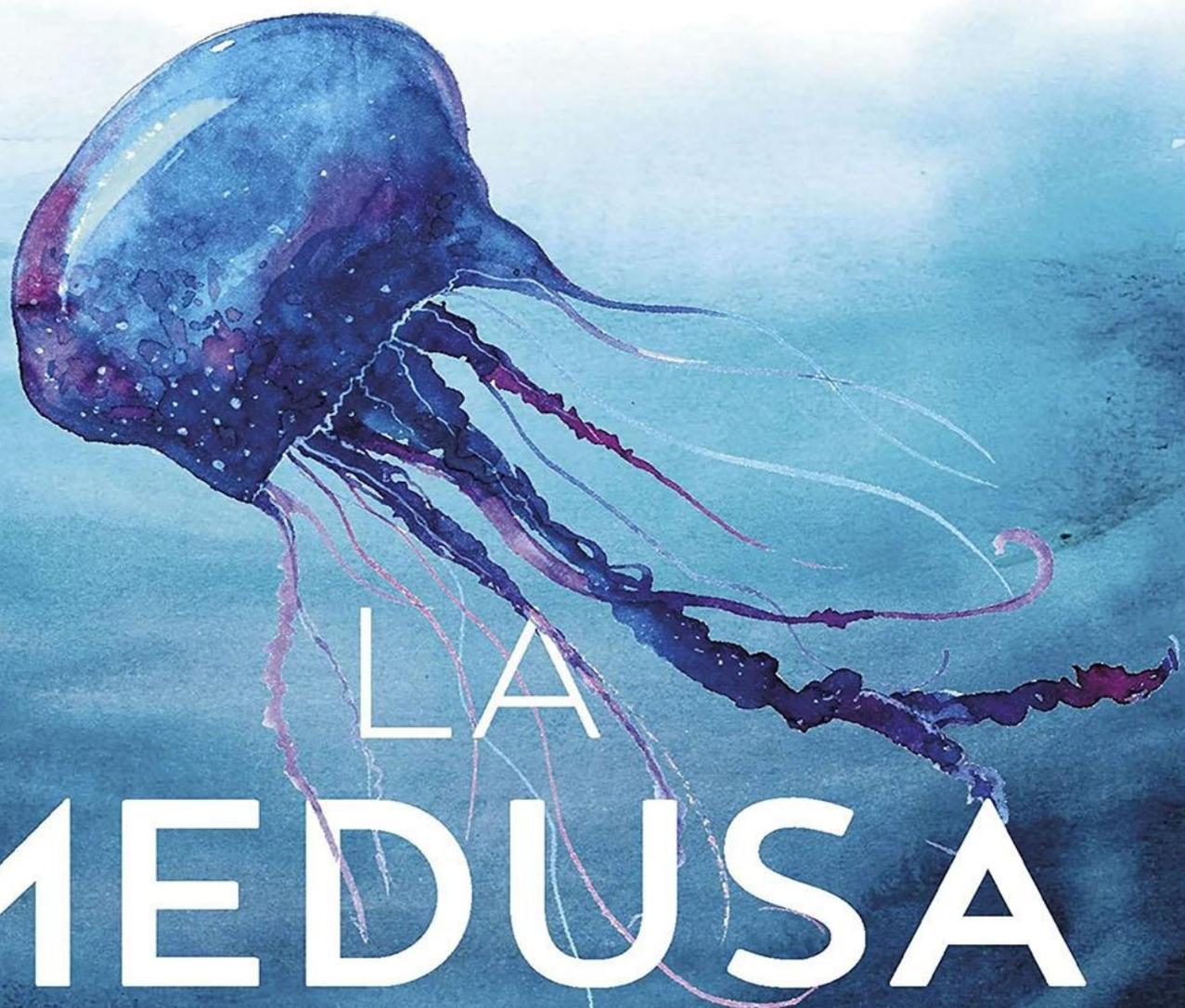


Nicklas Brendborg



LA
MEDUSA
INMORTAL

Todo lo que hay que saber para vivir más años



Lectulandia

¿Podemos calcular nuestra esperanza de vida a partir del momento físico en el que estamos? ¿Se puede estimular el proceso de autorregeneración de las células en una edad tardía? ¿Puede una bacteria hallada en la isla de Papúa alargarnos la vida?

La humanidad ha estado siempre obsesionada con la idea de la inmortalidad y los secretos de la longevidad siguen siendo un misterio, hasta que la ciencia ha empezado a observar la naturaleza en busca de respuestas. Este libro nos cuenta por qué y cómo envejecemos, qué podemos aprender de la naturaleza para vivir más años y qué estrategias seguir en nuestra vida para mantener un buen estado físico hasta la vejez. Un viaje fascinante en el que encontramos desde medusas que rejuvenecen con el tiempo hasta tiburones que son más viejos que América, langostas que no tienen edad y, finalmente, las claves de la longevidad.

Nicklas Brendborg

La medusa inmortal

Todo lo que hay que saber para vivir más años

ePub r1.0

Un_Tal_Lucas 30-06-2023

Título original: *Gopler ældes baglæns*
Nicklas Brendborg, 2021
Traducción: Cristina Macía

Editor digital: Un_Tal_Lucas
ePub base r2.1

INTRODUCCIÓN

LA FUENTE DE LA JUVENTUD

En 1493, una expedición formada por diecisiete barcos zarpó del puerto de Cádiz. Tras una escala en Canarias, se lanzó a la travesía del Atlántico. Destino: la India. Quizá.

Era el segundo viaje a América y tenía como objetivo establecer la primera base española en el Nuevo Mundo; para ello, el comandante, Cristóbal Colón, viajaba con más de un millar de hombres, entre ellos un joven ambicioso, Juan Ponce de León. Cuando la expedición llegó a su destino, la isla tropical de La Española, Ponce de León se asentó y llegó a ser terrateniente y un comandante militar muy respetado.

Por aquel entonces, el Nuevo Mundo era un hervidero de leyendas sobre lugares extraños, gentes exóticas y, por supuesto, riquezas inimaginables. Una de estas historias acerca de unas tierras al norte de La Española llegó a oídos de Ponce de León, quien se apresuró a reunir a su tripulación para ir a investigar. La expedición pasó junto a las Bahamas antes de divisar un lugar nuevo, desconocido, que bautizaron como Florida por las muchas flores que se veían en el paisaje.

Los hombres de Ponce de León exploraron aquellas nuevas tierras y se toparon con una tribu de nativos que les hablaron de un manantial mítico al que llamaban «Fuente de la juventud» y cuyas aguas lo curaban todo: devolvían la juventud incluso a los más ancianos. Pero también insistieron en que nadie en su comunidad recordaba la localización exacta del manantial. Y no, claro que no les contaban aquello solo para ver si se largaban y los dejaban en paz. Era completamente cierto.

La expedición se pasó los años siguientes recorriendo la costa de Florida, buscando hasta debajo de las piedras la fuente de la inmortalidad. Los españoles, esperanzados, se metieron en todos los arroyos que se encontraron por el camino, cosa para la que hacía falta valor, dada la abundancia de

caimanes en la zona. Ni que decir tiene que no encontraron el mítico manantial que buscaban y, uno tras otro, la parca fue acabando con todos ellos.

Cualquier historiador serio señalará que la historia de la fuente de la juventud no es más que un mito. Por suerte, yo no soy ningún historiador serio y puedo empezar este libro con un cuento.

Lo más probable es que Ponce de León y sus hombres buscaran la misma fortuna que el resto de sus coetáneos: tierras y oro, con suerte algunos esclavos y, desde luego, mujeres. Pero la verdad es que no hay civilización conocida que no tenga relatos sobre la búsqueda de la vida eterna. Historias sobre manantiales rejuvenecedores y elixires de la inmortalidad ya se contaban en la época de Alejandro Magno en la antigua Grecia, en tiempos de los Cruzados, de la India milenaria, de la antigua China, de Japón..., de todas partes.

De hecho, una de las obras literarias más antiguas que se conservan trata sobre ese tema: la *Epopéya de Gilgamesh*, que tiene más de cuatro mil años, habla de un rey que deja su pueblo y viaja hasta el fin del mundo en busca de la inmortalidad.

La civilización contemporánea no es una excepción. Ya pocos creen en manantiales o elixires mágicos, pero todavía queremos comprender el proceso del envejecimiento y, con el avance de la ciencia, las historias ya no nos llegan a través de mitos y leyendas, sino de la investigación. A nuestros ojos puede parecer un progreso incuestionable, pero no siempre ha sido así: la ciencia también ha tenido sus altibajos a la hora de comprender el envejecimiento.

A principios del siglo xx había científicos que pensaban que los extractos de ciertas glándulas animales podían utilizarse para rejuvenecer al ser humano. Uno de estos investigadores fue el cirujano Serge Voronoff, que estaba convencido de que no bastaba con consumir los extractos o hacer infusiones. No. Para obtener el efecto deseado había que trasplantar el tejido animal directamente a la persona. Voronoff estudió a una serie de hombres castrados en Egipto y llegó a la conclusión de que la principal fuente de rejuvenecimiento eran los testículos.

Dicho y hecho, empezó a trasplantar fragmentos de testículo de mono a sus pacientes. El tratamiento era tan demencial que la gente normal lo evitaba como a la peste, pero a los ricos y famosos les encantaba, y hacían cola para

probar los milagrosos implantes antienvjecimiento de Voronoff. El interés fue tal que Voronoff ganó una fortuna y pronto empezó a andar escaso de testículos de mono. Para asegurarse el suministro tuvo que crear un recinto para los pobres animales en el castillo que se había comprado, y contrató a un domador de circo para que los criara.

Los pacientes de Voronoff fueron objeto de muchas bromas, claro, y ahí acabó todo. Ellos y Voronoff, al igual que Ponce de León y sus hombres, envejecieron y se debilitaron. Lo mismo nos pasará a todos nosotros... a menos que la ciencia sea capaz de hallar una solución mejor que las que hemos visto hasta ahora.

De eso trata este libro: de cómo «morir joven» lo más tarde posible. En otras palabras, de la naturaleza y de la ciencia que hay detrás de la salud unida a la longevidad. Prometo que no se trata de cosernos testículos al muslo ni de nadar con reptiles carnívoros. Pero va a ser todo un viaje.

PRIMERA PARTE

LAS MARAVILLAS DE LA NATURALEZA

EL LIBRO DE LOS RÉCORDS DE LA LONGEVIDAD

Bajo la superficie de la helada Groenlandia se desliza una enorme sombra. Pertenece a un gigante de seis metros que no tiene prisa: su velocidad máxima no llega a los tres kilómetros por hora.

Su nombre en latín es *somniosus microcephalus*, «el sonámbulo del cerebro diminuto». En nuestro idioma, el nombre es menos insultante: lo llamamos tiburón de Groenlandia o tiburón boreal. Pero, tal como sugiere el nombre científico, este tiburón no es rápido ni muy listo y, pese a ello, pueden encontrarse en su estómago restos de focas, renos y hasta de osos polares.

Nuestro misterioso amigo se toma su tiempo porque tiempo es lo que le sobra. Cuando Estados Unidos se fundó ya era más viejo que ningún ser humano que haya vivido jamás. Tenía doscientos ochenta y un años cuando se hundió el *Titanic*. Mientras escribo esto ha cumplido los trescientos noventa y, según los cálculos de los investigadores, puede que le quede mucha vida por delante.

Esto no implica que el tiburón de Groenlandia lleve una existencia idílica. Tiene los ojos infectados por unos parásitos bioluminiscentes que lo están dejando ciego. Pese a lo impresionante de su tamaño, comparte con otros peces poco apetitosos un enemigo: los islandeses. Es cierto que la carne del tiburón de Groenlandia contiene elevadas cantidades de una sustancia tóxica, el óxido de trimetilamina, que provoca mareos (la llamada «ebriedad del tiburón») cuando se come. Pero, por supuesto, las osadas gentes de Islandia han descubierto la manera de consumir su carne.

El tiburón de Groenlandia es uno de esos animales que siempre está en primer lugar en algunas listas. Su impresionante esperanza de vida lo convierte en el vertebrado más longevo que se conoce. Como vertebrado, es pariente lejano del ser humano; vale, no nos parecemos mucho, pero hay

similitudes obvias en la anatomía básica: tiene corazón, hígado, aparato digestivo, dos riñones y un cerebro.

Pero claro, entre un pez gigante y nosotros hay mucha distancia en el árbol de la evolución. Los seres humanos son mamíferos, de manera que tenemos características fundamentales que no compartimos con el tiburón de Groenlandia. En biología, a grandes rasgos, se puede decir que, cuanto más próximo a nosotros esté un animal en términos evolutivos, más podemos aprender sobre nosotros mismos al estudiarlo. Eso quiere decir que aprenderemos más sobre el ser humano de los peces que de los insectos, pero también que de los peces vamos a aprender menos que de los pájaros o los reptiles, por ejemplo. Y eso sin mencionar a nuestros parientes más cercanos, los demás mamíferos.

Por extraño que parezca, el tiburón de Groenlandia comparte hogar con un animal mucho más próximo a nosotros cuya longevidad es también considerable. Con un poco de suerte, en los mares que rodean la isla se puede ver a la ballena de Groenlandia, también llamada ballena boreal o ballena cabeza de arco, con sus casi veinte metros de longitud. En apariencia, la ballena boreal tampoco se nos parece mucho, pero su estructura interna es mucho más parecida a la humana que la del tiburón de Groenlandia. Las ballenas tienen un cerebro grande hasta para su tamaño, un corazón de cuatro cavidades, pulmones y otras muchas características que comparten con nosotros.

Antes el ser humano cazaba estos magníficos animales para utilizar su grasa como combustible en las lámparas de aceite, pero, por suerte, hoy en día están protegidos. Los únicos que pueden cazarlos son pueblos nativos como los iñupiat de Alaska, y, como han hecho siempre, solo para subsistir. A veces, tras cazar una ballena boreal, los iñupiat llevan a las autoridades locales un arpón antiguo que han encontrado en la grasa del animal. Estos arpones proceden de alguna cacería fallida del siglo XIX y se han utilizado, junto con técnicas moleculares, para calcular que estas ballenas llegan a vivir más de doscientos años, lo que las convierte en el mamífero más longevo que se conoce.

Si nos alejamos en el árbol de la evolución nos encontramos con unas esperanzas de vida aún más asombrosas. Los ejemplos más destacados se encuentran en los árboles, para los que el envejecimiento no existe, al menos no de la manera en que nosotros lo entendemos. A medida que pasan los años su riesgo de muerte no se incrementa. En nuestro caso, el paso de los años hace que aumente de manera exponencial la probabilidad de morir, pero los

árboles, por el contrario, crecen y son más fuertes y resistentes, de modo que ese riesgo se reduce con el tiempo, al menos hasta que son tan altos que, tarde o temprano, los abate un rayo durante una tormenta. Pero es una muerte por accidente que no tiene nada que ver con el envejecimiento.

Esto quiere decir que hay árboles muy muy viejos. Uno de los ejemplares más antiguos se llama Matusalén y es un pino que se alza en un lugar secreto de las Montañas Blancas de California. Tiene cinco mil años. Cuando Matusalén brotó del suelo, las pirámides aún se estaban construyendo en Egipto y los últimos mamuts todavía recorrían la isla de Wrangel, en Siberia.

Pero hasta Matusalén es un jovenzuelo en comparación con el récord absoluto en la categoría de madera. En Utah, en el bosque de Fishlake, un parque nacional situado a unos seiscientos kilómetros al noroeste de Matusalén, crece un álamo temblón al que han llamado Pando. Pando, que en latín significa «me extendo», no es un árbol como tal, sino una especie de superorganismo, un entramado gigante de raíces que ocupa un área equivalente a una octava parte del Central Park de Nueva York.

