envejecimiento.

Sin embargo, existen cambios relacionados con la edad que ocurren en los intestinos. La mayoría de estos cambios tienen que ver con la función de las paredes intestinales en sí, más que con las enfermedades antes mencionadas. Al envejecer, los intestinos —incluso en ausencia de patología específica— muestran pérdidas importantes en la absorción, la función inmune y la motilidad. El intestino más viejo tiene menor capacidad de absorber los nutrientes y de producir las diversas enzimas y cofactores que se necesitan para llevar a cabo esa absorción de manera efectiva, en particular para el hierro, el calcio, el zinc y las vitaminas B₁₂ y D. También es posible que los medicamentos orales se absorban de manera deficiente, lo cual hace que las concentraciones de los fármacos sean poco confiables o insuficientes. Las paredes intestinales pierden fuerza muscular, lo cual hace que el peristaltismo —las contracciones ondulantes que movilizan los alimentos por los intestinos— sea menos eficiente y aumente el riesgo de estreñimiento. Las paredes intestinales también pierden fuerza y elasticidad, lo cual aumenta la probabilidad de que las ondas peristálticas causen una distensión de esas paredes y que se formen pequeñas bolsas parecidas a globos, las cuales se expanden a través de la pared normal. Estos divertículos se inflaman (diverticulosis) o se infectan (diverticulitis) y pueden producir morbilidad o mortalidad importante en los pacientes ancianos. Más de la mitad de las personas mayores de setenta años ya tienen diverticulosis y a menudo esto progresa hasta provocar complicaciones.

En general, las células del tracto gastrointestinal —específicamente aquellas responsables de la absorción y producción de cofactores, los músculos y el sistema inmunitario— se dividen y muestran acortamiento de los telómeros. Es esperable que la reextensión de sus telómeros mejore los cambios relacionados con el envejecimiento.

ENVEJECIMIENTO GENITOURINARIO

Los riñones, vejiga y estructuras asociadas muestran importantes variaciones relacionadas con la edad. Algunos de estos cambios son más importantes para ti de manera personal, como los relacionados con la función renal, en tanto que otros afectan a las demás personas que viven contigo, como despertar a tu compañero de cama cuando te levantas varias veces por la noche para ir a orinar. Por supuesto que, además, la vejiga no es la única estructura genitourinaria que tiende a fallar con la edad, con implicaciones tanto para ti como para tu compañero o compañera de vida.

La labor de los riñones es filtrar la sangre, regresar lo que necesitas y expulsar lo que no necesitas. Ambas misiones —extraer las cosas y regresarlas— se vuelven menos

eficientes a medida que envejeces. Al perder células y remplazarlas, nuestras células renales restantes tienen telómeros que se van acortando. Estas células más viejas son menores en número y menos eficientes. La pérdida de células renales conduce a una pérdida de nefronas, las unidades de filtración de los riñones, que son las que hacen el trabajo. Como con otros órganos, las paredes arteriales y los lechos capilares también presentan modificaciones relacionadas con el envejecimiento. En conjunto, estos cambios en los riñones y vasos sanguíneos aumentan el riesgo de hipertensión al envejecer. Con menos nefronas y células envejecidas, disminuye la eficiencia de los riñones. Al envejecer las arterias y al haber una filtración ineficiente, la presión arterial se eleva. Por último, las concentraciones de varias moléculas importantes en nuestra sangre, que se han mantenido dentro de límites cuidadosos gracias a los riñones, tienden a descompensarse. Aunque estas concentraciones sean normales, tienden a ser menos estables y a presentar anomalías con mucha más facilidad que en los adultos jóvenes. En la mayoría de la gente, el riñón viejo tiene suficiente reserva para manejar las necesidades cotidianas, pero a medida que pierde su función de reserva, es más probable que se presente insuficiencia renal. Mientras más viejos nos volvemos, se necesita menos estrés para provocar un problema en los riñones, incluida la insuficiencia renal.

La vejiga misma no sólo pierde sus propias células y la función de las mismas, sino que las células de la pared vesical pierden capacidad para conservar elastina y colágeno: como resultado, la vejiga se vuelve menos elástica y distensible, y es menos capaz de guardar tanta orina como cuando éramos jóvenes. Los músculos se debilitan y no pueden vaciar el contenido con tanta rapidez ni de manera tan completa. La consecuencia es que progresivamente aumenta nuestra necesidad de levantarnos a orinar por las noches. Todos estos cambios, junto con el envejecimiento del sistema inmunitario, aumentan cada vez más la probabilidad de tener infecciones, incontinencia o retención urinarias.

En ambos sexos, los notables cambios del envejecimiento en el aparato genitourinario causan un fuerte impacto en la capacidad para tener relaciones sexuales. En los varones se altera la capacidad para iniciar y mantener una erección. Aunque varios factores pueden acelerar el inicio y gravedad de la disfunción eréctil —como la obesidad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la falta de ejercicio—, hay pocas dudas de que el envejecimiento mismo es responsable de gran parte del problema. De nuevo, las células responsables de mantener los cambios vasculares necesarios para una erección pierden su función a medida que las células se dividen, pierden telómeros y atraviesan por un patrón epigenético variable. En las mujeres, el cambio más notable en la pared vaginal ocurre junto con la menopausia, pero aun en ese caso, las células de la mucosa se han dividido y perdieron longitud sus telómeros. Las modificaciones en el patrón epigenético provienen de dos factores: los telómeros más cortos y las menores concentraciones de estrógenos. Al igual que otras hormonas esteroideas, los estrógenos se enlazan directamente con los cromosomas y modulan la expresión génica. Como resultado, la mucosa vaginal es más

delgada, tiene menos músculo y función elástica, y también pierde la capacidad de producir lubricación.

ENVEJECIMIENTO SENSORIAL

Los cambios en el sistema sensorial son múltiples e incluyen al tacto, la visión, la audición, el olfato y el gusto. Es frecuente que las variaciones en el tacto pasen desapercibidas, probablemente porque son muy graduales y tienen un papel menos importante en las actividades diarias y en las interacciones sociales. La disminución en el olfato y el gusto también es gradual pero se percibe más, en particular porque, por ejemplo, lamentamos la pérdida del disfrute de la comida. Sin embargo, el peor cambio ocurre con la pérdida de agudeza en la visión y audición. La vista y el oído son esenciales para la mayoría de las cosas que hacemos a diario en nuestras vidas laborales, recreativas y sociales. La pérdida de la visión y audición cuando se envejece es algo que causa una profunda afectación.

Nos percatamos de la pérdida de la capacidad general de cualquier sistema sensorial, pero rara vez ocurre que dicha pérdida se refiera a la sensibilidad *dentro* del receptor y más bien tiene que ver con la capacidad para diferenciar *entre* receptores. En el caso del tacto, es posible que el aparato sensorial específico tenga la misma sensibilidad, pero que disminuya el número de receptores. El principio es casi uniforme y con frecuencia se comprende de manera incorrecta. Por ejemplo, existen dos formas en que se puede perder la audición. La pérdida de sensibilidad del receptor dificulta escuchar sonidos tenues. La pérdida de la capacidad para distinguir entre receptores dificulta comprender las palabras.

TACTO

En el caso del tacto, a medida que envejecemos perdemos receptores. Nacemos con una cantidad determinada de receptores, lo cual significa que el número de estos por milímetro cuadrado de piel se reduce al crecer y aumentar nuestra área total de piel. Sin embargo, el envejecimiento crea un cambio más importante en cuanto a que, de hecho, perdemos receptores. Cualquier receptor específico podría seguir teniendo la misma sensibilidad de siempre —por ejemplo, al tacto ligero— pero nuestra capacidad para ubicar con precisión el punto de contacto disminuye por la pérdida de receptores. Seguimos sabiendo que algo nos tocó, pero no estamos tan seguros de dónde o qué fue. Esto se mide con más precisión por medio de la «discriminación entre dos puntos», que es la capacidad para distinguir entre un solo contacto con la piel y dos contactos simultáneos que están apenas a una pequeña distancia entre sí. No obstante, a nivel subjetivo, la pérdida es más notable en nuestra capacidad para identificar, digamos, los tipos de tela u objetos en nuestros bolsillos y bolsas. En resumen, nos volvemos menos

capaces de identificar objetos al tocarlos. Los datos sugieren que, como resultado de la reducción de más de 80 por ciento en la cantidad de receptores de tacto por milímetro cuadrado de piel, tenemos sólo la mitad de la precisión para identificar objetos por medio del tacto a los setenta años que cuando éramos jóvenes.³⁵ Si examinamos con cuidado dentro de la piel, encontramos que la cantidad de nervios presentes apenas cambia de manera marginal, en tanto que el número de receptores por nervio y la velocidad de conducción disminuyen en forma notable con la edad. En pocas palabras, a medida que envejecemos se vuelve más lenta nuestra capacidad para percatarnos de que tocamos algo y tenemos deficiencias para distinguir qué, en comparación con lo que sucedía cuando éramos más jóvenes.

Es probable que ambos cambios se puedan atribuir al envejecimiento celular. En tanto las células de los nervios periféricos rara vez se dividen y, en consecuencia, es poco probable que muestren envejecimiento, las células que crean las vainas de mielina que rodean nuestros nervios periféricos, y que garantizan una transmisión rápida de los impulsos, sí muestran envejecimiento celular, al igual que las células responsables de los receptores periféricos del tacto. Todos estos receptores periféricos —ya sean del tacto ligero, dolor, temperatura o presión— se remplazan durante el uso normal y por ende presentan envejecimiento celular a medida que se acortan sus telómeros.

GUSTO Y OLFATO

Al envejecer perdemos gradualmente la capacidad para distinguir olores y sabores. Como ocurre con el sentido periférico del tacto, la pérdida es secundaria al envejecimiento de las células receptoras: los receptores olfativos de nuestra nariz y las papilas gustativas en nuestra boca. En tanto que existe una pérdida leve de nuestra capacidad para percibir los estímulos acres —los sabores amargos y los olores desagradables—, somos bastante menos capaces de distinguir diferencias sutiles en sabor u olor, y esta pérdida se vuelve especialmente notable en las experiencias alimenticias diarias. Los alimentos se vuelven menos tentadores y nos provocan menos disfrute.

Es evidente que la capacidad olfativa disminuye con la edad, pero es difícil obtener mediciones precisas, ya que resulta complejo cuantificar algo tan subjetivo como el olor. Sin embargo, la mayoría de los estudios muestran que, para los setenta años, muchas personas tienen una definitiva pérdida en la capacidad de discriminación olfativa, y que esto se vuelve común y grave en quienes superan los ochenta. Este cambio se asocia con una notable disminución en la cantidad de receptores olfativos a medida que envejecemos. Aunque es posible que esos receptores se remplacen —en particular en los mamíferos más jóvenes—, la tasa de remplazo decae con la edad, lo cual conduce a un área olfativa de menor tamaño en la cavidad nasal y a una reducción en el número de receptores dentro de esa área. En gran medida el mismo proceso —aunque no tan grave y menos notable en general— se presenta en las papilas gustativas de la lengua. Por

ejemplo, es típico que los adultos jóvenes sólo tengan la mitad de los receptores del gusto que tenían en la niñez, y esa pérdida continúa al envejecer. Aun así, al envejecer, nuestra capacidad para distinguir entre los cinco sabores principales —dulce, ácido, amargo, salado y *umami*— disminuye mucho menos que nuestra capacidad para distinguir olores. Debido a que el olor representa un papel muy importante en la capacidad de saborear la comida, tenemos una pérdida subjetiva grave en la capacidad para disfrutar los alimentos o para distinguir entre las comidas muy sabrosas y las poco apetitosas.

La pérdida gradual de los receptores gustativos y olfativos, y de la capacidad para remplazar los receptores faltantes, se puede atribuir al envejecimiento celular. Aunque no existen tratamientos actuales para estas pérdidas sensoriales relacionadas, extender de nuevo los telómeros de los receptores restantes resulta prometedor como intervención eficaz.

AUDICIÓN

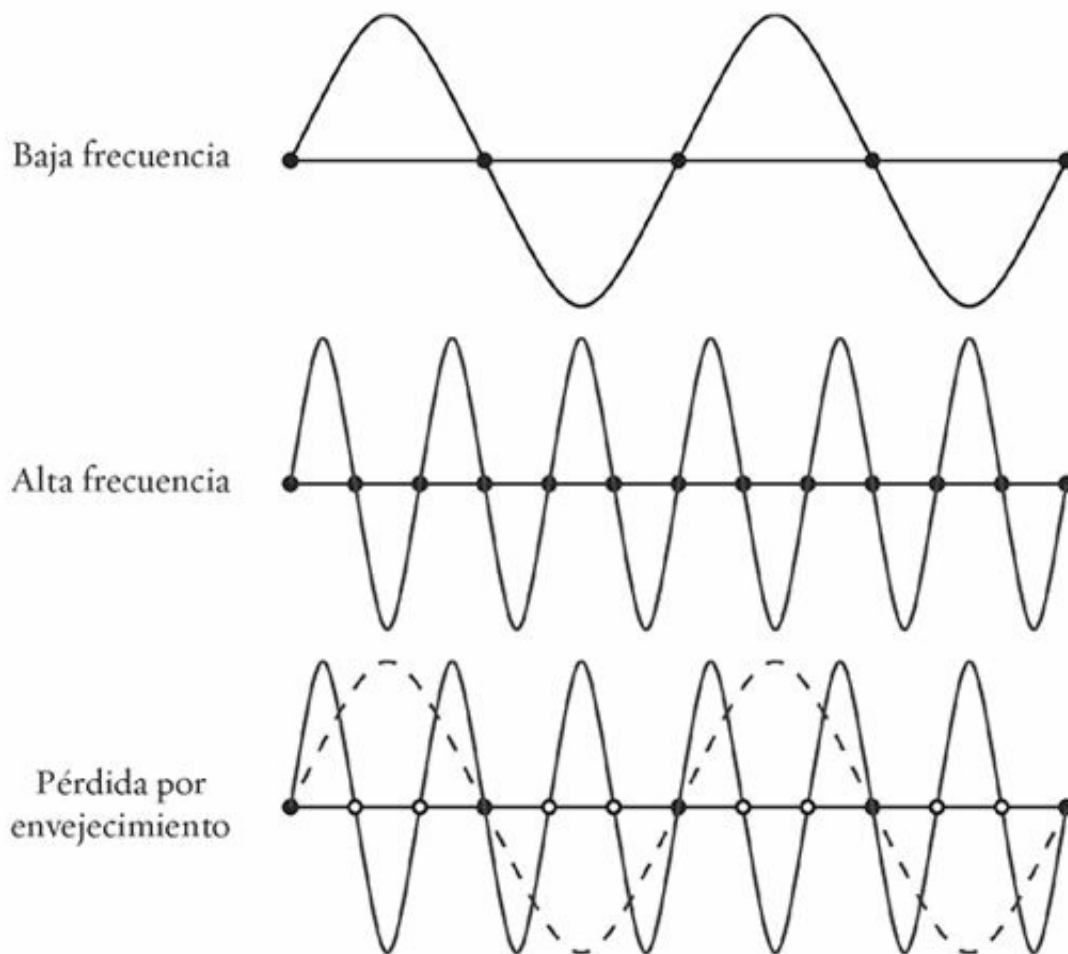
Incluso en esta época de mensajes de texto y correos electrónicos, nuestra capacidad para escuchar sigue siendo esencial para la mayoría de las comunicaciones sociales. Nuestra cultura supone y prácticamente demanda el uso del sonido para poder funcionar, sin importar que exista el lenguaje de señas y la palabra escrita. A medida que envejecemos, se deteriora la audición y una imagen común y estereotípica de la vejez es la de un anciano que se pone una mano en la oreja y pregunta: «¿Qué?». La presbiacusia —la pérdida auditiva relacionada con la edad— es casi universal, aunque su gravedad es muy variable. Un aspecto curioso es que la forma más común de pérdida auditiva en la vejez no se refiere a la capacidad para escuchar sonidos muy tenues sino sonidos agudos, lo cual dificulta distinguir las consonantes en el discurso de otras personas, el sonido de los gorjeos de las aves o el teléfono en la otra habitación.

De modo que, al envejecer, cada vez se nos dificulta más entender el lenguaje, ya sea que el hablante esté con nosotros en el mismo cuarto o se trate del personaje de una película o programa de televisión. Esto tiene poco impacto en los tonos graves —como con las vocales— pero afecta de manera notable a los tonos agudos, como con las consonantes. No es que no podamos escuchar que alguien está hablando, sino que se vuelve cada vez más difícil distinguir entre, por ejemplo, *pelo* y *peto*, *dado* y *dato*, o *rama* y *rana* y, en consecuencia, se complica descifrar el significado de las palabras enlazadas en oraciones.

El deterioro de nuestra capacidad para captar las consonantes de sonido agudo se debe a la manera en que funcionan los receptores auditivos. Los sonidos consisten en ondas estacionarias transitorias (véase la gráfica de la página 120), que activan las señales de los receptores auditivos, que se muestran aquí como círculos negros. Los sonidos de alta frecuencia activan más receptores, en tanto los de baja frecuencia activan menos receptores. Al envejecer —y perder parte de nuestros receptores auditivos, que se

muestran en la figura como círculos en blanco— perdemos la capacidad para distinguir los sonidos de alta frecuencia, incluidas las consonantes en el discurso.

Aunque el deterioro de la capacidad para escuchar tonos agudos (y entender el habla) afecta a casi todos los individuos que envejecen, muchos de nosotros nos topamos con otros tipos más generales de pérdida auditiva a medida que avanzamos en edad. La pérdida auditiva generalizada puede tener varias causas: pérdida extensa de receptores auditivos, daño nervioso, aterosclerosis, diabetes, hipertensión, traumatismos, daño por fármacos y otros. Aunque muchas de estas causas, como la aterosclerosis, se relacionan en forma directa con el envejecimiento celular, otras, como los traumatismos o el daño provocado por los fármacos, no se relacionan con el envejecimiento. Sin embargo, la pérdida de receptores sí proviene directamente del envejecimiento celular, ya que los receptores auditivos no se remplazan y los que subsisten tampoco funcionan tan bien. De nuevo, la única intervención potencialmente eficaz sería volver a extender los telómeros de las células que perduran.



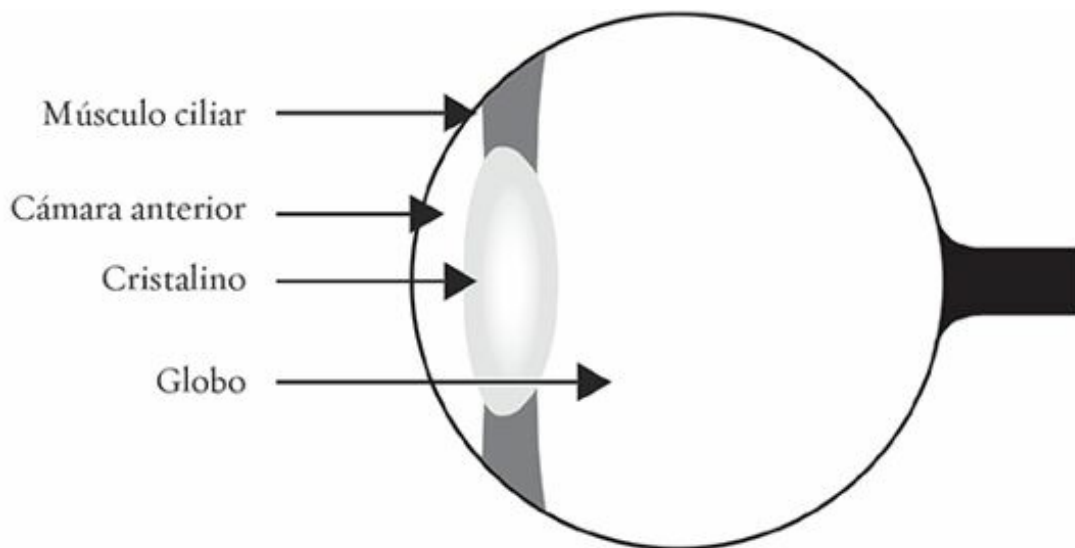
Pérdida auditiva debida al envejecimiento.

La mayoría de nosotros pensamos que la visión es el sentido más indispensable. La visión cambia de muchas maneras con la edad, aunque la ceguera completa es poco común. Después de los cuarenta años, casi todos tenemos cada vez más dificultades para enfocar los objetos cercanos. Tenemos problemas para leer y para las actividades que requieren acercar la vista, como al ensartar una aguja o atar un anzuelo. Aunque este cambio —la presbicia— se atribuye en general a cambios por envejecimiento en el cristalino, es posible que también se relacione con las variaciones en los músculos ciliares, que controlan la forma del cristalino, así como cambios en la forma del globo ocular y de las estructuras asociadas (astigmatismo). El cristalino en sí es un conjunto de células transparentes que refractan la luz, creando una imagen enfocada en la retina, y este puede enfocarse en los objetos cercanos o lejanos. Las células del cristalino no tienen irrigación sanguínea directa ni mitocondrias, pero sí tienen actividad metabólica. Estas células producen la principal proteína transparente, la cristalina, pero no se sabe del todo a qué grado se reciclan esas proteínas en el cristalino adulto.

Aunque existe cierto desacuerdo sobre la causa principal de la presbicia relacionada con el envejecimiento, quizá sea por la acumulación gradual de células en las capas externas del cristalino, haciéndolo menos elástico y alterando su forma. Después de los veinte años el cristalino se vuelve más redondeado y eso demanda que los músculos ciliares se esfuercen más para enfocar los objetos. Si este modelo simple es exacto, entonces es probable que el envejecimiento celular en sí no tenga un papel importante, y sólo nos queda el método tradicional para tratar la presbicia: anteojos o lentes de contacto. Por otro lado, sigue siendo completamente posible que cambios epigenéticos realicen de manera indirecta variaciones en el recambio de proteínas del cristalino o la forma del cristalino en sí. E igualmente es posible que el envejecimiento en las células de los músculos ciliares debilite su capacidad para enfocar el cristalino, lo cual significa que estas células podrían ser un punto eficaz de intervención si podemos volver a extender los telómeros. La posibilidad de que la terapia con telomerasa pueda mitigar o no la presbicia sigue siendo una pregunta abierta.

Un cambio visual más sutil que ocurre con la edad es la pérdida gradual de sensibilidad al contraste, que sucede cuando nuestra retina pierde poco a poco la capacidad para distinguir detalles finos. Quizá esto se deba a varios factores, pero es probable que la merma de células ganglionares de la retina sea una causa importante. Las células ganglionares son responsables del procesamiento inicial de la información visual dentro de la retina antes de que se envíe al cerebro. Dichas células se sintonizan con diferentes frecuencias de detalle, así que a medida que disminuyen en cantidad, perdemos cierta capacidad para distinguir detalles finos. Es como si pasáramos de ver un televisor en alta definición a un modelo antiguo con definición estándar. Curiosamente, un subconjunto de estas células también tiene por función la respuesta pupilar hacia la luz

y la modulación de nuestros ritmos circadianos; ambas presentan problemas con la edad, probablemente debido a una pérdida gradual de esas células.



Los músculos ciliares controlan la forma del cristalino en el ojo humano, haciendo posible que se enfoque en los objetos lejanos y cercanos. Las opiniones varían en cuanto a la razón por la que se vuelve difícil enfocar los objetos cercanos cuando envejecemos.

La presbicia es el cambio visual más común del envejecimiento, pero no es el más temido. La pérdida general de la visión en sí, frente a la pérdida de agudeza, puede provenir de diversas enfermedades que incluyen la degeneración macular, el glaucoma, las cataratas, la enfermedad ocular relacionada con la diabetes y otras. Aunque algunas de ellas se relacionan de manera evidente con los cambios vasculares —que se tratan en el siguiente capítulo—, otras parecen tener una causa puramente ocular.

La degeneración macular asociada con la edad (DMAE) es una de las principales causas de ceguera, en particular en los ancianos. Es tristemente célebre por atacar nuestro «centro de atención visual», la fovea, de modo que la gente pierde la capacidad de ver aquello que están intentando enfocar aunque la visión periférica siga relativamente intacta. Esto imposibilita leer, ver rostros o hacer cualquier otra cosa que involucre detalles visuales. La gente con DMAE puede seguir viendo los objetos periféricos, lo cual les permite movilizarse y realizar sus tareas diarias, pero la discapacidad es notable y progresiva. El riesgo es elevado y aumenta en las personas ancianas. Quizá una de cada diez tenga cuando menos algún tipo de degeneración macular en la década posterior a su retiro (de los 65 a los 75 años), pero la frecuencia aumenta a uno de cada tres en la siguiente década. La degeneración macular comienza con depósitos de pigmento amarillo, llamados drusas, en la mácula. El origen de ese pigmento —tal vez células locales o células del sistema inmunitario— es incierto, pero sería razonable suponer que lo producen y modulan las células, y que estas funciones se alteran al envejecer las células.

Si tal es el caso —que estos depósitos se deban a cambios epigenéticos en las células senescentes—, entonces podríamos esperar que las intervenciones actuales no sean eficaces, como de hecho ocurre, porque se dirigen a los efectos en lugar de a las causas subyacentes. Seguimos sin saber si la reextensión de los telómeros podría curar o prevenir la degeneración macular asociada con la edad, pero sería un punto más probable de intervención que cualquiera de los tratamientos disponibles ahora.

Las cataratas son una enfermedad del cristalino que se vuelve más común con el envejecimiento, produciendo cerca de la mitad de todos los casos de ceguera en el mundo. Aunque en general el «envejecimiento» se cita como la principal causa, las cataratas también se vinculan con la diabetes, traumatismos, exposición a la radiación (en particular ultravioleta), genética, enfermedades de la piel, tabaquismo y ciertos fármacos. A medida que las cataratas progresan, el cristalino se vuelve cada vez menos transparente, lo cual imposibilita totalmente la visión. La palabra misma es una metáfora que hace referencia al agua blanca (y no transparente) de una cascada. Las cataratas parecen asociarse con una elevación en el contenido de agua de las proteínas del cristalino. Las proteínas en sí se desnaturalizan y empiezan a degradarse con la edad. Aunque la suposición común ha sido que las proteínas del cristalino no cambian en el curso de la vida —y, en consecuencia, no se mantienen o recambian—, investigaciones recientes sugieren que esta es una simplificación exagerada.³⁶ Y pese a que no se tienen claros los mecanismos, las proteínas del cristalino sí muestran remplazo gradual con el tiempo, incluso en los adultos, y en apariencia este es el resultado de cambios en la expresión génica. El cristalino —incluso el adulto— es un órgano dinámico que normalmente mantiene la capacidad para transportar y remplazar la proteína cristalina. La insuficiencia en su capacidad provoca la formación de cataratas. Seguimos sin saber si la normalización de los patrones epigenéticos y un regreso al mantenimiento normal de las proteínas sería capaz de prevenir o mitigar las cataratas, y la esperanza depende de las pruebas clínicas.

Al glaucoma se le conoce a veces como el «ladrón silencioso de la vista», aunque la forma de «ángulo abierto», que marca un inicio rápido, generalmente produce dolor de inmediato y, por ende, está lejos de ser silenciosa. Es la segunda causa de ceguera en todo el mundo después de las cataratas. En general, el glaucoma se debe a un aumento de la presión en la cámara anterior del ojo, el espacio frente al cristalino y detrás de la córnea; esto empuja hacia atrás al cristalino, aumentando la presión dentro del propio globo ocular, lo cual comprime lentamente la irrigación sanguínea al ojo. El resultado puede ser la muerte de las células de la retina, de los receptores visuales y del nervio óptico, lo que finalmente causa ceguera. El origen del problema reside en la reabsorción de líquido —el humor acuoso— de la cámara anterior. A medida que se sigue produciendo líquido sin que se reabsorba, se eleva la presión y la consecuencia es el glaucoma. El tratamiento médico actual enfatiza ya sea la disminución de la producción de humor acuoso o el aumento del flujo hacia el exterior a través de varios mecanismos.

Existen cuando menos dos tipos principales de glaucoma, de ángulo abierto y de ángulo cerrado, cuyos mecanismos celulares precisos y su relación con el envejecimiento celular siguen casi inexplorados. No obstante, en varios casos se han vinculado los genes en la región telomérica con ciertas formas de glaucoma. En las formas más típicas del padecimiento, la relación con el envejecimiento en sí sugiere con toda certeza que los cambios epigenéticos subyacen a la enfermedad y estos responden al tratamiento con telomerasa.

ENFERMEDADES DIRECTAS ASOCIADAS CON LOS TELÓMEROS

Aparte de las enfermedades normales que se relacionan con la edad, existen varios padecimientos que tienen una relación directa demostrada con el mantenimiento de los telómeros. Muchos de ellos se deben a un funcionamiento anormal de la telomerasa o al telómero mismo, y en general son genéticas.

DISQUERATOSIS CONGÉNITA

La disqueratosis congénita (DC) es una enfermedad genética que proviene de un mantenimiento anormal del telómero, específicamente debido a una de cuando menos tres (y probablemente más) mutaciones que afectan el componente de ARN de la telomerasa. Como resultado, las células —y en especial las células madre— son incapaces de conservar la longitud normal del telómero durante el desarrollo. Como podría esperarse, el cromosoma con telómeros más cortos tiene un mayor riesgo de mutaciones genéticas y, en consecuencia, riesgo de cáncer. Además, los pacientes con DC tienen una pigmentación inusual de la piel, encanecimiento prematuro del pelo, uñas anormales y otras características. Es típico que el problema se descubra antes de la pubertad y alrededor del 75 por ciento de los pacientes son varones. El principal problema clínico no tiene que ver con los signos obvios, sino con el hecho de que la médula ósea es anormal en 90 por ciento de esos pacientes, lo cual provoca la muerte en cerca de 70 por ciento de ellos, en general por sangrado o infección y a veces por insuficiencia hepática. Como sería fácil pronosticar en vista de las anomalías de los telómeros, muchas de las características de la DC se asemejan en cierto grado al envejecimiento temprano. Existen buenas razones para considerar que el tratamiento con telomerasa sería eficaz para la DC, en particular porque es posible revertir el problema en el laboratorio si podemos reajustar las longitudes de los telómeros.³⁷

PROGERIAS

Las progerias incluyen varios síndromes relacionados que incluyen la progeria de Hutchinson-Gilford, el síndrome de Werner, la acrogeria, la metageria y otras. En el caso de la progeria «clásica» o de inicio infantil (Hutchinson-Gilford), una anomalía genética rara, los telómeros son cortos al momento del nacimiento, lo que se relaciona con un defecto en la lamina A, una proteína que afecta la membrana nuclear interna y conduce a un mantenimiento anormal del telómero. Las longitudes del telómero al momento del nacimiento se parecen a las longitudes teloméricas que se encuentran en personas normales de setenta años y mayores. En vista de sus «células viejas», no sorprende que estos niños parezcan viejos y mueran a una edad promedio de 12.7 años, en general por aterosclerosis: infartos y accidentes cerebrovasculares. Aunque parecen viejos y tienen vasos sanguíneos, articulaciones, piel y cabello «viejos», no tienen un alto riesgo correspondiente de enfermedad de Alzheimer o senescencia inmunitaria. El defecto en la lamina A provoca una proteína anormal, la progerina, que también se observa en las células envejecidas normales. Pese a que esta anomalía atrajo de inicio una considerable atención, los intentos por corregir la proteína anormal utilizando inhibidores de la farnesiltransferasa han tenido poco éxito, lo cual sugiere que el tratamiento sea simplemente un ejemplo de tapar el pozo después de ahogado el niño. No se han hecho intentos por llevar a cabo la intervención más obvia —volver a extender los telómeros— a pesar de que se sugirió hace veinte años³⁸ y se ha propuesto desde entonces en textos médicos.³⁹

VIH/SIDA

El VIH, o sida, tiene una curiosa relación con las enfermedades más comunes del envejecimiento debido a que el recambio celular rápido produce telómeros drásticamente más cortos en los linfocitos. El resultado evoca el envejecimiento grave del sistema inmunitario, aunque restringido a tipos particulares de células y con la adición de cualquier otro daño que cause el virus al organismo. El virus de inmunodeficiencia humana infecta las células del sistema inmunitario, en especial los linfocitos T y las células dendríticas. A medida que las células infectadas mueren y el cuerpo responde con división celular para crear más células inmunitarias que las replacen, las longitudes de los telómeros de esas células se vuelven progresivamente más cortos conforme enfermedad progresa. Siempre y cuando el cuerpo siga reemplazando los linfocitos faltantes, existe un equilibrio inestable, pero a medida que los telómeros se acortan de manera adicional, la tasa de división celular se vuelve más lenta y también disminuye la capacidad funcional de los linfocitos de reemplazo. En ese momento ocurre una inflexión relativamente repentina de la morbilidad a la mortalidad. Por largo tiempo se ha propuesto que, a pesar de que no sea una cura para el VIH, la telomerasa podría prevenir la muerte al permitir que el cuerpo organice una respuesta inmunitaria indefinida en lugar de agotar las células inmunitarias. Debido a que existen varios tratamientos bastante

eficaces para el VIH —fármacos antivirales, terapia antirretroviral altamente efectiva (TARAE) y en particular los inhibidores de la proteasa del VIH— así como la esperada vacuna contra el virus, los posibles beneficios del uso de la telomerasa han pasado a segundo plano, pero siguen siendo un punto de intervención potencialmente eficaz.

CÁNCER

El cáncer es uno de los principales temas en cualquier discusión sobre los telómeros como objetivo terapéutico. Aunque la cuestión sigue planteándose de muchas formas diferentes, siempre se centra en la seguridad de la telomerasa o en la pregunta más compleja de si los telómeros largos protegen contra el cáncer o lo promueven. Dicho en pocas palabras, ¿la telomerasa causa cáncer?

No, la telomerasa no causa cáncer.

Sí, bien podría ser que la telomerasa prevenga la mayoría de los cánceres.

La discusión inicia con una especie de paradoja: la mayoría de las células cancerosas expresan telomerasa, que debería extender los telómeros, y sin embargo la generalidad de los cánceres tienen células con telómeros cortos. Por otro lado, en las células normales, que por lo común no expresan telomerasa, aquellas con los telómeros más largos están de inicio en menor probabilidad de volverse cancerosas. La presencia de telomerasa en las células cancerosas sugeriría que esta enzima podría ser perjudicial, pero el hecho de que los telómeros largos sean protectores sugiere que la telomerasa podría ser benéfica.

Más aún, aunque un inhibidor de la telomerasa se considera como un buen candidato para el tratamiento del cáncer, el uso de un activador de la telomerasa tiene la probabilidad de proteger contra la enfermedad. En otras palabras, se puede utilizar la *inhibición* de la enzima para tratar el cáncer, pero se podría usar su *activación* para prevenirlo.

¿Cómo es posible que ambas afirmaciones sean ciertas?

Para comprender el valor de la telomerasa, ya sea en las células cancerosas o en las normales, necesitamos entender algunas cosas sobre el padecimiento en sí. La mayoría de los cánceres ocurren debido a la anormalidad en un gen, o a menudo en varios genes, que puede heredarse genéticamente, lo cual es raro, o más comúnmente sucede por una mutación adquirida. Existen muchos genes hereditarios que no necesariamente *causan* cáncer, pero que se sabe con seguridad que aumentan su probabilidad. Quizá el más ampliamente conocido de ellos se encuentre en las mujeres que presentan un gen *BRCA1* o *BRCA2* anormal; muchas de ellas (dependiendo del gen preciso) tienen una probabilidad de 80 por ciento de sufrir cáncer de mama. Este conjunto particular de genes participa en la reparación del ADN, de modo que un gen *BRCA* anormal aumenta el riesgo de daño al ADN, porque ya no es posible reparar el daño adquirido. En los cánceres en general,

observamos un patrón semejante de aumento en los problemas para mantener la normalidad de los genes y cromosomas (inestabilidad genómica). En el cáncer, sin importar el origen de la anormalidad —hereditaria, adquirida o ambas— el resultado celular es generalmente la inestabilidad genómica y el resultado clínico es que tarde o temprano la célula se vuelve cancerosa.

En un sentido metafórico podríamos considerar a las células cancerosas como sociópatas que merodean por los vecindarios celulares de sus tejidos. Las células normales tienen funciones locales específicas, y factores internos y externos restringen su división anormal. En los tejidos normales, las células reciben señales químicas que les indican cuándo dividirse y cuándo no hacerlo. Por ejemplo, las células mamarias normales no se dividen a no ser que se requieran remplazos, pero las células cancerosas en la mama se dividen independientemente de esas señales. Las células normales —no cancerosas— que tienen daño en el ADN cuentan con señales internas que les impiden dividirse cuando las señales externas así lo indican. Por otro lado, las células cancerosas ignoran todas las señales inhibitorias —ya sean internas o externas, y sin importar que exista o no un daño en el ADN— y empiezan a dividirse de todos modos.

El problema con las células de cáncer tiene dos vertientes: se multiplican y no funcionan. La división celular frecuente provoca una masa de células innecesarias que no sólo agotan los recursos metabólicos, sino que la masa en sí puede ser mortal, como puede ocurrir con los cánceres del cerebro, en los que la masa creciente puede presionar al cerebro dentro de los confines del cráneo. Más aún, el hecho de que las células cancerosas no respondan a las señales internas o externas —que es la razón por la que se dividen cuando no deberían— afecta muchas otras funciones celulares. Las células cancerosas que se supone que crean una proteína específica —como algunos glóbulos blancos— podrían crear la proteína incorrecta, demasiada proteína correcta o no producir ninguna. Por supuesto que si una sola célula dañada se comportara de ese modo, no causaría ningún problema real al ser una célula mala entre un millón de células normales; la razón por la que las células cancerosas son tan mortales es que siguen dividiéndose hasta que hay una cantidad enorme. En pocas palabras, la clave para prevenir el cáncer —desde una perspectiva clínica— es prevenir la división celular inapropiada.

Toda célula normal en tu organismo tiene tres protecciones importantes contra la división celular inapropiada debida al daño en el ADN. La primera es que la célula detecta y repara el ADN dañado. Las células cancerosas no pueden reparar su propio ADN dañado, así que falla la primera línea de defensa. La segunda línea de defensa es que cuando se detecta cualquier daño al ADN, una célula normal detiene el ciclo para que ya no sea posible duplicar el ADN dañado y dividirse. Aunque el ADN nunca se repare, cuando menos la célula ya no puede duplicarse y crear más células dañadas (es decir, cancerosas). Este sistema de freno del ciclo celular es muy eficaz. Sin embargo, consideremos qué sucede si parte del daño al ADN es, de hecho, daño al sistema de freno

de la célula: en ese caso, la célula dañada continúa dividiéndose a pesar del riesgo para el organismo. Las células cancerosas empiezan a acumularse y se vuelven más numerosas.

El acortamiento de los telómeros —y el envejecimiento celular— es la tercera línea de defensa contra el cáncer.

Los telómeros funcionan en dos sentidos: a medida que se acortan, empiezan a desactivar a la célula mediante cambios epigenéticos, e incluso si eso falla, la pérdida del telómero garantiza en última instancia que los cromosomas se vuelvan inoperantes al empezar a perder no sólo los telómeros, sino (en casos extremos) los genes mismos. Las células con telómeros que se acortan tienen una probabilidad cada vez mayor de morir por cambios epigenéticos progresivamente más graves, pero las células sin telómero no pueden sobrevivir debido a la pérdida total de los genes. A fin de subsistir, las células cancerosas deben conservar los telómeros, aunque sea en forma mínima, y así sucede.

La mayoría de los cánceres logran mantener telómeros cortos pero apenas adecuados, con el resultado de que pueden arreglárselas para sobrevivir y multiplicarse; sin embargo, sus telómeros más cortos causan una tasa muy elevada de mutación. Las células cancerosas mutan en forma continua y aunque muchas de ellas mueren, las supervivientes son cada vez más resistentes a las señales inhibitorias, así como a la mayoría de los otros límites que se imponen al crecimiento de las células normales. En esencia, una vez que la célula evade las limitaciones de crecimiento y empieza a mutar, sus células hijas se vuelven progresivamente más malignas debido a que fueron seleccionadas para esas características. Este mismo proceso continúa a medida que las células cancerosas evaden las defensas inmunitarias del organismo: la rápida tasa de mutación garantiza que las células que sobreviven lo hagan porque son capaces de evadir tales defensas.

Sería razonable preguntarse cómo es posible que el cáncer sobreviva a todas las defensas internas y externas, y cómo puede sobrevivir si muta, ya que la mutación implica un daño a la célula cancerosa. La respuesta es que la mayoría de estas células no sobreviven. La mayoría de las primeras células de cáncer deja de dividirse en respuesta a las señales inhibitorias internas o externas, y aquellas que sobreviven a esa etapa tienen telómeros que se acortan, además de que casi todas mueren por envejecimiento celular o por daño cromosómico a gran escala. Las que sobreviven porque logran mantener cierta longitud mínima del telómero, a menudo mueren como consecuencia de la respuesta inmunitaria del cuerpo o —en el caso de los cánceres sólidos— porque no pueden mantener una irrigación sanguínea adecuada. La generalidad de las células cancerosas no sobrevive, que es la razón por la que muchos de nosotros no morimos de cáncer a una edad temprana.

El problema con el cáncer es que no todas esas células sucumben a nuestras defensas. Las pocas que logran evadir todos esos obstáculos son suficientes para causar los cánceres que matan a tantos de nosotros.

Entonces, ¿cuál es el papel de la telomerasa en el cáncer?

Si los telómeros tienen la suficiente longitud, las células tienen estabilidad genómica; pueden prevenir y reparar de manera eficiente el daño genético, y tienen una elevada probabilidad de no volverse cancerosas. Así que si la célula expresa suficiente telomerasa para mantener la longitud de los telómeros, la enzima protege contra el cáncer.

Pero si los telómeros son cortos, las células tienen *inestabilidad* genómica; son incapaces de prevenir el daño y las mutaciones genéticas adicionales, y tienen una alta probabilidad de volverse cancerosas. El problema es que muchas células de cáncer producen la suficiente telomerasa como para conservar telómeros muy cortos (o encuentran una manera alternativa de mantener esos telómeros cortos). Dicho en términos simples, sería mejor para la supervivencia del paciente que nuestras células normales produjeran un montón de telomerasa para proteger contra el cáncer o que las células no produjeran telomerasa en absoluto y murieran con rapidez. El peor escenario posible es tener apenas la suficiente telomerasa para permitir que las células cancerosas no sólo sobrevivan sino que empeoren con el tiempo, justo lo que sucede con la mayoría de ellas.

Esa es la razón por la que una de las vías prometedoras para el tratamiento del cáncer es el uso de un inhibidor de la telomerasa, para causar que las células cancerosas mueran por envejecimiento. Esto tendría el desafortunado efecto colateral de inhibir también la telomerasa en nuestras células madre, que son importantes para nuestra supervivencia a largo plazo, pero ese quizá fuera un pequeño precio a pagar para curar el cáncer. El beneficio es la supervivencia a corto plazo; el riesgo es la insuficiencia crónica de los tejidos y un riesgo elevado de diversas enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

En vista de lo que sabemos acerca del cáncer, ¿sería benéfica la telomerasa para las personas normales? En la mayoría de los casos, la telomerasa tendría un enorme efecto benéfico para prevenir o curar la mayoría de las enfermedades relacionadas con la vejez, así como para reducir significativamente el riesgo de cáncer. Sin embargo, si el paciente ya tiene cáncer, el resultado es menos claro. Extender los telómeros en un paciente con cáncer podría ser benéfico al hacer que las células puedan de nuevo ser capaces de reparar el daño a su ADN y revertir los cambios cancerosos iniciales. En tal escenario, la telomerasa no sólo podría prevenir sino curar muchos cánceres. Por otro lado, si el tratamiento con telomerasa sólo mantuviera los telómeros acortados en lugar de reextenderlos, entonces tan sólo estaríamos manteniendo las células cancerosas. Otra consideración es que restaurar el telómero en una célula que tiene un defecto *heredado* en su capacidad para reparar el ADN sólo permitiría que esa célula se dividiera y transmitiera el defecto; ni con todo el largo del telómero en el mundo podríamos arreglar el problema.



Longitud del telómero y cáncer.

Algo realmente interesante es que aunque la frecuencia de cáncer en los seres humanos aumenta de manera exponencial con el envejecimiento, la curva es justo la misma para los ratones y ratas, no obstante que estos tengan periodos de vida quizá una trigésima parte de los nuestros. Esto implica que las mutaciones del cáncer *no* son simplemente un asunto de exposición acumulada a rayos cósmicos, radiación ultravioleta y cambios moleculares espontáneos (las moléculas se pueden isomerizar a la temperatura corporal), porque la tasa de exposición es la misma para los ratones y los humanos; más bien es cuestión de una *disminución* acumulada en la reparación del ADN, la cual está controlada por el acortamiento de los telómeros. En pocas palabras, si podemos reajustar los telómeros, podemos reajustar la aparición de cáncer. Podríamos utilizar los inhibidores de la telomerasa para *tratar* algunos cánceres, pero es probable que podamos usar la activación de la telomerasa para *prevenir* —y me refiero a casi eliminar— de inicio la mayoría de los cánceres. La telomerasa —si es lo suficientemente activa— tiene muchas probabilidades de prevenir o curar algunos cánceres en etapa temprana (en lugar de empeorarlos), pero eso no le servirá a aquellos que tienen un problema genético hereditario.

La conclusión es evidente: la telomerasa protege en términos generales contra el cáncer.

RESUMEN

En las enfermedades relacionadas con el envejecimiento que acabamos de analizar, los problemas clínicos de la vejez provienen del envejecimiento celular. En las células que se dividen, los telómeros se acortan, el patrón de expresión génica cambia y las células se vuelven progresivamente menos eficientes, así como más lentas para remplazar las otras células perdidas. Cuando las células viejas no funcionan y no se remplazan con

eficiencia, los tejidos envejecidos se vuelven disfuncionales y observamos la aparición de una enfermedad evidente asociada con la vejez.

Si podemos reajustar las longitudes de los telómeros en esas células, podemos reajustar el patrón de expresión génica y lograr que esas células sean funcionalmente jóvenes de nuevo. Como se verá, tenemos razones más que suficientes para considerar que la telomerasa puede emplearse para prevenir y curar la mayoría de las enfermedades asociadas con la vejez.

Notas:

^{29*} Linfocito que guarda información sobre el antígeno después de haber tenido contacto con él. (*N. de la t.*)

^{30*} Linfocitos que no se han activado por el contacto con algún antígeno. (*N. de la t.*)

³¹ <http://www.breastcancer.org/risk/factors/hrt>

³² <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD002229.pub4>

³³ http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-09662-9_18

³⁴ Una hormona esencial para el mantenimiento del hueso y la osteoporosis.

³⁵ <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/08990220310001622997>

<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/08990220601093460>

http://www.scholarpedia.org/article/Touch_in_aging#Changes_in_touch_sensitivity_and_spatial_resolution_with_a

³⁶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23441119>

³⁷ Gourronc, F. A., *et al.*, «Proliferative Defects in Dyskeratosis Congenita Skin Keratinocytes Are Corrected by Expression of the Telomerase Reverse Transcriptase, TERT, or by Activation of Endogenous Telomerase Through Expression of Papillomavirus E6/E7 or the Telomerase RNA Component, TERC», *Experimental Dermatology* 19 (2010): 279-288.

³⁸ Fossel, M., *Reversing Human Aging* (Nueva York: William Morrow and Co., 1996).

³⁹ Fossel, M., *Cells, Aging, and Human Disease* (Nueva York: Oxford University Press, 2004).



ENVEJECIMIENTO INDIRECTO: LAS VÍCTIMAS INOCENTES

HASTA EL MOMENTO NOS HEMOS ENFOCADO EN LAS CÉLULAS SENESCENTES y en las enfermedades que surgen en los tejidos que estas forman. Llamé a este un «envejecimiento directo», un proceso de causa y efecto que inicia a medida que los telómeros se vuelven más cortos con cada división celular y que avanza por medio de cambios en expresión génica y disfunción celular hasta llegar a una enfermedad asociada con la vejez que es obvia en términos clínicos y que afecta las células circundantes similares.

Sin embargo, existen tipos de células en nuestro organismo que nunca se dividen o que se dividen con tan poca frecuencia que sus telómeros se acortan muy poco en el adulto, sin importar su edad. Uno podría pensar que esto protegería a las células que no se dividen de presentar una enfermedad relacionada con la edad.

No es así.

La realidad es completamente diferente. Algunas de las patologías más generalizadas y mortales relacionadas con la edad afectan células que *no* se dividen, porque estas dependen siempre de manera esencial de células que *sí* se dividen. La mayoría de la gente en este planeta muere ahora por enfermedades en las que células que no se dividen —no envejecen— presentan problemas porque dependen de células que se dividen y que envejecen.

Por ejemplo, en el caso de los infartos del corazón, morimos porque las células del músculo cardíaco mueren. Esas células musculares en sí muestran poco o ningún cambio importante relacionado con la edad, pero su supervivencia depende por completo de la irrigación sanguínea, que llega a ellas a través de las arterias coronarias. Los infartos ocurren porque hay bloqueos en las arterias coronarias. Las células que recubren esas

arterias muestran telómeros que se acortan con rapidez, en paralelo y previamente al progreso de la aterosclerosis. No morimos porque nuestro corazón sea viejo, sino porque las arterias son viejas. De un modo u otro, este tipo de patología indirecta ocurre en la mayoría de las enfermedades mortales que se relacionan con la edad.

Las enfermedades que más tememos son resultado del «envejecimiento indirecto». Las células que son «testigos inocentes», y no tienen una disfunción inherente a medida que envejecemos, mueren como resultado de su dependencia de otras células que envejecen con rapidez. En los infartos cardíacos, accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson y una multitud de padecimientos similares, las células que mueren dependen de otras que tienen telómeros acortados.

Exploremos las dos principales categorías de envejecimiento indirecto: las enfermedades arteriales relacionadas con la vejez y las enfermedades neurológicas relacionadas con la vejez.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Lo más espantoso de las enfermedades cardiovasculares —en particular el infarto de miocardio— es la naturaleza repentina de su ataque. Un instante nos sentimos seguros, sanos y apenas dispuestos a aceptar nuestro envejecimiento gradual, y al otro tenemos dolor y pánico, quizá incluso una muerte repentina. Al sistema vascular le toma décadas envejecer; sin embargo, a menudo no tenemos ninguna idea de nuestro riesgo creciente, aunque el resultado clínico —el descenso instantáneo hacia la mortalidad contra la que no tenemos defensa— nos golpea con una conciencia inesperada, pero ineludible, de la realidad.

Aunque el término «enfermedad cardiovascular» es común, en realidad estamos discutiendo un problema *primario* dentro de los vasos sanguíneos (casi siempre las arterias) que luego causa un problema *secundario* en el corazón, el cerebro y otros órganos terminales. En primer lugar los vasos enferman y luego los órganos terminales fallan. Sería más preciso llamarle simplemente enfermedad vascular, pero debido a que la insuficiencia del órgano terminal es la que nos manda al hospital, ampliamos el término para incluirlo; en este caso, «envejecimiento cardiovascular». Por supuesto que el término no toma en cuenta al cerebro y a muchas otras partes del cuerpo que dependen de las arterias sanas. Es posible que muramos a causa de vasos sanguíneos viejos, pero el corazón, el cerebro, los riñones o incluso nuestras extremidades son el sitio donde vemos problemas trágicos a medida que progresa el envejecimiento arterial, lo cual finalmente resulta mortal.

El término general para el envejecimiento o «endurecimiento» de las arterias es

arterioesclerosis, pero como es frecuente que las placas de colesterol participen en dicho envejecimiento vascular, utilizaremos aquí el término aterosclerosis. Ya sea que se formen placas o no, las paredes arteriales muestran cambios que se asocian con la edad y en general se vuelven menos elásticas y flexibles cuando las células no pueden mantener las proteínas extracelulares —en particular la elastina y el colágeno— necesarias para un funcionamiento vascular sano y normal.

Como resultado, las paredes de nuestras arterias se vuelven «duras» y pierden la capacidad de estirarse y responder a los cambios en la presión arterial. El resultado es que las arterias envejecidas tienen más probabilidades de formar aneurismas que podrían desgarrarse o tener filtraciones; asimismo se eleva la presión sanguínea en general y es menos adaptable a los cambios de postura o a las variaciones en las necesidades físicas. Aunque es frecuente que la presión arterial se eleve, es común que el flujo sanguíneo a los órganos terminales sea menor, lo cual, por ejemplo, hace que el cerebro tenga una mayor presión, pero una irrigación arterial menos adecuada. La presión más elevada y la pérdida de elasticidad causan un riesgo creciente de ruptura de las paredes arteriales, y en consecuencia, de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. Algunas rupturas son grandes, lo cual conduce a una debilidad obvia, incapacidad para hablar o una muerte rápida; pero muchas son muy pequeñas y acumulativas, y conducen a una pérdida gradual de la función cerebral en el curso de décadas, lo cual a menudo se conoce como demencia por infartos cerebrales múltiples o demencia multiinfarto. El mismo problema puede ocurrir en otros órganos, lo cual lleva a un daño acumulado en todo el organismo que envejece.

Cuando la formación de placas sucede como resultado del envejecimiento de las células arteriales, se vuelven obvios varios otros riesgos. Con el tiempo, la oclusión cada vez mayor de la arteria causará isquemia e insuficiencia del órgano terminal (con frecuencia el corazón), a no ser que el sistema vascular proporcione otra ruta para suministrarle sangre (lo cual se conoce como «neovascularización»). Peor aún, es posible que la placa se desprenda, corra por la arteria y ocluya de manera instantánea y total cualquier arteria antes de alojarse. Cuando el coágulo bloquea la irrigación sanguínea a los vitales músculos cardíacos, el resultado es un infarto cardíaco repentino, que a menudo causa la muerte inmediata. Si el coágulo está en las arterias carótidas y llega al cerebro, grandes áreas cerebrales pierden de pronto el suministro de sangre. El resultado es un accidente cerebrovascular oclusivo con pérdida de la función cerebral, que con frecuencia incluye parálisis de un lado del cuerpo o afasia (incapacidad para hablar). En otros sitios del organismo, un coágulo puede causar la muerte de los tejidos en cualquier órgano vital, sea un riñón, los intestinos, etcétera.

La mayoría de la gente —y sin duda la mayoría de los médicos— cree entender las causas de la aterosclerosis. Después de todo es evidente una fuerte relación con los Cuatro Grandes factores de riesgo: tabaquismo, presión arterial elevada, colesterol elevado y diabetes, ¿no es cierto? En realidad existen unas cuantas excepciones

interesantes y reveladoras a esta correlación. Es posible que algunas personas tengan algunos o todos estos factores de riesgo, y sin embargo no tienen aterosclerosis en absoluto y mucho menos sufren infartos de miocardio. Por otro lado, algunas personas no tienen ninguno de los cuatro factores de riesgo, pero mueren por una aterosclerosis generalizada o por enfermedades que asociamos con ella. De hecho, es posible que prácticamente la mitad de todos los pacientes que sufren infartos cardiacos carezcan de cualquiera de estos cuatro factores clásicos de riesgo. El mejor ejemplo es el de los niños con progeria. Casi ninguno de ellos tiene alguno de los cuatro factores de riesgo, y sin embargo casi todos tienen aterosclerosis grave y casi todos mueren por infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. ¿Cómo es posible que tengan la enfermedad sin ninguno de los factores de riesgo?

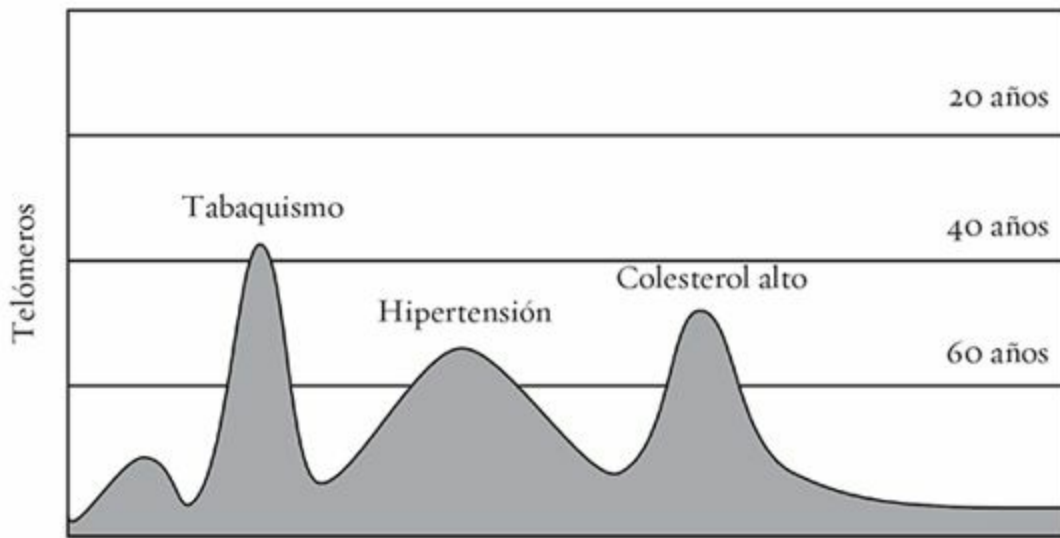
¿Qué está pasando?