Pando es el organismo más pesado del planeta y de él surgen más de cuarenta mil árboles individuales. La mayoría de estos viven entre cien y ciento treinta años, y acaban muriendo a causa de tormentas, incendios y similares. Pero Pando genera nuevos árboles y el superorganismo, el entramado de raíces, tiene más de catorce mil años.

La reina de Tonga

No puedo escribir un capítulo sobre organismos excepcionalmente longevos sin hablar de las tortugas. Una de las más viejas que se han conocido fue Tu'i Malila, una tortuga estrellada de Madagascar que vivía con la familia real de la isla tropical de Tonga. Tu'i Malila fue un regalo que hizo el explorador británico James Cook al rey de Tonga en 1777. Murió en 1965, a la muy respetable edad de ciento ochenta y ocho años. Es el récord verificado entre las tortugas. Pero Tu'i Malila está a punto de ver como se lo arrebatara Jonathan, una tortuga gigante de las Seychelles que vive en una diminuta isla del Atlántico, Santa Elena. Jonathan salió del huevo en 1832, antes de que se inventara el sello de correos, y ha sobrevivido a siete monarcas británicos y a 39 mandatos presidenciales estadounidenses. Para cuando tengas este libro entre las manos, Jonathan ya habrá batido el récord.

Hay organismos que viven mucho más que nosotros, pero también los hay que tienen una trayectoria de envejecimiento completamente diferente a la nuestra. En otras palabras: algunos organismos no se hacen viejos de la misma forma que nosotros.

Los humanos envejecemos de manera exponencial. Una vez superada la pubertad, el riesgo de muerte se duplica cada ocho años, más o menos. Esto se debe a que nuestra fisiología entra en declive y nos volvemos cada vez más frágiles. Nuestra manera de envejecer es la más común y la compartimos con la mayoría de los animales con los que estamos en contacto de manera cotidiana. Pero no es ni mucho menos la única pauta de envejecimiento que existe en la naturaleza.

Hay un grupo de animales de lo más extraños que solo se reproducen una vez, y tras la reproducción entran de inmediato en una fase de envejecimiento muy rápida. Es lo que se conoce como semelparidad, y cualquier aficionado a los documentales sobre naturaleza lo conocerá por el ciclo vital del salmón del Pacífico.

El salmón del Pacífico sale del huevo en arroyos menores, donde los diminutos peces maduran en un entorno más o menos seguro. Luego se dirigen hacia el mar, donde permanecen hasta la madurez sexual. En un momento dado llega la hora de poner en marcha la siguiente generación. Lo malo es que el salmón del Pacífico ha evolucionado para criar solo en el mismo arroyo donde nació, así que el pobre pez tiene que volver nadando, a veces cientos de kilómetros, a su lugar de origen, y hacerlo contracorriente y cuesta arriba. Me sigue pareciendo asombroso que un pez pueda remontar una cascada. Es un viaje épico.

Para mayor desgracia del salmón, no somos los únicos animales que nos hemos dado cuenta de que su carne es muy sabrosa. Cuando este pez inicia el proceso de emigración, todos los depredadores de la zona —osos, lobos, águilas, garzas— lo esperan con paciencia para darse el banquete. Decir que el viaje resulta peligroso es quedarse muy corto. Para volver a su hogar de la infancia, el salmón del Pacífico acumula en su cuerpo cortisol, la hormona del estrés, y deja de alimentarse. Cada instante del día y la noche se convierte en una batalla infinita contra la madre naturaleza. La mayoría de los salmones mueren en el intento, pero los pocos que llegan a su destino dan origen a la nueva generación en el mismo arroyo donde ellos nacieron.

Tras haber llevado a cabo semejante viaje, cualquiera diría que el salmón no tendrá problemas para volver al mar. Al fin y al cabo, esta vez iría cuesta abajo y a favor de la corriente. Pero es que ni siquiera lo intenta. Una vez que ha desovado, entra en un estado terminal de declive, como plantas que se marchitaran en un instante. Pocos días después de esconder en el lecho arenoso del río los huevos fertilizados, toda la generación anterior de salmones ha muerto.

Esta historia tan extraña y trágica es más habitual en la naturaleza de lo que cabría suponer. Estos son mis ejemplos favoritos:

- Las hembras de pulpo ponen los huevos y, de inmediato, la boca se les cierra. Dejan de comer y se dedican por completo a proteger los huevos. Una vez que estos eclosionan, las hembras mueren a los pocos días.
- Los machos del *Antechinus stuartii*, un ratón marsupial australiano de pequeño tamaño conocido como antequino pardo, se vuelven tan agresivos, se estresan y se agotan tanto durante la época de apareamiento que mueren poco después.
- Las cigarras se pasan casi toda la vida (y pueden vivir hasta diecisiete años) bajo tierra. Solo suben a la superficie para poner huevos, y poco después mueren.
- Las efímeras solo viven un día o dos tras poner los huevos. De hecho, una de estas moscas ni siquiera tiene boca y solo vive unos cinco minutos. Su única misión es reproducirse una vez.
- También hay plantas que siguen esta pauta de reproducción. Hay un tipo de agave, el agave amarillo o pita, la llamada «planta centenaria», que llega a vivir décadas, pero muere poco después de florecer por primera y única vez.

Por el contrario, hay animales que no envejecen, o no de la manera en que nosotros definimos el envejecimiento. Las langostas, por ejemplo: el rey de los crustáceos no se debilita ni deja de ser fértil; al revés, las langostas siguen creciendo toda su vida y son cada vez más fuertes. Esto no quiere decir que vivan eternamente, claro. No son invencibles. La naturaleza es cruel, y tarde o temprano llegará un depredador, un competidor, una enfermedad o un accidente. Y si no es así, las langostas más grandes acaban muriendo por problemas físicos derivados de su tamaño. De cualquier manera, la vejez de una langosta no tiene nada que ver con el declive que asociamos con el envejecimiento en los humanos.

En la naturaleza encontramos también organismos que han desarrollado trucos de lo más peculiares para prolongar la vida. Por ejemplo, hay bacterias capaces de entrar en una especie de estado latente: cuando la bacteria experimenta tensión ambiental se transforma en una estructura compacta semejante a una semilla. Esta estructura, llamada endospora, muestra una gran resistencia a cualquier elemento al que lo exponga la naturaleza, incluso al

calor extremo o la radiación ultravioleta. Dentro de la endospora, los procesos normales de mantenimiento de la bacteria se detienen. Es como si ya no estuviera viva. Pero la endospora es capaz de percibir el entorno: cuando detecta condiciones favorables, se despliega y recupera su estado activo como si no hubiera pasado nada.

No sabemos exactamente cuánto tiempo puede pasar la bacteria en estado latente. Puede que sea ilimitado. En los laboratorios se reviven de manera rutinaria endosporas que tienen más de diez mil años, y se conocen casos de endosporas a las que se ha despertado tras millones de años de latencia.

Pero, para mí, el premio al mejor truco antienvjecimiento se lo lleva una medusa diminuta, la *Turritopsis*, a la que hace referencia el título de este libro. Para el observador inexperto, la *Turritopsis* parece un bicho aburrido: es una medusa del tamaño de una uña que se pasa la vida a la deriva comiendo plancton.

Pero, si la tratamos bien, la *Turritopsis* nos revelará su secreto.

Si la diminuta medusa percibe condiciones de tensión, por ejemplo, si tiene hambre o hay un cambio brusco de temperatura en el agua, sucede una cosa muy extraña: revierte su estado adulto y vuelve a la etapa de pólipo. Es como si una mariposa se convirtiera de nuevo en gusano, o como si tú tuvieras un mal día en el trabajo y decidieras volver a ser de nuevo un niño de preescolar.

Al regresar a su fase de pólipo, la *Turritopsis* está, de hecho, invirtiendo el proceso de envejecimiento. Luego puede crecer de nuevo sin ningún indicador fisiológico de haber tenido más edad. Por si este truco a lo Benjamin Button no fuera ya impresionante, las investigaciones apuntan a que la *Turritopsis* puede repetir el proceso de rejuvenecimiento una y otra vez. Se trata de una medusa diminuta en medio del inmenso océano, así que esto no significa que la *Turritopsis* viva eternamente en su medio natural. Tarde o temprano algo se la comerá. Pero, en un entorno de laboratorio, es posible que pudiera vivir eternamente. Tal vez la *Turritopsis* sea el santo grial de la investigación para la prolongación de la vida: la inmortalidad biológica.

Como pasa siempre con las buenas ideas, esta también la han copiado. La *Turritopsis* es mi ejemplo favorito de envejecimiento inverso, pero hay otros en la naturaleza, entre ellos otra medusa «inmortal» llamada *Hydra* y un gusano platelminto primitivo llamado *Planaria*. Cuando hay alimento en abundancia, el *Planaria*, igual que la *Turritopsis*, lleva una vida de lo más corriente. Pero si falta la comida, nos muestra un truco muy especial: el *Planaria* hambriento se devora a sí mismo empezando por las partes menos

importantes, y solo se detiene cuando no le queda más que el sistema nervioso. Con esto consigue ganar tiempo hasta que las condiciones vuelvan a ser favorables. Cuando el *Planaria* percibe que llegan los buenos tiempos, se reconstruye y comienza a vivir otra vez. Los gusanos de la misma edad mueren de viejos, pero el gusano rejuvenecido sigue nadando, pletórico de energía juvenil. De hecho, el *Planaria* tiene tan controlado el tema de la regeneración que, si lo cortamos por la mitad, en vez de tener dos mitades de gusano muerto conseguimos dos nuevos gusanos vivos.

¿Y si algún día descubrimos cómo realizan estos animales semejantes trucos de magia?

Las ballenas boreales viven mucho tiempo, igual que los tiburones de Groenlandia —con sus seis metros— y las tortugas gigantes. Y tienen un patrón común, ¿verdad? En cambio, el típico ratón tiene suerte si vive dos años, incluso en la seguridad de una jaula.

El secreto de estos animales es el tamaño. Por lo general, los animales grandes tienen una esperanza de vida mayor que los pequeños. Las ballenas, los elefantes y los humanos somos longevos. Los roedores, por lo general, no.

La explicación de que las especies más grandes tengan una esperanza de vida superior es probablemente que su tamaño las protege de los depredadores. Cuando se minimiza el riesgo de convertirse en la cena de otros, una vida más pausada tiene ventajas evolutivas. Una vida pausada se caracteriza por una maduración más tardía, menos descendencia, pero protegida durante más tiempo, y también por la inversión en el mantenimiento del cuerpo; por el contrario, para una especie que vive en peligro constante no tiene mucho sentido pensar en el futuro. Esas especies necesitan madurar lo antes posible, pensar solo en el presente y tener muchos descendientes con la esperanza de que el destino sonría al menos a unos cuantos.

La zarigüeya es un ejemplo excelente de este tipo de animales que sacrifican un improbable futuro para tener una ventaja evolutiva basada en el presente. El biólogo Steven Austad estaba estudiando a estos pequeños marsupiales en la selva tropical de Venezuela cuando empezó a preguntarse por qué envejecían tan deprisa, a una velocidad muy por encima de lo previsible. Si capturaba dos veces a la misma zarigüeya se encontraba con diferencias físicas muy visibles aunque solo hubieran transcurrido unos meses.

Vista en fotos, la selva tropical parece un paraíso, pero en realidad es una pesadilla para sus habitantes. Hay peligros al acecho detrás de cada tronco, y la vida de las zarigüeyas lo refleja. Han evolucionado para dedicar menos recursos a la conservación óptima del organismo. Sin embargo, Austad logró hallar una población de estos animales que vivía en una especie de paraíso de las zarigüeyas. Lo encontró en la isla de Sapelo, junto a la costa de Georgia, en Estados Unidos, donde no hay depredadores y las zarigüeyas se pasan la vida tomando el sol. Habían vivido durante miles de años en una seguridad relativa y, como resultado, habían evolucionado hasta desarrollar una esperanza de vida superior a la de sus primas del continente. Cuando la posibilidad de una supervivencia prolongada es mayor, el mantenimiento del organismo en buenas condiciones resulta más rentable.

Es posible que nuestra forma de vida relativamente segura explique la situación especial de los seres humanos: aunque somos mamíferos grandes, vivimos más de lo que cabría esperar si nos fijáramos solo en el tamaño. Es probable que se deba a que estamos en la cúspide de la cadena alimentaria. La mayoría de los animales tienen el buen criterio de no cruzarse en nuestro camino, y podemos suponer que los que no lo tuvieron lo aprendieron por las malas hace tiempo, en la Edad de Piedra.

Esta hipótesis también explica algunas excepciones a la regla de la relación entre tamaño y esperanza de vida. La mayoría de los animales pequeños que se saltan la norma y viven más tiempo comparten una adaptación: son capaces de volar. Por ejemplo, los pájaros viven más que los mamíferos del mismo tamaño; los únicos mamíferos voladores, los murciélagos, viven tres veces y media más que otros mamíferos de tamaño semejante.

Ahora que ya te he convencido de que los animales grandes viven más que los pequeños, ¿qué raza de perros crees que tiene una vida más prolongada? ¿El gran danés o el chihuahua? Cualquier amante de los perros al que le gusten las razas grandes ya sabe que la tragedia de esta historia de amor es que los perros grandes no viven mucho tiempo. Un gran danés vivirá alrededor de ocho años, mientras que los perros pequeños, como los chihuahuas, los terriers jack russell o los lhasa apsos pueden llegar a vivir el doble. ¿A qué se debe? Pues a que, aunque es cierto que las especies grandes viven más tiempo que las pequeñas, dentro de cada especie es al contrario: los individuos pequeños viven más que los grandes. Los perros viven más que los ratones

porque son más grandes, pero los perros que viven más tiempo son los más pequeños. El récord de esperanza de vida entre los ratones de laboratorio lo ostenta el llamado ratón enano de Ames.

Por lo mismo, las hembras de los mamíferos viven, de media, más que los machos de la misma especie: así ocurre con los leones, los ciervos rojos, los perritos de las praderas, los chimpancés, los gorilas o nosotros, los humanos. Pero ¿por qué? Tal vez porque las hembras de los mamíferos son casi siempre más pequeñas que los machos. En los humanos, el hombre tiene una masa corporal un 15 o un 20 por ciento más grande que la mujer. Hay unas pocas especies de mamíferos cuyas hembras tienen el mismo tamaño que los machos, como las hienas; en estas especies, la esperanza de vida es la misma.

Es el momento de hablar del animal favorito de los investigadores a la hora de estudiar la longevidad.

La estrella indiscutible del antienviejecimiento se halla en África oriental, aunque nadie lo verá en las vastas sabanas. Sin embargo, si escarbamos unos centímetros podremos encontrar a este diminuto animal correteando por los kilómetros de túneles que ha construido.

La rata topo desnuda o rata topo lampiña, que así es como se llama, no se ha ganado nuestra admiración por su belleza. Imagina a la rata de tus peores pesadillas, pero no te detengas ahí. Es un animal rosado, arrugado y sin pelaje. Unos pelos largos y duros le salen del cuerpo en algunos puntos. Los dientes delanteros, con los que cava los túneles, están situados fuera de la boca. Y sus ojos, apenas funcionales, no son más que unos diminutos puntos negros.

Pese a su aspecto, a la rata topo desnuda no le faltan amigos. Los reinos de los túneles en África oriental los construyen y ocupan colonias que oscilan entre los veinte y los trescientos miembros, que también patrullan por ellos en busca de enemigos y alimento.

Cuando no están de servicio, los miembros de la colonia se encuentran en su cuartel general, donde hay almacenes de alimentos, zonas dormitorio y hasta retretes. El cuartel general es también la residencia de la rata topo desnuda más interesante: la reina. Porque una colonia de ratas topo no se comporta como una manada de mamíferos cualquiera, no. Estos pequeños roedores son de los pocos mamíferos eusociales, es decir, con un tipo de estructura social que vemos en insectos como las hormigas o las abejas. La reina es la única rata topo desnuda que tiene crías, mientras que el resto de la

colonia está compuesta por obreros y soldados temporalmente estériles, a excepción de unos cuantos machos elegidos por la reina para satisfacer sus caprichos.