¿Esto quiere decir que nuestra comprensión acerca de la enfermedad es incorrecta? No, lo único que significa es que nuestra comprensión es incompleta. Por ejemplo, el modelo simple de que el colesterol alto causa directamente depósitos de colesterol en nuestras arterias es sencillamente impreciso. Como es obvio, debe haber otras vías que causan la aterosclerosis. Es posible que la enfermedad se correlacione con los factores clásicos de riesgo, pero que esté ocurriendo algo mucho más complejo. Si tal es el caso, y los datos muestran que así es, entonces ¿cómo funciona *realmente* la aterosclerosis y por qué seguimos considerando al tabaquismo, la hipertensión, el colesterol alto y la diabetes como factores legítimos de riesgo?

Para entender la relación entre factores de riesgo y enfermedad —como la relación entre el colesterol en sangre y la aterosclerosis— necesitamos comprender cómo envejecen las células de las paredes arteriales. Regreso a la metáfora de los capítulos 2 y 5 acerca del lago con rocas ocultas bajo la superficie. Es posible que, cuando somos jóvenes, los factores de riesgo estén muy por debajo de nuestra quilla. Por ejemplo, en el caso del tabaquismo, tal vez pasen décadas para que el daño se acumule, pero también es cierto que las células jóvenes son más aptas para reparar el daño que provoca el tabaco. A medida que envejecemos y nuestros telómeros se acortan, las células pierden funcionalidad y capacidad para repararse a sí mismas; el nivel del lago desciende y empezamos a chocar con las rocas ocultas sobre las que alguna vez navegamos con tanta seguridad. A los veinte años, nuestras células pueden reparar la mayor parte del daño que provocan nuestros factores de riesgo, pero cuando llegamos a la mediana edad y más adelante, ya no somos capaces de seguirle el paso al daño arterial que provoca nuestro tabaquismo, hipertensión, colesterol alto o diabetes. En pocas palabras, a medida que las células envejecen, el daño empieza a acumularse. Como las células ya no funcionan de manera adecuada o no se les reemplaza con la suficiente rapidez, la pared arterial se vuelve más rígida y es mucho más propensa a desgarrarse, el colesterol empieza a acumularse en placas y la arteria falla.

Aunque incluyamos el abanico completo de factores conocidos de riesgo —dieta,

alcoholismo, obesidad, falta de ejercicio, concentraciones elevadas de homocisteína, fracciones y proporciones individuales de colesterol, apolipoproteína E4, concentraciones de estrógeno, concentraciones de tocoferol, mutaciones protrombóticas, recuento elevado de monocitos, proteína c-reactiva, mieloperoxidasa, estrés, infecciones dentales, otras infecciones bacterianas o virales (como herpes, citomegalovirus y coxsackie), y biomarcadores inflamatorios en general—, seguimos observando que los factores de riesgo por sí mismos no explican de manera adecuada el envejecimiento arterial. Todos estos factores de riesgo son válidos, pero en las células jóvenes a menudo los «ocultan» los telómeros largos.



Cuando somos jóvenes, las células de nuestras arterias reparan de manera adecuada el daño que causan los factores de riesgo comunes. Sin embargo, cuando nuestras células envejecen por el acortamiento de los telómeros, no pueden mantener igual la reparación del daño y el remplazo de las células muertas. Como las rocas de un lago en el que baja el nivel del agua, el daño celular va subiendo a la superficie y tenemos más probabilidades de «encallar» con un infarto cardíaco o un accidente cerebrovascular.

La analogía de las rocas ocultas es particularmente adecuada cuando hablamos de los niños con progeria, que inician la vida con telómeros cortos. Las células que recubren sus arterias ya son viejas y no son capaces de lidiar incluso con el factor de riesgo más mínimo. Aunque estos niños no fuman ni tienen hipertensión, diabetes o colesterol alto, lo que *sí* tienen son células viejas que no pueden mantener la elastina o colágeno extracelular, ni remplazar las células perdidas. De este modo, sus vasos sanguíneos acumulan colesterol, aunque las concentraciones séricas sean normales, y rápidamente presentan cambios ateroscleróticos.

Es frecuente que estos niños mueran por infartos cardíacos y accidentes cerebrovasculares incluso antes de los diez años de edad y sin ninguno de los factores característicos de riesgo cardiovascular. Los telómeros cortos son más que suficiente razón.

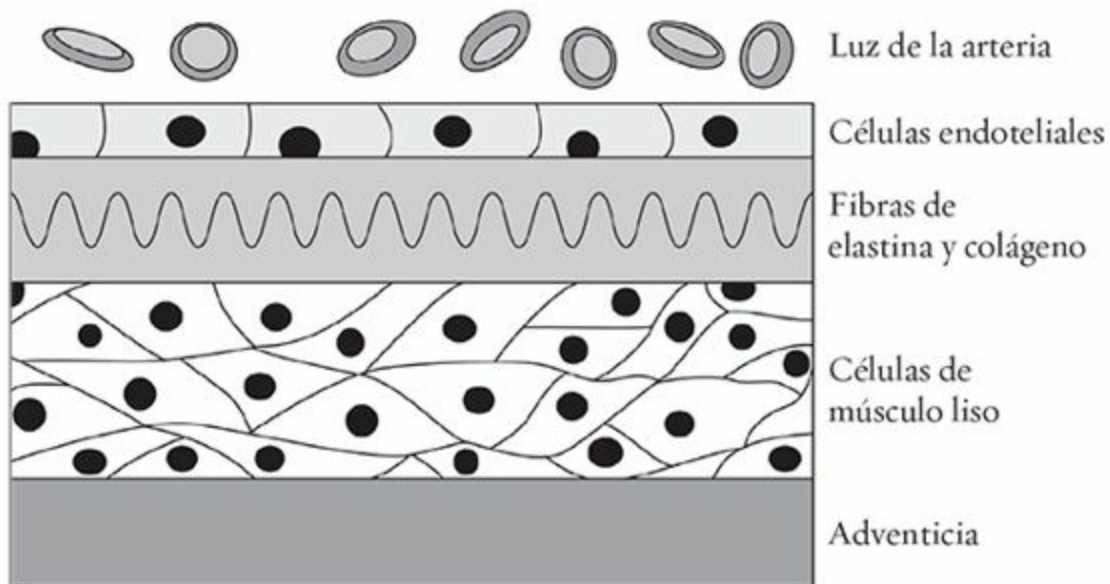
Es muy posible que ocurra lo opuesto en las personas que tienen algunos de los cuatro factores comunes de riesgo, pero sin señales obvias de aterosclerosis. Es probable que tengan telómeros largos o que tengan la fortuna de contar con genes que mitiguen los riesgos normales. Si regresamos a nuestra metáfora, esto sería como decir que para tales personas las rocas son mucho más pequeñas, así que el nivel del agua tiene que descender mucho más antes de que las rocas se vuelvan un peligro.

Con los niños con progeria por un lado, y por el otro aquellos que parecen inmunes a los factores de riesgo, llegamos a esta conclusión: los Cuatro Grandes factores de riesgo —y todos los demás que conocemos— son componentes reales de la aterosclerosis, pero no nos proporcionan una comprensión total de la enfermedad. Para prevenir la aterosclerosis, necesitamos entender no sólo unos cuantos factores de riesgo, sino el envejecimiento celular en las paredes arteriales.

La pared de las arterias tiene varias capas, aunque en las arterias periféricas más pequeñas estas son mucho más sencillas y delgadas hasta llegar a la capa única de células que observamos en las paredes de los vasos capilares. Las células más internas —células endoteliales— reciben el mayor daño a lo largo del tiempo por la exposición directa a toxinas y otros materiales, y debido a la «tensión cortante». De la misma forma en que las riberas de un río sufren la mayor erosión donde la corriente es más fuerte, la tensión cortante sobre las paredes arteriales es mayor en las curvas y en los sitios donde las arterias se dividen. Como resultado, estas son las células que con más frecuencia se pierden y tienen que remplazarse. El resultado es fácil de predecir: las células endoteliales pierden longitud del telómero y muestran una capacidad progresivamente menor de funcionar con normalidad al envejecer. El envejecimiento celular rápido debido a las toxinas y a la tensión cortante es más notable en las personas con hipertensión o diabetes, y en quienes fuman. En todos los casos, existe una estricta correlación entre la pérdida de longitud del telómero y el inicio de la enfermedad arterial: cada vez que observamos aterosclerosis, también vemos telómeros cortos en las células endoteliales.

A medida que estas células empiezan a fallar, pierden capacidad para mantener las capas por debajo de ellas, en particular las fibras elásticas y de otros tipos. Asimismo, empiezan a separarse ligeramente, lo cual permite que las toxinas, virus y bacterias tengan mejor acceso a las capas subendoteliales. Luego ocurre el primer cambio sumamente visible cuando los monocitos y plaquetas circulantes empiezan a adherirse a las paredes del endotelio, incluso antes de que las capas inferiores muestren una variación. Pero a medida que progresa la insuficiencia endotelial, el resultado es un aumento en la inflamación de las capas subendoteliales, cuando los macrófagos y otras células inmunitarias empiezan a ingresar en las paredes arteriales. Poco después se presenta cicatrización y el colesterol comienza a acumularse en el tejido cicatricial. Esta acumulación provoca que la pared sobresalga, lo cual a la larga bloquea la arteria y también incrementa el riesgo de que la lesión se desprenda y forme un coágulo que viaje por la arteria.

Aunque la dinámica cambiante de las células —comenzando con el envejecimiento de las células endoteliales— explica la mayor parte de lo que sucede en la aterosclerosis, no podemos subestimar los efectos de las capas fibrosas que están entre el endotelio y las células de músculo liso, así como la capa exterior de fibras de la adventicia. Las células envejecidas no pueden mantener las fibras de elastina y colágeno que proporcionan flexibilidad y firmeza a las paredes arteriales. En los adultos jóvenes, la naturaleza elástica de los grandes vasos, como la aorta, permite que se estiren durante la contracción del corazón (sístole) y que retornen a su lugar cuando el corazón se vuelve a llenar (diástole). Esta elasticidad equilibra las intensas ondas de la presión, aliviando la mayor parte de la caótica fuerza cortante que daña las células endoteliales. A medida que las arterias jóvenes envejecen, la incapacidad de las células endoteliales ya no les permite mantener las fibras elásticas, de modo que la presión arterial se vuelve más dañina y las células endoteliales empiezan a fallar con una rapidez aún mayor.



Estructura de la pared arterial. Las células del endotelio forman la capa más interna junto a la luz de la arteria: el canal abierto por el que fluye la sangre. Las fibras de la adventicia forman la capa más externa.

El grado de los cambios en las células endoteliales senescentes es desconcertante. Pierden mitocondrias y muestran un deterioro general. El tejido endotelial se vuelve delgado, irregular, y en ocasiones desaparece por completo. No puede actuar como una barrera, es incapaz de regular la presión arterial y responde menos a los vasodilatadores (que tu cuerpo usa para controlar la presión). No sólo es que la presión arterial se vuelve un problema mayor, sino que cada vez más órganos periféricos empiezan a perder flujo sanguíneo.

Curiosamente, esta cascada de patologías no inicia en las capas intermedias, a pesar del hecho de que los cambios que ocurren allí son más obvios. La patología en las capas

subendoteliales —estrías grasas, calcificación, depósitos de colesterol, inflamación, proliferación de músculo liso, células espumosas— es prácticamente secundaria, tanto en tiempo como en causalidad, a los cambios del envejecimiento en las células endoteliales. Esta cascada que va desde las células endoteliales hasta las capas subendoteliales también explica por qué ninguno de los factores de riesgo es absoluto. Cualquier proceso que pueda acelerar el envejecimiento de las células endoteliales detonará la enfermedad en general, pero a menos que las células endoteliales pierdan longitud del telómero, ninguno de los factores de riesgo detonará necesariamente la enfermedad. Nuestro conocimiento convencional de la aterosclerosis es incompleto. No se trata de que «el colesterol elevado causa infartos de miocardio» (o que la diabetes, el tabaquismo o la hipertensión causen esos infartos). El proceso en sí es más sutil y complejo.

Por otro lado, la misma naturaleza de esta cascada sutil y compleja hace que la intervención clínica sea clara y sencilla: *volver a extender los telómeros*. Ninguna intervención terapéutica, por bienintencionada que sea, puede tener la esperanza de curar o prevenir la enfermedad arterial atendiendo sólo un factor de riesgo más o menos distante, como la hipertensión o el tabaquismo. Pero si nos centramos en la longitud de los telómeros en las células endoteliales, podemos evitar —y quizá hasta ignorar— la mayoría de los factores comunes de riesgo que asociamos en la actualidad con la enfermedad arterial. La importancia del envejecimiento celular —sobre cualesquiera otros factores de riesgo— se observa en las endoprótesis (*stents*) arteriales, en las que se utilizan nucleótidos antisentido para bloquear la división celular, con el resultado de que ya no se presenta reestenosis (lo cual sucede con frecuencia en otros casos), incluso en los individuos que siguen una dieta alta en grasa.

En el laboratorio se ha mostrado que reajustar la longitud del telómero revierte los cambios relacionados con el envejecimiento en las células y tejidos endoteliales humanos.⁴⁰ Aunque numerosos estudios sustentan la eficacia fisiológica de reextender los telómeros, los estudios clínicos no han llegado al grado de examinar intervenciones similares en pacientes reales. Sin embargo, como veremos, incluso los estudios clínicos apuntan a la probable eficacia y ahora tenemos la capacidad técnica para realizar pruebas con humanos utilizando sustancias que reajusten los telómeros en las células endoteliales.

El abordaje más prometedor para la prevención o cura de las enfermedades arteriales relacionadas con la edad —incluidos los infartos de miocardio y la aterosclerosis— es volver a extender los telómeros de las células endoteliales de las arterias humanas.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: DATOS CONCISOS

Edad: Los cambios arteriales ocurren incluso en personas jóvenes, en particular aquellas con múltiples factores de riesgo (por ejemplo, tabaquismo y riesgos alimenticios), y muchos adultos jóvenes (en especial en países desarrollados) muestran enfermedad arterial importante después de los veinte y treinta años de edad. Los cambios se aceleran en los varones después de los cincuenta años. En las mujeres, es posible que la enfermedad se demore hasta diez años, aunque se equipara después de la menopausia. La edad más común para el primer infarto cardíaco, en especial de tipo mortal, es entre los 55 y 65 años, pero luego el riesgo sigue

elevado y la posibilidad de un desenlace fatal se eleva de manera uniforme a partir de allí.

Costos: Tan sólo la aterosclerosis coronaria está entre las causas más costosas de internamiento hospitalario en Estados Unidos. Los costos anuales superan los 10 mil millones de dólares.¹

Diagnóstico: El diagnóstico de un infarto cardiaco puede ser clínico, pero cuando el episodio no es mortal, se confirma mediante los cambios en el electrocardiograma, las concentraciones de enzimas en sangre o con un procedimiento radiológico como un estudio de las arterias coronarias. El diagnóstico de enfermedad arterial en sí se realiza por lo general mediante estudios radiológicos, como la arteriografía.

Tratamiento: En general, la prevención destaca el ejercicio, la dieta y la eliminación del tabaco. También incluye intervenciones farmacéuticas y quirúrgicas. En la actualidad, el fármaco que más se receta son las estatinas, aunque la niacina, las sustancias que se conocen como antiolesterolémicos y otros fármacos también son útiles. Los abordajes quirúrgicos incluyen derivación de las arterias coronarias y colocación de endoprótesis coronarias.

¹ <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb168-Hospital-Costs-United-States-2011.jsp>

ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS CARÓTIDAS

Es posible que los infartos de corazón nos aterren, pero las apoplejías provocan un temor aún más profundo. No sólo se nos recuerda de pronto nuestra propia mortalidad, sino que descubrimos que el traidor es nuestro propio cerebro. Es más fácil aceptar las limitaciones de un infarto cardiaco que las que provienen de un accidente cerebrovascular. Perdemos parte o la totalidad del uso de nuestras piernas, manos o habla. Ya no podemos caminar, correr, bailar, escribir, tocar un instrumento, cocinar o decirles a los demás lo que pensamos. Sin advertencia ni compasión, se nos despoja de trozos de nuestra humanidad. La posibilidad nos preocupa antes de que suceda y esa realidad nos estremece cuando ocurre.

En muchos sentidos, la enfermedad de las carótidas es simplemente un subconjunto de las enfermedades arteriales que ya describimos. Las principales diferencias son la ubicación y el resultado: las complicaciones se relacionan con el cerebro. Entre estas complicaciones se destaca el accidente cerebrovascular (ACV), que en general se conoce como derrame cerebral o apoplejía.

Los accidentes cerebrovasculares ocurren cuando la irrigación sanguínea al cerebro se interrumpe, ya sea por obstrucción de un coágulo (trombosis) o por sangrado de la irrigación arterial (hemorragia). Los ACV trombóticos se pueden tratar resolviendo la obstrucción; por ejemplo, al disolver el coágulo con trombolíticos. Por otro lado, los derrames hemorrágicos rara vez responden al tratamiento, ya sea médico o quirúrgico.

Sin importar la causa específica o el pronóstico a largo plazo, el problema inmediato

es exactamente el mismo: a medida que parte del cerebro pierde irrigación, ya no puede funcionar. Es posible que los síntomas agudos incluyan incapacidad para moverse, hablar, entender el discurso o ver, y a veces el ACV es mortal. Debido a que ambos lados del cerebro tienen un suministro de sangre casi totalmente independiente, es posible que en la mayoría de los casos los síntomas sean unilaterales, como la incapacidad para mover uno de los miembros o un lado del cuerpo. Por ejemplo, en los pacientes sin antecedentes de traumatismo y que presentan parálisis unilateral de la pierna, brazo o ambos, se considera que han tenido un ACV agudo hasta que se pruebe lo contrario.

La patología arterial que causa un ACV es justo la misma que subyace a un infarto cardiaco. En ambos casos, las paredes arteriales muestran cambios característicos y, también en ambos, estos se deben a cambios relacionados con la edad en las células endoteliales, los cuales producen un daño progresivo debido a los factores conocidos de riesgo y la incapacidad de las células de las paredes arteriales para compensar esas formas de daño.

ACCIDENTES CEREBROVASCULARES: DATOS CONCISOS

Edad: Aunque pueden ocurrir a cualquier edad, cerca de 75 por ciento de los primeros accidentes cerebrovasculares suceden luego de los 65 años, y la posibilidad de que se presenten se duplica con cada década.¹ El factor más importante de riesgo, aparte de la edad en sí, es la hipertensión, pero a este le siguen de cerca los antecedentes de ACV previos, diabetes, colesterol alto, tabaquismo, fibrilación auricular, hipercoagulación, etcétera.

*Estadísticas:*² El ACV es la tercera causa de muerte en Estados Unidos y la segunda en todo el mundo. Es la principal causa de incapacidad importante a largo plazo. Los costos tan sólo en Estados Unidos se estiman en más de 40 mil millones de dólares anuales.

Diagnóstico: El Diagnóstico inicial casi siempre es clínico, aunque en ocasiones los síntomas se pueden atribuir de manera errónea a otras causas. El Diagnóstico casi siempre incluye una tomografía o imágenes por resonancia magnética para evaluar si se trata de sangrado (ACV hemorrágico), así como para evaluar el área comprometida.

Tratamiento: Por lo común, la prevención se dirige a la presión arterial, eliminación del tabaquismo y control de la fibrilación auricular (o anticoagulación). Un ACV trombótico se puede tratar de inmediato con trombolíticos o, en menos ocasiones, con neurocirugía, pero en general no existe tratamiento eficaz para los ACV en sí. Cuando ha habido muerte de neuronas, no es posible deshacer el daño; controlar los factores de riesgo (contra ACV futuros) y la rehabilitación son en la actualidad el estándar de atención. A menudo se puede reducir el riesgo al controlar la hipertensión, así como por medio de fármacos antiplaquetarios, estatinas, anticoagulantes o, en ocasiones, con endarterectomía carotídea.

1 <http://www.strokecenter.org/patients/about-stroke/stroke-statistics/>

2 <http://www.strokecenter.org/patients/about-stroke/stroke-statistics/>

HIPERTENSIÓN

La presión arterial tiende a aumentar con la edad. Esta elevación se debe en parte a cambios dentro de las paredes arteriales mismas, como se describió antes. Pero también es resultado del envejecimiento en otras partes del organismo: los riñones (que tienen un papel importante en el ajuste de la presión arterial), el sistema endocrino, el corazón, el cerebro, etcétera. Es común que la presión arterial se mida en dos componentes principales: la presión sistólica y la presión diastólica. La presión sistólica es la que está «arriba» en el ciclo cuando se contrae el corazón, es más volátil en sus respuestas al estrés, la preocupación, la postura del cuerpo y otros factores. La diastólica es la presión de «abajo» del ciclo cuando el corazón se vuelve a llenar de sangre, es un poco más constante y varía menos con los factores transitorios. Aunque algunas formas de hipertensión no se relacionan de manera estricta con la edad, la mayoría de los casos clínicos de hipertensión sí se vinculan estrechamente con los cambios del envejecimiento.

La hipertensión no sólo ocasiona un trabajo adicional para el corazón, sino que aumenta el daño a las arterias y al riñón y el riesgo de un aneurisma o ruptura arterial, incluso un ACV hemorrágico. Aunque las causas subyacentes de la hipertensión asociada con la edad siguen siendo inciertas, hay un creciente conjunto de datos que sugieren que las características clave⁴¹ —aumento en la resistencia periférica debido a estrechamiento de las arteriolas y una reducción del lecho capilar— provienen de la disfunción de las células endoteliales, como ocurre en las enfermedades arteriales en general. El envejecimiento de las células del endotelio arterial en las grandes arterias causa que el daño se acumule en la pared remanente de la arteria (ateroesclerosis). Provoca que las arteriolas se estrechen y sean menos flexibles. Asimismo, causa la pérdida completa de los vasos más pequeños, los capilares.

Quizá parezca ilógico, pero el aumento en la hipertensión *no* aumenta el flujo de sangre a los órganos destino. De hecho, la hipertensión en los grandes vasos produce hipotensión —baja presión sanguínea— en estos órganos. En la hipertensión, los vasos más pequeños se estrechan (en el caso de los pequeños vasos arteriales) o desaparecen (en el caso de los capilares). El resultado es que la hipertensión se mide en el consultorio médico junto con la disminución en la función en los órganos destino que ya no reciben la irrigación sanguínea suficiente, sin importar cuál sea la presión de la sangre al salir del corazón.

Para empeorar la situación, en algunos casos la respuesta del cuerpo exacerba el problema. Por ejemplo, los riñones regulan la presión sistémica. Esa es parte de su función. A medida que la hipertensión progresa, las células renales presentan de hecho menor perfusión a nivel celular: así que para aumentar la perfusión, los riñones responden aumentando la presión sistémica. Por desgracia, a la larga esto aumenta la tasa de envejecimiento de las células endoteliales que recubren los vasos arteriales y capilares. Las arteriolas se estrechan más y se pierde una mayor cantidad de capilares, lo cual

aumenta todavía más la presión arterial en un círculo vicioso que puede terminar de varias maneras, ya sea en insuficiencia renal, infartos de miocardio, ACV, aneurismas y otras tragedias clínicas.

INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es un conjunto de enfermedades que tienen diversas causas. Sin embargo, en la mayoría de los casos el envejecimiento en sí subyace al resultado común. La insuficiencia cardiaca congestiva se adjudica —de manera más que razonable— a la insuficiencia del corazón. Con frecuencia la enfermedad se divide en insuficiencia izquierda o derecha, aunque esta distinción es un tanto simplista. El lado izquierdo del corazón recibe la sangre que viene de los pulmones y la bombea al resto del cuerpo; el lado derecho recibe el flujo sanguíneo del cuerpo y lo bombea a los pulmones. En cualquier caso, uno de los principales factores que detonan la insuficiencia cardiaca es el infarto de miocardio, con el resultado de que la porción dañada del músculo cardiaco ya no puede bombear de manera eficiente.

Quizá tres cuartas partes de todos los casos de insuficiencia cardiaca congestiva —incluidos aquellos derivados de infartos de miocardio e hipertensión— se pueden adjudicar al envejecimiento celular, pero varios de ellos —incluso aquellos debidos al tabaquismo, infección viral, valvulopatías y otros orígenes— no se relacionan con la edad y su relación con los problemas del envejecimiento celular sólo es distante.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS DEL ENVEJECIMIENTO

Varias enfermedades neurológicas se relacionan con la vejez. La más conocida es la demencia (o enfermedad) de Alzheimer, pero la enfermedad de Parkinson es casi igualmente conocida y provoca el mismo temor generalizado. De igual manera, hay toda una variedad de otras enfermedades y padecimientos relacionados con la edad, como la pérdida de coordinación motora, deficiencias en la función de los reflejos, trastornos del sueño asociados con la vejez, etcétera. Aunque por largo tiempo esas enfermedades y trastornos se han considerado de manera independiente y se piensa que tienen patologías distintas, ahora está aumentando la percepción de que forman un espectro de enfermedades con una causa común. La enfermedad de Parkinson se manifiesta de manera predominante en la sustancia negra, en tanto que la enfermedad de Alzheimer

afecta muchos sitios del cerebro, pero en particular la corteza y algunas estructuras subcorticales. No obstante, la causa de la muerte celular podría ser en gran medida la misma para todas estas enfermedades neurológicas, independientemente de la zona del cerebro que afecten.

A pesar de lo anterior, analizaremos la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson de manera separada.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

*Oh, la mente, la mente con sus montañas; despeñados
precipicios, terribles, escarpados, insondables para el hombre.
Menospreciados por quien nunca ha pendido de ellos.
Ni nuestra breve condena puede tolerar
por mucho algo tan escabroso o profundo...*

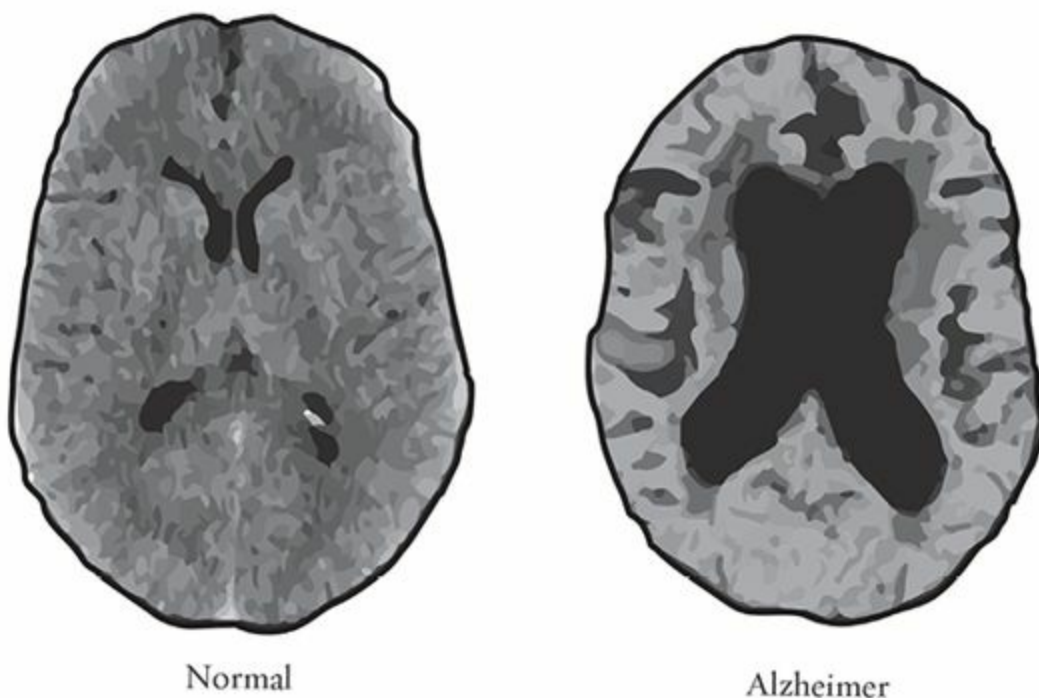
GERARD MANLEY HOPKINS

De todas las enfermedades de la vejez, la demencia de Alzheimer es la más aterradora.

La demencia de Alzheimer es el ladrón que viene por la noche para robar nuestras almas, dejando detrás sólo el cascarón mientras se escabulle tambaléandose. Muchas enfermedades de la vejez quizá nos maten, otras limitan lo que podemos hacer, pero la enfermedad de Alzheimer restringe lo que podemos entender. Nos priva de nuestro yo más interno, de nuestra mente, del intelecto, de nuestra alma personal. Se lleva nuestra capacidad de ser quienes somos. La literatura de todo el mundo tiene historias sobre alguna fuerza oscura —llámese demonio, maldición, magia negra o dementor— que puede quitarnos el alma y dejar sólo un golem, un zombi, una cáscara apenas. Esta es la horrible realidad de esta enfermedad.

Mucha gente, que sabe un poco de los telómeros y nada de patología humana, sugiere que el envejecimiento celular no puede ser la causa de la demencia de Alzheimer. Con ingenuidad discuten que debido a que las neuronas no se dividen (en general), no es posible que se acorten sus telómeros cuando envejecen, de modo que el envejecimiento celular no puede ser la causa detrás de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, como ocurre con los padecimientos cardíacos, esa afirmación es irrelevante.

Es posible que las neuronas no envejezcan de manera directa, pero sí sufren por el envejecimiento notable de las células de las que dependen para sobrevivir. Específicamente, las células de la microglía en el cerebro sí envejecen, lo cual conduce a un apoyo deficiente para las neuronas, que son «víctimas inocentes». El resultado es la enfermedad de Alzheimer.



Cortes transversales de un cerebro normal y uno con enfermedad de Alzheimer en etapa avanzada.

Como sucede con la aterosclerosis, la patología de la enfermedad de Alzheimer es más compleja de lo que reconocen algunos científicos y médicos. En el caso de esta demencia, necesitamos entender la participación de las proteínas beta amiloide y tau. Es cierto que estas dos proteínas tienen el papel de «secuaces malvados» de la enfermedad, pero son las células de la microglía las que están detrás de toda esa tragedia y dirigen el ataque. La microglía muestra envejecimiento celular y cumple una función de importancia crítica cuyo desenlace es la muerte de nuestras neuronas.

La glía incluye a alrededor de 90 por ciento de todas las células en el cerebro y la microglía constituye cerca de 10 por ciento de todas las células gliales y se localiza muy comúnmente cerca de las neuronas. Las células de la microglía son «inmigrantes» para el sistema nervioso. En esencia son células inmunitarias que invaden el cerebro desde el torrente sanguíneo y se ubican alrededor de las neuronas. Cuando una lesión o infección las activa, se transforman en macrófagos, se dividen e intentan lidiar con los problemas. Al hacer esto se dividen repetidamente, acortando sus telómeros y volviéndose disfuncionales. Este es el primer paso en la evolución de la enfermedad de Alzheimer.

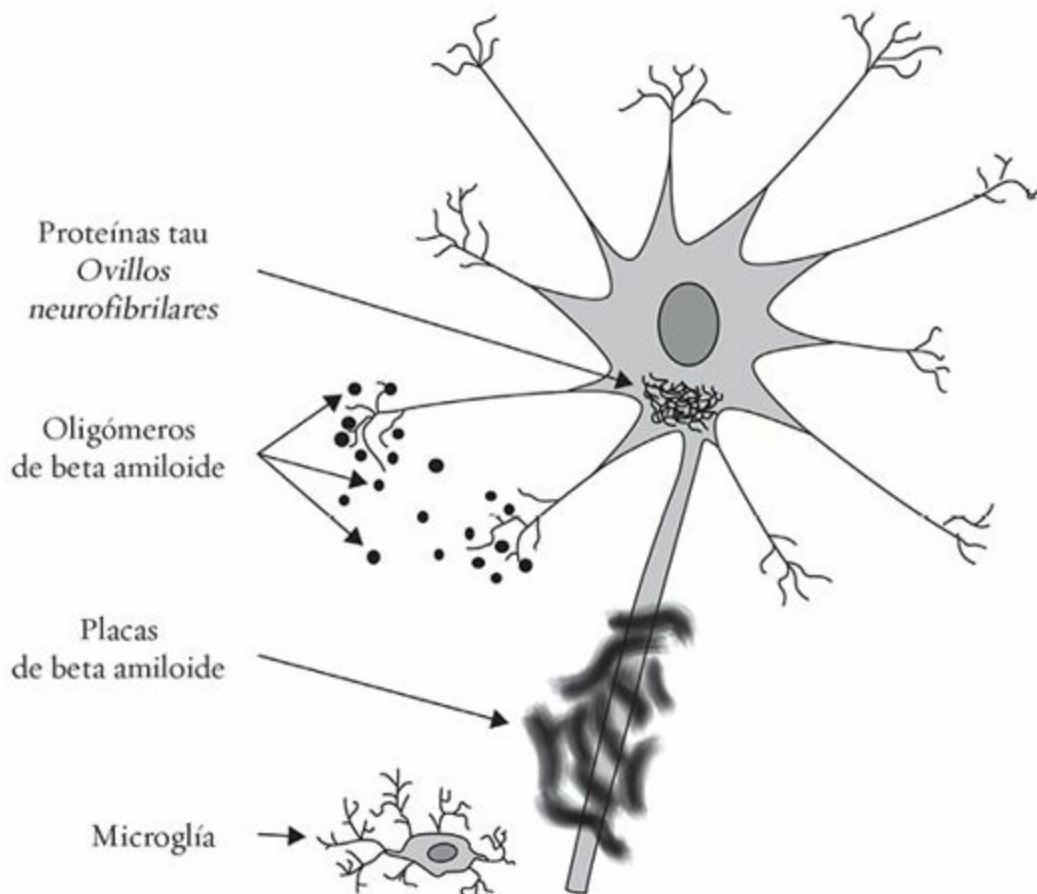
Esta microglía senescente es cada vez menos capaz de mantener a las neuronas, en especial en cuanto a la producción y recambio de beta amiloide. Las células de la microglía se «activan» y cambian tanto en forma como en función, volviéndose cada vez más inflamatorias, lo cual acelera el daño. Al actuar en conjunto, la microglía y las neuronas empiezan a producir moléculas cortas y dañadas de beta amiloide —oligómeros— que son tóxicas para las neuronas. A medida que progresa el daño, empezamos a observar depósitos más grandes de placas de beta amiloide. Cuando el creciente daño

supera a las neuronas, sus proteínas tau, que son esenciales para mantener sus axones y, por ende, para transmitir señales de una neurona a otra, empiezan a acumularse en el cuerpo neuronal. Finalmente, la inflamación, las deficiencias en la microglía, la toxicidad de la proteína beta amiloide y los ovillos de proteína tau superan la capacidad de las neuronas para tolerar el daño y empiezan a morir.

La enfermedad de Alzheimer gana velocidad. Primero olvidamos nuestras llaves, luego los nombres de nuestros seres queridos y, por último, cómo cuidar de nosotros mismos.

Aunque existe un creciente reconocimiento de que el envejecimiento arterial también tiene un papel en la enfermedad de Alzheimer —o cuando menos se correlaciona con ella—, la mayoría de los investigadores se han enfocado de manera exclusiva en las neuronas. Con este enfoque estrecho, han ignorado los cambios no sólo en las arterias sino también en otras estructuras, como la barrera hematoencefálica, y en otros tipos de células como las gliales. En un sentido histórico, esta reducida perspectiva es comprensible. Los cambios histológicos más obvios se observan en las neuronas corticales y estas son las células que más se asocian con nuestras capacidades cognitivas. Más aún, desde hace mucho tiempo hemos sabido que la acumulación de proteína beta amiloide alrededor de las neuronas, así como la de proteínas tau dentro de ellas, anteceden a la muerte neuronal. Por desgracia, esta observación más que obvia ha conducido a numerosos, costosos y uniformemente fallidos intentos de curar o prevenir la enfermedad de Alzheimer enfocando los esfuerzos sólo en estos dos objetivos: las proteínas beta amiloide y tau.

Los resultados de las pruebas clínicas han sido deprimentemente predecibles: nada funciona. Hay más de 1600 pruebas clínicas de medicamentos, con casi 500 que todavía están en proceso. Aunque algunos de estos fármacos están dirigidos a proporcionar alivio sintomático (como con los inhibidores de la acetilcolinesterasa), muchos tienen la intención de cambiar el curso de la enfermedad en sí, al frenar o incluso detener el progreso del trastorno. Muchas de estas pruebas apuntan a los mismos dos objetivos: proteínas beta amiloide y tau. Es comprensible: ambas proteínas son partes evidentes de la patología a nivel microscópico y es razonable considerarlas como elementos centrales. Por ejemplo, la proteína beta amiloide es importante para la función neurológica, pero se sabe que es tóxica cuando está presente en grandes cantidades, como las que rodean a las neuronas moribundas en los cerebros de los pacientes con Alzheimer. De igual manera, las proteínas tau son esenciales para la estructura interna de las neuronas, pero los ovillos de proteínas tau llenan esas mismas neuronas moribundas en los cerebros de los pacientes con Alzheimer. Por tanto, es razonable que estas proteínas sean candidatos razonables para los ensayos terapéuticos. Por desgracia, no existe evidencia de que las intervenciones directas con cualquiera de esos dos objetivos hayan tenido algún beneficio terapéutico, lo cual sugiere que las proteínas beta amiloide y tau quizá sean el *resultado* de la enfermedad en lugar de su causa.



Considera la siguiente analogía.

En la diabetes, cuando el cuerpo no puede producir su propia insulina en cantidad suficiente, tus células ya no pueden utilizar con eficiencia la glucosa en sangre, de modo que la concentración de dicha glucosa aumenta. Al mismo tiempo, debido a que tus células ya no pueden recibir energía de la glucosa, empiezan a quemar grasa. Por desgracia, el resultado es que tus células producen ácidos indeseables que vierten al torrente sanguíneo. A mediados del siglo xx, se consideraba una buena medida de atención médica tratar las concentraciones peligrosamente altas de ácidos en sangre administrando bicarbonato de sodio por vía intravenosa. Eso no sólo no ayudaba, sino que de hecho causaba complicaciones adicionales. El problema era que la concentración elevada de ácidos en la sangre no era una *causa* sino un efecto. Finalmente nos dimos cuenta de que la intervención adecuada no era tratar el alto nivel de ácido, sino el alto nivel de glucosa en sangre. Una vez que se trataba ese alto nivel de glucosa, ya no había un exceso de acidez del cual preocuparse.

En el caso de la demencia de Alzheimer, seguimos esforzándonos mucho y gastando enormes cantidades de dinero en tratar los efectos en lugar de la causa, a pesar del fracaso crónico y frustrante de esos esfuerzos. Estamos viendo «río abajo» a los efectos,

en lugar de buscar «río arriba» la causa. En realidad, la demencia de Alzheimer, como muchas enfermedades, no es un flujo simple de patología sino una cascada de patologías; empero, seguimos enfocando nuestros esfuerzos en encontrar una prevención o cura al pie de la cascada en lugar de hacerlo en los orígenes del río.

Así que la verdadera pregunta es la siguiente: ¿cuál es el origen? ¿Qué sucede en la cascada de patología que conduce a la enfermedad y, más importante, dónde está el punto de intervención más eficaz?

El detonador del daño a la microglía y de la activación de las células microgliales sigue siendo desconocido. Existen indicios de que diversos virus y otros microbios quizá causen infecciones en esas células, lo cual activa las respuestas inmunitarias microgliales y lleva a la división de las células de la microglía. Debido a que estas células forman parte del sistema inmunitario —de manera similar a los macrófagos que invaden la capa subendotelial de nuestras arterias coronarias—, es posible que esta sea una indicación razonable. Asimismo, se han hecho repetidos estudios que sugieren que diversos antibióticos, como la doxiciclina, podrían ayudar a demorar o evitar la enfermedad de Alzheimer, aunque ninguna de esas investigaciones ha mostrado beneficios sobresalientes ni ha obtenido aceptación general. En pocas palabras, aunque la infección microbiana es una posibilidad, simplemente no sabemos por qué las células de la microglía se activan y dividen.

Lo que sí sabemos es que la activación de la microglía antecede a cualquier otra patología obvia y sabemos que los telómeros microgliales se acortan antes de que existan depósitos de beta amiloide o la presencia de ovillos de proteína tau en las neuronas afectadas. En pocas palabras, el acortamiento de los telómeros y el envejecimiento celular preceden a otros cambios. Aunque esto sin duda sugiere que el envejecimiento de las células microgliales se encuentra «río arriba» tanto de la proteína beta amiloide como de la proteína tau en la cascada de patología, podríamos seguir discutiendo si el envejecimiento celular es necesario para (es decir, si «causa») la patología, o simplemente es otro efecto colateral de la patología principal. No obstante que este punto de vista es razonable, la lógica del asunto sustenta de manera enfática la sugerencia de que el envejecimiento celular es esencial para la enfermedad; es decir, el envejecimiento de las células microgliales «causa» demencia de Alzheimer. Todos los datos se ajustan bien a esa conclusión y existe una completa falta de datos en otro sentido. No sólo ocurre la misma cascada básica de patología en otros sistemas, como las arterias coronarias, sino que los cambios en la función celular proporcionan una clara explicación de la razón por la que se acumulan proteínas beta amiloide y tau en la enfermedad.

La cuestión más importante que persiste es la de la intervención. Si suponemos que el envejecimiento de las células de la microglía inicia la cascada de patología que conduce a la demencia de Alzheimer, ¿dónde deberíamos intervenir? Podríamos tratar de prevenir la infección hipotética, pero ni siquiera sabemos si existe tal infección y no digamos cómo prevenirla o curarla de manera confiable. Más aún, una vez que las células microgliales

envejecen y se vuelven disfuncionales, no hay cantidad suficiente de antibióticos (incluso si fueran pertinentes) que pueda detener la patología. De igual manera, una vez que esas células se vuelven disfuncionales, es difícil imaginar que fuera posible encontrar un agente terapéutico que removiera los depósitos de beta amiloide y disolviera los ovillos de proteína tau, al tiempo que conservara a las neuronas y con las suficientes proteínas beta amiloide y tau residuales (en los compartimientos correctos) para cubrir lo que requieren normalmente. Sin importar dónde tratemos de intervenir, las células microgliales siguen siendo la encrucijada de todo el daño. El objetivo más prometedor para curar la enfermedad de Alzheimer está en la microglía y el objetivo más efectivo dentro de ellas es el telómero, que controla y programa el envejecimiento de esas células.

DEMENCIA DE ALZHEIMER: DATOS CONCISOS

Edad: La mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer inicia en la mediana edad, pero sólo se diagnostica luego de una década o dos de cambios sutiles dentro de las células cerebrales. La avalancha patológica inicia mucho antes de que mueran las primeras neuronas y empezamos a observar incluso los problemas cognitivos más sutiles. En general, el diagnóstico clínico inicial se emite después de los 65 años, aunque también ocurren formas de inicio temprano. La enfermedad de Alzheimer es mortal en todos los casos. El promedio de tiempo entre el diagnóstico y la muerte es de alrededor de siete años.¹ Aunque los riesgos genéticos se encuentran en un pequeño porcentaje de los casos, en particular en la enfermedad de Alzheimer familiar, el riesgo más abrumador es la edad en sí. Se han hecho afirmaciones recurrentes y muy exageradas de que diversos agentes —por ejemplo, los utensilios de cocina hechos de aluminio o ciertos granos alimenticios— causan Alzheimer, pero pocas o ninguna de estas declaraciones se sustentan con datos. En un pequeño porcentaje de los casos, en particular en la enfermedad de Alzheimer familiar, el riesgo más abrumador es la edad en sí. Se han hecho afirmaciones recurrentes y muy exageradas de que diversos agentes —por ejemplo, los utensilios de cocina hechos de aluminio o ciertos granos alimenticios— causan Alzheimer, pero pocas o ninguna de estas declaraciones se sustentan con datos.

Estadísticas: Las estimaciones de la frecuencia de Alzheimer varían. El diagnóstico es más frecuente en los países desarrollados, debido a mejores sistemas de atención médica y al hecho de que más gente vive el tiempo suficiente como para presentar la enfermedad. Pero incluso en esos países las estadísticas de Alzheimer se quedan cortas debido a que es común que la muerte se adjudique a la causa más inmediata (por ejemplo, neumonía). Las estimaciones actuales son que más de 25 millones de personas tienen Alzheimer en todo el mundo, con índices que aumentan a la par del promedio de vida.

Costo: Se dice que la enfermedad de Alzheimer es el padecimiento más costoso asociado con el envejecimiento, principalmente debido a la atención de personal de enfermería y de cuidado. En Estados Unidos se estima que es superior a los 100 mil millones de dólares anuales y está aumentando.²

Riesgos genéticos: El gen que se asocia de manera más notable con el Alzheimer es el de ApoE4, que es una de las tres formas de apolipoproteína que se encuentran comúnmente en los astrocitos y las

neuronas del cerebro. ApoE es esencial para el transporte de lípidos (como las lipoproteínas, vitaminas liposolubles y colesterol) y para responder a las lesiones neuronales. Aunque la mayoría de la gente tiene genes para las más inocentes formas de ApoE, ApoE2 (7 por ciento de la población) o ApoE3 (79 por ciento), aquellos con el gen para ApoE4 (14 por ciento) están en mucho mayor probabilidad de presentar Alzheimer y sufrirla a edad más temprana.³ Quienes tienen dos genes de ApoE4 están en un riesgo bastante mayor (de diez a treinta veces⁴) de sufrir la enfermedad que quienes nacen sin un gen de ApoE4. No obstante, la presencia del gen no produce de manera automática la demencia de Alzheimer y seguramente no se sabe que la «cause».

Diagnóstico: En general, el diagnóstico inicial se basa en las preocupaciones del paciente o de su familia en cuanto a pérdida de memoria, función intelectual u otros cambios de comportamiento. Hasta fechas recientes, el diagnóstico se basaba en mayor grado en el examen clínico y en pruebas neuropsicológicas, pero ahora están surgiendo técnicas más objetivas para uso clínico que incluyen análisis de sangre o líquido cefalorraquídeo, estudios radiológicos u oftalmológicos para detectar cambios bioquímicos sutiles en el cristalino o la retina.

Tratamiento: En este momento no existe manera de prevenir, curar o revertir la enfermedad, o siquiera detener o frenar de modo confiable su progreso. Se han utilizado (y a veces se siguen usando) varios medicamentos que no tienen beneficio mensurable, simplemente porque médicos y pacientes están tan desesperados que intentan cualquier tratamiento potencial. Tales sustancias incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor NMDA, estrógenos, anticuerpos monoclonales de beta amiloide, ácidos grasos omega 3, etcétera. Varios estudios han sugerido que la vitamina E (tocoferoles) ha frenado el inicio de la enfermedad de Alzheimer, aunque otros estudios discrepan.

¹ http://www.sevencounties.org/poc/view_doc.php?type=doc&id=3249 &cn=231

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9543467?dopt=Abstract>

³ <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=418446>

⁴ <http://www.alzdiscovery.org/cognitive-vitality/what-apoe-means-for-your-health>

Si queremos prevenir y curar la enfermedad de Alzheimer, el punto más efectivo de intervención está en el telómero de las microglías. El telómero microglial es el sitio más específico en el desarrollo de la patología, el sitio que tiene mayores probabilidades en la prevención de la cascada de efectos que destruyen vidas humanas.

Si queremos tratar la enfermedad de Alzheimer, lo más deseable es volver a extender los telómeros.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

En tanto la enfermedad de Alzheimer es un padecimiento que afecta de manera predominante la función cognitiva, la enfermedad de Parkinson afecta principalmente a la

función motora. Los síntomas distintivos de la enfermedad de Parkinson —alteraciones de la marcha, temblores, rigidez, incapacidad para iniciar o detener el paso, movimientos repetitivos con los dedos índice y pulgar de «contar dinero», problemas del lenguaje— se agrupan dentro de una sola categoría como problemas para el control y coordinación de nuestros músculos.

Sin embargo, existen tantas semejanzas entre las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson que casi podrían considerarse como una sola enfermedad que se manifiesta en dos sitios diferentes dentro del cerebro. En tanto la enfermedad de Alzheimer afecta las neuronas de la corteza, en particular en el cerebro anterior, la enfermedad de Parkinson ataca las neuronas del mesencéfalo, en especial la sustancia negra y el núcleo caudado. Por supuesto, esta es una simplificación exagerada, ya que la enfermedad de Parkinson puede afectar grandes áreas del cerebro y los efectos clínicos de ambas enfermedades —en especial la demencia y otros cambios cognitivos— se superponen de manera sustancial. Una de las diferencias clave es que en lugar de observar depósitos de proteínas beta amiloide y tau —como en la enfermedad de Alzheimer—, vemos depósitos de proteína alfa-sinucleína.

En general, las semejanzas fundamentales entre las enfermedades de Alzheimer y Parkinson son notables. En ambos casos, las células gliales —en especial las de la microglía— tienen un papel destacado en la instigación y progreso de la patología. En la enfermedad de Parkinson, las células microgliales y también los astrocitos —células gliales parecidas a estrellas— fallan al inicio de la patología. Mientras en las neuronas de los pacientes con Alzheimer se acumulan proteínas tau y forman ovillos, en los pacientes con Parkinson se acumula proteína alfa-sinucleína y forma cuerpos de Lewy.

ENFERMEDAD DE PARKINSON: DATOS CONCISOS

Edad: Aunque la enfermedad de Parkinson se relaciona evidentemente con el envejecimiento —la media de edad al inicio es de 60 años—, *puede* ocurrir casi a cualquier edad. Diversos factores de riesgo incluyen exposición a varios insecticidas y herbicidas, así como lesiones en la cabeza. En general no se considera como una enfermedad genética, pero sí ocurren propensiones genéticas que se definen como producto de cualquier cantidad de mutaciones. No obstante, la frecuencia y gravedad de la enfermedad aumentan con la edad.

Costos: Como siempre, es difícil establecer los costos, pero las estimaciones para Estados Unidos rondan los 25 mil millones de dólares anuales,¹ principalmente debido al costo de los cuidados para el paciente, así como otros costos indirectos.

Diagnóstico: El diagnóstico inicial de la mayoría de los pacientes con Parkinson se basa en los antecedentes y en la exploración física. Aparte de una necropsia, es difícil confirmar la enfermedad, ya que no existen análisis simples de laboratorio ni pruebas radiológicas que lo permitan, aunque es posible utilizar análisis de laboratorio para descartar diagnósticos alternos. En consecuencia, a menudo se considera que los tratamientos de prueba son útiles tanto en sentido terapéutico como diagnóstico.

Tratamiento: Debido a que la característica esencial del padecimiento es la pérdida de las neuronas que producen dopamina, la mayoría de los tratamientos se enfocan en fármacos como la levodopa y los agonistas de la dopamina, que aumentan los efectos de aquellas neuronas dopaminérgicas que siguen funcionando en el cerebro. Por desgracia, estos fármacos no sólo tienen efectos secundarios importantes, sino que pierden eficacia a medida que progresa la enfermedad y muere una mayor cantidad de esas células. En tales casos, es cada vez más frecuente que se considere la posibilidad de neurocirugía, estimulación cerebral y trasplante de células (como las células madre).

¹ http://www.pdf.org/en/parkinson_statistics

En ambos casos, la patología —como se observa en la acumulación de estas proteínas anormales— inicia en las neuronas mientras el paciente sigue siendo normal en términos clínicos. Para cuando ocurren los síntomas clínicos, las neuronas ya están muriendo en enormes cantidades. Cuando la patología se limita a las neuronas del mesencéfalo —aquellas de la sustancia negra—, los síntomas son primordialmente motores; cuando la patología afecta también la corteza, los síntomas incluyen demencia y se asemejan a la enfermedad de Alzheimer. De la misma forma que en la demencia de Alzheimer, la disfunción de la glía que ocurre en la enfermedad de Parkinson provoca insuficiencia de las neuronas que esas células gliales deberían sostener. Esas células muestran insuficiencia de los organelos intracelulares, incluidos mitocondrias, ribosomas, proteosomas y lisosomas. Las neuronas requieren células gliales sanas, y cuando estas fallan, las neuronas no tardan en hacerlo.

Notas:

⁴⁰ Matsushita, S., *et al.*, «eNOS Activity Is Reduced in Senescent Human Endothelial Cells», *Circulation Research* 89 (2001): 793-798.

⁴¹ Fossel, M., *Cells, Aging, and Human Disease*, Oxford University Press, 2004 (véase el capítulo 9).



UN FRENO PARA EL ENVEJECIMIENTO

A LA ESPERA DE LA TELOMERASA

Quizá mañana podamos revertir el envejecimiento, ¿pero qué podemos hacer hoy? La ayuda puede venir en camino como tratamientos que vuelvan a extender los telómeros, reajusten la expresión génica y, en consecuencia, detengan y reviertan el envejecimiento: tratamientos que quizá estén al alcance en la siguiente década.

Pero mientras lees esto, es posible que tus padres, familiares o amigos ya estén luchando contra enfermedades de la vejez, y aunque en tu persona no enfrentes esos padecimientos por el momento, seguramente esa perspectiva está en tu futuro. A pesar de que en los siguientes años *podamos* empezar a curar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o los padecimientos cardiovasculares, ¿cómo podemos sobrevivir hasta entonces? ¿Deberíamos comer otras cosas? ¿Existe ya un producto en el mercado que proteja de las enfermedades? ¿Qué podemos hacer ahora mismo por nosotros y por nuestros seres queridos?

Como médico, mis preocupaciones son completamente prácticas, no académicas. Para mí, en lo que se refiere a las enfermedades de la vejez e incluso el envejecimiento en sí, la duda no es cómo funciona, sino *qué podemos hacer al respecto*. Quiero conocer *el punto de intervención específico más eficaz*. Y hasta que hayamos hecho pruebas con humanos para determinar cuál es ese punto, necesitamos saber qué podemos hacer justo ahora.

Hace un siglo existían las mismas dudas sobre la poliomielitis: si no podemos curar en realidad la polio, ¿qué podemos hacer para prevenirla? Así como nos preocupamos ahora por los costos de la demencia de Alzheimer, hace un siglo las familias se preocupaban por el costo de los cuidados de enfermería para sus hijos con parálisis. Hasta que Jonas Salk desarrolló la primera vacuna eficaz contra la polio, no había ninguna protección contra la enfermedad. Igualmente, hasta que podamos realargar de manera efectiva los telómeros, no existe protección contra el envejecimiento. Pero eso no quiere decir que no podamos

aumentar nuestras probabilidades de sobrevivir y continuar sanos al comprometernos con un estilo de vida razonable. No existe un régimen de dieta o ejercicio que detenga o revierta el envejecimiento, pero la dieta y el ejercicio siguen siendo las mejores opciones que tenemos para optimizar nuestra salud —y frenar el inicio de las enfermedades de la vejez— hasta que podamos volver a extender nuestros telómeros.

Cuando la gente me pregunta qué podemos hacer ahora para tener una vida más larga, les digo que deberían prestar más atención a lo que les dicen sus médicos o sus abuelas, y las abuelas cuestan menos. Sin embargo, por nuestra propia naturaleza humana, pocos seguimos los consejos médicos para la vida diaria, por sensatos que puedan ser. Si quieres tener una larga vida, come bien, ejercítate con regularidad, abrocha tu cinturón de seguridad y evita molestar a quienes te rodean (nunca sabes quién carga un arma). Por desgracia, la gente prefiere los consejos más atractivos, de preferencia que involucren alimentos milagrosos o formas nuevas y asombrosas de ejercicio. Pero la simple verdad es que no existe un solo alimento, ejercicio, suplemento o forma de meditación que detenga la vejez, aunque sí hay varias cosas que puedes hacer para aumentar tus probabilidades de mantenerte sano por más tiempo.

Por último, existe cuando menos un producto posible —un activador de la telomerasa— que está disponible en la actualidad y que podría revertir o frenar el proceso de envejecimiento hasta cierto grado, mientras intentamos encontrar una intervención más eficaz.

ADVERTENCIA: ¿QUIÉN SALE BENEFICIADO?

No faltan consejos sobre dieta y ejercicio, pero la mayoría son erróneos.

Los malos consejos tienen algunos sellos distintivos. Por ejemplo, mientras más dinero gane quien da el consejo, y mientras más dinero gaste en publicitarlo, menos probable será que en realidad sea bueno para ti. Las cosas buenas para nosotros generalmente son comunes, poco costosas y aburridas. Los comerciantes saben que ponerte vinagre en el pelo prevendrá la caspa, pero no puedes vender el vinagre a precio de oro. Si quieres ganar esa cantidad de dinero, tendrás que vender un champú con «fórmula especial».

En general, lo mismo sucede con las oleadas recurrentes de modas que impulsan la mayoría de los comportamientos humanos, en particular en lo que se refiere a suplementos y dietas. Es mucho más fácil vender productos *nuevos*, *mejorados* o *revolucionarios*, que cosas de uso común hace un siglo (aunque sean eficaces y sanos). Esto es particularmente cierto cuando se trata de alimentos o dietas de moda, como bien sabe cualquier editor o escritor de libros sobre dietas o de cocina. Una dieta tiene que ver

menos con aquello que funciona que con lo que es nuevo, llamativamente estrafalario y usa alguien famoso y atractivo por el momento.

Es difícil vender avena; es fácil vender atractivo sexual.