Los investigadores adoran a la rata topo desnuda porque este roedor fascinante no encaja en la correlación habitual entre tamaño y esperanza de vida. Una rata topo desnuda adulta pesa unos 35 gramos, poco más que un ratón. Pese a ello, vive más de treinta años, mientras que entre los ratones el récord está en cuatro.

Para comprender la importancia que tiene esto, imaginemos que somos investigadores especializados en la extensión de la vida. ¿Dónde buscaríamos inspiración? Lo más obvio sería decir que en animales longevos, para aprender sus secretos. Así que nos plantearíamos qué animales son los más longevos. ¿Las ballenas? Es complicado estudiarlas en un laboratorio. ¿Los elefantes? Nos encontramos con el mismo problema. ¿Pájaros enjaulados? No, sería como torturarlos, y encima ni siquiera son mamíferos. Entonces, ¿qué tal la rata topo desnuda? Es longeva. Se puede mantener en un laboratorio. Es un mamífero como nosotros. Hasta ahí, todo perfecto.

El siguiente reto es dar con otro animal con el que comparar a nuestro elegido. Lo primero que viene a la mente es algún pariente con esperanza de vida mucho más breve. Así se pueden estudiar los rasgos específicos de cada uno y comprobar si explican las diferencias entre sus esperanzas de vida. En este sentido, la rata topo desnuda vuelve a ser el sujeto ideal, porque los animales más estudiados en el laboratorio, las ratas y los ratones, son muy similares a ella, pero viven mucho menos tiempo. Por tanto, este ser diminuto es perfecto para estudiar el envejecimiento.

Ahora bien, muchos investigadores de todos los rincones del mundo llegaron a la misma conclusión que nosotros hace tiempo y llevan décadas estudiando a la rata topo desnuda. Según ellos, es casi imposible detectar diferencias entre los ejemplares jóvenes y los de mayor edad. Cabe señalar que, en el caso de las ratas topo desnudas, los parámetros necesarios para mantener una apariencia juvenil son bastante sencillos: basta con no tener pelo y estar arrugada. Aun así, sigue siendo una observación muy interesante: no se trata solo de que las pruebas hayan demostrado que envejecen muy despacio, es que salta a la vista.

Los investigadores que trabajan con estos animales aseguran también que son casi inmunes al cáncer, incluso a los inducidos de manera artificial. Se ha estudiado a miles de ratas topo desnudas y solo se han encontrado seis tumores. Esto es especialmente llamativo porque se trata de un animal muy

pequeño: en el 70 por ciento de los ratones de laboratorio se encuentran indicios de cáncer una vez muertos, y por norma general entre el 20 y el 50 por ciento de los individuos de cualquier especie padece cáncer. En ese porcentaje estamos incluidos nosotros: en muchos países desarrollados, el cáncer ha superado a las enfermedades cardiovasculares como causa de mortalidad. Sin embargo, este diminuto roedor de África oriental se las ha arreglado, no sabemos cómo, para evitar la enfermedad. No cabe duda de que se trata de una criatura milagrosa y tiene un papel fundamental en la historia del envejecimiento.

SOL, PALMERAS Y UNA VIDA LARGA

Un cálido jueves, hacia el mediodía, un autobús escolar reconvertido llega a la estación de la ciudad costarricense de Nicoya, capital de la península del mismo nombre. Confirmando que se trata de mi autobús y hago cola con la gente de la zona que espera para subir: madres jóvenes, parejas de cierta edad, mujeres maduras y colegiales alborozados. Cuando estamos todos sentados, el autobús se abre camino por la jungla de asfalto de Nicoya hacia las exuberantes campiñas de Costa Rica. Junto a la carretera desierta se ven casas pequeñas y de colores vivos, y en el horizonte se divisa un paisaje de un verde intenso.

El gringo solitario no tarda en llamar la atención en el autobús, pero tengo que decepcionar a los otros viajeros.

—*No hablo español* —declaro.

Pero eso no impide que se inicie una conversación muy básica. Nos comunicamos gracias a una combinación de gestos, guías de conversación y un poco de traducción de Google.

Al poco rato, una mujer se gira hacia mí.

—¿Va a Hojanca? —pregunta no sin dificultad.

Sí, voy a Hojanca. Pero ¿por qué? ¿De excursión? No, no exactamente.

—Vengo a ver la *zona azul* —explico.

La mujer se echa a reír y traduce a los demás lo que he dicho. Luego se pone seria y me mira de nuevo.

—Lo que dicen es verdad.

Media hora más tarde, el autobús llega a la plaza principal de un pueblo adormilado. Estamos en Hojanca. Cuando bajo del vehículo, un lugareño me indica el mejor restaurante de la localidad y me agradece la visita

repetidamente. Luego, mientras disfruto de un plato de casado, la vida rural de Costa Rica continúa a mi alrededor.

Según los más pesimistas, la batalla contra el envejecimiento, y hasta por una prolongación importante de la vida, está perdida, pero cuesta darles la razón si se conocen ciertos ejemplos de envejecimiento en la naturaleza. Hay animales tan complejos como nosotros que viven mucho más. Algunos de ellos se pasan periodos muy largos sin envejecer o envejecen hacia atrás. Por tanto, no se puede afirmar que haya límites biológicos fundamentales que nos restrinjan a nuestra esperanza de vida actual.

Algún día, la inspiración del mundo natural puede ayudarnos a combatir el envejecimiento, pero no es el único ámbito del que podemos extraer ideas. También se puede aprender de otros seres humanos. Somos muy similares, es evidente, pero siguen existiendo diferencias importantes en nuestra manera de envejecer y en nuestra esperanza de vida. Aquí es donde entra en juego la península de Nicoya. La región montañosa de Costa Rica es un destino muy popular entre los turistas gracias a sus maravillosos paisajes: una selva tropical virgen, bellas playas de arena, un clima cálido y agradable... Pero, además, la zona se conoce gracias al libro *El secreto de las zonas azules: comer y vivir como la gente más sana del mundo*, de Dan Buettner, periodista estadounidense. Dan Buettner visitó ciertos puntos del planeta, los que él denominó «zonas azules», cuyos habitantes tenían una esperanza de vida más elevada.

La península de Nicoya, en Costa Rica, es una de ellas, pero hay cuatro zonas azules más: la región de Barbagia en Cerdeña (Italia), la isla de Icaria (Grecia), la prefectura de Okinawa (Japón) y la ciudad de Loma Linda (California, Estados Unidos). ¿Qué tienen en común estos lugares? Que las estadísticas de longevidad de sus habitantes son increíbles. Por ejemplo, si nos centramos en las personas nacidas a partir de 1900, las mujeres de Okinawa nacidas ese año tenían una posibilidad siete veces y media mayor de llegar a los cien años que las mujeres de mi Dinamarca natal. En cuanto a los hombres, la probabilidad de llegar a los cien años era seis veces más alta en Okinawa que en Dinamarca.

La gran pregunta es ¿qué ocurre en estas zonas del mundo, en apariencia aleatorias, para que sus habitantes sean tan longevos? Solo existen dos respuestas posibles: o bien las personas tienen algo especial o bien hay algo especial en su forma de vida y en su entorno.

La explicación más tentadora a primera vista es la genética. Está claro que las cinco zonas azules se hallan bastante aisladas. Incluso hoy en día, muchas de las rutas de acceso a Nicoya son caminos que atraviesan la selva o carreteras angostas de tierra apisonada que más vale recorrer en un todoterreno. Esto quiere decir que, históricamente, sus habitantes han estado aislados y las parejas se han formado con gente cercana. Si la genética beneficiosa para el envejecimiento ya existía en Nicoya, se habrá ido transmitiendo de generación en generación. Pero la proximidad de parentesco no puede ser la única explicación. Los estudios demuestran que los habitantes de la península de Nicoya que se van a vivir a otras zonas no tienen una esperanza de vida tan alta como los que se quedan.

La explicación que aventura Dan Buettner se centra en la cultura de estas regiones: la fortaleza del nexo familiar, los alimentos que consumen, el estilo de vida activo y relajado y la profunda vida interior de sus habitantes.

Puede que Buettner tenga razón, pero no nos queda mucho tiempo para averiguarlo. En las últimas décadas, el largo brazo de la globalización se ha adentrado en las zonas azules. Hoy en día, el estilo de vida en la península de Nicoya se parece más al del resto del mundo. Abundan la comida rápida y los trabajos sedentarios, y mucha gente utiliza medios de transporte motorizados. En las aldeas más recónditas de las montañas aún quedan indicios de sus antiguas costumbres, pero incluso allí se ven ya antenas parabólicas en los tejados y coches en los caminos.

La prefectura de Okinawa, en Japón, es un ejemplo excelente de la disminución de estas zonas azules. Hasta la llegada del nuevo milenio, los habitantes de Okinawa tenían la esperanza de vida más alta de todo Japón, y eso es mucho decir, porque la esperanza de vida nipona es de las más elevadas. Pero, desde entonces, la zona azul se ha esfumado. Actualmente, el índice de masa corporal de los habitantes de Okinawa está en la parte superior de la gráfica entre los japoneses; son los que consumen más pollo frito de una popular cadena de comida rápida y su esperanza de vida es una de las más bajas de Japón.

El progreso ha llegado a Okinawa y al resto de las zonas azules. La globalización conlleva obesidad y problemas de salud, sí, pero también el acceso a la medicina moderna, agua potable para beber y protección contra las hambrunas. Hoy en día, la vida en la península de Nicoya es mejor que antes. Pero el rápido desarrollo económico de la región dificulta que podamos comprender cuáles son los secretos que esconden las zonas azules. O, mejor dicho, que escondían.

Los que critican el concepto de «zonas azules» sostienen que la globalización no ha causado ningún daño en estos lugares y puede que nunca haya existido esa longevidad de la que se habla: cuando se empezó a utilizar el certificado de nacimiento en todo el territorio de Estados Unidos, el número de personas de edad muy avanzada descendió bruscamente. Esto no se debe a que los certificados de nacimiento maten a nadie, sino a que muchos *centenarios* eran gente que no sabía bien su edad. O, siendo menos condescendientes, mentían. Según estos críticos, en estas regiones azules podría haberse producido un efecto similar. Argumentan que es extraño que se llegue a edades tan avanzadas en lugares como Cerdeña, Okinawa o Icaria, provincias remotas, pobres, que se caracterizan por un nivel de educación bajo, tasas de criminalidad relativamente elevadas y un alto consumo de alcohol y tabaco.

Pero los estudiosos de las zonas azules no son tan ingenuos como para no haber tenido en cuenta este hecho. Se han esmerado en comprobar la edad real de las personas a las que investigan mediante documentos oficiales, entrevistas con familiares y técnicas de verificación cruzada. Aun así, es difícil descartar por completo la posibilidad del fraude, que ya ha sido la verdadera causa de la aparición de otras «zonas de longevidad» en el pasado. Y no cabe duda de que mentir con respecto a la edad es una de las formas de engaño más antiguas que se conocen. Los mitos y leyendas, y hasta las fuentes históricas, están llenas de ejemplos de gente que supuestamente ha vivido doscientos, quinientos o hasta mil años. Por tanto, hay que tener en cuenta esto a la hora de hablar de personas centenarias.

Si queremos averiguar más acerca de la longevidad humana es mejor examinar los datos a nivel nacional. Para ello, lo mejor es utilizar la lista de la esperanza de vida en el mundo que publica la Organización Mundial de la Salud. Actualmente, esta lista la encabeza Japón, seguido por Suiza, Corea del Sur, Singapur y España. Las posiciones cambian todos los años, pero en general la lista es un «quién es quién» de las democracias ricas. Además, cabe señalar que los países asiáticos avanzados están en posiciones muy altas: Japón, Corea del Sur y Singapur son países ricos, pero la esperanza de vida de sus habitantes es aún más alta que lo que cabría suponer considerando solo el nivel de riqueza. Por el momento no conocemos las razones. Tal vez una explicación sea el estilo de vida más saludable que llevan sus habitantes. Los países asiáticos suelen tener culturas de la alimentación más sanas e índices de obesidad más bajos que los países occidentales. Pero, por otra parte, tanto el número de fumadores como los niveles de contaminación son más

elevados. Otra explicación posible es el fraude para el cobro de pensiones. Por ejemplo, en 2010, las autoridades japonesas descubrieron que más de 230 000 personas que figuraban en sus listados como centenarias se hallaban en paradero desconocido. Por otra parte, tampoco hay ningún dato que sugiera que el fraude respecto a las pensiones sea más habitual en Asia que en el resto del mundo; y, además, los inmigrantes asiáticos y sus descendientes también tienen una mayor esperanza de vida en Estados Unidos. Son, de hecho, la etnia más longeva del país, y viven más que los estadounidenses de ascendencia europea.

Por centrarme en mi rinconcito del mundo, también salta a la vista que a los países del sur de Europa les va mejor que a sus vecinos del norte. En el momento de escribir estas líneas, España, Chipre e Italia ocupan los lugares segundo, tercero y cuarto de Europa. En estos países, la esperanza de vida media es unos dos años más alta que en los países del norte, como Alemania, Reino Unido y, siento decirlo, mi Dinamarca natal. Las zonas azules de Europa, Icaria y Cerdeña, están en el sur, y esta clasificación refleja muy bien los estereotipos de la mayoría de los europeos. Por ejemplo, hace mucho que la llamada dieta mediterránea se considera especialmente saludable.

En conclusión, aunque no nos sorprende que los habitantes de los países ricos vivan de media más tiempo que los de los países pobres, si queremos descubrir más cosas sobre la longevidad en el ser humano tenemos que fijarnos sobre todo en el este de Asia y el sur de Europa.

LA GENÉTICA ESTÁ SOBREVALORADA

Cuando las ciencias sociales tratan de explicar las diferencias que hay entre nosotros suelen distinguir entre lo hereditario y lo ambiental: herencia contra crianza. Es decir, las características que nos definen pueden ser innatas, algo que llevamos en los genes, o aprendidas, algo que recibe su forma de la experiencia. Por ejemplo, si una familia búlgara de ojos de color violeta adopta a un niño inglés, el color de los ojos del niño no cambiará, pero su idioma será el búlgaro. Esto se debe a que el color de los ojos viene determinado por la genética, mientras que el idioma lo determina el entorno.

Esta distinción funciona bien para ciertas características, pero es artificial. La inmensa mayoría de las características son hereditarias y ambientales a la vez. Por ejemplo, la personalidad. Tenemos algunas inclinaciones naturales, como ser temperamentales o tímidos, por ejemplo, pero estas pueden mejorar (o empeorar) en función de la educación que recibamos y del entorno en que nos desarrollemos.

De la misma manera, es de suponer que la salud y la longevidad se verán influenciadas tanto por los genes como por el entorno. Así pues, si queremos investigar el envejecimiento y hallar la manera de combatirlo, hay que tratar de desentrañar cuál es la contribución de cada uno de esos elementos.

El método más habitual para investigar la influencia de la genética y el entorno son los estudios con gemelos. Los científicos aprovechan así un regalo de la naturaleza: el hecho de que los gemelos idénticos tienen el mismo ADN. Son como clones. Por lo general, cuando un espermatozoide fertiliza un óvulo, el óvulo fertilizado se desarrolla para convertirse en un individuo. Pero, en ocasiones, en las primeras etapas de la división celular, tiene lugar una bipartición, y el óvulo fertilizado acaba por convertirse en dos personas en vez de una, ambas con el mismo mapa genético.

Los mellizos, en cambio, no tienen el mismo ADN. Proceden de dos óvulos diferentes, cada uno fertilizado por un espermatozoide. Por tanto, los mellizos no son más similares entre ellos que dos hermanos, así que comparten el 50 por ciento del ADN.

Esta diferencia clave entre los gemelos idénticos y los mellizos se puede utilizar para examinar la importancia de los genes en la determinación de diferentes características.