Por otro lado, si puedes afirmar que tu producto tiene su origen en la historia antigua, o mejor aún, en la prehistoria —como los granos que comían los habitantes precolombinos de Perú o una dieta paleolítica—, tendrás gran éxito al venderlo durante unos cuantos años. Después de eso, la gente se irá con otra dieta o grano «natural». Tendemos a creer en el pasado distante como una guía hacia «épocas más simples» que eran más saludables, un movimiento hacia lo que Rousseau, filósofo francés del siglo XVIII, llamó «estado de naturaleza», aunque esa perspectiva retro sea falsa o incluso peligrosa. El pasado distante no es una guía confiable para cualquier aspecto referente a mejorar tu salud. Si lo dudas, pregúntate lo siguiente: ¿la gente vivía más o menos tiempo hace cien, mil o diez mil años? En lugar de Rousseau, podrías acogerte a la descripción de Thomas Hobbes acerca de la vida humana en un estado natural: «...pobre, repugnante, salvaje y *breve*» (las cursivas son mías). Es como buscar en las cuevas una guía para el diseño de tu casa: son pintorescas y con toda seguridad forman parte de la herencia de nuestra especie, pero difícilmente resultan una buena opción si quieres conservar el calor, permanecer seco y estar libre de enfermedades.

La verdad es que ni el origen en la antigüedad ni los «descubrimientos» novedosos, como tampoco los precios altos ni los bajos, son garantía confiable de eficacia o credibilidad. Deberíamos ser razonablemente escépticos acerca de la publicidad de cualquier producto caro y mostrar el mismo escepticismo acerca de las afirmaciones simplistas que utilizan los términos *natural*, *sencillo* o *ecológico*. A menudo es difícil distinguir la verdad y existen pocas guías confiables aparte de la experiencia. Como en la ciencia, lo mismo ocurre con los consejos: si quieres la verdad, entonces las conjeturas no sirven para nada; con frecuencia es buena la lógica, pero los datos siempre son lo mejor.

Es importante mencionar otra advertencia.

Durante decenas de años, en mi práctica médica y como catedrático de medicina, he dado interminables consejos médicos, pero siempre acepté el hecho de que no todos los seguirían. Me parece bien. Mi trabajo no consiste en forzar a la gente a cambiar su vida, sino proporcionarle el mejor consejo que pueda y luego dejar que los pacientes tomen sus propias decisiones. Existen dos razones por las que esto es cierto: primero que nada, vivimos en un país libre (más o menos) y la gente tiene el derecho a decidir por sí misma, en lugar de que *alguien* más (incluso su médico) tome la decisión por ellos. Segundo, siempre existe la posibilidad de que yo esté equivocado. Las personas que tienen razón *la mayor parte del tiempo* muestran una deplorable tendencia a suponer que la tienen *todo el tiempo*. No es así; nadie tiene la razón todo el tiempo.

Todo consejo debe tomarse «con un grano de sal», en especial el que se refiere a la dieta.

Nunca he exigido que mis pacientes hagan algo, como dejar de fumar. ¿Les aconsejé hacerlo? Sí. ¿Les expliqué los riesgos? Sí. ¿Les pregunté si podía ayudarles a dejar el tabaco? Claro que lo hice. Sin embargo, nunca he supuesto que mi profesión tenga el derecho (y no digamos el deber) de controlar las vidas y decisiones de quienes acuden conmigo para recibir atención. Podría decirse que mi labor es hacer que los fumadores se sientan culpables. La función del médico es ser un consejero, no un dictador, con respecto a la atención médica que mereces y el camino que elijas para alcanzar una salud óptima. Puedo sugerir un camino, ofrecerte un mapa y desearte buena suerte, pero la decisión es tuya.

Este capítulo comienza analizando opciones que no involucran a los telómeros directamente. Luego pasaremos a diversas opciones que tienen que ver con los telómeros y el envejecimiento, o que sólo afirman cosas al respecto. Terminaremos con una introducción a lo que ya se ha logrado en el laboratorio, poniéndonos al tanto de lo que se puede hacer para evitar la enfermedad y estar saludables.

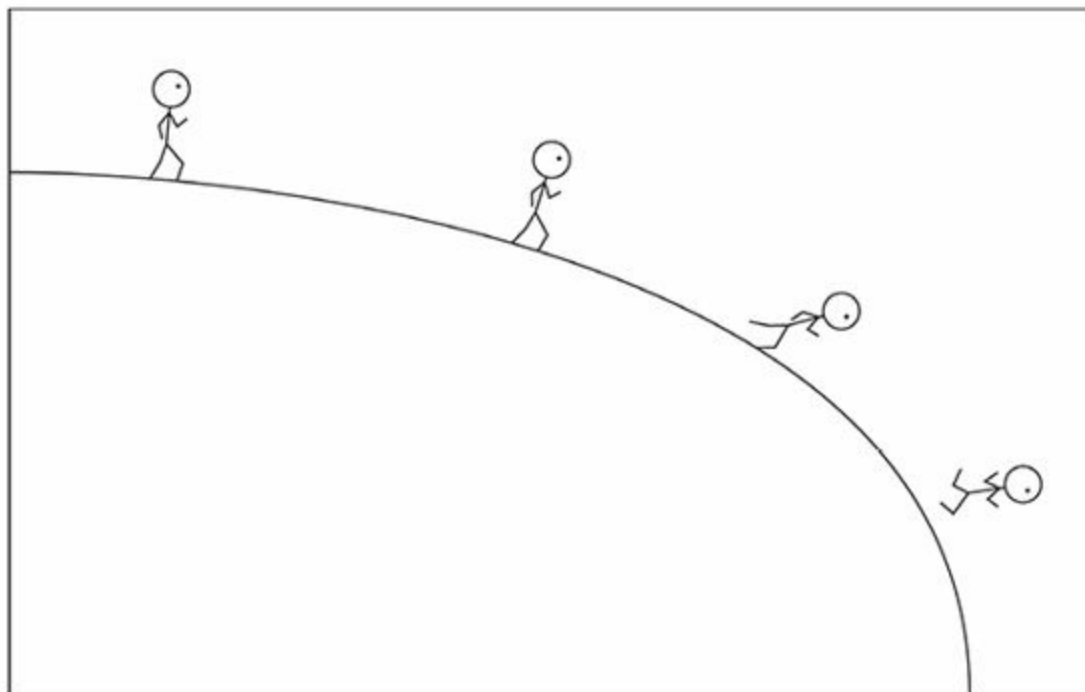
EL PRECIPICIO

Imagina un precipicio con una pendiente en forma de una parábola: está bastante nivelado en la parte superior, pero se va empinando gradualmente hasta volverse casi vertical. Iniciamos nuestras vidas siendo jóvenes y sanos, bastante atrás del borde del precipicio. Caminar es fácil porque la pendiente está casi nivelada. Luego se va inclinando un poco y empezamos a ver los primeros indicios de envejecimiento. A medida que proseguimos, es cada vez más difícil detenerse o incluso mantenerse firme. Evitar cualquier enfermedad parece imposible; conservar la salud demanda gran parte de nuestro tiempo, atención y esfuerzo. Por último, la pendiente es tan escarpada que tropezamos y caemos, por decirlo así, hacia la enfermedad y la muerte.

Difícilmente es esta una metáfora agradable, pero tiene su propósito.

En primer lugar, es útil para pensar en lo que sucede si tratamos de llevar una vida más sana. Por ejemplo, si avanzamos lentamente por la pendiente, ¿qué sucede si cambiamos por completo nuestra dieta y ahora comemos los mejores alimentos, los más sanos y adecuados? ¿Frenaría esto nuestro avance, detendría nuestro declive o nos ayudaría incluso a regresar a un punto anterior en la cuesta? ¿Frenamos, detenemos o revertimos el progreso del envejecimiento y la enfermedad?

EL PRECIPICIO



A lo largo de la historia humana y sin excepción, el avance por esta pendiente nunca se ha detenido, y mucho menos revertido. Desde una perspectiva histórica, si bien es cierto que podemos curar varias enfermedades (el mejor ejemplo son las infecciones), nunca hemos hecho nada que remotamente se acerque a detener, y no digamos revertir, el proceso de envejecimiento y las enfermedades que provienen de él. Por otro lado, existen múltiples intervenciones que razonablemente podemos afirmar que *frenan el progreso* de la vejez.

INTERVENCIONES PROBADAS		
Aceleran envejecimiento	el	Exposición a rayos UV, tabaquismo, estrés, infección, enfermedad, malos genes
Frenan envejecimiento	el	Buena dieta, ejercicio, inmunización, buenos genes
Detienen envejecimiento	el	Nada
Revierten envejecimiento	el	Nada

Para ser más precisos, *antes quizá de 2006* nunca hubo un solo caso de cualquier intervención conocida que pudiera interpretarse, ni remotamente, como una manera de detener o revertir el envejecimiento humano. Sin embargo, sí teníamos muchísimas intervenciones de las que razonablemente se podía afirmar que aceleraban o frenaban ese proceso. En términos específicos, sabíamos que múltiples comportamientos o factores de riesgo (como los genes) aceleraban el envejecimiento, según se entendía por la exploración clínica, los valores de laboratorio, el inicio y progreso de la enfermedad, y la media de edad al morir. Del mismo modo, sabíamos de múltiples comportamientos u otros factores (como los genes) que parecían tener el efecto contrario: frenar la velocidad del envejecimiento y el inicio y progreso de las enfermedades asociadas con él.

Ninguno de ellos —ya sea que aceleren o desaceleren el proceso de envejecimiento— era particularmente notable o misterioso. Por el contrario, casi sin excepción implican consejos médicos básicos, sencillos y eternos. Dicho sin rodeos, eran el tipo de consejos que tu abuela o el médico de la familia daban casi siempre y que ignorábamos por completo o, en el mejor de los casos, implementábamos parcialmente. Para ser justos, a menudo el consejo era difícil, vergonzoso, doloroso, desagradable o requería tiempo. Con frecuencia consistía en comer verduras, evitar las calorías, el azúcar y las grasas (o cualquier cosa que sepa bien), así como hacer ejercicio regularmente, usar protector solar, lavarte las manos y cosas similares que proceden del almacén cultural de creencias populares y buenas intenciones. Todos sabemos cómo es: pocos seguíamos los consejos o queríamos hacerlo.

Aunque no podemos cambiar los genes que heredamos, existen incontables formas —todas bastante comunes— en que podemos frenar o acelerar el proceso de envejecimiento y el riesgo de enfermedad. Dentro de límites amplios, no hay nada de original o asombroso sobre frenar o acelerar el proceso de envejecimiento.

No obstante, detener o revertir el envejecimiento es un asunto *totalmente* diferente.

A pesar del abanico de productos comerciales que afirman detener o revertir el envejecimiento, no existe ningún ejemplo de un producto que tenga éxito en cualquiera de ambos. En la actualidad hay alimentos, suplementos, dietas, cremas y rutinas de ejercicio que afirman detener o revertir la vejez, pero estas aseveraciones no son creíbles y ninguna —*ni una sola*— es veraz. No existe nada en el mercado que detenga o revierta el envejecimiento.

Bueno, casi nada.

Resulta ser que hay cuando menos dos tipos de excepciones a mi denuncia categórica de los productos antienviejecimiento. Hay pequeñas excepciones, pero vale la pena explorarlas. La más importante son los activadores de la telomerasa, que analizaremos después en este capítulo. Estos productos se dirigen al centro del problema y ameritan consideración muy cuidadosa.

La segunda excepción tiene que ver con la existencia de algunos datos interesantes

que sugieren que, aunque es posible que algunas intervenciones no reviertan el envejecimiento, podrían cuando menos revertir algunas de las patologías esenciales que se observan en las enfermedades de la vejez, como la aterosclerosis. Estas intervenciones no afirman en términos generales que reviertan el envejecimiento, ni es probable que lo hagan, pero si ayudan a evitar las *enfermedades* relacionadas con la vejez; sin duda siguen siendo valiosas. Es posible que estas intervenciones reviertan algunos de los cambios más obvios que vemos en el proceso de la enfermedad arterial asociada con la edad. Quizá no reajusten la longitud de los telómeros o vuelvan más capaces o funcionales (ni más jóvenes) a nuestras células endoteliales, pero si revierten el proceso patológico y el riesgo de muerte; ese es un logro notable.

La mayor parte de las intervenciones (y productos comerciales) que declaran revertir el envejecimiento no funcionan (si es que lo hacen) revirtiendo de hecho el envejecimiento, sino frenando su velocidad y el progreso de la enfermedad. Curiosamente, tales intervenciones reducen la velocidad del envejecimiento en casi la misma medida que las personas que no hacen cosas insanas. En muchos pacientes —en particular los fumadores o aquellos que tienen presión arterial, glucosa y colesterol altos— la velocidad del envejecimiento es mucho mayor que en las personas que no tienen esos factores de riesgo. Si podemos frenar o incluso detener la aterosclerosis y demorar la mortalidad, entonces, aunque no podamos revertir el envejecimiento, sí podemos mejorar las vidas.

Por ejemplo, si el no fumador promedio tiene un infarto a los setenta años y el fumador promedio lo tiene a los cincuenta, entonces sería razonable suponer que si dejamos de fumar podríamos posponer varios años el infarto, acercándonos al riesgo de una persona que no fuma. Si dejas de fumar, no has curado o prevenido la enfermedad, tan sólo has reducido el riesgo al mismo nivel que tienen todos los demás. No es una cura, pero es mejor que nada.

Al entender que la mayoría de las cosas no detienen el envejecimiento y, en general, lo más que podemos hacer es frenar el progreso y disminuir el riesgo de enfermedades, veamos qué podemos hacer.

DIETA

*Ninguna enfermedad que se pueda tratar
por medio de la dieta debería
tratarse con ningún otro medio.*

MAIMÓNIDES, médico del siglo XII

El envejecimiento no se puede tratar con una dieta, pero puedes volverte más viejo y enfermo si llevas una dieta inadecuada.

Primero que nada, no existen los alimentos milagrosos (ni tampoco dietas milagrosas,

ejercicios milagrosos o meditación milagrosa) que te mantengan joven. Ninguno. Con respecto a la dieta, no hay «comida buena» o «comida mala», aunque rara vez pasa una semana en que no escuche una de esas dos frases en relación con algún alimento o suplemento; por ejemplo, «la quinua es buena para la salud» o «el azúcar es mala para la salud».

La realidad depende del contexto.

En nuestros tiempos, mucha gente considera que los azúcares son malos; sin embargo, esa calificación es bastante simplista. Sin los azúcares morirías rápidamente. La mayoría de tus células dependen todo el tiempo de los azúcares como fuente principal de energía y aunque algunas de tus células pueden usar grasas o proteínas como fuente energética alterna, otras no pueden hacerlo en absoluto. Cuando ingieres carbohidratos —pastas, por ejemplo—, tu cuerpo descompone estas moléculas complejas en azúcares simples. La cuestión no es si necesitas una fuente alimenticia de azúcares o no —la necesitas—, sino cuánta necesitas y qué forma asumen esos azúcares. Necesitas azúcares para formar las cadenas de ácido nucleico de tu ADN y para fabricar varias otras moléculas esenciales para la vida. También los necesitas para obtener energía. Cuando se descomponen en azúcares simples, los carbohidratos de la dieta son una fuente útil y fácilmente disponible de energía metabólica y, de hecho, son la «moneda» universal de la energía celular.

Hubo un tiempo en que los azúcares se consideraron como el pináculo de todas las cosas «buenas» en la dieta humana. Poco antes de 1900, cuando los fisiólogos tanto alemanes como estadounidenses estaban llegando por fin a una comprensión del papel esencial de los azúcares en el metabolismo celular, se decía que el azúcar era «el alimento perfecto de la naturaleza». Algunos médicos y fisiólogos llegaron al grado de sugerir con toda seriedad que la dieta óptima del ser humano debería consistir en azúcar y nada más. En la actualidad reconocemos que las cosas son un poco más complejas. Lejos de ser el «alimento perfecto de la naturaleza», el azúcar puede causar problemas. Por otro lado, aunque nos reímos de la estúpida arrogancia de los científicos de hace un siglo, ¿será posible que sigamos cometiendo errores similares con la misma soberbia? *¿En realidad el azúcar es así de malo?*

De nuevo, todo es según el contexto.

La naturaleza no tiene ningún alimento perfecto y el hecho de que uno sea mejor que otro depende de si se ajusta mejor a nuestras necesidades celulares en ese momento específico, en vista de nuestros genes específicos y nuestro estilo de vida individual. Más aún, muchas cosas están bien en el corto plazo, pero conllevan un alto riesgo a largo plazo. Si puede decirse que la naturaleza tiene una *dieta* perfecta, esta consiste en una variedad de alimentos balanceados y apropiados para nuestras necesidades individuales. La vida, que es el foco de atención de cualquier discusión sobre dietas, es compleja y siempre más de lo que imaginamos.

Tampoco existe un *grupo* alimenticio que sea malo o bueno de una manera uniforme,

ya sea que pensemos en carbohidratos (o los carbohidratos simples, como los azúcares), proteínas, grasas, vitaminas o minerales. Por ejemplo, las proteínas suministran los aminoácidos esenciales que no podemos fabricar nosotros solos. Sin proteína en los alimentos, presentamos desnutrición y morimos por enfermedad. Las grasas no son diferentes: existen varios lípidos presentes en las grasas sin los cuales no es posible que sobrevivamos. Además, la grasa no sólo proporciona una fuente eficiente de calorías, sino que no es posible absorber varias vitaminas liposolubles esenciales a no ser que la dieta contenga las suficientes grasas para disolverlas. La mayoría de los sabores son liposolubles, de modo que la comida sin grasa tiende a ser relativamente insípida.

Como lípido, el colesterol es un buen ejemplo: tenemos una fobia cultural hacia el colesterol, pero no podemos sobrevivir sin él. Algunos de nosotros necesitamos muy poco en nuestras dietas y algunos necesitan bastante más, pero el colesterol no es un «alimento malo» excepto en cierto contexto. En un sentido más amplio, a pesar de que estamos muy dispuestos a sugerir que las grasas en los alimentos conducen a enfermedad arterial, y aunque sabemos que las altas concentraciones de lípidos y colesterol en la sangre son factores de riesgo, los argumentos en contra de los lípidos en la dieta son mucho más endebles de lo que se nos ha hecho pensar. Reducir la grasa o el colesterol en la dieta no es la panacea para las enfermedades arteriales de la vejez.

¿Qué sucede con las vitaminas y minerales? No existe duda de que requerimos una buena cantidad de vitaminas y minerales aunque, de nuevo, existen más variaciones individuales, probablemente genéticas, de las que la mayoría nos damos cuenta. Sin embargo, la pregunta es si los *suplementos* son benéficos o no. En algunos casos es evidente que lo son. Nadie se opondría a usar suplementos cuando una persona tiene deficiencia de una vitamina, pero tanto las dietas como las necesidades dietéticas varían entre individuos. Es posible que una persona requiera el doble de vitamina c que otra, o la mitad de la niacina. Peor aún, en muchos países desarrollados la dieta típica es una fuente deficiente y desequilibrada de los nutrientes esenciales. Sólo porque seguimos vivos y engordamos con la dieta promedio de comida rápida, *no* significa que estemos bien nutridos. Con una dieta de ese tipo ingerimos demasiadas calorías, pero no recibimos todos los nutrientes esenciales que necesitamos. Es posible que seamos obesos y que al mismo tiempo tengamos una profunda deficiencia de vitaminas o minerales.

Sin embargo, ¿necesitamos suplementos? Algunos de nosotros ingerimos tantos suplementos que nuestros cuerpos los desechan (en especial las vitaminas B hidrosolubles) a través de los riñones. Un conocido chiste entre los profesores de farmacología es que los estadounidenses tienen la orina más cara del mundo. Quizá tomamos demasiados suplementos, pero ¿*deberíamos* hacerlo?

¿QUÉ ES ÓPTIMO?

Más hombres mueren a causa de sus remedios

La dieta óptima es la que está diseñada para *tus* genes y *tu* comportamiento. Los seres humanos no evolucionamos para prosperar con una dieta alta en grasa, alta en calorías, baja en minerales y baja en vitaminas, ni tampoco nos hemos adaptado a ella. Aunque es posible que algunos de nosotros necesitemos suplementos de vitaminas y minerales, lo que la mayoría requiere es una dieta variada que incluya un poco de proteína, muchas verduras y frutas, y unos cuantos azúcares simples. De ninguna manera esa es una sugerencia revolucionaria, así que vayamos un poco más lejos.

La mayoría de las vitaminas solubles en agua (complejo B y vitamina C) son moléculas bastante delicadas y no les gusta que las calienten ni que se les deje por allí durante un largo tiempo. Si tu dieta consiste en verduras cocidas (como opuesto a ensaladas frescas y verduras crudas), o peor aún, si no comes verduras o frutas, entonces estás en riesgo de tener una deficiencia de vitaminas hidrosolubles y deberías considerar un suplemento. Las vitaminas liposolubles son interesantes en cuanto a que dependen en cierto modo de tu ingesta de grasas: de nuevo, si tu dieta es demasiado baja en grasas, es posible que quieras considerar la posibilidad de tomar vitaminas liposolubles (A, D y E). La vitamina K es un bicho raro, en cuanto a que dependes de las bacterias de tu intestino para fabricarla, pero sigues necesitando algo de grasa en tu dieta para ayudar a que se absorba de manera eficiente. El problema más común, y la dieta que realmente apunta a la necesidad de suplementos, no es aquella demasiado *baja* en grasa, sino la que tiene *demasiadas* grasas. Cuando vives de comida rápida y no mucho más, ese «no mucho más» incluye todas las vitaminas que te faltan. Si la mayoría de tus alimentos pasan por la ventanilla de servicio rápido, es probable que cuando llegues a casa debas servirte de postre un multivitamínico.

¿Pero por qué no simplemente todo el mundo toma un suplemento y se acaba el problema? Aunque ignoremos el costo y la molestia, que no son exagerados, siguen faltando razones para tomar más de lo que tu cuerpo necesita. A muchos nos gustaría pensar lo contrario: si un suplemento de vitaminas y minerales me ayuda a mantenerme sano, entonces seguramente diez pastillas al día me harán vivir y ser joven para siempre, ¿no es cierto?

Ah, si tan sólo bastara con eso.

Por desgracia, existe una cantidad óptima de cada vitamina y mineral esencial, y después de eso las cosas se van en picada. No sólo los datos muestran que las vitaminas adicionales rara vez ayudan a evitar las enfermedades de la vejez, sino que existe evidencia bastante buena de que los suplementos innecesarios aumentan el riesgo de enfermedades relacionadas con el envejecimiento y de muerte. Más no sólo *no* es mejor, sino que de hecho puede causar enfermedades.

También es cierto lo contrario. Evitamos ciertas cosas por ser «poco sanas», pero

evitarlas por completo también puede causar problemas. Del mismo modo que todos los excesos son malos aunque sea de cosas buenas, también las carencias son negativas aunque sea de cosas malas. Por ejemplo, es posible tener muy *pocos* radicales libres para una salud óptima. De hecho, tu cuerpo necesita radicales libres para matar bacterias y modular muchos de tus procesos metabólicos. Así, aunque no es buena idea tener un exceso de radicales libres en tus células, tampoco es sano tener muy pocos. Considera también el caso del oxígeno. Demasiados átomos de oxígeno en tus células, en particular los radicales libres de oxígeno, pueden crear una gran cantidad de daño, pero si no tienes *nada* de oxígeno, mueres de inmediato. Existe una concentración óptima de todo. En cuanto a los suplementos, así como para los radicales libres y el oxígeno, es posible que la moderación sea aburrida, pero también es tu camino hacia la salud.

¡Qué injusto! Sería tan fácil si realmente hubiera «alimentos buenos» y «alimentos malos», y si sucediera lo mismo con los suplementos, vitaminas, minerales, grasas, radicales libres y demás. La realidad es compleja: nada de lo que comes es bueno o malo excepto dentro de un contexto y en cantidades óptimas, y esas cantidades óptimas varían de una persona a otra.

De modo que, aunque los suplementos tienen un uso, ese uso es conservador. Es posible que algunas vitaminas sean buenas, pero tomar más vitaminas no hace que sean más buenas. Que no sea yo quien te impida que tomes un multivitamínico diario, pero no esperes que eso te proteja del envejecimiento o de las enfermedades de la vejez, porque no lo hará. La posible excepción siempre ha sido el argumento a favor de los tocoferoles, como la vitamina E. En las últimas dos décadas se ha sugerido que si cuando menos duplicas la ingesta recomendada, podrías demorar el inicio de la enfermedad de Alzheimer. Aunque nunca se han obtenido datos arrolladores y con frecuencia se ha afirmado lo contrario (sólo para retomarlo de nuevo unos cuantos años después), siempre he afirmado que no estaría mal probar con esa posibilidad. Después de todo, los costos y riesgos de la vitamina E no son grandes. Las dosis elevadas inhiben las plaquetas y la coagulación, pero ¿no recomendamos tomar aspirina por esa misma razón? Debido a que en la actualidad no tenemos nada más que ofrecer a los pacientes con Alzheimer, ¿por qué *no* tratamos con un suplemento de tocoferol? Los puristas estarían en contra, pero rara vez son ellos quienes presentan Alzheimer, así que yo dejo que mis pacientes tomen su propia decisión. Quizá no ayude contra la enfermedad de Alzheimer, pero no hay nada más que lo haga.

DIETAS ESPECÍFICAS

En lo que se refiere a los alimentos en general (en oposición a los suplementos), entramos en un territorio que es bastante más conocido para la mayoría de la gente. Los nutriólogos modernos encontraron una regla excelente y sencilla: come los alimentos que encuentras en el perímetro del supermercado, no en los pasillos centrales. Si sigues esa

regla, evitarás los alimentos procesados, enlatados, bebidas embotelladas y refrigerios con calorías vacías, a cambio de las verduras frescas, frutas, carnes y lácteos que están en los extremos.

LA DIETA «EXTREMA»

Nunca compres la comida de los pasillos intermedios del supermercado. Compra la comida que está en los muros laterales.

Otra sugerencia común es que nunca comas nada que tu bisabuela no hubiera reconocido como alimento. Así que allí tienes las bebidas embotelladas de dos litros, los cereales de colores brillantes y llenos de azúcar, y los «productos de fruta» que vienen en tubos de plástico. Es posible que el consejo de tu abuela, como el de tu médico, no sea emocionante, pero seguirlo es particularmente eficaz en la mayoría de los casos. Una regla asociada nos recuerda un concepto que señalamos antes acerca de los precios de los productos en comparación con su valor: *Págale al agricultor, no al emparador*. Mientras más alto es el costo de la publicidad, procesamiento y empaque, menos valor nutricional habrá en el producto. En el caso de algunos cereales, podrías tener mejores resultados si te comes la caja en lugar del producto en su interior.

Hay una regla similar en cuanto a los ingredientes. Mientras más larga es la lista de ingredientes, es probable que su valor nutricional sea menor, en especial si no puedes pronunciarlos o tienes que buscar en Google para comprender qué son. Nadie tiene que entrar en internet para averiguar qué contiene un plátano.

Hay una razón para ello.

Compra alimentos, no productos alimenticios.

En nuestra cultura, la palabra *dieta* tiene dos connotaciones comunes. Una tiene que ver con la nutrición, como en «¿Comes una dieta balanceada?». La otra se refiere a la obsesión estadounidense con perder peso: «Me puse a dieta». Eso es muy malo, porque debería ser una sola discusión y no dos. Una dieta «normal» debería ser relativamente baja en calorías, aunque tendría que contar con calorías, grasas, carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales suficientes para cubrir nuestras complejas necesidades alimenticias. Sería agradable creer que llevar tal dieta «normal» nos mantendría delgados y sanos (que no necesariamente son lo mismo) y en general así es. El problema está en los detalles.

El primer problema es que muy pocos seguimos tal dieta «normal». Del mismo modo en que el sentido común es el menos común de los sentidos, llevar una dieta normal es bastante anormal. En lugar de ello, nuestra dieta tiene más que ver con la preparación rápida y los empaques bonitos que con la nutrición. Sin embargo, aunque comamos una dieta buena y balanceada, muchos tenemos genes que tienden a mantenernos gordos, en

tanto que otras personas que comen lo mismo y viven igual son delgadas.

Consideremos por qué podría suceder esto.

Nuestros metabolismos se perfeccionaron para responder a un ambiente que era muy distinto al del mundo desarrollado del siglo XXI. Si pudiéramos regresar unos mil años y visitar un pequeño pueblo en Europa, África o Asia, encontraríamos que pocos de nuestros ancestros eran obesos, pero la capacidad para *volverse* obeso —los genes que ayudaron a los individuos a almacenar calorías en su grasa corporal— fue útil para la supervivencia. Tales genes ayudaron a tus ancestros a sobrevivir a una mala cosecha y a un largo invierno. La gente delgada moría de inanición, al ser incapaz de almacenar las suficientes calorías como para llegar a tiempos mejores, en tanto que la gente un tanto gruesa lograba llegar a la primavera siguiente. Hasta fechas muy recientes en la historia humana, estar rechoncho se consideraba señal de salud y prosperidad, y eso no era poco razonable.

En la actualidad la situación es la contraria. En general hay suficiente comida en la mayor parte del mundo desarrollado como para que, desde un punto de vista evolutivo, ya no resulte benéfica la capacidad de almacenar grasa, como tampoco es una desventaja no hacerlo. Y algunos de nosotros engordamos tanto que estamos en mayor riesgo de enfermedades crónicas, en especial las enfermedades arteriales, diabetes y problemas articulares. A medida que cambia la disponibilidad de alimento, también varía el riesgo genético.

Eres lo que comes, pero también eres lo que comieron tus ancestros.

¿TU DIETA O MI DIETA?

*Lo que algunos consideran salud,
si se adquiere por medio de una perpetua
ansiedad sobre la dieta, no es mucho mejor
que una tediosa enfermedad.*

ALEXANDER POPE

La cantidad de varianza genética es asombrosa. Si observamos un solo gen dentro de una población y lo comparamos con un conjunto de referencia de alelos genéticos en sí, encontramos que la persona promedio tiene entre 5 y 10 millones de variantes de un solo nucleótido. Todos somos ligeramente diferentes de quienes nos rodean, con alelos un tanto diferentes para los mismos genes. Muchas de estas variantes no tendrán efecto mensurable sobre la enfermedad, pero quizá tengan efectos más sutiles, incluido cómo respondemos a la dieta. Es decir, nuestra composición genética determinará nuestra dieta *óptima* y cómo respondemos de manera individual a los alimentos.

Además de las diferencias en genética y expresión de los genes, también diferimos en

nuestro ambiente bacteriano interno, nuestro microbioma. Existe cada vez más evidencia de que esto es cierto acerca del microbioma bacteriano que llevamos en nuestros intestinos. Incluso con dietas equivalentes y genes equivalentes, una diferente flora bacteriana puede conducir a que una persona sea más sana, delgada o feliz que otra. Es probable que las alergias alimenticias, sensibilidades dietéticas y una multitud de otros problemas se deban más a nuestras bacterias que a nuestros padres, aunque es difícil separar las causas precisas. Si de verdad quieres una dieta sana, también deberías preguntarte cómo podrías arreglártelas para adquirir un conjunto particularmente sano de bacterias intestinales amigables. Aunque podrías comenzar con los abordajes comunes — el yogur viene a la mente—, apenas empezamos a vislumbrar la importancia que probablemente tienen las diferencias en nuestras bacterias y seguimos sin saber casi nada de cómo adquirir el conjunto idóneo de parásitos bacterianos.

Y sin embargo, a pesar de las diferencias en genes, expresión génica y bacterias intestinales, hay personas que sugieren que todos deberíamos comer una dieta «perfecta» específica. Aunque existen verdades generales en el consejo dietético específico —por ejemplo, evitar un exceso de calorías—, las dietas doctrinarias que sugieren un enfoque reducido sin tomar en cuenta las diferencias individuales tienden a resultar decepcionantes. Un ejemplo es la «dieta paleolítica» tan popular en la actualidad, que intenta reproducir lo que podrían haber comido los primeros humanos. Aunque la sugerencia de que deberíamos comer menos alimentos procesados es loable (*págale al agricultor y no al que procesa el alimento*), esta dieta comete tres errores. El primero es que ignora las diferencias individuales. Todos somos diferentes (en ese sentido, también lo eran nuestros ancestros en la Edad de Piedra) y reaccionaremos en forma diferente a cada dieta. El segundo es que nuestro conocimiento de lo que constituía la dieta de nuestros ancestros prehistóricos tal vez sea pasmosamente impreciso. Quince mil años es un largo tiempo y apenas sabemos lo que comía la mayoría de la gente hace mil años, o en el caso de algunas culturas, tan sólo unos cientos de años atrás. El tercer error está en suponer que no hemos evolucionado desde los tiempos paleolíticos. Por el contrario, nuestros genes responden con notable rapidez a la comida disponible en nuestro ambiente.

Consideremos el caso de la lactasa, la enzima que nos permite digerir la leche. Todos tenemos lactasa cuando nacemos, lo cual nos permite digerir la leche humana. Sin embargo, muchos humanos pierden la capacidad para producir lactasa mucho antes de llegar a la madurez. La gente del paleolítico seguramente no producía lactasa en la adultez, ni podía digerir los productos lácteos. A pesar de eso, la expresión adulta de la lactasa —«persistencia de la lactasa»— ha evolucionado cuando menos dos veces en la historia (y probablemente docenas de veces) en culturas como la masai o entre los habitantes del norte de Europa, quienes se han adaptado bastante bien a dietas adultas que incluyen productos lácteos. Estamos muy lejos de ser como los humanos del Paleolítico y tampoco la dieta paleolítica se adecua necesariamente a nuestros genes (o

intestinos) en la actualidad. Aunque es seguro que muchas dietas de los países desarrollados sean poco sanas, es poco probable que una supuesta dieta paleolítica (no digamos la *verdadera*) sea óptima para cualquier persona excepto por unos cuantos.

Cualquier dieta doctrinaria tiene riesgos. Por un lado, los vegetarianos necesitan obtener suficiente vitamina B12. Por otro, aquellos que evitan las verduras a menudo no reciben suficiente ácido fólico. Y sin embargo, las dietas se han convertido en modas de gran éxito que con frecuencia van de un extremo («come sólo carbohidratos») a otro («evita todos los carbohidratos») en el curso de unos cuantos años. En ocasiones, dos dietas muy contradictorias compiten por el reconocimiento social y la atención mediática, aunque ninguna de ellas sea muy sana. Una buena regla general es que si una dieta particularmente novedosa está por todos lados en televisión, internet y las librerías, dos cosas son ciertas: 1) alguien está ganando mucho dinero promoviéndola y 2) serías un tonto de seguir su consejo al pie de la letra.

*Encontrar la dieta correcta demanda
atención a tu cuerpo y a la realidad.
La dieta no es una religión,
una filosofía política o un dogma.
Presta atención a lo que tu cuerpo te dice.*

ENVEJECIMIENTO Y DIETA

Sin importar todas las demás preocupaciones ya analizadas, las necesidades dietéticas cambian a medida que envejeces. Cuando los telómeros se acortan, las células reducen su marcha y usan menos energía. Así que al envejecer necesitas menos alimento en general. Sería muy agradable que, al comer más, forzaras a tus células a utilizar la nutrición adicional para repararse, pero no funciona así. Uno de los efectos más comunes del cambio en la expresión génica de las células senescentes es el metabolismo más lento a medida que las células ya no se reparan, reemplazan y reciclan con tanta avidez como cuando eran jóvenes. Por ende, las células viejas tienen una menor demanda de calorías, con el resultado de que la ingesta calórica excesiva se deriva en grasa corporal.

A medida que envejecemos, necesitamos menos calorías. Si seguimos comiendo la misma cantidad de calorías, engordamos.

*Cuando tienes cincuenta años y
comes como si tuvieras veinte,
eso no te vuelve más joven; simplemente
te convierte en un cincuentón más gordo.*

La mayoría de los adultos jóvenes no se percatan de eso hasta que terminan la universidad y empiezan a subir de peso, a no ser que reduzcan su ingesta calórica. A un

mayor grado, este aumento específico de peso no proviene de un cambio en el metabolismo en general, sino de una reducción en la actividad física en esa etapa de la vida. No obstante, a medida que envejecemos existe una disminución general en actividad metabólica celular independientemente de la actividad física. Sin importar cuánto juegues al tenis, tus células simplemente no están recambiando las reservas de proteínas (y de otras cosas) con tanta rapidez. Aunque esto ahorra energía, se presentan dos resultados perjudiciales. El primero y más importante es que las células se vuelven disfuncionales y empiezan a acumular daño, como se explicó en el capítulo 2. El segundo resultado perjudicial sólo ocurre cuando ingerimos la misma cantidad de calorías que cuando éramos jóvenes, como sucede con muchos de nosotros. El resultado es la obesidad y el aumento en el riesgo de muchas enfermedades crónicas asociadas con ella.

En un sentido óptimo, deberíamos ajustar nuestra ingesta de calorías y proteínas a la reducción en nuestras necesidades. En general, nuestras necesidades nutricionales disminuyen con la edad. Sin embargo, nuestra necesidad de vitaminas y minerales específicos tal vez no se reduzca sino que se mantenga relativamente constante o que incluso aumente un poco. A medida que envejecemos se vuelve difícil hacer recomendaciones más precisas que la de tomar un multivitamínico diario, debido a nuestras diferencias genéticas y propensiones individuales a ciertas enfermedades relacionadas con la vejez.

CONSEJOS DIETÉTICOS PARA EL ENVEJECIMIENTO

1. Reduce tu ingesta de calorías totales.
2. Evita las calorías vacías y elige una variedad de alimentos.
3. Asegúrate de tener una ingesta adecuada de vitaminas, minerales, etcétera.

Sin embargo, la conclusión es muy sencilla. Mientras envejecemos, tenemos una necesidad aún mayor de comer una dieta balanceada y reducir nuestra ingesta calórica de modo que refleje nuestras necesidades metabólicas actuales. No existen muchos ancianos sanos que lleven dietas no balanceadas y altas en calorías.

Come según tu edad.

EJERCICIO

*Caminar es el mejor ejercicio posible.
Habitúate a caminar muy lejos.*

THOMAS JEFFERSON

La conseja popular es que el ejercicio es bueno para la salud y demora el envejecimiento y la enfermedad, ¿pero algo de esto es cierto? Probablemente hasta cierto grado, pero menos de lo que pensarías. Con toda seguridad no existe evidencia de que el ejercicio frene el envejecimiento, aunque es bien posible que te ayude a evitar las enfermedades relacionadas con la edad. En definitiva deberías valorar el ejercicio, pero con cierto grado de racionalidad.

En primer lugar, si el ejercicio es tan bueno para la salud, ¿por qué es frecuente que los anuncios te digan: «consulta con tu médico antes de iniciar nuestro programa de ejercicio»? Algunas personas no sólo no mejoran con el ejercicio, sino que es posible que no sobrevivan al practicarlo. Por otro lado, el riesgo no depende tanto del ejercicio como de los problemas de salud subyacentes. El ejemplo clásico es el del anciano que, atemorizado por un dolor nuevo en el pecho, va con su médico y este le dice que tiene angina de pecho y que está en riesgo de tener un infarto. Seguramente es probable que su estado mejore en cierta medida si entra de manera gradual en un programa razonable de ejercicio, pero si al siguiente día trata de correr 16 kilómetros, difícilmente nos sorprenderá que le dé un infarto cardíaco mientras corre. El ejercicio es bueno para la salud, pero sólo dentro de un contexto. Si quieres ejercitar tu cuerpo, también necesitas ejercitar tu cerebro y no hacer algo estúpido.

Una segunda advertencia es que una gran cantidad de datos (aunque no todos) que sugieren que el ejercicio es bueno para la salud se basan en correlaciones y no en la causalidad. Si una encuesta con dos mil personas encuentra que mil de ellos se ejercitan todos los días y nunca han estado enfermos en toda su vida, mientras los otros mil nunca se ejercitaron y no están sanos en general, eso no prueba que el ejercicio sea bueno. El grupo que se ejercita podría incluir sólo a atletas adolescentes, en tanto que el grupo que no se ejercita podría incluir únicamente a ancianos que están en un hospicio. Los adolescentes tienden a ser más sanos que los pacientes ancianos de los hospicios, ya sea que se ejerciten o no.

Aunque este ejemplo podría sonar tonto, muchos de los estudios sobre los «beneficios del ejercicio» cometen en esencia el mismo error. Supón, por ejemplo, que tenemos a dos mil personas, todas de la misma edad y con los mismos antecedentes médicos, pero sabemos que la mitad hace ejercicio y la otra mitad no. Es posible que la mitad que no se ejercita tengan cualquier cantidad de «genes de alto riesgo» que no sólo llevarán finalmente a una enfermedad crónica, sino que también producen bajos niveles de energía; de inicio, estas personas no sienten el deseo de ejercitarse. En ese caso, la enfermedad no se debe a la falta de ejercicio, sino a los genes que conducen tanto a la enfermedad como a un estilo de vida sedentario. En pocas palabras, hay gente que nace desafortunada.

La pregunta esencial es la siguiente: ¿qué pasa si, como experimento, tomamos a un grupo de personas que no son tan sanas y tienen riesgos conocidos de una enfermedad y logramos que se ejerciten con regularidad? ¿Eso los vuelve más sanos? ¿Previene la

enfermedad? Aunque ese tipo de estudio es notablemente difícil de hacer, seguimos teniendo cierta idea de la respuesta.

No es ninguna sorpresa (suponiendo que no hagas nada especialmente estúpido), pero el ejercicio es bueno para tu salud y por muchas razones. En primer lugar, tiende a reducir la presión arterial y las concentraciones de glucosa en sangre, con lo cual disminuye tu riesgo de sufrir cualquier cantidad de enfermedades crónicas. Por otro lado, según el tipo de ejercicio que realices, puedes frenar el inicio de la osteoporosis al crear una carga recurrente en los huesos específicos que utilices. Por ejemplo, correr ayuda a mantener la densidad ósea de las piernas, en tanto que practicar «desmontes» en gimnasia puede ayudar a conservar la densidad ósea en las vértebras. En términos muy amplios, es una cuestión de «si no lo usas, lo pierdes». Aquello que tiendes a hacer mucho, también tenderá a mantener la buena salud de esa parte del cuerpo.

Existe un beneficio del ejercicio que podría sorprenderte: el valor del movimiento para las células que recubren nuestras articulaciones. En esencia, nuestras articulaciones funcionan mejor cuando se someten a movimientos suaves recurrentes, con cierta tensión sobre la articulación (o la gravedad). La razón es que los condrocitos dentro de nuestras articulaciones no tienen una irrigación sanguínea directa y dependen del movimiento para mantenerse sanos. Todos los nutrientes y el oxígeno deben difundirse desde capilares relativamente distantes, en tanto que los productos de desecho y el bióxido de carbono deben dispersarse al exterior siguiendo el mismo camino. Es como si trataras de sacar tinta negra de la esponja de la cocina usando el agua de la llave: cada vez que presionas la esponja, parte de la tinta sale; cuando la sueltas, absorbe agua limpia. Si repites el proceso, a la larga la esponja quedará limpia. En esencia ocurre lo mismo con nuestros condrocitos: la compresión y relajación alternadas sobre la superficie articular sirven para intercambiar tanto los nutrientes como los productos de desecho, así como los gases. Las articulaciones que tienen un uso ligero más o menos continuo todos los días estarán mejor que aquellas que nunca se usan. En general, las articulaciones — como los músculos, arterias, corazón y pulmones — están mejor con el ejercicio.

Por desgracia, como podrías esperar, hay excepciones.

Digamos que tienes veinte años. Te elevas de un salto y aterrizas con gran fuerza sobre tus rodillas. Comprimes unas cuantas células de la articulación —los condrocitos—, pero las células restantes se dividen y rempazan las que se dañaron. Por supuesto, eso garantiza que esas células tendrán telómeros más cortos, de modo que si saltar y aterrizar de manera violenta se te hace hábito, envejecerán con un poco más de rapidez que si pasaras el tiempo caminando en lugar de ir por allí dando saltos. Esa es la razón por la que los esquiadores y basquetbolistas profesionales tienden a tener rodillas «viejas» —con osteoartritis temprana— y requieren remplazo de rodilla a una edad relativamente joven. En este caso no se trata de los nutrientes para el tejido articular sino de lesiones reales. De igual manera, si eres carpintero o cantero y tienes el hábito de golpearte los nudillos con un martillo, sería de esperar que desarrolles osteoartritis

temprana en esas articulaciones. El ejercicio es una cosa, pero las lesiones son otra. Cada vez que tu cuerpo debe remplazar las células que lograste matar, está acelerando su tasa de envejecimiento.

De modo que aunque es posible que el ejercicio tenga múltiples beneficios e incluso pueda demorar las enfermedades asociadas con el envejecimiento, el ejercicio que daña a tu organismo puede contrarrestar esos beneficios. El cuerpo humano se hizo para usarse, y sin importar lo que hagas envejecerás con el tiempo, pero si te lesionas en forma repetida, envejecerás mucho más rápido.

Asimismo, los beneficios del ejercicio no aumentan con la cantidad de dinero que gastes en ello. No se acumulan beneficios por usar mallas de alta costura, tenis de doscientos dólares o por inscribirte al gimnasio de moda. Intenta observar a la gente que sube del vestíbulo al segundo piso de un edificio público: algunas personas suben los escalones de dos en dos, otras se arrastran por las escaleras y otras toman el elevador. Las del primer grupo se ejercitan gratuitamente, sin cuotas ni equipo. Lo mismo puede decirse incluso de la manera en que caminamos. La gente que camina de manera vigorosa se ejercita constantemente; aquellos que toman atajos y que avanzan con lentitud reciben menos beneficios de sus movimientos diarios. Sólo porque estés de pie no quiere decir que no seas «sedentario».

El ejercicio efectivo puede consistir tan sólo en usar las escaleras en el trabajo —o hacer jardinería, bailar e incluso caminar por la casa— *de manera vigorosa*. Mientras más pienses que el ejercicio requiere una membresía a un gimnasio, una hora específica del día, una ropa determinada o que es una manera espantosa de ocupar una hora del día, menos probable será que obtengas beneficios.

El ejercicio es lo que *haces*, no lo que *gastas*.

CONSEJOS DE EJERCICIO PARA EL ENVEJECIMIENTO

1. Mueve *todo* tu cuerpo: cada articulación, músculo y hueso.
2. Estira todo: las articulaciones se hicieron para moverse y usarse.
3. Haz diariamente un ejercicio básico y luego añade variedad.
4. Intenta agregar ejercicio a tu día subiendo por las escaleras, en lugar de usar las escaleras eléctricas, caminando en lugar de conducir; en otras palabras, muévete.
5. Unos cuantos minutos al día son mejores que unas cuantas horas el fin de semana.

MEDITACIÓN

*Los que están conscientes no mueren;
los inconscientes están como
si ya hubieran muerto.*

¿Y qué hay acerca del valor de la meditación?

Si pasas tanto tiempo como yo en la comunidad antiedad, seguramente escucharás mucho sobre los supuestos beneficios de la meditación.

Depende de qué esperas lograr. Podría ser que la meditación no te quite años, pero sí podría hacer que tengas más conciencia de los años que tienes. La mayoría de quienes han meditado por largo tiempo tienen gran fe en sus beneficios, ¿y por qué no? No lo harían a no ser que sintieran que reciben algo a cambio. En consecuencia, existen pocas dudas de que la meditación tiene beneficios *subjetivos*, pero el tema de los beneficios mensurables y *objetivos* es menos claro.

En numerosas religiones y culturas existen incontables formas de meditación. Aquellos que la estudian desde una perspectiva científica la dividen en dos tipos básicos, con base tanto en las instrucciones que se dan a los neófitos como en el resultado, según se juzga por los cambios en el EEG (electroencefalograma). Durante la meditación, la respuesta a los estímulos externos puede ser notablemente distinta de aquella que ocurre en un estado normal y no meditativo. En esencia, un tipo de práctica de meditación (por ejemplo, el zen) produce una conciencia continua de los estímulos externos, pero quien medita no se habitúa a esos estímulos con el tiempo. El otro tipo de práctica de meditación (por ejemplo, yoga) conduce a que la persona responda poco o nada a los estímulos externos y que, por ende, no exista habituación. Comparemos estos dos tipos de meditación con los estados cognitivos normales, en los que la mayoría respondemos de manera bastante confiable a los estímulos externos, pero rápidamente nos acostumbramos a la estimulación repetitiva y con el tiempo dejamos de responder. Al principio escuchamos el tictac del reloj, pero luego dejamos de prestar atención (y nuestro EEG deja de responder) a medida que el sonido continúa. El meditador zen podría seguir escuchando el sonido; el meditador de yoga podría ignorar el tictac desde el principio. En cualquier caso, la meditación cambia la manera en que se atiende al ambiente, cuando menos durante la meditación en sí.

¿Esto nos ayuda de cualquier modo cuando ya no estamos meditando?

Cuando se pregunta sobre el valor subjetivo de la meditación, muchos señalan que ayuda a «reducir el estrés» o a «estar menos enojado o emotivo». Para muchos otros, los beneficios son incluso más positivos y describen con frecuencia que les permite reajustarse o centrarse. La meditación reajusta tu mente, de modo que en lugar de viajar en mil direcciones, te enfocas en la tarea que tienes enfrente. O la meditación te regresa al centro, muy a la manera del barro en el torno del alfarero, que necesita centrarse porque de otro modo saldría volando alrededor. La mayoría de quienes meditan no tienen una necesidad particular de probar que «funciona», como tampoco necesitan probar que les gusta la jardinería o cocinar. Algunas actividades producen placer por sí mismas, no es una obligación racionalizarlas. Sin importar cómo se describan sus

beneficios, es evidente que entre quienes meditan existe una creencia firme en un beneficio subjetivo. Sin embargo, los beneficios objetivos podrían ser un asunto completamente distinto.

Lo cual nos lleva a la pregunta de si la meditación puede ayudarnos a ampliar nuestro periodo de vida sana.

Cientos de estudios han intentado evaluar los beneficios físicos potenciales de la meditación. Una buena cantidad de ellos inician con un propósito específico, prosiguen con técnicas experimentales deficientes y derivan precisamente en los resultados que querían encontrar los investigadores. Muchos otros se han hecho con cuidado y de manera concienzuda, con la meta de descubrir realmente si existen beneficios o no. No es fácil extraer los datos pero es evidente que, aunque existen beneficios mensurables, no se trata de ninguna panacea, en particular para el envejecimiento y las enfermedades de la vejez. La mayoría de esos beneficios se observan al medir el estrés fisiológico, la presión arterial y la función inmunitaria, y algunos de ellos son correlativos, no causales. Así que si queremos saber si, por ejemplo, la meditación puede demorar la enfermedad de Alzheimer, la respuesta sigue siendo discutible (y discutida).

¿Qué hay con respecto a los telómeros? Específicamente, ¿puede la meditación extender los telómeros o frenar su pérdida? Esta es una versión moderna y cuantificable de la pregunta de si la meditación puede volverte más joven. Varios estudios han examinado las longitudes de los telómeros a lo largo del tiempo y sugieren que la meditación sí puede extenderlos. Por desgracia, los datos no sustentan de hecho esa conclusión. Un problema reside en usar las mediciones de los telómeros en los glóbulos blancos periféricos como medida confiable del envejecimiento total del organismo. Los telómeros más largos en tu torrente sanguíneo quizá impliquen que estás bajo menos estrés (por ejemplo, de una infección), pero no significan que los telómeros de tu médula ósea, y no digamos del resto de tu cuerpo, sean más largos o seas más joven.

El valor de la meditación no tiene que ver con cuánta vida tendrás mañana, sino cuánta vida tienes hoy.

CONSEJOS DE MEDITACIÓN PARA EL ENVEJECIMIENTO

1. La meditación es una invitación a reducir el estrés.
2. La forma es menos importante que la tranquilidad.
3. Encuentra un momento del día y un lugar, y practícala.
4. Dos minutos al día son mejores que una hora al mes.

ACTIVADORES DE LA TELOMERASA

Ninguna forma de ejercicio, por extenuante que sea; ninguna dieta, por notable que sea; y ninguna forma de meditación, por profunda que sea, prevendrán el envejecimiento. Aunque es cierto que podemos acelerar el envejecimiento, no existe cambio conductual o dietético que pueda detenerlo o revertirlo.

Pero *existen* modos de frenar y revertir el envejecimiento.

Desde hace años sabemos que podemos revertir el envejecimiento en las células, tejidos y, más recientemente, en animales. La duda que persiste es con cuánta *efectividad* podemos revertir el envejecimiento en los humanos. Esa área cambia con gran rapidez y poco a poco el público empieza a entender la posibilidad de reajustar la expresión génica al reajustar la longitud de los telómeros. En este momento existen docenas de productos que se han puesto de moda, la mayoría sin justificación alguna, y que afirman ser eficaces para volver a extender los telómeros.

Geron Corporation identificó el primero de estos activadores efectivos hace más de diez años y poco después le otorgó a TA Sciences licencia para producirlo. Estos activadores, que ya mencionamos en el capítulo 4, se basan en los astragalósidos y se ha mostrado que tienen eficacia clínica para revertir ciertos aspectos del envejecimiento. Específicamente, hay dos estudios publicados sobre personas que tomaron TA-65; en uno se examina la función inmunitaria y en el segundo se analizan varios otros biomarcadores de salud y envejecimiento. En ambos estudios⁴² se encontró evidencia de un efecto sobre la longitud de los telómeros en la mayoría de los pacientes, y también en los dos se encontró evidencia de «rejuvenecimiento». Aunque no todos tuvieron los mismos efectos, varios pacientes presentaron mejoría en la función inmunitaria equivalente a cerca de una década en edad (incluidos menos linfocitos T senescentes). Se encontraron efectos similares en presión arterial, colesterol total, colesterol LDL, concentraciones de glucosa e insulina, densidad ósea y otras medidas que se considera que reflejan enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

Para aquellos que desean tomar un compuesto activo que pudiera frenar o revertir de manera eficaz el envejecimiento, el uso de los activadores de telomerasa es tentador, pero necesitamos mencionar varias advertencias. La primera es que estos dos estudios fueron pequeños y los resultados no fueron abrumadores ni indiscutibles. Por ejemplo, los cambios inmunitarios se observaron de manera primordial en ciertos pacientes con antecedentes de infección por citomegalovirus. La segunda advertencia es que estos cambios se observaron sólo en los biomarcadores más que en la enfermedad en sí; por ejemplo, es probable que te beneficie reducir tu colesterol, pero la mejoría real en las arterias coronarias sería más deseable y la reducción en la tasa de infartos de miocardio sería todavía mejor. Los biomarcadores como el colesterol, por buenos que puedan ser, no son enfermedades y en sí mismos no causan la muerte o el envejecimiento. Una tercera advertencia es que, a pesar de las afirmaciones individuales y de los datos, no existe evidencia de que nadie que tome TA-65 o cualquier otro activador de la telomerasa se haya vuelto más joven.

Nadie pasó de tener setenta años a tener cuarenta; simplemente no pasó.

En términos realistas, con toda facilidad podríamos discutir que el TA-65, y quizá otros activadores de la telomerasa, podrían revertir algunos aspectos del envejecimiento, pero mis cálculos más positivos son que tales compuestos sólo tienen una eficacia de aproximadamente 5 por ciento de la que necesitarían si queremos, por ejemplo, curar o prevenir la enfermedad de Alzheimer. Los datos son sugestivos y fascinantes, y seguramente podríamos considerar la posibilidad de tomar un activador de la telomerasa incluso ahora, pero necesitamos una intervención mucho más eficaz si queremos curar y prevenir el envejecimiento y las enfermedades de la vejez.

Desde una perspectiva práctica, ¿deberíamos tomar un activador de la telomerasa?

Por el momento el costo es elevado —varios cientos de dólares por mes—, y la evidencia es sugestiva pero no arrolladora. Peor aún, a pesar de que varias compañías ofrecen versiones más económicas de estos productos, no existe certeza de que cualquiera de ellos contenga en realidad compuestos activos de astragalósido o, si los tienen, que contengan los más eficaces. Más aún, existen declaraciones contradictorias de que otros compuestos —como el resveratrol, TAM-818 y otros— funcionan tan bien o mejor que los compuestos de astragalósido, pero los datos que apoyen esas afirmaciones de tipo comercial son pocos o nulos.

En pocas palabras, cuando menos existe un producto con una base científica para afirmar que afecta el envejecimiento, junto con docenas de otros productos que quizá sean más económicos, que pueden funcionar o no, y que no cuentan con datos para respaldar su uso. Con la mayoría de estos productos, no existe fundamentación racional de por qué *deberían* funcionar. Otros podrían funcionar, pero no hay datos que así lo indiquen. Es probable que un pequeño número de ellos lo hagan, pero hasta la fecha se entienden de manera deficiente y su seguridad, legalidad y efectos clínicos son discutibles.

Lo que sí es claro es que los activadores de la telomerasa no son un truco comercial ni una poción milagrosa. Aunque el mercado está plagado de afirmaciones falsas y carentes de pruebas, se ha mostrado que los activadores de la telomerasa tienen efectos sobre las células, tejidos y animales, y —hasta un grado limitado— en los seres humanos. Al momento de escribir este libro, no se ha encontrado evidencia de efectos secundarios o riesgos importantes, como el cáncer. Las principales preguntas son:

1. ¿Qué fuentes comerciales específicas son efectivas?
2. ¿Qué tan eficaces son los activadores de telomerasa disponibles?
3. ¿Vale la pena el costo, en vista del presupuesto de cada individuo?

¿DEBERÍAS TOMAR UN ACTIVADOR
DE LA TELOMERASA?

Sí, *probablemente*.

La decisión es una apuesta que depende del costo, los datos y tu economía.

El TA-65 cuenta con datos que lo respaldan y es posible que produzca beneficios para la salud.

Sabemos que los activadores de la telomerasa funcionan para revertir el envejecimiento y no existe otra cosa que tenga el mismo efecto.