Las parejas de gemelos y las de mellizos crecen en un entorno muy similar, pero los gemelos idénticos comparten el doble de ADN que los mellizos. Si los gemelos idénticos se asemejan más en un aspecto concreto que los mellizos esto apunta a que la genética es importante para esa característica.

Un ejemplo muy interesante de ello es el conocido como «Estudio de gemelos de Minnesota», que estudió a gemelos y mellizos adoptados por familias diferentes y que, por tanto, habían crecido separados. Los investigadores esperaban encontrar grandes diferencias entre los gemelos idénticos criados por familias distintas, y se sorprendieron al descubrir lo semejantes que eran. Parecía como si hubieran estado siempre juntos, aunque ni siquiera se conocían.

Nancy Segal, una investigadora que trabajó en este estudio, ha utilizado como ejemplo a una pareja de gemelos idénticos, James Lewis y Jim Springer. Se conocieron cuando ya tenían más de cuarenta años, pero hasta entonces sus vidas habían tenido similitudes llamativas: ambos iban de vacaciones a la misma playa de Florida, se mordían las uñas, tenían un Chevrolet de color azul claro, sufrían dolores de cabeza semejantes y trabajaban a tiempo parcial en la oficina del sheriff y en un McDonald's. Un gemelo llamó a su hijo James Alan, y el otro, James Allan. Las similitudes llegaban a extremos absurdos: ambos gemelos se casaron con mujeres llamadas Linda, se divorciaron de ellas y volvieron a contraer matrimonio con mujeres llamadas Betty. Uno acabó por divorciarse de su Betty, así que la otra Betty tiene motivos para preocuparse.

Es obvio que no llevamos en los genes el nombre del cónyuge; sin embargo, estos dos hermanos demuestran lo mucho que la genética llega a influir en nuestras características. Pero ¿qué pasa con nuestra esperanza de vida?

Existe un estudio muy importante sobre gemelos y longevidad que se llevó a cabo con parejas de gemelos daneses nacidos entre 1870 y 1900. Los científicos descubrieron una «heredabilidad» de 0,26 en el caso de los

hombres y de 0,23 en el de las mujeres. Otros estudios han obtenido resultados muy similares: 0,25 entre los amish, 0,15 en el estado de Utah y 0,33 en Suecia. La cifra exacta no tiene importancia, lo relevante es que la heredabilidad es baja, más cercana a 0 que a 1.

La heredabilidad es un concepto un tanto técnico, pero se puede comprender bien de la siguiente manera: si la heredabilidad de una característica es de 1, todas las diferencias entre individuos se deben a la genética. Por ejemplo, si la heredabilidad de la estatura es de 1 y una persona es más alta que otra, esto quiere decir que la diferencia de estatura se debe únicamente a las diferencias genéticas entre ambas. Si la heredabilidad de la altura fuera de 0, la diferencia se debería únicamente al entorno. De modo que si la heredabilidad de la esperanza de vida oscila entre 0,15 y 0,33, la mayor parte de la variación se debe a factores que no están en nuestros genes.

Los investigadores siguen estudiando con gemelos, pero también han empezado a diseñar nuevos modelos de estudio para tratar de separar la genética del entorno. Por ejemplo, Calico (California Life Company), propiedad de Google, ha llevado a cabo un estudio en colaboración con Ancestry.com, que dispone de más de cien millones de árboles genealógicos. Estos árboles genealógicos incluyen una cantidad ingente de datos sobre la esperanza de vida de diferentes familias, y por supuesto estos datos se pueden analizar.

El resultado del estudio confirmó la baja heredabilidad de la longevidad. Es decir, los genes tienen una gran influencia en muchas características, pero no en cuanto a la duración de nuestra vida.

Todo lo contrario: los investigadores de Calico descubrieron que los genes pueden tener una importancia incluso menor de la que señalaban los estudios con gemelos. Sus conclusiones indican que las parejas casadas, que por lo general no proceden de la misma familia, tienen una esperanza de vida más parecida que la de los hermanos de diferente sexo. En términos generales, existe una correlación entre la esperanza de vida de una familia concreta y la de quien entra en ella por matrimonio. Que esto nos sirva de consuelo si nuestra suegra se nos instala en casa y se niega a pasar a mejor vida.

La similitud de la esperanza de vida en los cónyuges se debe probablemente a que tendemos a emparejarnos con personas similares a nosotros. Es obvio que no sabemos por anticipado cuánto va a vivir nuestra futura pareja, pero por lo general se trata de una persona con la que compartimos intereses, o el desinterés total, en temas como la dieta y el ejercicio, con un nivel de riqueza semejante y características físicas parecidas.

Lo fundamental es que la correlación entre cónyuges logra que parezca que la longevidad tiene un factor genético más importante del que realmente tiene. Cuando los investigadores aplican un factor de corrección teniendo en cuenta que solemos emparejarnos con personas similares a nosotros, la heredabilidad de la longevidad cae por debajo de 0,1. En otras palabras: los genes no determinan la esperanza de vida. Y esto nos conviene si queremos tener alguna influencia en el número de años que vamos a vivir.

La heredabilidad a lo largo de la historia

Todos los estudios relativos a la heredabilidad de la esperanza de vida se llevan a cabo teniendo en cuenta a personas fallecidas que, obviamente, nacieron en un momento diferente al nuestro. Eso puede influir en los resultados.

La estatura es una buena analogía. En el pasado, la altura estaba mucho más determinada por el entorno —por la clase social— que en la actualidad. Quienes nacían ricos disponían de comida en abundancia y muchas proteínas; los pobres subsistían gracias a una dieta monótona y a veces experimentaban periodos de carencias. Además, vivir en condiciones de hacinamiento favorecía la propagación de enfermedades. Estas diferencias implicaban que las personas adineradas fueran en general más altas que las pobres, no debido a sus genes, sino a la crianza recibida. Hoy en día ya no es así. En la mayoría de los países desarrollados, hasta las personas pobres disponen de comida y proteínas suficientes y se vacunan durante la infancia. Eso quiere decir que cada uno alcanza la altura que le permite su genética. Por tanto, actualmente la estatura de los adultos viene determinada por la genética en mayor medida que en el pasado. Puede que con la longevidad suceda lo mismo en el futuro: cuanta más gente tenga acceso a unas condiciones óptimas para tener una vida larga, más peso tendrá la genética.

Se suele pensar que si algo es genético también es definitivo, pero conviene recordar que los genes no son una cuestión de magia ni de fatalidad. No son más que recetas de proteínas. Que tú y yo tengamos una diferencia genética puede significar que tú produces una proteína concreta en cantidades ligeramente superiores o inferiores, o que tu versión de la proteína no es idéntica a la mía. A veces, estas diferencias conllevan una variación de las características. Pero no es cosa de magia. Solo de proteínas.

Si averiguamos cómo funciona la genética a la hora de crear diferencias en las personas podremos imitar este efecto con medicamentos o tecnología. Por ejemplo, sabemos que los genes influyen en la probabilidad de desarrollar miopía, pero hemos inventado las gafas, las lentillas y la cirugía láser. Tarde o temprano desarrollaremos una tecnología que haga que esta tendencia a la miopía sea completamente irrelevante, y puede que sea copiando el mecanismo genético que protege a algunas personas.

Lo mismo se puede decir de la genética de la esperanza de vida. Hemos averiguado que los genes tienen un impacto limitado en el tema de la

longevidad, pero aun así tienen un cierto impacto. Esto quiere decir que los genes de las personas longevas nos permiten encontrar indicios sobre los secretos que hay detrás de una vida larga. Si averiguamos esos secretos podemos desarrollar fármacos que imiten ese efecto y así poder beneficiarnos todos de ellos.

Imaginemos, por ejemplo, que se descubre que tienes una mutación en el gen imaginario GEN1. Luego se descubre que las personas con este gen disfrutáis de una esperanza de vida más alta. Al investigar, nos encontramos con que la mutación implica que producáis menos proteína GEN1 de la normal. Ya solo nos queda dar con una manera de reproducir ese mismo efecto en otras personas, ya sea eliminando la proteína GEN1 o con medicamentos que inhiban su producción.

De acuerdo, sobre el papel parece fácil, pero la biología en la vida real es más complicada. El problema es que tenemos unos veintiún mil genes. Hace tiempo, era habitual decir cosas como «el gen de la altura» o «el gen de la obesidad», pero hoy en día sabemos que la genética es muchísimo más compleja. La mayor parte de nuestras características no vienen dadas por genes individuales, sino que influyen en ellas miles de genes diferentes. En la mayoría de los casos, cada gen, o incluso cada variación genética, solo tiene un impacto muy reducido. Esto significa que para predecir cualquier aspecto de una persona hay que sumar todos los efectos menores... y, por suerte, podemos hacerlo gracias a los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés). Las estadísticas que requieren estos estudios son verdaderamente muy complicadas, pero el concepto en sí es relativamente sencillo: en un GWAS, los científicos utilizan los genomas de miles de personas para establecer las correlaciones existentes entre variaciones genéticas específicas y unas características concretas. Por ejemplo, imaginemos que se identifica una variación genética igual en todas las personas de ojos azules pero que no existe en las de ojos castaños. Eso podría indicar que esa variación está relacionada con el color de los ojos. Si ya sabemos, gracias a estudios previos, que ese gen tiene relación con la producción de pigmentos o con el desarrollo del ojo, esa certeza aumenta.

Los científicos identifican montones de estas pequeñas correlaciones y las suman todas juntas, con técnicas estadísticas, en una puntuación de riesgo poligénico. Vamos a explicar esto con un ejemplo un tanto burdo: imaginemos que somos un par de investigadores poco estimulados que quieren estudiar los genes responsables de la inquietud. Llevamos a cabo un GWAS con muchos sujetos, y en este caso descubrimos que las diferencias en

cuanto a los grados de inquietud se deben a un millar de variaciones genéticas diferentes.

Luego nos centramos en ti y en mí. En este caso, utilizamos un modelo sencillo: si una variación genética provoca que una persona sea más inquieta, le damos un +1, y si produce el efecto contrario, le damos un -1. Sumamos todas las variaciones genéticas y yo tengo una puntuación de riesgo de +600, mientras que la tuya es de -200. En otras palabras, más me vale seguir tecleando nerviosamente las palabras de este libro, y tú, por tu parte, puedes sentarte cómodamente en un sillón para leerlo.

Los científicos que llevan a cabo GWAS se hallan aún lejos de comprender la genética relacionada con la longevidad, pero sí han descubierto unos cuantos mecanismos genéticos interesantes que nos pueden servir de pista.

Para empezar, hay una relación clara con el sistema inmunitario. Muchas de las variaciones genéticas que ayudan a tener una vida más larga tienen relación con las defensas contra las infecciones.

En segundo lugar, existe una relación entre el metabolismo y el crecimiento. Por ejemplo, hay variaciones genéticas en un gen, el Forkhead Box O3 (FOXO3) —cuyo nombre en inglés alude a su forma de púas de tenedor—, que se correlacionan con una vida prolongada. EL FOXO3 tiene muchas funciones, y una de ellas es la señalización hormonal de dos hormonas que promueven el crecimiento e influyen en el metabolismo, la insulina y el IGF-1.

En tercer lugar, existe una relación entre las variaciones genéticas y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Es decir, que hay variaciones genéticas que afectan al proceso de envejecimiento en sí, mientras que otras influyen en el riesgo de contraer enfermedades relacionadas con el envejecimiento cuando se alcanza cierta edad. La variación genética más importante en este sentido es un gen denominado APOE (apolipoproteína E). El APOE transporta grasas, vitaminas y colesterol del sistema linfático al torrente sanguíneo. Pero a la naturaleza le encanta reciclar, así que también desempeña una función en el sistema nervioso y en la regulación del sistema inmunitario. Por motivos que aún no conocemos bien, el APOE es un factor importante en el riesgo de padecer Alzheimer. El gen APOE tiene tres variaciones: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$. La mayoría de las personas tienen dos versiones de la variación «normal» $\epsilon 3$, una por progenitor, pero un 20 o un 30 por ciento de la población tiene una variación normal $\epsilon 3$ y una variación $\epsilon 4$. Esto incrementa el riesgo de padecer Alzheimer. Un desafortunado 2 por ciento

tienen dos variaciones $\epsilon 4$ y, por tanto, un riesgo muy superior de desarrollar la enfermedad.

En general, los GWAS son más útiles para identificar los efectos de las variaciones genéticas presentes en un gran número de personas. Es decir, que si una variación genética es demasiado rara, puede pasar desapercibida. Eso no significa que las variaciones genéticas raras no sean importantes para la salud y la longevidad. Existen motivos para suponer todo lo contrario. Por suerte, estas variaciones raras con efectos secundarios interesantes se descubren a veces en otras circunstancias.

Podemos averiguar más sobre uno de estos casos si damos un paseo por Berne, un pequeño pueblo de Indiana. A primera vista, Berne no es muy diferente de otras localidades del Medio Oeste estadounidense: calles trazadas con tiralíneas, casas grandes con el césped bien cuidado y, alrededor, campos hasta donde alcanza la vista. Pero si nos fijamos en sus habitantes, enseguida veremos que tienen algo diferente. Muchos visten con ropa anticuada, recatada, y se desplazan en carretas tiradas por caballos. Si nos acercamos lo suficiente y escuchamos sus conversaciones nos daremos cuenta de que no hablan inglés, sino un dialecto del alemán.

Son amish, una comunidad muy cerrada que practica una forma específica de cristianismo. Su estilo de vida se centra en el trabajo, la sencillez, el recato y el rechazo de casi toda la tecnología moderna. Los amish llegaron a Norteamérica procedentes de Alemania y Suiza en los siglos XVIII y XIX; y se nota en que siguen llamando «inglés» a toda persona ajena a su comunidad. En cualquier caso, ya no quedan amish en Europa, y hoy en día solo se encuentran en el Nuevo Mundo.

Hace un siglo, en todo Estados Unidos solo había unos cinco mil amish. En cambio, cuando empezó el nuevo milenio había 166 000, y en la actualidad más de 330 000. No es que de repente se haya puesto de moda ser amish. De hecho, es muy raro que alguien se una a su comunidad. Los amish incrementan su número a base de tener muchos hijos.

La mayoría de los amish de Berne descienden de un pequeño grupo de familias que se instalaron en Indiana procedentes de Ohio en el siglo XIX. Sin saberlo, uno de estos emigrantes era portador de una mutación genética muy especial. Si esa persona se hubiera casado con alguien de la población estadounidense en general, su descendencia se habría extendido mucho más y no lo habríamos sabido nunca; pero, al ser amish, muchos de sus

descendientes se encuentran en Berne. De hecho, algunos habitantes del pueblo han heredado la mutación de sus dos progenitores, ya que ambos descienden del portador original por ambas ramas de su árbol genealógico.

Esta mutación se encuentra en un gen que, por lo general, produce la proteína PAI-1. Es lo que conocemos como «mutación de pérdida de función», una mutación que provoca que un gen no cumpla su cometido. Si alguien hereda una versión mutada de este gen producirá alrededor de un 50 por ciento menos de PAI-1 de lo normal. Y si alguien hereda la variación de ambos progenitores no producirá PAI-1.

Si conocemos esta variación genética es gracias a los estudios realizados por la Universidad de Northwestern, situada en Evanston, Illinois. Sus investigadores han demostrado que el incremento en los niveles de PAI-1 acelera el proceso de envejecimiento en ratones, mientras que su descenso protege contra el envejecimiento. Ya queda claro por dónde van los tiros, ¿no?

Los amish de Berne con la mutación especial tienen, gracias a su genética, niveles más bajos de PAI-1. Es un regalo de sus antepasados. Si los niveles bajos de PAI-1 ralentizan el envejecimiento en los ratones, ¿es posible que suceda lo mismo con las personas?