Nueva tecnología impulsa la posibilidad de reunir nuevos datos, pero estos deberían llevar a nuevos conocimientos. De la misma manera que el microscopio de Leeuwenhoek le permitió ver «animálculos», lo cual estimuló una nueva comprensión sobre las enfermedades humanas, los cuidadosos experimentos de Hayflick condujeron a nuevos conocimientos sobre el envejecimiento celular, y los experimentos sobre la activación de la telomerasa nos ponen ahora frente a una nueva comprensión del envejecimiento en general.

Notas:

⁴² Harley, C. B., *et al.*, «A Natural Product Telomerase Activator as Part of a Health Maintenance Program», *Rejuvenation Research* 14 (2011): 45-56. Harley, C. B., *et al.*, «A Natural Product Telomerase Activator as Part of a Health Maintenance Program: Metabolic and Cardiovascular Response», *Rejuvenation Research* 16 (2013): 386-395.



REVERSIÓN DEL ENVEJECIMIENTO

EL POTENCIAL

En el curso de la próxima década lograremos que el periodo de vida humano con salud se extienda a más del doble.

Estamos en un punto decisivo de la historia humana, que se verá como tal a cientos o incluso miles de años de distancia. Ahora tenemos el conocimiento y la capacidad de intervenir en el envejecimiento y en las enfermedades que provoca.

En los inicios del siglo XXI, mostramos por primera vez que podíamos revertir el envejecimiento en las células y tejidos humanos. En el curso de la siguiente década, empezamos los primeros ensayos con productos orales que prometían cuando menos reajustar en parte el proceso de envejecimiento en el nivel clínico en seres humanos. Más allá de eso, varios laboratorios académicos —incluidos el de María Blasco en Madrid y el de Ron DePinho en Harvard— mostraron la posibilidad de reajustar el envejecimiento en animales por medio de una variedad de métodos diferentes. En todos los casos, sin excepción, se ha logrado reajustar el envejecimiento al realargar los telómeros, con lo cual se reajusta el patrón de expresión génica, y eso conduce a una función más sana y juvenil no sólo en los tejidos, sino en todo el organismo.

Estamos al borde de dar un enorme salto, en el que adquiriremos la capacidad de revertir el proceso de envejecimiento de una manera evidente y asombrosa. Estamos a punto no sólo de curar y prevenir las enfermedades asociadas con la vejez, sino de reajustar el proceso mismo del envejecimiento.

A cien años de distancia, ¿cuál será la fecha que los niños aprendan en las escuelas como el «año de inicio» de una nueva época de salud y longevidad humanas? Podría ser 1999, cuando por primera vez logramos revertir el envejecimiento en las células, o 2007, cuando se puso a disposición del público el primer activador oral de la telomerasa. Tal

vez será en algún momento de los siguientes años, cuando iniciemos las primeras pruebas con telomerasa para curar la enfermedad de Alzheimer. En cualquier caso, la fecha estará dentro del curso de la vida de la mayoría de quienes vivimos ahora. Revertir el envejecimiento humano, curar las enfermedades de la vejez, es inminente. La posteridad señalará a un año específico en estas dos primeras décadas del siglo XXI como el momento del avance más importante en la historia médica: un momento que cambiará por siempre lo que somos los seres humanos.

Extrañamente, pocas personas tienen conciencia de los cambios que ya han estado en proceso en los últimos veinte años. A menudo, avances menores y más prosaicos han ocultado ese progreso. Durante estas dos décadas se fundaron varias grandes instituciones de investigación que se han dedicado con todo empeño a entender el envejecimiento y las enfermedades relacionadas, aunque casi sin excepción basan su trabajo en viejos paradigmas y, en consecuencia, han producido pocos beneficios clínicos para las personas ancianas. Ninguna de estas instituciones de investigación, a pesar de su financiamiento e intenso esfuerzo, ha podido cambiar los resultados clínicos de la vejez. Este no es el único ejemplo en la historia médica en que se financia a partir de los paradigmas presentes, en lugar de los avances futuros.

A principios de la década de 1950, antes de la primera vacuna contra la polio, se hicieron inversiones similares en mejorar el pulmón artificial, la atención de enfermería y tratamientos clínicos inútiles —entre ellos el uso de electricidad, oxígeno, hierbas y altas dosis de vitamina C— para los niños con poliomielitis paralítica. La gente esperaba una cura, pero se adjudicaban enormes cantidades de dinero y esfuerzo a intervenciones que no eran fundamentales ni eficaces. Hemos hecho prácticamente lo mismo con el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la vejez. Debido a la suposición de que la vejez es inevitable, tratamos las complicaciones y síntomas mientras ignoramos las causas. Muchos siguen aferrados al desgaste por uso, los radicales libres, los «genes del envejecimiento» y otros paradigmas simples que no proporcionan recompensas clínicas a las grandes inversiones financieras que se han asignado a la investigación sobre la vejez.

*No hay nada más terrible
que la actividad sin entendimiento.*

GOETHE

Los avances clave respecto al envejecimiento se han logrado casi de manera incidental, y sin duda sin mayor aspaviento, gracias a unas cuantas empresas de biotecnología, unos cuantos investigadores brillantes y unos cuantos clínicos perspicaces. Han contribuido quienes trabajan en Geron, Sierra Sciences y TA Sciences, así como varios investigadores académicos. Incluso mis propios libros y artículos están entre los documentos esenciales. Ciertas personas han examinado el asunto con un poco más de cuidado, lo han analizado con un poco más de profundidad y se han esforzado un poco más, lo cual nos permitió

lograr avances que de otro modo nunca hubieran tenido lugar. Eso es lo que sucede cuando los paradigmas cambian y el discernimiento científico nos lleva en direcciones inesperadas.

Cuando hablamos de terminar con el envejecimiento, es frecuente que la gente llegue a conclusiones erróneas. Así que antes de discutir lo que estamos a punto de lograr y lo que significará para cada uno de nosotros, dejemos en claro qué *no* sucederá. Primero, no alcanzaremos la inmortalidad: eso es materia de fantasías, mitos y ciencia ficción. Sin importar lo sanos que estemos, sin importar tus genes o tu expresión génica, la vida seguirá teniendo el límite que le impongan, cuando menos, la violencia, los accidentes, las enfermedades agudas y la simple mala suerte.

Segundo, cuando hablamos de ampliar de manera radical la longevidad en los humanos, la primera reacción de mucha gente es: «¿Y por qué querría yo vivir tanto?». Es decir, ¿por qué querríamos pasar un siglo o más en un asilo de ancianos? Por supuesto que no estoy hablando de eso. La incorrecta suposición es fácil de entender, porque los aumentos en el periodo *promedio* de vida en los países desarrollados se han conseguido en parte porque podemos lograr que gente vieja y enferma viva más tiempo. Nuestros conceptos equivocados, y los temores que engendran, se ven avivados por la ficción y la mitología. En el mito griego, Eos, diosa inmortal del amanecer, pide a Zeus que le conceda la inmortalidad a Titono, su amante humano, pero descuida incluir dentro del contrato el asunto de la eterna juventud. En una especie de broma diabólica, Titono queda condenado a una vida de decrepitud eterna. En los *Viajes de Gulliver*, Jonathan Swift nos habla de los *struldbrugs*, seres inmortales que envejecen y pierden sus facultades mentales y físicas; a los ochenta años se les declara legalmente muertos, sus propiedades pasan a sus herederos y se les obliga a vivir frugalmente con un subsidio. Y luego está el Dorian Gray de Oscar Wilde, que mantiene una apariencia juvenil mientras se pudre por dentro.

Ninguno de estos atemorizantes personajes ficticios tiene nada que ver con la realidad de revertir el envejecimiento. Sólo podría duplicarse el periodo de vida de los seres humanos —lo cual es completamente factible— si nos aseguramos de que vivan con una buena salud. No podemos duplicar la longevidad si eso implica duplicar la enfermedad de Alzheimer, la aterosclerosis y otras enfermedades de la vejez. Hubo una época en que la polio dejó a miles de niños atrapados en pulmones de hierro. La vacuna no extendió esa condena, sino que les dio a los niños el regalo de una infancia normal. Al buscar el final de la vejez, las perspectivas son las mismas; no extenderemos los años de permanencia en los asilos, sino que ofreceremos el regalo de una vida sana. La única manera de aumentar el periodo de vida es curar y prevenir las enfermedades que más tememos y que nos colocan en los asilos, donde la vida se vuelve una sombra del pasado.

Podemos ofrecer salud y vida, en lugar de que la vida se vaya extinguiendo poco a poco.

Al extender la longevidad revirtiendo de verdad el envejecimiento, reduciremos de

manera drástica los costos de la atención médica, eliminando la necesidad de los asilos de ancianos, previniendo las enfermedades de la vejez y logrando que la gente esté sana, íntegra y plenamente capaz de vivir sus vidas por completo. Hemos hecho casi todo lo posible por aumentar la vida de los ancianos —a menudo con un costo inmenso, tanto económico como emocional—, pero ahora la única manera de incrementar la longevidad humana no consiste en prolongar la discapacidad, sino en mejorar la salud.

Si revertimos el envejecimiento, si podemos prevenir las enfermedades asociadas con la vejez, ¿cuánto tiempo viviremos? Eso es difícil de predecir. En realidad no lo sabremos hasta mucho después de que empecemos a prevenir el envejecimiento, hasta que la gente haya vivido el tiempo que llegue a vivir, cualquiera que sea. En vista de lo que sabemos de la biología humana y de la medicina clínica, y por la poca información que poseemos sobre modelos animales y experimentos con tejidos, podemos aventurar un cálculo. Dentro de las siguientes una o dos décadas, el promedio de vida de los seres humanos que proyectamos bien puede pasar a ser de varios siglos, con un control mucho mejor de enfermedades como el cáncer, Alzheimer y aterosclerosis. Estamos a punto de cambiar la medicina humana —así como nuestras vidas y sociedad— para siempre.

Podemos cuando menos duplicar el periodo de vida humano y es probable que extendamos el promedio a varios siglos de vida activa y sana.

La idea de una esperanza de vida para los seres humanos en el rango de, digamos, 500 años, es un argumento completamente racional, incluso en términos de lo que sólo ahora sabemos sobre las posibles intervenciones en el proceso de envejecimiento. Una vez que podamos extender el periodo de vida sana a varios cientos de años, obviamente nos llevará todo ese tiempo saber si hemos tenido éxito.

En pocas palabras, será el experimento científico más largo de la historia. Tendremos que esperar para ver los resultados.

LAS RUTAS

Existen cuatro rutas por medio de las cuales podemos revertir el envejecimiento, y tres de ellas ya se están explorando activamente. La solución más ingeniosa será el uso de los activadores de la telomerasa, fármacos que «reactivan» nuestra propia telomerasa (al usar el gen hTERT) y que, en consecuencia, reajustan la expresión génica. Diversas empresas biotecnológicas (por ejemplo, Sierra Sciences), investigadores y laboratorios académicos de todo el mundo están desarrollando de manera activa esta primera ruta. Hasta la fecha, hay en el mercado cuando menos dos sustancias potencialmente eficaces,

aunque no tenemos claro qué tan eficaces son y ninguna parece serlo tanto como desearíamos. Los datos existentes sugieren que los compuestos de astragalósido, en particular el astragenol, tienen beneficios importantes cuando se evalúan según biomarcadores como las concentraciones de colesterol, que sirven como señales indirectas de enfermedad. Sin embargo, hasta la fecha no existen datos que muestren que estos compuestos afectan en forma directa las enfermedades del envejecimiento y, por ende, que disminuyan la morbilidad o mortalidad. Asimismo, no hay datos sobre qué tanto podrían estas sustancias extender el periodo de vida saludable o si acaso podrían extenderlo.

La segunda solución es utilizar la proteína de la telomerasa. El desafío con este abordaje es lograr que la proteína ingrese efectivamente en las células. Hasta hace unos cuantos años no se consideraba factible conseguir que una proteína terapéutica ingresara en una célula, pero varios investigadores han mostrado que este enfoque también tiene potencial. En 2005 se creó una empresa biotecnológica, Phoenix Biomolecular, para este propósito, pero la compañía fracasó sin siquiera iniciar las pruebas clínicas. En la actualidad no hay ningún proyecto que examine esta ruta.

La tercera solución es utilizar el ARN mensajero para la telomerasa, una proeza que logró por primera vez el grupo de Helen Blau en Stanford a inicios de 2015 y aún no ha llegado al nivel de pruebas con animales o con seres humanos. Este abordaje se ha considerado difícil en vista de la frágil naturaleza de las moléculas de ARN mensajero, lo cual hace que el método sea factible en estudios de laboratorio con células (*in vitro*), pero quizá exija demasiado en pruebas clínicas con pacientes humanos (*in vivo*). Falta por ver si es posible superar este problema, pero el abordaje sigue siendo tentador.

La cuarta solución es suministrar el gen mismo de telomerasa (ya sea por medio de liposomas o vectores virales) a las células del organismo. Existen varios grupos (por ejemplo Telocyte, que utiliza un suministro con vectores virales adenoasociados) enfocados activamente en esta ruta y podemos esperar resultados clínicos en el curso de más o menos uno o dos años. En ambos casos, la clave es conseguir que el sistema de suministro cuente con una «dirección» correcta para que pueda ingresar en las células apropiadas. Aunque esto es suficiente para llevar el gen de la telomerasa a la mayoría de las células, ciertos tejidos presentan obstáculos adicionales. Por ejemplo, el cerebro cuenta con la barrera hematoencefálica, que restringe el ingreso. Ambos obstáculos — lograr llegar a las células correctas y atravesar la barrera hematoencefálica— ya se superaron en estudios con animales, lo cual sugiere que las pruebas con seres humanos no tardarán mucho.

Es posible usar cualquiera de estas rutas para tratar enfermedades específicas relacionadas con el envejecimiento. Es evidente que algunos grupos intentan tomar lo que ven como la fruta de las ramas más bajas, creyendo que prevenir el envejecimiento de la piel y otros problemas cosméticos será más fácil y quizá más lucrativo que curar enfermedades. Sin embargo, algunos de nosotros estamos profundamente convencidos

de lo que prometen estas perspectivas y nos quedan claras las necesidades humanas más importantes, por lo que ahora apuntamos directamente a las enfermedades para las cuales no existe tratamiento, como la demencia de Alzheimer. Al saber que podemos tener la capacidad para intervenir en el envejecimiento en sí, queremos hacer lo que nadie ha hecho antes y más necesita hacerse. Al momento de escribir esto, ya se han planeado las pruebas de telomerasa con humanos para el tratamiento de Alzheimer.

RESULTADOS MÉDICOS

¿Qué enfermedades curaremos?

La enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, osteoporosis, osteoartritis, envejecimiento cutáneo, envejecimiento inmunitario y la mayoría de las demás enfermedades relacionadas con la vejez pasarán a la historia, en lugar de ser una amenaza para nuestros futuros personales. Persistirán algunas excepciones. Aunque podemos reducir la causa más importante de los ACV, que se asocia con el envejecimiento, seguirán ocurriendo debido a traumatismos o predisposición genética, independientes de los cambios del envejecimiento. Algunas enfermedades pulmonares, incluida quizá la EPOC, seguirán presentándose debido a exposición ambiental o daño tóxico, así como algunas que son producto de la genética. La línea precisa entre lo que se puede prevenir y lo que no, se define por la diferencia entre una enfermedad relacionada con los genes y una relacionada con la epigenética. Si tienes anemia drepanocítica debido a un alelo anormal, la telomerasa no tiene nada que ofrecerte. Por otro lado, cuando la enfermedad se relaciona con el envejecimiento —con sus cambios sutiles pero generalizados en los patrones de expresión génica—, entonces la telomerasa tiene mucho que ofrecernos a todos.

Sin importar el método, con administración genética directa o con un activador de la telomerasa, el tratamiento con telomerasa promete erradicar la mayoría de las enfermedades humanas asociadas con la vejez. Más aún, están las enfermedades que hasta ahora habían sido imposibles de tratar. El tratamiento con telomerasa no sólo será más eficaz que cualquier otro abordaje hasta la fecha, sino que intervendrá con mayor eficiencia en aquellas enfermedades que han recibido el menor beneficio de la atención médica.

El tratamiento con telomerasa será efectivo para curar o prevenir la enfermedad de Alzheimer y otros padecimientos neurológicos relacionados con la edad, la aterosclerosis y otras enfermedades vasculares de la vejez, y una multitud de trastornos —como la osteoporosis y la osteoartritis— que tienen menor probabilidad de ser mortales, pero que tienen alta morbilidad y que, hasta el momento, han sido imposibles de detener o revertir. Más aún, se prevendrá la mayoría de los cánceres al usar la telomerasa para estabilizar el

genoma, mejorar la reparación del ADN y prevenir la mayoría de las mutaciones acumuladas que anteceden a los tumores malignos. El tratamiento con telomerasa también funcionará bien para tratar los problemas del envejecimiento que afectan a la piel, el sistema inmunitario y la mayoría de los sistemas y aparatos del organismo.

Habrán límites. El tratamiento con telomerasa reducirá los riesgos de ACV pero no los erradicará, porque no todos los accidentes cerebrovasculares se deben al envejecimiento. La telomerasa tampoco revertirá los problemas que han avanzado más allá de la capacidad del cuerpo para repararse. Es imposible reparar células o tejidos que ya no existen, como las articulaciones que ya se remplazaron por métodos quirúrgicos, las neuronas que murieron hace largo tiempo (como en la enfermedad de Alzheimer crónica) o el tejido muscular muerto después de un infarto masivo. Estos son los problemas de tipo «Humpty Dumpty»; ni todos los caballos del rey, ni todos los hombres del rey ni cualquier tratamiento con telomerasa podrán restituir a Humpty. El tratamiento con telomerasa no puede arreglar lo que ya no existe.

De igual manera, la telomerasa no puede ayudar con cientos de enfermedades cuya causa está en problemas genéticos específicos, como la anemia drepanocítica. Este tratamiento puede optimizar el patrón de expresión génica, pero no puede remplazar los genes. Todos nacimos con genes que limitan nuestros cuerpos. Aunque la telomerasa no puede redefinir esos límites, sí puede prevenir la enfermedad dentro de ellos. Considera a los genes como un conjunto de herramientas que heredaste; aunque la telomerasa no puede cambiar las herramientas, sí puede garantizar que las uses de manera capaz y eficiente. Asimismo, la telomerasa no puede curar los problemas que se deben a comportamientos autodestructivos o de alto riesgo. Si comes en exceso, fumas, bebes o usas drogas, o si te ganas la vida conduciendo autos de carreras, entonces puedes ahorrarte el tratamiento con telomerasa, porque es posible que no vivas lo suficiente para necesitarlo.

Sin embargo, incluso con sus limitaciones, el tratamiento con telomerasa nos promete un abordaje completamente nuevo de nuestras enfermedades más comunes, permitiéndonos tratar —de manera eficaz y a bajo costo— las enfermedades que hasta ahora habíamos ignorado («Esa no es una enfermedad, sólo es vejez») o que no han respondido a ningún tratamiento.

¿CÓMO SERÁ EL TRATAMIENTO CON TELOMERASA?

Es sorprendentemente sencillo. Un día en la clínica sería más o menos así:

Llegas al consultorio de tu médico como lo harías para cualquier otra visita y te llevan a la sala de tratamiento. La enfermera te coloca una intravenosa y observas una

bolsa pequeña y transparente de líquido translúcido, como con cualquier otro medicamento intravenoso. Empieza a entrar por tu vena. Después de alrededor de media hora, la enfermera verifica tus signos vitales y unos minutos después ya estás de regreso a casa.

Quizá dos semanas después regreses para un segundo tratamiento idéntico al primero. Unas semanas más tarde, tu médico revisa tus análisis de sangre y confirma que se reajustaron los telómeros en tus células sanguíneas. Según tus antecedentes clínicos, tu médico revisa otros valores de laboratorio, lleva a cabo algunas pruebas de función cardíaca o indica una resonancia magnética, quizá para observar las articulaciones de tus rodillas. En todos los casos hay evidencia de mejorías sutiles.

Nos lleva décadas volvernos viejos, y aunque la reparación comenzará con rapidez, se necesitan semanas y meses para notar mejorías. Comienzan de manera sutil, dentro de tus células, avanzan de modo un poco más obvio hacia tus tejidos y, a la larga, se vuelven innegables en tu vida diaria. Empiezas a notar más energía y una sensación de bienestar. Cuando antes estabas cansado todo el tiempo, ahora se te ocurren actividades que no has hecho en años. Mejora la calidad de tu sueño. Despiertas sin dolor. Tu memoria regresa a la normalidad. Respiras con mayor facilidad. Estás recuperando algo que antes diste por sentado: tu salud.

Te doy la bienvenida a una vida mucho más larga y sana.

Ahora veamos algunas otras preguntas comunes:

¿El tratamiento con telomerasa se aplica en una sola ocasión?

Lo necesitarás una vez cada diez años, más o menos.

¿Cuánto tiempo tomará?

Todo el proceso requerirá de unos cuantos meses a unos cuantos años para estar completo. Aunque el resultado final depende de cuánto daño haya ocurrido, la velocidad de recuperación será similar para la mayoría de la gente. Si, por ejemplo, tenías inicios de Alzheimer, tendrás un resultado mucho mejor que alguien con Alzheimer avanzado, así que aunque la velocidad de la mejoría sería la misma para ambos (en el curso de unos cuantos meses), el resultado final será mejor si la enfermedad no ha progresado mucho.

¿Qué tan joven me volverá?

El tratamiento reajustará tu edad física en varias décadas, pero no puede convertirme en un niño. Existe un conjunto de mecanismos celulares que llevan a la maduración adulta, pero los telómeros son los que controlan el proceso de envejecimiento.

¿Hay efectos secundarios?

Debido a que tu cuerpo reconstruirá las células y tejidos, y reparará las células a nivel

interno, necesitará más energía. Puedes esperar un aumento en el apetito y una sensación inicial de fatiga a medida que tu cuerpo se enfoque en sanar y reparar.

¿Podré pagarlo?

El costo del tratamiento con telomerasa será bajo debido a la enorme cantidad de pacientes, con lo que se pueden amortizar los costos de investigación y producción. La mayor parte del costo del tratamiento con telomerasa no se deberá a investigación o producción, sino a la distribución y administración; por ejemplo, los costos de colocar una intravenosa en un servicio médico. Estos últimos costos incluyen gastos hospitalarios, de seguros, de trabajadores de servicios médicos y una multitud de otros costos de «administración» que tienen poco que ver con el costo del tratamiento en sí. Es probable que el costo estimado del tratamiento con telomerasa esté en el mismo rango en el que actualmente se encuentran las vacunas: menos de cien dólares por paciente, por dosis. Incluso si recurrimos a una proyección pesimista, los costos del tratamiento con telomerasa serán muy bajos, en particular en comparación con los costos de las enfermedades que este tratamiento prevendrá y curará.

El tratamiento será asequible y, de hecho, rentable tanto para los individuos como para la sociedad.

RESULTADOS SOCIALES

*Todo lo que es valioso en la sociedad humana
depende de la oportunidad de desarrollo
que se otorgue al individuo.*

ALBERT EINSTEIN

Para el individuo, el tratamiento con telomerasa promete salud, optimismo y una nueva manera de ver la vida. Elimina el temor al futuro, la sensación de que nos acercamos a un precipicio de enfermedad y discapacidad inevitables, el conocimiento de que podríamos sufrir la pérdida de nuestra independencia, de nuestra salud, de nuestros seres queridos, o —como en el caso de la enfermedad de Alzheimer— la pérdida de nuestra propia alma.

¿Quieres conocer el mundo? ¿Aprender un idioma? ¿Tener más tiempo para cumplir un sueño? Tendrás la salud —y el tiempo— para hacer las cosas que desde hace mucho querías hacer. Pero así como en tu juventud, sigues necesitando ganarte la vida. En la actualidad, la mayoría trabajamos hasta más allá de los sesenta años y luego vivimos de nuestros ahorros, porque la esperanza de vida no se extiende muchos años más allá de la edad de retiro. Sin embargo, con el tratamiento de telomerasa podrías vivir hasta los 200

años. La mayoría no podríamos retirarnos durante 150 años con lo ahorrado luego de cuarenta años de trabajo. Pero tendrás salud y serás capaz de trabajar mucho más tiempo. También habrá un cambio en el empleo. ¿Por qué pasarías otro medio siglo en un empleo que ya no te satisface, cuando puedes tomar tus ahorros e invertirlos en educarte e iniciar una nueva profesión? Vivirías el tiempo suficiente para arriesgarte; para encontrar una carrera y una vida que descubres que prefieres. Incluso podrías intercalar varias carreras con varios retiros.

También cambiarán las familias, ya que los lazos familiares se extenderán a cuatro o cinco generaciones vivas. Amamos a nuestros hijos, atesoramos a nuestros nietos, pero ¿cuánto tiempo queremos —o podremos— pasar con nuestros tataranietos, que son varias generaciones más jóvenes que nosotros? Es posible que la actitud de los jóvenes hacia los viejos cambie cuando los ancianos ya no sean decrepitos. ¿Adquiriremos sabiduría con muchas más décadas de experiencia? Es difícil determinarlo, pero seguramente tendremos más conocimiento y experiencia que compartir con los jóvenes. Desde que existen los seres humanos, el patrón de nuestras vidas —madurez, matrimonio, hijos, vejez— ha sido un tema central constante. Pero ese tema cambiará, y con él todos los fundamentos sociales de nuestras vidas. ¿Cuántos matrimonios sobrevivirán dos siglos? ¿Cuántas familias se adaptarán a los tiempos cambiantes? ¿Cómo desarrollarán nuestros hijos nuevas costumbres para cumplir con las viejas necesidades humanas?

¿Cómo se adaptarán las grandes estructuras sociales, incluso las naciones, a medida que se amplíen nuestras vidas? Tendremos el beneficio de un mayor interés en la paz y la prosperidad a largo plazo, pero también está la perspectiva del surgimiento de conflictos por la desigualdad si la posibilidad de ampliar la longevidad sólo se ofrece a unos y no a todos. El tratamiento con telomerasa promete tanto y a tan bajo costo que su potencial de ampliar las desigualdades médicas es pequeño, pero la posibilidad está plagada de riesgos. En un sentido histórico, las guerras las planean los viejos y las pelean los jóvenes, y ambos grupos serán testigos de cambios que quizá afecten la probabilidad de conflictos internacionales. Es imposible predecir cómo cambiará esa probabilidad; sin embargo, es esencial para nuestro futuro. También existe la posibilidad de que vivir más tiempo prolongue aquellos problemas que, de otro modo, serían asunto de una sola generación. En las décadas posteriores a las guerras, los actos terroristas y los crímenes se desvanecen con el paso de las generaciones, así como el enojo y los deseos de venganza. A medida que la gente empiece a vivir mucho más, ¿persistirán esos odios y afectarán las políticas nacionales de maneras que perpetúen los conflictos?

También existen panoramas más optimistas. Es posible que le demos más valor a proteger nuestra economía a largo plazo, nuestro ambiente global y los intereses de nuestros hijos a medida que nos demos cuenta de que seguiremos vivos para encarar el resultado de nuestras decisiones. Ya no podremos ignorar las ramificaciones de largo plazo de nuestras decisiones políticas. Las responsabilidades nacionales que antes

abarcaban a dos o tres generaciones, afectarán a una sola. Tendríamos que vivir con las deudas y obligaciones nacionales, y hacernos responsables de ellas. Aunque podríamos estar más motivados para evitar las deudas, también sería más probable que invirtamos en el futuro: en ciencia, educación y exploración de muchos tipos. Los planes e inversiones a largo plazo en cosas como elevadores al espacio, minería de asteroides o ciudades en la Luna tendrían implicaciones más inmediatas.

Es de esperarse que la población crezca. En términos aproximados, se elevaría con tanta rapidez como ascienda el promedio de vida, en un momento en que ya existe un profundo temor acerca de la sobrepoblación mundial. Por otro lado, el crecimiento poblacional no sólo se ha desacelerado notablemente en casi todos los países, sino que las proyecciones de la ONU han provocado que muchos empiecen a temer un *descenso* en la densidad de población en el siguiente siglo (y a hacer planes al respecto). Esto está sucediendo incluso ahora mismo en algunos países.

Un creciente problema económico en muchos países desarrollados es una reducción en la cantidad de personas jóvenes que mantienen a un creciente número de adultos mayores y decrépitos. El tratamiento con telomerasa reduciría la base de este problema, dado que los adultos mayores ya no estarían enfermos y, en consecuencia, serían más que capaces de cuidar de sí mismos. Este tratamiento promete una revolución demográfica sin precedentes, en la que cantidades cada vez mayores de adultos sanos participen de manera activa en la economía y la beneficien, además de ofrecer un cúmulo de experiencia y conocimiento. Ya no enterraríamos este almacén de conocimiento, sino que lo usaríamos activamente para mejorar nuestras economías y sociedades. Además, este almacén de conocimiento sería bastante mayor en cada individuo. En la actualidad, el tiempo que dedicamos a la educación superior y al aprendizaje dentro del trabajo o «de por vida» puede abarcar cuarenta o cincuenta años, o de sesenta a setenta si incluimos el retiro. Imaginemos qué pasaría si ese periodo aumentara a 150 o 200 años. Los viejos serán depositarios de un vasto conocimiento que continuará reinvirtiéndose en el futuro. La llegada del tratamiento con telomerasa al uso médico común promete una creciente población de ancianos sanos e independientes, y una fuerza de trabajo bastante más eficiente.