Los investigadores procedieron a establecer comparaciones entre los amish portadores de la mutación y los que tenían la versión normal de la PAI-1. Como la comunidad amish es muy cerrada, les resultó sencillo utilizar árboles genealógicos para retroceder en el tiempo y averiguar quiénes tenían la mutación.

Descubrieron que sus portadores vivían más tiempo que los amish «normales», interesantísimo indicio de que la PAI-1 podía afectar a las personas de la misma manera que a los ratones.

Como ya hemos dicho antes, el paso siguiente es transferir este regalo genético al resto de los seres humanos. Es obvio que antes son necesarios más estudios para confirmar el efecto y comprenderlo mejor, pero las empresas biotecnológicas ya están trabajando en fármacos que inhiben la PAI-1. Mientras esperamos resultados, podemos indagar en por qué esta proteína acelera el proceso de envejecimiento.

Una posibilidad es que la PAI-1 desempeñe un papel importante en lo que denominamos «senescencia celular». Es un proceso en el que entran ciertas células al envejecer, cuando oscilan entre la vida y la muerte. Son, como si dijéramos, células zombis. Las células zombis pierden la capacidad de dividirse, así como muchas de sus otras funciones normales. Pero no

desaparecen, y generan a su alrededor un cóctel de moléculas, entre ellas la PAI-1. Estas moléculas pueden dañar los tejidos y acelerar el proceso de envejecimiento. Por lo tanto, las células zombis pasan a formar parte de la lista de fenómenos biológicos genéticos que tienen relación con el envejecimiento.

LAS DESVENTAJAS DE LA INMORTALIDAD

¿Cuánto es la mitad de cien? En el tema del envejecimiento no es cincuenta. Es noventa y tres. Porque tiene la misma dificultad llegar de los noventa y tres a los cien años que recorrer el camino desde el nacimiento hasta los noventa y tres.

Esto se debe a que el envejecimiento en el ser humano es exponencial. Si sobrevivimos al nacimiento, entramos en la zona estadísticamente segura (en la actualidad) de la vida: la infancia. En este momento, somos inmunes a todas las enfermedades relacionadas con la edad que nos acosarán más adelante. Pero lo bueno nunca dura, y pronto llegamos a la pubertad, y a partir de ahí comienza el envejecimiento. Tras la pubertad, el riesgo de muerte empieza a incrementarse cada año que vivimos, y se duplica aproximadamente cada ocho años. Como ese riesgo es muy bajo al principio, no nos damos cuenta los primeros años. Durante los diez o quince años que siguen a la pubertad, cada año no se diferencia demasiado del anterior. Pero, con el tiempo, el declive del cuerpo es más evidente, y nuestro riesgo de morir es muy superior al de cuando éramos jóvenes. Los afortunados que sobreviven al ataque exponencial del envejecimiento y alcanzan los cien años tienen cada día el mismo riesgo de morir que el que tuvieron durante todo el año a los veinticinco.

La razón por la cual nuestro riesgo de morir se incrementa exponencialmente con la edad es que nuestra fisiología ha sufrido un lento declive. Básicamente, en eso consiste el envejecimiento. Los síntomas evidentes, como las arrugas o el pelo blanco, saltan a la vista, pero en el envejecimiento hay cosas que van mucho más allá de lo superficial. Estos son algunos de los cambios que tienen lugar:

Sentidos, sistema nervioso	El pensamiento se ralentiza, la memoria empeora, igual que el equilibrio, perdemos vista porque el cristalino se vuelve menos elástico, vemos peor en la oscuridad, declive en los sentidos del olfato y el gusto.
Corazón y vasos sanguíneos	La pérdida de elasticidad en los vasos sanguíneos lleva a una subida de la tensión arterial, el corazón bombea con menos energía, las arritmias son más frecuentes.
Músculos y huesos	Pérdida de masa muscular y fuerza, menor resistencia, menor densidad ósea que incrementa el riesgo de fracturas, la estatura se reduce porque los cartílagos y las vértebras se encogen.
Características externas	La piel se vuelve más fina y seca, se marca con más facilidad, aparecen manchas, arrugas y canas.
Sistema inmunitario	Se reduce el reconocimiento y la respuesta contra patógenos nuevos, se incrementa la actividad de bajo nivel contra el propio organismo o sin motivo concreto.
Hormonas	Reducción en la producción de muchas hormonas. Las mujeres producen menos estrógeno y llegan a la menopausia. Los hombres producen menos testosterona.
Órganos internos	Los pulmones pierden elasticidad y disminuye su capacidad. El hígado tiene menos poder para neutralizar sustancias dañinas como el alcohol. El intestino sufre cambios perjudiciales en la composición de la microbiota y pierde integridad. La vejiga es menos elástica y provoca una micción más frecuente.

Viendo esta tabla no es difícil llegar a la conclusión de que, por lo general, las funciones del organismo empeoran con la edad. No todas las formas de declive se presentan en todo el mundo ni a la misma edad. Por ejemplo, hay gente a la que no le salen canas. Pero si nos centramos en cualquier órgano o parte del cuerpo, podemos apostar a que dentro de veinte años estará en peores condiciones que ahora mismo.

La aparición de arrugas es traumática para algunas personas, pero el verdadero problema no es el aspecto que tengamos, sino que este declive conlleva un incremento drástico del riesgo de sufrir diferentes enfermedades. En algunas partidas de defunción aparece la edad como causa del fallecimiento, pero la inmensa mayoría de la gente muere debido a alguna enfermedad relacionada con el envejecimiento, es decir, que la padecen casi exclusivamente las personas de edad avanzada. Esto salta a la vista en la lista de los peores asesinos de Estados Unidos:

Posición	Causa de muerte	Porcentaje
1	Enfermedades cardiovasculares	23 %
2	Cánceres	21 %
3	Accidentes	6 %
4	Enfermedades crónicas del aparato respiratorio inferior	6 %

5	Accidentes cerebrovasculares (sobre todo derrames)	5 %
6	Alzhéimer (demencia)	4 %

Excepto los accidentes, todas estas causas de muerte tienen una cosa en común: se deben sobre todo a la edad. Las personas jóvenes no sufren infartos ni demencia.

Invertimos la mayor parte de nuestros presupuestos para la investigación tratando de comprender estas enfermedades y de desarrollar curas para ellas. Pero, aunque lo consigamos, no será suficiente. Imaginemos, por ejemplo, que mañana damos con la cura para todos los tipos de cáncer. ¿Hasta qué punto influirá esto en la esperanza de vida? ¿Erradicar el cáncer la alargará diez años? ¿Más?

Lo cierto es que si mañana desapareciera el cáncer la esperanza de vida solo se incrementaría en 3,3 años. Si erradicáramos las enfermedades cardiovasculares, aumentaría cuatro años, y si el alzhéimer se pudiera curar, la vida se alargaría dos años. Nos parece muy poco, pero la explicación es sencilla: la gente se moriría de otra cosa. La muerte puede ser debida a una enfermedad, pero la causa subyacente es el envejecimiento. Un organismo joven puede mantener a raya estas enfermedades porque tiene capacidad de mantenimiento y recuperación; pero cuando se llega al declive físico se abre la puerta a las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Al principio puede ser solo una rendija, pero con el tiempo se irá abriendo más y más hasta que acabe abierta de par en par y aparezca sobre el marco un cartel luminoso de bienvenida.

Esto tiene un lado negativo, y es el hecho de que es muy difícil evitar que un cuerpo envejecido sufra enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Pero también hay un lado positivo: que podemos defendernos de muchas enfermedades a la vez. Si las peores dolencias tienen una raíz común, es posible mejorar nuestra resistencia contra todas ellas a la vez. La solución es ralentizar el envejecimiento. Un cuerpo relativamente joven tendrá muchas más posibilidades de conservar la salud con un efecto positivo doble: no solo tendremos más años de salud y vigor, sino que cerraremos la puerta durante más tiempo a las enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

Síndromes del envejecimiento

Hay algunas enfermedades de origen genético que comportan que las personas envejezcan mucho más deprisa de lo normal. Una en concreto, la progeria, provoca que el cuerpo sea menudo, frágil y carezca de pelo, y lleva asociadas unas características faciales muy concretas. Por resumir, las personas que la padecen empiezan a envejecer antes de crecer.

Suelen morir debido a enfermedades relacionadas con la edad, como derrames o ataques al corazón, con la diferencia de que se presentan a una edad muy temprana. La esperanza de vida media de una persona con progeria es de tan solo trece años.

La causa de esta espantosa enfermedad genética es una mutación del gen denominado «lámina A». El lámina A forma parte del núcleo de la célula, que adquiere una forma muy característica a causa de las mutaciones de la progeria. No sabemos cómo, pero incrementa la inestabilidad genética y ello dificulta que el ADN dañado se repare. Otras enfermedades genéticas que provocan un envejecimiento acelerado comparten este mismo mecanismo.

Tenemos datos muy precisos sobre las partes del organismo que entran en declive debido al envejecimiento, pero lo que no sabemos muy bien es por qué. Como suele suceder a menudo en biología, la respuesta puede estar en Charles Darwin y su teoría de la evolución. «Nada en la biología tiene sentido si no es a la luz de la evolución», como dijo el biólogo Theodosius Dobzhansky. Por ejemplo, si queremos comprender por qué tiene rayas el tigre, la respuesta está en la teoría de la evolución: porque lo ayudan a camuflarse. Los tigres que se camuflan mejor cazan más presas y pueden tener más cachorros que heredarán de sus progenitores los genes del buen camuflaje, y así sucesivamente.

El problema es que analizar el fenómeno del envejecimiento a través de la lente de la evolución es complicado, al menos a simple vista. ¿Cómo va a ser beneficioso envejecer y morir? ¿Por qué los animales no hemos evolucionado para tener una esperanza de vida cada vez más larga y así seguir produciendo descendencia para siempre? Es cierto que, entonces, también tendrían que seguir alimentando a sus cachorros y protegerlos. Pero no cabe duda de que el envejecimiento no supone ninguna ventaja evolutiva. Es la manera más segura de no tener descendencia. Y, pese a eso, en el mundo donde vivimos, el envejecimiento es lo más habitual.

Peter Medawar, biólogo británico, nos ha proporcionado la perspectiva más interesante y reveladora sobre este asunto. Según él, aunque tuvieran la capacidad de vivir para siempre, la mayoría de los animales no lo lograrían. Imaginemos por ejemplo que el tigre del que hemos hablado antes no envejeciera. Sería biológicamente inmortal, pero eso no impediría que enfermara debido a una infección, que resultara herido cuando una presa se resistiera, que muriera en un accidente, que lo matara otro tigre o que acabara, por desgracia, siendo presa de cualquiera de esos desalmados que se dedican a la caza furtiva. En el mundo natural, salvaje, la vida es peligrosa hasta para los que están en la cima de la cadena alimentaria.

Las teorías más comúnmente aceptadas sobre la evolución del envejecimiento se basan en esto. Los biólogos teóricos postulan que el

envejecimiento aparece porque, en el mundo natural, la muerte es inevitable. Por esta razón, resultaría más favorable invertir en el presente que en un futuro potencial que tal vez no llegue nunca. Ya hemos hablado antes de este fenómeno cuando tratamos el caso de las zarigüeyas. Las que viven tranquilas y a salvo en la isla de Sapelo han evolucionado hasta acabar teniendo una esperanza de vida superior a las que viven en peligro constante en la selva tropical. De la misma manera, los animales que vuelan viven más que los que habitan a ras de suelo, sobre todo porque volar hace que sea más fácil escapar de los depredadores y, por tanto, que la inversión en el futuro sea más rentable.

Podemos visualizar este proceso con un ejemplo imaginario: que el tigre del que hablábamos antes naciera con una mutación que lo pusiera en desventaja desde el principio. Una mutación que, por ejemplo, lo dotara de un pelaje de color azul intenso. Tal vez sería precioso, pero sus presas lo verían desde lejos. Así, nuestro tigre azul no podría cazar tanto y le resultaría más difícil criar a sus cachorros. Si los cachorros heredaran esta mutación y también fueran azules les pasaría lo mismo. Al final, la mutación acabaría por desaparecer.

Pero ¿qué pasaría si la mutación no fuera perjudicial desde el principio? Por ejemplo, una mutación que, en vez de proporcionarle un pelaje azul, lo volviera ciego, pero solo a los quince años. Antes de ese momento, nuestro tigre estaría de maravilla y le daría tiempo a criar muchos cachorros. Si llegara a los quince años, ya no podría cazar y se moriría de hambre, pero lo cierto es que la mayoría de los tigres no alcanzan esa edad. Esto es lo que conocemos como teoría de la acumulación de mutaciones y, en pocas palabras, viene a decir que a la evolución le cuesta mucho librarse de una mutación que solo resulta perjudicial después de que un animal haya sobrepasado su esperanza de vida.

Imaginemos ahora que la mutación de la ceguera no solo fuera neutra durante los quince primeros años de vida. Imaginemos que al principio fuera beneficiosa. Por ejemplo, que permitiera al tigre ver bien antes, aun al precio de perder finalmente la vista. Esta mutación ayudaría al tigre a cazar más presas y tener más cachorros durante sus primeros años. Si al fin y al cabo el tigre solo va a vivir una década, es mejor que tenga más cachorros que un tigre normal. Esto es lo que se denomina teoría de la pleiotropía antagónica, nombre pegadizo y fácil de recordar donde los haya. Por resumir, esa teoría postula que ciertas variaciones genéticas pueden ser *beneficiosas* en las primeras etapas de la vida y *perjudiciales* más adelante. Si la parte más

importante de la vida es la primera, estas variaciones se volverán comunes y sus efectos negativos producirán el declive físico que conocemos como envejecimiento.

Las teorías más extendidas sobre el envejecimiento consideran que este puede definirse como la incapacidad para reparar los daños; que, en esencia, los animales tratan de combatir el envejecimiento, pero a la larga se quedan sin herramientas. En cambio, otros investigadores opinan que esto es falso, y que el envejecimiento es algo que nos provocamos a nosotros mismos: una especie de continuación del proceso de desarrollo que nos lleva de óvulo fertilizado a bebé, luego a niño y luego a adulto. Es lo que se conoce como «envejecimiento programado». Si lo miramos con cierta ingenuidad, tiene sentido, ¿no? Si los animales vivieran para siempre acabaría habiendo tantos que consumirían toda la comida disponible y al final todos morirían de hambre. No sería una estrategia demasiado inteligente.

Esta teoría suena, en principio, plausible, pero resulta controvertida porque presenta graves problemas de lógica y de matemáticas. La evolución no funciona así respecto a un grupo. Uno de estos problemas es la situación clásica denominada «tragedia de los comunes». Se trata del mismo fenómeno con el que nos encontramos los humanos cuando tenemos que cuidar el medioambiente, pagar impuestos o mantener limpia una cocina compartida: siempre habrá alguno que quiera aprovecharse de los beneficios sin contribuir en nada.

La «tragedia de los comunes» está muy extendida en la naturaleza y seguramente ya la hemos presenciado sin saberlo. Viendo un documental sobre la naturaleza nos podríamos preguntar por qué las presas no suelen contraatacar. Unos pocos leones ponen en fuga a miles de ñus. ¿Cómo es que la balanza del poder no se inclina hacia el otro lado? Por fuertes y feroces que sean los leones, los ñus podrían vencer gracias a su número. ¡A veces pueden ser miles contra uno! Pero cada vez que aparecen los leones, cada vez que aparece aunque sea un solo león, los ñus huyen aterrados; y el resultado es que a veces alguno de ellos acaba siendo devorado.

Si fuera posible hablar con los ñus, podríamos sentarlos y explicarles la situación: «Si cooperáis, tenéis todas las de ganar. Juntos podéis matar a los leones y libraros de los depredadores». Los ñus comprenderían nuestra lógica aplastante e idearían un plan para defenderse. De esta manera, en el siguiente ataque de los leones, se enfrentarían a ellos. Muchos resultarían heridos, pero

el número les daría la victoria, y se librarían para siempre de sus verdugos. De vez en cuando tendrían que enfrentarse a otras manadas de leones, pero la cooperación supondría una mejora importante para ellos.

Pero claro, entre los ñus habría algún que otro cobarde, como pasa en todos los grupos. A este individuo le gustaría esa nueva seguridad recién adquirida tanto como a los demás, pero no le apetecería la parte de jugarse la vida. Que lo hagan otros. Así que, cuando un león volviera a atacar, el cobarde se situaría en la parte trasera de la defensa. De esta manera no arriesgaría nada mientras los demás ñus preservan la seguridad de la manada.

Los ñus más valientes que se colocaran en primera línea a veces resultarían heridos y algunos incluso morirían. En cambio, los cobardes siempre estarían a salvo y vivirían mucho más que la media de los ñus, y por tanto tendrían más descendencia. Parte de esta descendencia también será cobarde y durante los ataques se situará en la parte de atrás, como hicieron sus progenitores. De esta manera, los ñus cobardes tendrían, a lo largo de las generaciones, más descendencia que los ñus valientes. Los ñus cobardes solo piensan en ellos mismos y no se arriesgan por los demás. Lo malo es que, al final, esto significaría que la manada entera se compondría de cobardes; la táctica de defensa habría fracasado, y vuelta a empezar.

En nuestra sociedad, hemos inventado mecanismos sociales que hacen más difícil que existan tramposos. Castigamos a los que evaden impuestos, perseguimos a las empresas que contaminan o ponemos verde a la persona que no contribuye a limpiar la cocina compartida. Pero, hasta contando con nuestra adaptación cultural, sigue siendo complicado cuidar del medioambiente, cobrar impuestos o mantener limpia la cocina común. La naturaleza no tiene tanta suerte como nosotros, los humanos: no puede prever los problemas ni analizarlos de manera racional. La evolución es un camino a ciegas y, en la naturaleza, la mejor solución para la «tragedia de los comunes» es, la mayoría de las veces, ser uno de los cobardes.

De ahí que el envejecimiento programado presente tantas dificultades. Aunque nos imaginemos que este fuera fruto de la evolución, cosa que ya parece improbable, se habría tenido que enfrentar a la «tragedia de los comunes». Programar el envejecimiento en los genes de un organismo implica que el programa sería vulnerable a posibles mutaciones y le sucedería como a cualquier otro programa genético, que estas en ocasiones lo alterarían. Por tanto, acabaría por nacer un individuo con una programación de envejecimiento disfuncional. Este individuo sería inmortal desde el punto de vista biológico y tendría una ventaja evolutiva enorme. Su descendencia sería

muchísimo más numerosa que la de los organismos que se mueren obedientemente cuando llega el momento y se convertiría en nuestro antepasado común.

No somos inmortales, así que el envejecimiento programado parece poco probable. Solo lo menciono porque hay muchos ejemplos en la naturaleza y en el laboratorio que, en apariencia, apuntan hacia su existencia. Veamos:

- La abeja reina y las obreras tienen los mismos genes. La larva se transforma en reina o en obrera dependiendo únicamente del alimento y los cuidados que reciba. Pero, pese a tener idéntico mapa genético, hay una diferencia enorme entre la esperanza de vida de la reina y de la obrera: la obrera vive unas semanas, mientras que una reina puede vivir años. Lo mismo se aplica a las hormigas.
- Como ya hemos visto, la hembra del pulpo cuida de los huevos a tiempo completo, y muere pocos días después de que se abran. Pero si se le quita una glándula concreta, la glándula óptica, la madre pulpo vivirá: si se elimina una única glándula óptica, serán unas semanas más, y si se le extirpan las dos, podrá vivir nada menos que otras cuarenta semanas.
- En los años ochenta, Tom Johnson, un científico estadounidense, descubrió que era posible prolongar la vida del *C. elegans*, un gusano de laboratorio, si se le desactivaba el gen *age-1*. Al principio, los científicos pensaron que los gusanos vivían más porque la desactivación del *age-1* hacía que desviarán recursos de la reproducción al mantenimiento y reparación. Pero más adelante se vio que los gusanos con el *age-1* desactivado tenían la misma descendencia que los gusanos con una esperanza de vida normal. Desde entonces, los científicos han descubierto muchos más genes que se pueden desactivar en el *C. elegans* sin efectos secundarios indeseables, al menos en apariencia. Esto, a la luz de las teorías convencionales, resulta muy extraño.

Es posible que todas estas especulaciones suenen a discusiones académicas sin sentido, pero lo cierto es que necesitamos saber quién tiene razón. Es vital para la lucha contra el envejecimiento. Debemos entender lo que es para decidir la manera de combatirlo. Si el envejecimiento es la incapacidad del cuerpo para repararse, como dicen las teorías convencionales, la solución radica en reparar los daños. Deberíamos identificar todos los fallos del organismo e ir arreglándolos uno tras otro. Por el contrario, si el envejecimiento está programado, la solución es mucho más sencilla: rebobinar el programa. Ya sabemos bastante acerca de cómo funciona la

programación en el desarrollo de las primeras etapas: qué sucede entre la concepción y el nacimiento, entre el niño y el adulto. Si el envejecimiento se basa en un programa semejante, no sería necesario reparar los daños que se acumulan durante la vejez, sino que se trataría de comprender el programa del envejecimiento y darle marcha atrás. Así, nuestro cuerpo volvería a ser joven y él mismo repararía los daños, como hacen los cuerpos jóvenes normales.

A estas alturas ya debe de ser evidente que no tenemos datos para elegir una de las dos opciones. Es posible apostar por una a la hora de investigar e invertir, pero si queremos combatir el envejecimiento, lo más racional ahora mismo es tener la mente abierta a todas las posibilidades.

SEGUNDA PARTE

LOS DESCUBRIMIENTOS DE LOS CIENTÍFICOS

5
LO QUE NO MATA...

No hay manera de dar dos pasos por una ciudad grande sin ver un anuncio de un batido con superpoderes antioxidantes, y lo mismo se puede decir de esos dudosos suplementos alimenticios publicitados por *influencers* y otras estafas piramidales. Pero nuestra historia de amor con los antioxidantes y los suplementos saludables empezó en circunstancias bastante más graves.

En la década de los cincuenta, pocos años después de que las primeras bombas nucleares cayeran sobre Japón, los científicos, comprensiblemente, estaban obsesionados con los efectos de la radiactividad sobre el cuerpo humano. Como siempre, a los ratones les tocó la peor parte. La ciencia descubrió que los ratones sometidos a niveles de radiación altos, pero no letales, sufrían un proceso de envejecimiento acelerado. Los ratones irradiados eran los primeros en desarrollar enfermedades relacionadas con la edad y también morían antes.

La radiactividad afecta a los ratones porque, entre otras cosas, genera en el interior de las células lo que denominamos «radicales libres». Se trata de moléculas altamente reactivas que afectan a otras moléculas al chocar con ellas. Los radicales libres son como un elefante en una cacharrería. Cuando las células de cualquier animal se exponen a la radiactividad, ese elefante se vuelve rabioso. Los científicos han puesto nombre a los daños que causa el elefante: estrés oxidativo. Eso quiere decir que los ratones expuestos a la radiación tienen un estrés oxidativo elevado.

Aquí es donde entran los antioxidantes. Lo de «anti» hace referencia a su capacidad para neutralizar radicales libres, así que estos antioxidantes vienen a ser como administrar un sedante al elefante. Los investigadores que trabajaban con la radiación descubrieron que los antioxidantes protegían a los

ratones de los efectos dañinos de la radiactividad, y llegaron a la conclusión de que contribuían a que los animales irradiados vivieran más tiempo.

Pero lo interesante es que los radicales libres no aparecen así porque sí en las células irradiadas. En realidad, son un subproducto del metabolismo normal, el de todos. Eso quiere decir que nuestras células están constantemente a merced del elefante rabioso. Los científicos lo averiguaron y empezaron a especular: ¿y si los radicales libres no fueran solo la causa del envejecimiento provocado por la radiación? ¿Y si fueran también la causa del envejecimiento normal? Es lo que se conoce como teoría del envejecimiento por radicales libres.

Por explicarla en pocas palabras, esta teoría propone que nuestro metabolismo hace una especie de pacto a lo Fausto: nos mantiene con vida, pero también nos hace envejecer y morir porque genera radicales libres. También recoge el hecho de que los radicales libres causan daños, la gente de edad avanzada tiene niveles de estrés oxidativo superiores a los jóvenes y el exceso de estrés oxidativo está relacionado con todas las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Por suerte, la teoría misma aporta la solución, y es sencilla: hay que utilizar antioxidantes para calmar al elefante rabioso.

Esta idea ya surgió hace décadas y se ha puesto a prueba de manera exhaustiva en ensayos clínicos.

De hecho, se ha puesto a prueba tanto que los investigadores pueden hacer un metaanálisis, es decir, un estudio de gran amplitud que analice en conjunto los datos obtenidos a través de muchos estudios diferentes.

En uno de estos metaanálisis, compuesto por 68 estudios y 230 000 sujetos, los investigadores se centraron en averiguar si los suplementos alimenticios con antioxidantes contribuían a alargar la vida.

La conclusión fue que las personas que toman antioxidantes viven menos. Tampoco están protegidas contra enfermedades relacionadas con el envejecimiento. De hecho, parece que los suplementos de antioxidantes no reducen la aparición y el crecimiento de ciertos tipos de cáncer, sino que fomentan ambas cosas.

En otoño de 1991, ocho científicos se encerraron en un invernadero de aspecto futurista en Oracle, en el estado de Arizona. Ese edificio, denominado Biosfera 2, iba a ser su hogar durante dos años. Su misión era abastecerse de

alimentos, agua, oxígeno y todo lo que necesitaran para vivir sin ayuda del exterior.

Este monumental experimento iba a servir para comprobar si somos capaces de crear un ecosistema completo desde cero. Vivir en la Tierra hace que tengamos la suerte de pertenecer ya a uno: la naturaleza satisface todas nuestras necesidades vitales, y si la tratamos bien lo seguirá haciendo durante mucho tiempo. Pero cuando salgamos de la Tierra para colonizar otros planetas tendremos que crear nuevos ecosistemas que nos alberguen y nos proporcionen todo lo necesario.

Es bien sabido que los árboles son una parte fundamental de los ecosistemas terrestres. No solo generan oxígeno, sino que también son el hábitat de innumerables especies y, en caso de necesidad, se pueden utilizar como material de construcción. Por eso, los científicos identificaron los árboles como base del nuevo ecosistema, y plantaron muchos en Biosfera 2. Ya sabemos que los árboles viven mucho tiempo, así que un par de años no serían problema, ¿verdad?

Los árboles de Biosfera 2 empezaron muy bien. Gracias a las condiciones favorables del invernadero gigante, crecieron deprisa. Pero, antes del final del gran experimento, muchos habían muerto. ¿Qué les faltó? No carecieron de cuidados ni de nutrientes. Todo lo contrario. Lo que les faltó a los árboles de Biosfera 2 fue el estrés. Para ser precisos, les faltó el estrés al que los sometía el viento en condiciones normales.

Porque el viento es uno de los peores enemigos de los árboles, pero resulta que no pueden vivir sin él. El ataque constante del viento consigue que desarrollen resiliencia y crezcan fuertes. Si se elimina el viento, los árboles se debilitan y, al final, se desploman debido a su propio peso.

Volvamos a la historia de los radicales libres y los antioxidantes. ¿Por qué mueren antes las personas que toman suplementos de antioxidantes? Pues por el mismo motivo que los árboles mueren sin el viento. El estresor mantiene fuerte al organismo.

Este fenómeno biológico, el incremento de la fuerza gracias a la adversidad, se denomina «hormesis». El ejemplo más cercano lo hallamos en el ejercicio. Se podría pensar que lo saludable es el hecho de correr, por ejemplo, pero vamos a examinar lo que sucede en realidad cuando corremos: el ritmo cardiaco y la tensión arterial se disparan; con cada zancada, los músculos y los huesos se tensan, se esfuerzan; y, como el ejercicio requiere

energía, el metabolismo se acelera, lo que incrementa la producción de radicales libres. Sí, es correcto: el ejercicio provoca moléculas dañinas. Pero, a la larga, implica que estemos más sanos, porque sirve como mensaje al organismo: «Tienes que ser más fuerte».

Por irónico que resulte, uno de los «mensajeros» son los radicales libres; esto quiere decir que los antioxidantes interfieren en el proceso de fortalecimiento y mejora de la salud causado por el ejercicio. Digan lo que digan los *influencers*, los antioxidantes contrarrestan parte de los beneficios que se obtienen con el ejercicio.

El ejercicio físico es el mejor ejemplo de hormesis, pero en el mundo biológico vemos muchos más. De hecho, la hormesis es parte fundamental de la historia de la vida en la Tierra. Que no nos quepa duda: nuestros antepasados encajaron muchos golpes, uno tras otro. Estos golpes pudieron ser periodos de hambruna, trabajo agotador, intoxicaciones, peleas a puñetazos o tener que huir de los depredadores para salvarse. La vida siempre ha supuesto un desafío, y por eso los retos continúan siendo fundamentales para nosotros.

Un ejemplo excelente de la ubicuidad de la hormesis en la naturaleza nos llega gracias al estudio de un elemento tóxico, el arsénico. El arsénico, considerado el rey de los venenos y veneno de reyes, se consigue con facilidad, no tiene olor ni sabor y se puede utilizar para matar a cualquiera. Por tanto, siempre ha sido una de las armas preferidas de los miembros más ambiciosos de la realeza y de los psicópatas de todo el mundo.

Por desgracia, el arsénico se ha convertido también en un elemento contaminante del agua en muchas partes de nuestro planeta, de modo que los científicos han investigado cómo afecta esta toxina a los animales de laboratorio.

Si se administraban dosis altas de arsénico al *C. elegans*, el veneno hacía honor a su reputación criminal; en cambio, si se exponía a los gusanos a una dosis fija más baja, sucedía lo contrario: vivían más tiempo del normal, y además se volvían más resistentes al estrés por temperatura elevada y a otras sustancias venenosas. ¿Por qué? Por la hormesis, por supuesto. El arsénico es un veneno, sí, pero una dosis baja actúa como estresor y provoca una mejora en las capacidades defensivas del gusano.

Hay investigadores que hasta han conseguido prolongar la vida del *C. elegans* con un prooxidante, con algo que incrementa el estrés oxidativo, que es lo contrario de lo que hace un antioxidante. Es el equivalente a dopar con cafeína al elefante de la cristalería y luego azuzarlo. Los científicos

descubrieron que podían prolongar de manera consistente la esperanza de vida de los *C. elegans* si les administraban un herbicida prooxidante... siempre que no les dieran también antioxidantes. Si se los daban, se neutralizaba el daño y los gusanos vivían el tiempo habitual.

Ya sé que parece una locura que el rey de los venenos o un herbicida muy potente puedan resultar beneficiosos para un organismo, pero bienvenidos al mundo de la biología.

Por motivos evidentes, no contamos con ensayos clínicos en los que se administre arsénico, herbicidas u otras sustancias nocivas a seres humanos, pero sí hay paralelismos en el mundo real que demuestran la hormesis en las personas. Por ejemplo, un accidente que tuvo lugar en Taiwán en los años ochenta del siglo pasado. Por aquel entonces, Taiwán vivía un auge económico excepcional. Era uno de los «cuatro tigres asiáticos», y en Taipéi, la capital, se estaba construyendo más que nunca. En medio de aquel fervor, llegó acero contaminado con cobalto-60, un isótopo radiactivo. Este acero se utilizó para construir más de 1700 apartamentos, y nadie se dio cuenta hasta la década de los noventa. Para entonces ya era demasiado tarde.