ECONOMÍA DE LA LONGEVIDAD

El resultado económico esencial de extender el periodo de vida de los seres humanos es que la fuerza de trabajo se volverá *más* productiva, *más* vigorosa y *más* eficiente a medida que prevengamos las enfermedades de la vejez y aumentemos la salud durante el curso de la vida. El tratamiento con telomerasa ofrece mayor productividad, junto con una reducción en los costos de la atención médica y cuidado de los ancianos.

Y sin embargo, ciertos asuntos son imposibles de predecir y hacen surgir dudas. ¿A qué nivel ascenderá la densidad de población? ¿Qué sucederá con la tasa de nacimientos? ¿A qué grado aumentará esto el estrés ambiental y los problemas económicos relacionados?

¿Podremos adaptar nuestra estructura legal, nuestras suposiciones sobre el retiro y nuestras redes de interacción social con la suficiente velocidad como para afrontar estos problemas? Si no pudiéramos pronosticar con precisión qué tan lejos podríamos extender la esperanza de vida promedio —si la predicción fuera imposible—, ¿qué tan bien afrontaríamos los cambios sociales «sobre la marcha»? Con una mayor incertidumbre acerca de la esperanza de vida, la enfermedad y la discapacidad, nos enfrentaríamos con inestabilidades económicas que nunca antes hemos visto. ¿Cómo planearíamos nuestro propio futuro, el futuro de la empresa para la que trabajamos o el futuro de nuestros sistemas sociales, cuando ya no podemos basar esos planes en suposiciones que por largo tiempo hemos dado por sentadas?

Si bien el resultado individual es un beneficio absoluto, los resultados sociales son menos claros. Ampliar el periodo de vida sana no cambiará el terrorismo, la pobreza, el prejuicio o la simple mala suerte. Aunque puede eliminar muchos de los males de nuestro cuerpo, no puede eliminar los males de la sociedad. Aunque curemos las enfermedades, persiste la vieja maldición: que vivas tiempos interesantes. Dentro de poco los tiempos se volverán más interesantes que nunca antes. De todas las revoluciones en la historia humana —cognitiva, agrícola o industrial—, la revolución derivada de nuestra capacidad para revertir el envejecimiento puede ser la más profunda. El tratamiento con telomerasa ofrece el don de la vida a los individuos, pero el don de la incertidumbre a nuestra sociedad.

Sin embargo, esta es una incertidumbre esperanzadora, incluso desde la perspectiva más negativa.

COMPASIÓN Y VIDA HUMANA

*El amor cura a la gente,
tanto a quienes lo dan
como a quienes lo reciben.*

KARL MENNINGER

El objetivo de revertir el envejecimiento no es ofrecer años, sino compasión.

La verdadera medición de nuestras vidas —humana, social, familiar y personal— no son los años, sino la calidad de nuestras experiencias y la profundidad de nuestras interacciones personales. Si la vida termina miserablemente, ¿por qué la extenderíamos? Pero bastante más importante, si tu vida es placentera para ti y para quienes la comparten contigo, ¿por qué no extenderíamos la alegría y el placer de una vida sana?

La vida es bastante más preciosa y más profunda en significado que el simple número de años que vivimos.

La compasión por quienes nos rodean es parte de lo que hace que nuestra vida —y

las vidas de aquellos a quienes brindamos nuestra compasión— valga la pena. Con la atención médica actual y rodeados de tecnología eficiente y de acciones clínicas competentes, los pacientes siguen anhelando compasión. De la misma forma en que acudimos con nuestros amigos para tener una interacción cariñosa y no simplemente por soluciones a los problemas, vamos con los médicos y hospitales para obtener compasión y no sólo diagnósticos y tratamientos. Esto no tiene el propósito de minimizar el valor del conocimiento médico, sino tan sólo de ponerlo en perspectiva.

El secreto del cuidado a los pacientes es *cuidar* de los pacientes.

Una sociedad que simplemente minimiza el sufrimiento y que no atiende a la compasión es una sociedad que ya fracasó. No vivimos en una sociedad con la simple esperanza de evitar la inanición y la enfermedad. Necesitamos compartir las vidas y el amor de quienes nos rodean. Ver a la sociedad simplemente en términos económicos o financieros, o como un asunto de densidad de población o problemas ambientales, implica olvidar la esencia de la vida humana. La compasión es tan esencial para la sociedad, para una cultura sana, como lo es para la buena atención médica.

¿Qué sucederá con nuestra cultura y nuestras vidas cuando revirtamos el envejecimiento?

Para muchos, las primeras preguntas son: ¿qué podemos pagar? ¿Qué hay con la población? ¿Qué pasa con el ambiente? Es necesario examinar estos temas de manera sincera y cuidadosa, pero no son los temas clave en nuestras vidas personales o en la cultura humana. El tema fundamental gira alrededor de la compasión, el respeto por nosotros mismos y nuestra capacidad de soñar y tener esperanzas. La diferencia clave entre los seres humanos y otros animales —y entre nosotros y nuestros ancestros homínidos— ha sido nuestra capacidad para pensar en cosas abstractas, entre las que están la compasión, el respeto, los sueños y la esperanza. Podemos ver lo invisible, sentir lo que no podemos tocar, imaginar lo que no existe: esto es lo que nos hace humanos. Pero más importante que nuestra capacidad para imaginar cosas que no existen es nuestra capacidad para crear esas cosas, para volverlas reales. No soñamos para entretenernos, sino para mejorarnos. La ensoñación es valiosa en sí misma, pero es bastante más útil convertir los sueños en realidad. La compasión es loable, pero cuando curamos las enfermedades, cuando les damos a otros el don de una vida larga y que merece la pena, transformamos la compasión de una emoción en una realidad objetiva.

¿QUÉ MUNDO ELEGIREMOS?

Imagina un futuro en el que, a raíz de los problemas económicos y poblacionales, proporcionamos atención médica sólo a los jóvenes. A cierta edad —quizá los setenta años— hacemos como los esquimales y los subimos a un témpano de hielo para dejarlos

a la deriva en el mar, simplemente porque consideramos que las personas que tienen esa edad son impedimentos onerosos para la sociedad.

Imagina otro futuro en el que el foco principal de atención sean los individuos y donde no tengamos restricción de edad para la atención médica. Sin importar tu edad, la única duda es si podemos ayudarte, no si tú puedes ayudar a la sociedad.

¿Quién entre nosotros querría vivir en un mundo en el que la compasión llega a un límite en función de la edad? ¿Qué sociedad puede sobrevivir largo tiempo cuando impone la muerte o el sufrimiento a ciertos miembros, simplemente porque son mayores? ¿Alguna cultura puede mantenerse viva cuando consiente con tal despreocupación la muerte y la enfermedad?

Pronto tendremos que responder a esas preguntas, y por diferentes razones de las que la mayoría de nosotros hemos considerado hasta ahora. Las nuevas preguntas no tienen que ver con el aspecto moral y con el costo de mantener vivos por mayor tiempo a los ancianos, a menudo personas que sufren. Se refieren al aspecto moral de eliminar el sufrimiento y extender la vida sana, vital y productiva. La manera en que tomemos esas decisiones determinará no sólo nuestro futuro personal y el tipo de cultura en que vivimos, sino si nuestra cultura sobrevivirá con gracia o perecerá en la ignorancia. Revertir el envejecimiento no es sólo extender la longevidad, sino también el espíritu humano. Tenemos la oportunidad de usar esa capacidad para prevenir el dolor, el temor, la tragedia y la pérdida. La ayuda que prestemos a quienes nos rodean, y la forma en que construyamos nuestras leyes y nuestra sociedad, definirán quiénes somos.

Utilizar esta oportunidad con gallardía, gentileza y compasión es alcanzar el éxito como especie humana.

EPÍLOGO



Al momento de entrar este libro a impresión, el trabajo continúa. A comienzos de 2015 fundé Telocyte, una empresa de biotecnología que se dedica a la visión que conforma el libro que acabas de leer. El proyecto tiene una comprensión sin precedentes acerca del envejecimiento y las patologías asociadas, las destrezas para administrar nuestro tratamiento, y un creciente grupo de personas —Peter Rayson, así como María Blasco y sus colaboradores en el CNIO— que no sólo entienden nuestra capacidad científica para curar la enfermedad de Alzheimer, sino que están dedicados de manera personal a ese futuro: un futuro sin Alzheimer. En conjunto, estamos comprometidos con emprender nuestra visión y garantizar que nadie tenga que vivir temiendo a la vejez y a sus enfermedades.

Debido a nuestra impaciencia con la teoría, nos comprometemos con una realidad compasiva.

Si quisieras ayudar, puedes comunicarte con nosotros en *Telocyte.com*.

GLOSARIO



Adenovirus. Familia de virus que provocan diversos grados de enfermedad leve de las vías respiratorias superiores en los humanos. Durante largo tiempo, los adenovirus han sido un vector viral reconocido para la terapia génica.

Agonista de la dopamina. Se utiliza con la esperanza de aliviar los síntomas de Parkinson. Los pacientes con enfermedad de Parkinson pierden neuronas dopaminérgicas, que utilizan la dopamina como neurotransmisor.

Anabolismo. Véase *metabolismo*.

Anemia aplásica. Enfermedad en la que el cuerpo ya no produce suficientes células sanguíneas, incluidos glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Antioxidante. Sustancia que inhibe el daño oxidativo de los radicales libres y de otras moléculas oxidativas que dañan a las células.

Apolipoproteína E4. Alelo que se asocia con riesgo elevado para diversos trastornos, incluidos aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular isquémico (apoplejía) y acortamiento acelerado de los telómeros, entre otros.

Base. En química, una sustancia que puede aceptar iones de hidrógeno, lo opuesto a un ácido. En el contexto de este libro, se refiere a cualquiera de los cuatro nucleótidos que componen el código genético. (Véase *nucleótidos*.)

Beta amiloide. Péptidos que forman placas como resultado del envejecimiento de las células microgliales, ocasionando muerte neuronal y enfermedad de Alzheimer.

Biomarcadores inflamatorios. Sustancias que se encuentran en la sangre y cuyas concentraciones elevadas indican diversos tipos de enfermedades inflamatorias. (Por ejemplo, véase *proteína C-reactiva*.)

Bisfosfonatos. Fármacos que se utilizan para el tratamiento de la osteoporosis. Frenan,

pero no detienen la pérdida de hueso.

Cardiomiocito. Células musculares que forman los músculos cardíacos (del corazón).

Catabolismo. Véase *metabolismo*.

Células citotóxicas. Células del sistema inmunitario que son tóxicas para otras células, como las cancerosas.

Células gliales. Células no neuronales que mantienen, sostienen (tanto metabólica como físicamente) y protegen a las neuronas (células nerviosas) en el cerebro y sistema nervioso periférico. Se considera que participan en ocasionar la enfermedad de Alzheimer.

Células hematopoyéticas. Células (incluidas células madre) que producen los diversos tipos de células sanguíneas.

Células madre pluripotentes. Células madre que tienen el potencial de diferenciarse en cualquier tipo de célula del cuerpo humano.

Células somáticas. Cualquier célula que forme el cuerpo de un organismo, en oposición a las células sexuales responsables de la reproducción (es decir, espermatozoides y óvulos).

Celulitis. Infección bacteriana superficial de la piel, que en general se trata con antibióticos orales.

Citocinas. Pequeñas proteínas que segregan las células para controlar a otras células locales.

Citomegalovirus (humano). Virus común que está presente en la mayoría de las personas; normalmente inadvertido, en raras ocasiones provoca enfermedades importantes en adultos normales.

Condrocitos. Células que recubren las articulaciones y que las hacen lisas y libres de fricción, permitiendo el movimiento normal.

Corteza cerebral. La zona externa de «sustancia gris» en el cerebro, conformada por neuronas que controlan el movimiento, la sensación y otras funciones cerebrales.

Coxsackie. Virus común que causa diversas infecciones virales en los humanos, incluida la meningitis viral.

Endarterectomía carotídea. Procedimiento en el que se amplían las arterias carótidas estrechas mediante la eliminación de placas, con la esperanza de evitar apoplejías.

Enzimas. Catalizadores biológicos que aceleran las reacciones químicas en las células. Las células forman tres tipos de proteínas: enzimas (que hacen todo el trabajo), proteínas estructurales y proteínas que actúan como hormonas.

Eosinófilos. Glóbulos blancos responsables de combatir parásitos y ciertas otras infecciones. (Véase *mastocitos*.)

Estenosis. Estrechamiento de un vaso sanguíneo que conduce a la restricción del flujo de sangre.

Fibrilación auricular. Latido cardíaco irregular que aumenta el riesgo de apoplejía y de otras complicaciones.

Fibroblastos. Uno de los tipos más comunes y generalizados de células en el cuerpo. Fabrican colágeno, elastina y otras proteínas extracelulares. También crean otras células (como los adipocitos), proporcionan tejido conjuntivo y reparan el daño en los tejidos.

Hipercoagulación. Coagulación excesiva de la sangre.

Homocisteína. Aminoácido cuyas altas concentraciones se asocian con daño a las células endoteliales, inflamación de los vasos sanguíneos, formación de placas y enfermedad cardiovascular resultante.

Inhibidores de la farnesiltransferasa. Fármacos que se emplean para limitar la actividad de la enzima farnesiltransferasa. Se han probado como tratamiento potencial para la progeria de Hutchinson-Gilford.

Isomerización. Muchas moléculas complejas se pueden transformar en estructuras diferentes, incluso con la misma estructura química. Esto puede suceder en forma espontánea, incluso a la temperatura corporal normal, y con frecuencia produce moléculas que ya no son funcionales.

Isquemia. Cualquier ocasión en que un tejido no recibe suficiente irrigación sanguínea para permitir la función normal. En general, la isquemia ocurre por problemas con los vasos sanguíneos. Los infartos de miocardio y las apoplejías son ejemplos de isquemia aguda.

Leptina. Hormona que controla los depósitos de grasa e inhibe el hambre.

Leucocitos. Glóbulos blancos. Son las células principales del sistema inmunitario y circulan por todo el organismo.

Linfocina. Un tipo de citocina que fabrican los linfocitos para controlar las funciones del sistema inmunitario.

Liposoma. Diminuta «bolsa» artificial, formada de moléculas de lípido, que se utiliza para suministrar fármacos.

Líquido sinovial. Líquido viscoso que se encuentra en los espacios articulares (por ejemplo, rodillas, caderas, tobillos, muñecas, codos, hombros) y que reduce la fricción entre las superficies articulares durante el movimiento.

Mastocitos. Células inmunitarias especiales que a menudo participan en las alergias y la inflamación.

Metabolismo. Reacciones químicas en las células para proporcionar energía a la célula, y crear y descomponer las moléculas biológicas. El metabolismo tiene dos partes: el anabolismo, que es la creación de moléculas y el catabolismo, que es la descomposición de moléculas.

Metilación. Alteración del ADN que se usa para controlar la expresión génica. Los cambios epigenéticos dependen con frecuencia de la metilación y de cambios similares.

Microglía. Células gliales, muy parecidas a macrófagos, que se encuentran en el sistema nervioso. El envejecimiento de estas células produce enfermedad de Alzheimer.

Mutaciones protrombóticas. Mutaciones que causan un exceso de coagulación en la sangre.

Núcleo caudado. Núcleo en la base del cerebro que es responsable de los movimientos voluntarios.

Nucleótidos. Término colectivo para los cuatro tipos de moléculas que forman el lenguaje del código genético de nuestro ADN: adenina, guanina, timina y citosina.

Ondas peristálticas, peristaltismo. El proceso de contracciones musculares mediante el cual se mueven los alimentos y, a la larga, los desechos alimenticios por el tracto digestivo desde el esófago hasta el estómago, y posteriormente por los intestinos.

Oxidantes. Sustancias químicas que oxidan a otras moléculas al retirar electrones. Un ejemplo sería la combinación entre oxígeno y hierro para formar óxido. En la fisiología humana, los radicales libres causan daño oxidativo a las células. (Véase *radicales libres*.)

Proteína c-reactiva. Proteína sanguínea que indica inflamación.

Proteínas tau. Proteínas abundantes en muchas neuronas. Las proteínas tau anormales (ovillos tau) se encuentran con frecuencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Proteoglicanos. Sustancias complejas —en parte proteínas y en parte azúcares complejos— que conforman parte de la matriz extracelular que se encuentra entre las

células.

Queratinocitos. El tipo más común de célula en la epidermis, que crea la capa externa de la piel; es típico que se descamen y las remplacen continuamente las células de la capa más interna de la epidermis.

Radical libre. Átomo, molécula o ion que tiene electrones impares. Estos forman radicales libres altamente reactivos que producen daño oxidativo.

Reestenosis. Recurrencia de la estenosis, la reaparición del estrechamiento en una arteria después del tratamiento para eliminar el bloqueo. (Véase *estenosis*.)

Resistencia a la insulina. Problema típico de la diabetes tipo 2 y de muchos pacientes ancianos. Las células no responden con normalidad a la insulina, aunque esté en concentraciones normales.

Resveratrol. Sustancia vegetal común que se encuentra en las uvas, arándanos azules, frambuesas y moras. Aunque se ha promocionado como benéfica para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer al acelerar el metabolismo y por sus cualidades antienvjecimiento, existe evidencia limitada de sus efectos en la salud en humana.

Senescencia. Envejecimiento biológico. Es frecuente que el término se utilice con respecto a las células (en oposición a los organismos).

Southern blot. Proceso que se utiliza para separar, detectar y medir moléculas biológicas en el laboratorio, incluidos ADN y proteínas.

Sustancia negra. Núcleo cerebral profundo que controla el movimiento y que en general presenta daño en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

Telómeros. Estructuras de ADN a los extremos de los cromosomas, se acortan con cada división celular.

Timo. Órgano especial del sistema inmunitario donde se producen los linfocitos T, que forman parte del sistema inmunitario adaptativo.

Tocoferoles. Compuestos liposolubles con actividad de vitamina E. Los tocoferoles son un grupo de compuestos que colectivamente se conocen como vitamina E.

Trifosfato de adenosina (ATP). Coenzima que transporta energía química dentro de las células para el metabolismo.

Úlceras por decúbito. Lesiones por resquebrajamiento de la piel que generalmente se observan en pacientes ancianos, producto de la presión del peso corporal sobre un área

durante largo tiempo, lo cual produce la muerte del tejido subyacente por falta de irrigación sanguínea. También se les llama úlceras por presión.

Umami. Uno de los cinco sabores básicos (los otros son dulce, ácido, amargo y salado). Es frecuente que la gente describa que el *umami* tiene un sabor a «caldo» o «carne».

Vector viral. Virus que se utiliza para suministrar una molécula terapéutica, como un gen. En general se retira la parte interna del virus y se remplaza con un fármaco o un gen terapéutico, en tanto que la capa externa del virus es útil para lograr que ese fármaco o gen ingrese a las células blanco.

ÍNDICE



A

accidentes cerebrovasculares
ácidos
acortamiento del telómero
acrogeria
activadores de la telomerasa
adenovirus
ADN
(AGE) productos de la glucación avanzada
agonistas de dopamina
Allen, Woody
Alzheimer
American Aging Association
anabolismo
Andrews, Bill (Sierra Sciences)
anemia aplásica
antibióticos, resistencia
antienvejecimiento
antioxidantes
antisentido
APO-E4
apolipoproteína e4
Aristóteles
ARN
arterias carótidas
astragalósidos
Astragalus membranaceus
ateroesclerosis
(ATP) trifosfato de adenosina

audición
azúcares

B

bacterias
beta amiloide
biomarcadores
BioTime
bisfosfonatos
Blackburn, Elizabeth (ganadora del Nobel)
Blasco, María (CNIO, Madrid)
BRCA
Brown-Séquard, Charles-Édouard (médico)

C

cáncer
cardiomiocito
cardiovasculares, enfermedades
carótidas, arterias
carotídea
Carrel, Alexis (ganador del Nobel)
catabolismo
cataratas
células citotóxicas
células gliales
células HeLa
células hematopoyéticas
células jóvenes: telómeros largos
células linfoides
células madre
células madre embrionarias
células madre pluripotentes
células microgliales
células senescentes
células somáticas
Cells, Aging, and Human Disease
celulitis
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas en Madrid
citocinas

citomegalovirus
colesterol
condrocitos
condrocitos, leucocitos, fibroblastos
corteza cerebral
coxsackie
cromosomas nucleares
Crowell, Mary (Universidad de Cornell)
cutáneo

D

(DC) disqueratosis congénita
divisiones celulares
(DMO) densidad mineral ósea

E

Eastman, Ron (director ejecutivo de Geron)
Effros, Rita (UCLA)
élan vital
elongación del telómero
endarterectomía
endocrino
enfermedad autoinmune
enfermedades infecciosas
enfermedades neurológicas
enzimas
eosinófilos
epigenéticos
(EPOC) enfermedad pulmonar obstructiva crónica
estenosis
estrógenos
expresión génica

F

farnesiltransferasa
fibrilación auricular
fibroblastos

G

Galeano
gastrointestinal
genitourinario
genoma
Geron
glándulas
glaucoma
globosos blancos periféricos
Greider, Carol (ganadora del Nobel)
gusto

H

Harley, Calvin (biólogo celular)
Harmon, Denham
Hayflick, Leonard
herbolario
hipercoagulación
hipertensión
Hipócrates
Hobbes, Thomas
homocisteína
Hooke, Robert (filósofo natural)
hormonas del crecimiento
hTERC (componente de ARN de la telomerasa humana)
hTERT (transcriptasa inversa de la telomerasa humana)
Hutchinson-Gilford

I

(ICC) insuficiencia cardiaca congestiva
infarto de miocardio
insulina, resistencia
isomerización
isquemia

J

Journal of the American Medical Association (JAMA)

K

King (Jr.), Martin Luther

Koko (gorila)

L

Lacks, Henrietta (células HeLa)

The Lancet

leptina

leucocitos

ley de la entropía

Life Length

límite de Hayflick

línea celular inmortal

linfocinas

linfocitos

lípidos

lipofuscina (lípidos)

liposomas

líquido sinovial

M

macular, degeneración

mastocitos

McCay, Clive (Universidad de Cornell)

McClintock, Barbara (ganadora del Nobel)

médula ósea

medusa e inmortalidad

menopausia

metabolismo del colesterol

metageria

metilación

microbios

microglía

miocitos

mitocondria

Muller, Hermann (genetista)

N

National Institute of Aging
National Institute of Health
(NK) células asesinas naturales
núcleo caudado
nucleótidos
nutricéuticos

O

olfato
Olovnikov, Alexey (científico ruso)
organismos unicelulares
osteoartritis
osteocitos
osteoporosis
ovillos de proteína tau
oxidantes

P

paleolítica
Parkinson, enfermedad
patología
patrón senescente
Patton, Noel (TA Sciences)
peristálticas, ondas (peristaltismo)
Phoenix Biomolecular
placas de beta amiloide
polimerasa
poliomielitis
presbicia
procesos metabólicos
progeria
proteína c-reactiva
proteínas tau
proteoglicanos
protrombóticas, mutaciones

Q

queratinocitos

R

radicales libres
reciclaje molecular
reestenosis
reextensión de los telómeros
reemplazo hormonal
replicómetro de Hayflick
restricción calorica
resveratrol
Reversing Human Aging (Fossel)
Rousseau, Jean-Jacques

S

Schopenhauer, Arthur
secuencia TTAGGG
senescencia
sensorial
seres multicelulares
Sierra Sciences
sistema inmunitario
Skloot, Rebecca
Smithsonian Institution
(SOD) superóxido dismutasa
Southern blot
suplementos vitamínicos
sustancia negra
Szostak, Jack (ganador del Nobel)

T

TA-65
tacto
TA Sciences
Telocyte (empresa biotecnológica)
Telomere Diagnostics (empresa biotecnológica)
teoría biológica
teoría de los radicales libres
teoría de los telómeros
teoría entrópica

termodinámica
testículos
testosterona
Tetrahymena (protozoario ciliado)
timo
tocoferoles (vitamina E)
trasplante
(TRH) terapia de remplazo hormonal

U

úlceras por decúbito
umami

V

vectores virales
venas varicosas
VIH/SIDA
visión
vitalismo
vitamina A
vitamina B
vitamina C
vitamina D
vitamina E
vitamina K
Voronoff, Serge

W

Werner, síndrome de
West, Michael (fundador de biotecnología)

RECONOCIMIENTOS



NINGÚN ESCRITOR ES UNA ISLA. MIS IDEAS —SEAN CORRECTAS O NO— son mías, pero el libro es resultado de aquellos que creyeron en sus propios datos (Len Hayflick y María Blasco), de quienes creyeron en mí (mi esposa, Joy) o de quienes creyeron en este libro (Glenn Yeffeth y Dave Bessmer).

El trabajo que se deriva de todo esto, el intento por curar las enfermedades humanas, se debe igualmente a las personas que creyeron en las posibilidades, en especial María Blasco, pero también Peter Rayson y Brad Edwards. Por el bien de quienes dependen de nosotros, espero que se demuestre que estamos en lo cierto.

El mundo no depende de lo que pensamos o escribimos, sino de lo que probamos.

ACERCA DEL AUTOR



EL DOCTOR MICHAEL FOSSEL OBTUVO SU TÍTULO DE MÉDICO Y SU DOCTORADO en la Universidad de Stanford, donde fue catedrático de neurobiología y métodos de investigación. Ganador de una beca de investigación de la National Science Foundation, fue profesor clínico de medicina durante casi tres décadas, director ejecutivo de la American Aging Association y editor fundador de *Rejuvenation Research*. En 1996 escribió el primer libro sobre la teoría de los telómeros en el envejecimiento, *Reversing Human Aging*, en el que describe las posibilidades de extender los telómeros, revertir el envejecimiento y curar las enfermedades de la vejez. Autor de más de sesenta artículos científicos, también escribió el único texto médico en el área de los telómeros y el tratamiento clínico: *Cells, Aging, and Human Disease* (Oxford University Press, 2004). Se le tiene en alta estima por su notable curso universitario la Biología del Envejecimiento.

Como el principal experto en el uso clínico de la telomerasa para las enfermedades relacionadas con la vejez, ha presentado ponencias ante los National Institutes of Health y la Smithsonian Institution, además de continuar ofreciendo charlas y conferencias en universidades e institutos de todo el mundo. Se ha presentado en los programas televisivos *Good Morning America*, *20/20* de la cadena ABC, *Extra* de la cadena NBC, y en Fox Network, CNN, BBC, Discovery Channel y NPR.

Actualmente trabaja en llevar la telomerasa a la fase de pruebas con humanos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Su sitio web es www.michaelfossel.com.

Título original: *The Telomerase Revolution: The Enzyme That Holds the Key to Human Aging... and Will Soon Lead to Longer, Healthier Lives* by Michael Fossel

Traducción: Gloria Estela Padilla Sierra
Diseño de portada: Ramón Navarro
Fotografía de portada: © Shutterstock / r.classen
Diseño de interiores: Alejandra Romero

© 2015, Michael Fossel
Publicado originalmente en inglés por BenBella Books 10300 N. Central Expressway, Suite 530, Dallas, TX 75231

Derechos mundiales en español
Publicado mediante acuerdo con BenBella Books 10300 N. Central Expressway, Suite 530, Dallas, TX 75231

© 2016, Editorial Planeta Mexicana, S.A. de C.V.
Bajo el sello editorial DIANA 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

Primera edición: enero de 2017
ISBN: 978-607-07-3800-5

Primera edición en formato epub: enero de 2017
ISBN: 978-607-07-3809-8

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 este 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).

Hecho en México
Conversión eBook: TYPE

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



EXPLORA

DESCUBRE

COMPARTE

Índice

Portadilla	2
Contenido	4
Dedicatoria	6
Cronología	7
Introducción	11
CAPÍTULO 1. Teorías del envejecimiento	13
CAPÍTULO 2. La teoría de los telómeros en el envejecimiento	28
CAPÍTULO 3. Por qué envejecemos	47
CAPÍTULO 4. La búsqueda de la inmortalidad	53
CAPÍTULO 5. Envejecimiento directo: avalancha de efectos	74
CAPÍTULO 6. Envejecimiento indirecto: las víctimas inocentes	125
CAPÍTULO 7. Frenar el envejecimiento	146
CAPÍTULO 8. Revertir el envejecimiento	170
Epílogo	184
Glosario	185
Índice	191
Reconocimientos	199
Acerca del autor	200
Créditos	201
Planeta de libros	202