Se calcula que más de diez mil personas vivieron en los apartamentos radiactivos antes de su demolición. Estas personas estuvieron expuestas a diario a un nivel de radiactividad muy superior al normal, cosa muy preocupante, porque se sabe que la radiación produce daños en el ADN que pueden provocar cáncer. Pero, al examinar el historial médico de los residentes, los médicos se quedaron perplejos. Resultó que entre los habitantes de los apartamentos había menos casos de cáncer, de todos los tipos, que entre un grupo comparable de taiwaneses.

Este fenómeno también se ha detectado en otras circunstancias. Entre los trabajadores estadounidenses de los astilleros, los que trabajan con submarinos nucleares tienen un índice de mortalidad inferior al de los que trabajan en el resto de los astilleros. Si tomamos la población general de Estados Unidos, los que viven en zonas con una radiación de fondo más elevada viven más que la media. Y, entre los médicos, los radiólogos, que están expuestos a radiación ionizante, viven más que otros profesionales equivalentes y tienen un riesgo más bajo de padecer cáncer.

Quiero dejar muy claro que no estoy recomendando que nadie se exponga a radiación ni ingiera ningún tipo de veneno. Sería un despilfarro de genes en buenas condiciones. No tenemos la menor idea de qué niveles son potencialmente horméticos, pero sí sabemos lo que pasa si los superamos: dolor y una muerte espantosa. Lo básico en la hormesis es la dosis. Forzar el

cuerpo corriendo es más sano que no hacer ejercicio, pero también es posible hacer demasiado ejercicio, lo que es perjudicial. De la misma manera, los árboles son más fuertes cuando están expuestos al viento, pero si el viento es demasiado intenso puede derribar el árbol o partirlo en dos. Los estresores solo son beneficiosos si el daño que causan no supera nuestra capacidad para autorrepararnos.

También es importante recordar que no todo factor estresante o dañino es necesariamente hormético. Nadie se vuelve más listo dándose cabezazos contra la pared ni mejora su capacidad pulmonar fumando. Los estresores ante los que reaccionamos de manera positiva son aquellos que la evolución nos ha llevado a resistir.

Aparte del ejercicio, la hormesis se encuentra sobre todo en la alimentación. Pero no porque las pizzas y los donuts sean saludables si se administran en la dosis correcta. No, las sustancias horméticas que buscamos están en las plantas que comemos.

Las plantas, igual que casi todos los seres vivos, prefieren vivir en lugar de ser devoradas, pero la cosa se complica si no puedes huir de los que quieren comerte. Por lo tanto, las plantas solo tienen una opción para sobrevivir: luchar. Algunas plantas lo hacen con espinas intimidatorias, caparazones durísimos o produciendo urticaria. Pero casi todas las plantas tienen un arma en común: la guerra química contra sus adversarios. Y en esa lista de enemigos estamos nosotros.

Hoy en día es sencillo alimentarse del mundo vegetal, pero en la Edad de Piedra había que andar con cuidado. Muchas plantas, más de las que imaginamos, son venenosas de una u otra manera. Por ejemplo, la semilla del almendro silvestre contiene cianuro, una de las sustancias químicas más tóxicas que conocemos. Las almendras crudas contienen la misma toxina que la hiedra venenosa (pero, calma, se neutraliza antes de embolsarlas para enviarlas al supermercado).

Hasta las plantas que no son tóxicas para los seres humanos, las que consumimos de manera habitual, son muchas veces venenosas para otros animales. Por ejemplo, el chocolate y otros derivados del cacao pueden ser letales para los perros y los gatos. E incluso las plantas que comemos oponen resistencia. Por ejemplo, la piña: es frecuente sentir un cierto dolor en la boca o la lengua después de consumirla, y con razón, porque contiene unas enzimas que descomponen las proteínas. Eso está muy bien cuando se utiliza

la piña en una marinada para hacer más tierna la carne, pero no tanto cuando la carne es la nuestra. En cuanto comemos piña, las enzimas empiezan a digerirnos, a descomponer las proteínas presentes en la boca. Nuestro tamaño nos protege, pero se trata de un arma de alto calibre contra animales más pequeños.

Los chiles o guindillas son otro buen ejemplo. Contienen un compuesto denominado capsaicina que produce en la boca una sensación de ardor. Cuando un mamífero se come un chile, aplasta las semillas y libera la capsaicina, por lo que el mamífero se cuidará de esquivar esos frutos en el futuro. En cambio, los pájaros se tragan las semillas enteras, no les pasa nada y hacen que la planta se disperse por todas partes. Es un truco evolutivo sensacional.

Las plantas no se dejan comer sin oponer resistencia, hecho que muchas veces pasa desapercibido cuando se habla de sus beneficios para la salud. Existen pruebas abrumadoras de que una dieta rica en frutas y verduras es más sana, pero los científicos aún no saben por qué. Las razones son múltiples, claro, pero no cabe duda de que la hormesis es una de ellas. Por ejemplo, hace mucho que sabemos que uno de los motivos de que las verduras sean beneficiosas en la dieta son los polifenoles, pero ¿por qué? ¿Tal vez porque son antioxidantes? No. La verdadera razón es que los polifenoles son ligeramente tóxicos y funcionan por hormesis. Diversos estudios han demostrado que el organismo humano reacciona contra los polifenoles y trata de neutralizarlos y librarse de ellos, por ejemplo regulando al alza un gen denominado Nrf2, que controla un amplio abanico de mecanismos celulares de defensa. La radiación también regula al alza este mismo gen.

La hormesis en los animales

Los pájaros que viven mucho tiempo no tienen un estrés oxidativo superior al de los que viven poco. Las ratas topo desnudas tienen tanto estrés oxidativo como sus primos de vida breve, los ratones. En términos generales, la rata topo desnuda vive más no porque sufra menos estrés, sino porque está equipada de maravilla para lidiar con los estresores. Les va mucho mejor que a los ratones en casos de exposición a productos químicos que afectan al ADN, niveles de oxígeno bajos, ingestión de metales pesados o exposición a temperaturas muy elevadas. Por lo visto, el secreto para una vida larga no reside en vivir sin dificultades, sino en superarlas y seguir adelante.

Comer frutas y verduras es una alternativa segura a ingerir toxinas. ¿Y cuál puede ser una alternativa equivalente —e incluso superior— a mudarse a un apartamento radiactivo? La altura, por ejemplo, como la que ofrece vivir en

las montañas. A mayor elevación, la atmósfera se vuelve menos densa, lo que implica una protección menor contra los rayos ultravioletas del sol, así como una mayor exposición a la radiación cósmica. Doy fe como habitante de piel blanquísima de uno de los países más llanos del mundo; me puse como una gamba a cinco kilómetros de altitud.

Llegado a este punto, ya no se sorprenderá nadie al saber que, pese a la radiación y la dureza de las condiciones, o quizá gracias a ellas, las personas que viven en zonas altas tienden a vivir más y sufrir menos enfermedades relacionadas con el envejecimiento que las que residen a nivel del mar. Esto se ha comprobado en Austria, Suiza, Grecia y California.

A mayor altitud hay una concentración de oxígeno inferior que a nivel del mar, lo que también puede servir como estresor saludable. Las células tienen una reacción común a la exposición a radiación y a bajos niveles de oxígeno, que es la producción de proteínas de choque térmico (HSP, por sus siglas en inglés). Como su nombre indica, estas proteínas se descubrieron en relación con temperaturas elevadas, pero resultó que eran parte de un conjunto de mecanismos protectores. Volvemos a ver aquí que la hormesis tiene un largo alcance: un estresor mejorará la resiliencia contra otros estresores.

Las proteínas de choque térmico son como las superheroínas que ayudan a las demás proteínas. Cuando un estresor causa daños en las células, muchas proteínas adquieren una forma incorrecta. Pero las proteínas de choque térmico entran en acción y las ayudan a recuperar su forma y su función para que no se conviertan en basura celular.

Es interesante que lo del choque térmico no esté restringido a los animales de laboratorio. Es parte integral de la cultura nórdica, y lo llamamos «sauna». En Finlandia, patria natal de la sauna, se han hecho tantos estudios sobre el tema que no sería suficiente una vida para leerlos todos, pero la conclusión es que existe una correlación entre la sauna y ciertos beneficios para la salud, como una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares y una mayor esperanza de vida. Es probable que las proteínas de choque térmico tengan algo que ver, pero la sauna tiene también otros efectos beneficiosos, como la disminución de la presión arterial.

En el tema de la sauna hay un pequeño «pero»: los varones que quieran tener hijos no deberían excederse, por el mismo motivo por el que no deben pasar demasiado rato en la bañera ni sentados con el portátil sobre el regazo.

Además de la exposición al calor, la exposición al frío en forma de natación invernal es otra parte integral de la cultura nórdica. De hecho, ambas cosas se suelen alternar en la misma sesión: un ratito en la sauna y un

chapuzón en agua fría. No hay tantos datos sobre la exposición al frío como sobre el tema de la sauna, pero es fácil imaginar que también puede ser beneficiosa para la salud a largo plazo. Por ejemplo, activa la llamada «grasa parda», que funciona al revés que la grasa normal: sirve para quemar energía, no para almacenarla. Al quemarla, se calienta, y se ha comprobado que este tejido de grasa parda es muy activo en especies que tienen una vida prolongada. Con o sin pruebas, los nadadores invernales que conozco aseguran que sienten más energía, contraen menos enfermedades y experimentan mayor bienestar. Después de nadar, claro.

EL TAMAÑO NO IMPORTA (¿O SÍ?)

El año 1492 fue de lo más movido en la zona que hoy en día conocemos como España. A los dos días de empezar el año, el emir musulmán de Granada se rindió a los Reyes Católicos, Fernando de Aragón e Isabel de Castilla. Así terminaron varios siglos de Reconquista, durante los cuales los reinos católicos del norte fueron tomando poco a poco las tierras ocupadas por los conquistadores musulmanes.

Dos semanas después de esta batalla decisiva, los monarcas recibieron a un mercader genovés, procedente de lo que hoy es Italia. Este mercader, Cristóbal Colón, llevaba años solicitando que le dieran su apoyo para un proyecto: buscar una nueva ruta a Asia navegando hacia el oeste. A cambio de este apoyo y los fondos necesarios, prometía que la nueva ruta proporcionaría a los monarcas y a sus reinos unas riquezas fabulosas.

No se sabe por qué (tal vez por el optimismo de la victoria), aquel año los reyes accedieron a financiar el viaje de Colón. Pronto, tres barcos españoles zarparon rumbo hacia el oeste por el Atlántico. Llegaron al continente americano tras un largo viaje. Era la primera vez que los europeos ponían pie allí desde tiempos de los vikingos.

Mientras, los reyes Fernando e Isabel estaban muy ocupados. Habían sido muchos siglos de conflictos religiosos y territoriales en la Península, así que querían que los nuevos reinos fueran completamente cristianos. El Decreto de la Alhambra fue un ultimátum para los judíos: o se convertían al cristianismo o se marchaban del país. Unos eligieron el hogar antes que la fe y pasaron a ser conversos. Los demás, por el contrario, se aventuraron en busca de nuevas tierras.

Al año siguiente, Colón y su tripulación volvieron de las Américas. Al principio pensaron que habían estado en Asia, pero no tardaron en

comprender que los españoles habían llegado a un continente desconocido para los europeos de la época. Pronto comenzó la colonización, y todo tipo de españoles —campesinos, criminales, familias, soldados, sacerdotes, nobles, prostitutas— se embarcaron rumbo a América. Entre estos emigrantes había conversos, descendientes de los judíos que habían cambiado de religión. Pese a ser cristianos ya, en España seguían estando discriminados, y pensaron que en el Nuevo Mundo tendrían mayor libertad.

En 1958, Zvi Laron, un médico israelí, empezó a estudiar, junto con algunos colegas, a un grupo de pacientes muy especial. Todos padecían enanismo, pero no de la manera habitual. Sí, los pacientes de Laron eran de estatura baja, unos 120 centímetros, pero no se advertían en ellos las proporciones que generalmente se asocian con la forma más común del enanismo, como unas extremidades cortas y una cabeza grande. Tenían un aspecto corriente, solo que reducido.

Laron y sus colegas invirtieron ocho años en investigar la causa de ese síndrome antes de compartir los resultados. Los pacientes que sufrían el síndrome de Laron, como pasó a llamarse, eran bajos porque tenían una mutación relacionada con la hormona del crecimiento. Pero este defecto no se ubica en la propia hormona. De hecho, los pacientes con síndrome de Laron llevan en la sangre la cantidad habitual de hormona del crecimiento. Si no crecían más era por un defecto en el receptor de esta hormona, es decir, en el mecanismo responsable de que las células perciban la hormona del crecimiento y respondan a ella. Este mecanismo se puede comprender muy bien mediante una analogía: imaginemos que la célula es un castillo gobernado por un noble muy poderoso, pero también paranoico. El noble no deja entrar a desconocidos, así que, si alguien quiere hablar con él, tiene que gritarles el mensaje a los guardias de la torre. En circunstancias normales, los guardias van a ver al noble y le recitan el mensaje para que responda con las órdenes oportunas. Pero si los guardias son sordos, no oyen el mensaje por mucho que griten los forasteros, y el noble no lo recibirá ni responderá.

De la misma manera, la señal de la hormona del crecimiento no llega a las células de los pacientes con síndrome de Laron. Ese defecto en los receptores de la hormona del crecimiento implica que, aunque esta pueda encontrarse en concentraciones elevadas en el torrente sanguíneo, la persona no crecerá.

Casi quinientos años después de que los españoles llegaran a las Américas, Jaime Guevara-Aguirre, un médico ecuatoriano recién licenciado, seguía dando vueltas a un misterio de su infancia. Había conocido a un sorprendente número de personas con enanismo y, ya con su nuevo título de médico bajo el brazo, quería averiguar la razón. Las investigaciones de Guevara-Aguirre lo llevaron de regreso a su región de origen, en la provincia montañosa de Loja. Una vez allí, tuvo que viajar a caballo a los lugares que buscaba, unos pueblos remotos en lo más recóndito de las montañas. Pero tanto esfuerzo valió la pena: tal como recordaba, Guevara-Aguirre encontró allí a varias personas que parecían versiones en miniatura de sus parientes.

Todas aquellas personas tenían el síndrome de Laron. Sin saberlo, eran parientes lejanos de los pacientes de Zvi Laron, en Israel: los ecuatorianos con síndrome de Laron eran en parte descendientes de los judíos españoles que se habían convertido al cristianismo y, más adelante, habían participado en la colonización de las Américas. A su vez, los pacientes israelíes de Laron descendían de los judíos españoles que habían optado por lo contrario, por salir de España y conservar su religión. El devenir tortuoso de la historia había separado a los dos grupos, pero el descubrimiento de Laron volvió a unirlos. Hoy en día sabemos que uno de sus antepasados comunes debía de tener una mutación en el receptor de la hormona del crecimiento. Pero esto no es suficiente para padecer el síndrome de Laron; no basta con heredar un solo receptor defectuoso: en este caso, a la persona le quedaría un receptor funcional y sería unos centímetros más baja de lo normal, pero nada más. En cambio, si se heredan los receptores defectuosos de ambos progenitores, no hay ninguno funcional, y ahí aparece el síndrome de Laron. Por eso el síndrome es raro en Israel en la actualidad, porque es improbable que dos portadores de la mutación la transmitan juntos a sus descendientes. En cambio, en las aldeas remotas de la provincia de Loja, el síndrome de Laron es mucho más común por el mismo motivo que encontramos anteriormente entre los amish de Berne: un grupo reducido de personas se afincó en una región aislada, y la población creció cuando estas pocas personas se casaron entre ellas.

Así pues, Jaime Guevara-Aguirre había hallado el lugar perfecto para estudiar el síndrome de Laron. Se dedicó de lleno a ello y pronto hizo un descubrimiento sorprendente: apenas había casos de cáncer entre las personas con este síndrome. Desde que se empezó a estudiarlas, solo se ha documentado un caso. El cáncer se caracteriza por un crecimiento excesivo, así que parece lógico que la ausencia de señales de crecimiento proteja contra

él. Pero las personas con síndrome de Laron tampoco sufren otras patologías relacionadas con el envejecimiento. Están protegidos contra las enfermedades cardiovasculares, la demencia y la diabetes. ¡Ni siquiera tienen acné! Y todo eso a pesar de que muchos ecuatorianos con Laron tienen sobrepeso y llevan una dieta rica en alimentos procesados. Es como si la mutación de Laron los protegiera contra la enfermedad, a pesar de sus hábitos poco saludables.

Para estudiar el síndrome de Laron, los investigadores han criado ratones con un defecto similar en los receptores de la hormona del crecimiento. Estos ratones, al igual que sus equivalentes humanos, son mucho más pequeños que los normales y mantienen proporciones regulares. Y, al igual que los humanos con el mismo síndrome, los ratones con Laron también gozan de una salud envidiable. De hecho, viven mucho más que los ratones comunes. Los estudios han calculado que su esperanza de vida se incrementa entre un 16 y un 55 por ciento. No debería extrañarnos, a la luz de lo que sabemos sobre la relación entre tamaño y esperanza de vida: las especies grandes viven más que las pequeñas, pero dentro de cada especie son los individuos pequeños los que tienden a vivir más tiempo. Y los ratones con Laron son de los más pequeños que existen. En tamaño solo compiten con los ratones enanos de Ames, que antes mencioné de pasada. Estos roedores diminutos deben su tamaño a causas similares a los ratones con Laron: tienen un defecto en la glándula pituitaria, justo debajo del cerebro, que provoca que no produzcan hormona del crecimiento.

¿Qué pasa en el caso de los humanos? Si los individuos pequeños en el reino animal tienden a vivir más, ¿tienen motivos de preocupación las personas altas? Pues el récord mundial de longevidad, con ciento veintidós años y ciento sesenta y cuatro días, lo tiene una francesa, Jeanne Calment. Una de sus características era que medía tan solo 150 centímetros. En la lista de este récord se hallan también una estadounidense, Sarah Knauss, que medía 140 centímetros, Marie-Louise Meilleur, con la misma estatura que Calment, y Emma Morano, de 152 centímetros. Ciertamente que todas estas mujeres nacieron en tiempos en que la gente era más baja que ahora por lo general, pero la lista de personas más longevas nos presenta un equipo de baloncesto patético hasta para los estándares de su época.

En un plano más general, si estudiamos la población en su conjunto vemos que se mantiene la relación entre longevidad y altura. Por ejemplo, recordemos que los europeos del norte, aunque viven en países más ricos,

tienden a morir antes que los del sur y los habitantes del este de Asia. Da la casualidad de que también son más altos, así que ahí puede radicar la explicación. Otro ejemplo que desconcertó a los sociólogos estadounidenses es lo que denominaron la «paradoja hispana»: los estadounidenses de origen hispano tienden a vivir más tiempo que los caucasianos, aunque estos últimos «deberían» tener una vida más larga: son más ricos, su nivel de educación es mayor y su índice de obesidad es algo menor. Pero los hispanos son más bajos.

El tercer ejemplo lo encontramos en las zonas azules. Por un lado, está Okinawa, que es de las prefecturas con estatura media más reducida de Japón, que ya de por sí tiene una estatura media de las más bajas del mundo desarrollado. Luego está Cerdeña, cuyos habitantes se encuentran entre los más bajos de Europa: la estatura media de los hombres de la zona es de 167 centímetros, siete centímetros por debajo de la media en Italia, y casi quince centímetros por debajo de las poblaciones más altas del continente. Sabemos que la estatura de los sardos tiene causas genéticas, y cabe señalar que la mutación de Laron tiene parte de la responsabilidad. El 0,87 por ciento de los sardos son portadores. Es un porcentaje altísimo, aunque obviamente no tanto como entre los ecuatorianos de la provincia de Loja.

Esto no quiere decir que todos los altos estén destinados a morir prematuramente ni que los bajitos vayan a vivir necesariamente más. Son medias. Hay mucha gente baja que muere joven y muchas personas altas que viven hasta una edad avanzada con buena salud. Pero, como media, no cabe duda de que existe una relación entre el tamaño y la esperanza de vida. Por tanto, en este campo hay mucho que aprender sobre el envejecimiento.

Por supuesto, la estatura no hace envejecer a nadie. Si pudiéramos comprimir a una persona para hacerla más baja, no por eso viviría más. Todo lo contrario, probablemente. Entonces, ¿por qué la gente baja vive más que la alta? Para empezar, porque las personas altas tienen más células que las bajas, y eso quiere decir que tienen más probabilidades de que algunas se vuelvan cancerosas. Pero esto no explica ni de lejos todo el fenómeno. Es más probable que se deba a que la altura es un indicio de cómo respondemos a las señales de crecimiento. La altura puede indicar que las señales son más fuertes, o que el sujeto responde mejor a ellas.

Así que para descubrir los secretos de la longevidad debemos zambullirnos en el laberinto de las señales de la hormona del crecimiento.

Como vimos en el caso de los ratones enanos de Ames, empezaremos justo debajo del cerebro, en la glándula pituitaria. Esta glándula segrega hormona del crecimiento, que, pese a lo que su nombre parece indicar, no es la responsable del crecimiento, o no de manera directa. En realidad, actúa desplazándose hasta el hígado, donde enlaza con sus receptores, lo que hace que el hígado segregue a su vez otra hormona, la IGF-1 (factor de crecimiento insulinoide 1), que es la que posibilita que crezcamos. Por lo tanto, el tratamiento del síndrome de Laron consiste en aportar IGF-1 sintética, no hormona del crecimiento.

La IGF-1 nos adentra un poco en el laberinto, y gracias a los animales de laboratorio comprobamos que vamos en la buena dirección. Todos los ratones enanos longevos de los que hemos hablado antes tienen bajos niveles de IGF-1. Además, una de las maneras más seguras de prolongar la vida del gusano de laboratorio *C. elegans* consiste en inhibir la versión de la IGF-1 presente en este animal. Pero también contamos con los pacientes de Laron, claro. Por desgracia, estas personas, debido a su pequeño tamaño, tienen un mayor índice de muerte por accidente, de modo que no podemos comprobar si viven más que la media; pero no sería sorprendente, ya que están protegidas contra enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

Obviamente no se trata de cambiar cromos, un poco de altura a cambio de una vida más larga. Eso dependerá también de las prioridades de cada uno. Pero la idea de bloquear la IGF-1 sigue siendo digna de consideración. Las enfermedades relacionadas con el envejecimiento tienen lugar en estadios de la vida mucho más tardíos que el crecimiento, de modo que si fuera posible bloquear la IGF-1 una vez llegados a cierta edad, tendríamos todas las ventajas y ninguno de los inconvenientes: una estatura normal y un riesgo menor de padecer cáncer y otras dolencias. Puede que hasta una vida más larga.

Por irónico que parezca, la hormona del crecimiento, y por extensión la IGF-1 que produce, se conocen desde los años ochenta del siglo pasado como «la cura anti envejecimiento»: esta hormona ha sido muy popular como «suplemento» para los culturistas, ya que fomenta el desarrollo muscular. Pero los culturistas de más edad descubrieron que el efecto de las inyecciones iba mucho más lejos: conseguía que se sintieran jóvenes, llenos de energía. De ahí surgió la idea de que la hormona del crecimiento sirviese para combatir los efectos del paso del tiempo.

Aparte de la ironía, hay que tener en cuenta que sentirse joven y tener energía son cosas positivas por mérito propio, pero es que, además, los

partidarios de la hormona del crecimiento estaban en lo cierto en otros sentidos. La IGF-1 tiene efectos positivos también durante el envejecimiento. El desarrollo muscular y de los huesos es muy beneficioso a edades avanzadas. No, no se considera saludable tener aspecto de He-Man, pero es importante conservar masa muscular y ósea. Además, la IGF-1 estimula el sistema inmunitario, cosa deseable: este sistema tiende a debilitarse con la edad, con lo que se abre el camino a las infecciones y el cáncer.

Pero no basta con simplificar y decir IGF-1 = malo. La IGF-1 es una hormona multipropósito, con funciones muy diversas. A nuestro organismo le encanta reciclar recursos. Pasa lo mismo con otra hormona, la oxitocina, que tiene que ver con las relaciones entre las personas, pero también se utiliza para inducir el parto en los hospitales porque provoca que se contraigan los músculos del útero.

La IGF-1 tiene tantas funciones que es imprescindible diferenciarlas para descubrir cuáles son las que provocan el envejecimiento. Unos investigadores han llevado a cabo un estudio con el *C. elegans*, y han descubierto que lo que ayuda es bloquear la hormona solo en el sistema nervioso. Si la bloqueaban también en el tejido muscular, el gusano tenía una vida más breve de lo normal. De manera que bloquear la IGF-1 así, en términos generales, no es lo más recomendable. Puede que en el futuro los investigadores consigan desarrollar terapias dirigidas a la IGF-1 en el momento y lugar precisos para conseguir un rejuvenecimiento, pero, por ahora, los resultados son demasiado dispares. Tendremos que seguir adentrándonos en el laberinto.

LOS SECRETOS DE LA ISLA DE PASCUA

Imagínate contemplar el océano desde una isla pequeña y remota. Bajo tus pies, las olas rompen contra las rocas con su ritmo incesante. Detrás de ti se extiende un paisaje rocoso, dorado, con parches de hierba aquí y allá. No hay árboles. Lo que domina este paisaje son unas gigantescas esculturas de piedra que velan por la isla, vigilantes, como si protegieran a los lugareños.

El aislamiento se palpa en el aire. La isla habitada más próxima está a casi dos mil kilómetros. El territorio continental, aún más lejos. Nos encontramos en la isla de Pascua, donde casi ocho mil personas viven rodeadas por el Pacífico hasta donde alcanza la vista. Esta isla solitaria no parece un lugar muy adecuado para nuestra búsqueda; no hay universidades ni laboratorios biomédicos. A los pocos científicos que llegan aquí les interesan sobre todo las esculturas de piedra, los moáis. Según las leyendas, estos gigantes seres de piedra tienen poderes sobrenaturales que pueden convertir los deseos en realidad. Puede que alguien, hace mucho, deseara tener una vida larga... y parece que uno de los ingredientes para ello se esconde en la tierra misma de la isla de Pascua.

Si conocemos este secreto es gracias a una expedición canadiense de investigación que llegó a esta isla en los años sesenta del siglo pasado para estudiar la tierra. Los canadienses querían saber cómo era posible que los isleños nunca contrajeran tétanos pese a ir descalzos. La causa del tétanos es una infección bacteriana que se suele asociar a circunstancias como pisar algo cortante o a una incisión en la piel. Las bacterias que lo producen liberan una toxina que entra en el torrente sanguíneo y provoca que los músculos se contraigan hasta el punto de resultar muy doloroso, incluso letal.

Al tomar muestras del suelo, esos investigadores canadienses descubrieron que la bacteria causante del tétanos no estaba presente en la

tierra de la isla de Pascua. Por tanto, lo más normal habría sido que se olvidaran de las muestras de tierra, que las tiraran o quedaran abandonadas en el fondo de cualquier congelador de una universidad remota; pero en vez de eso terminaron en manos de una compañía farmacéutica, Ayerst Pharmaceutical, donde revelaron su verdadero secreto: una bacteria conocida como *Streptomyces hygroscopicus*. Esta bacteria produce una molécula especial que se ha denominado «rapamicina» en honor al nombre indígena de la isla de pascua, Rapa Nui.

La rapamicina es en realidad un arma que las bacterias utilizan en su guerra eterna contra los hongos. La molécula bloquea (o inhibe) un complejo proteínico específico de los hongos, el mTOR. Es una pena, pero el mTOR no se llama así en homenaje al dios del trueno, sino que son las siglas de «diana mecanicista de rapamicina» (*mechanistic target of rapamycin*). Pese a lo aburrido del nombre, el mTOR tienen una gran importancia: se trata de una especie de central de mando de la célula que controla el crecimiento. De esta manera, la bacteria dispone de un arma muy ingeniosa. La rapamicina retarda el crecimiento de sus rivales, los hongos, con lo que las bacterias tienen ventaja en la lucha por los recursos.

Los seres humanos y los hongos no nos parecemos mucho, pero resulta que somos parientes lejanos. Eso quiere decir que tenemos en común muchas proteínas, entre ellas las que componen el mTOR. El mTOR es, de hecho, el siguiente paso en el laberinto de la señalización del crecimiento. En primer lugar, hemos hablado de la hormona del crecimiento: inhibirla prolonga la vida. De ahí llegamos al IGF-1, con el que sucede lo mismo. Y ahora nos tropezamos con el mTOR. Cuando el IGF-1 se combina con los receptores de las células, una de las consecuencias más importantes es que se activa el complejo mTOR: o sea, el mTOR se despierta y a su vez desencadena otros muchos procesos en la célula relacionada con el crecimiento, como la producción de proteínas nuevas y la captura de nutrientes. Nuestra versión del mTOR no es igual que la de los hongos, claro, pero la rapamicina funciona de la misma manera, así que el siguiente paso es evidente: los científicos administran rapamicina a los animales de laboratorio y descubren que así les prolongan la vida. Los ratones tratados con rapamicina viven un 20 por ciento más de lo normal. Es una prolongación de la vida muy importante: una equivalencia directa con el ser humano supondría en mi caso, por ejemplo, haber muerto cuando aún gateaba o seguir vivo para escribir estas líneas.

La rapamicina ya se está utilizando en seres humanos, pero no para combatir el envejecimiento. Se ha desarrollado con un objetivo muy diferente. Los investigadores de Ayerst Pharmaceutical no tenían ni idea de sus efectos sobre el envejecimiento, pero habían descubierto que la rapamicina resultaba muy útil en el campo de los trasplantes de órganos: en dosis elevadas, la rapamicina inhibe el sistema inmunitario, con lo que se reduce el riesgo de que las células ataquen al nuevo órgano con consecuencias desastrosas.

Lo mejor es que, gracias a esto, la rapamicina se utiliza desde hace muchos años y disponemos de abundante información relativa a la seguridad de su empleo. Sabemos que no tiene efectos secundarios terribles, que no provoca daños cerebrales ni estallamos. Dicho lo cual, la rapamicina es muy agresiva, y no precisamente beneficiosa para el organismo, cuando se utiliza en las dosis necesarias para prevenir el rechazo de un trasplante. Si queremos vivir más, no conviene empezar por debilitar nuestro sistema inmunitario. Los pacientes de trasplante tratados con rapamicina en dosis elevadas tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones —e infecciones graves— porque su sistema inmunitario está deprimido.

En cambio, las dosis bajas de rapamicina son mucho más prometedoras. Según los estudios, estas dosis reducidas lograrían incluso fortalecer el sistema inmunitario, quizá debido a la hormesis. Pero no sabemos si estas dosis reducidas sirven para prolongar la vida en el ser humano. O no lo sabemos todavía: hay varias compañías y grupos de investigación que están trabajando para averiguarlo. La mayoría se ha centrado en una optimización de la rapamicina, mejorando sus resultados, optimizando la dosis o limitando sus efectos secundarios, todo para que la rapamicina sea el primer fármaco anti-envejecimiento de uso generalizado. Solo el tiempo dirá si estos esfuerzos dan sus frutos. Aparte de las compañías y grupos de investigación, hay individuos experimentando en persona el uso de la rapamicina para combatir el envejecimiento. Estas personas publican en internet informes de resultados muy positivos, pero seguramente no dicen nada cuando no lo son. A no ser que te patinen un poco las neuronas, por el momento el uso de la rapamicina no es más que un avemaría, ese pase largo y arriesgado del fútbol americano que solo se emplea en el último minuto en momentos desesperados. Es mucho mejor seguir avanzando por nuestro laberinto.

Los perros tendrían que vivir para siempre

Lo peor del mejor amigo del hombre es que no vive mucho tiempo. Si tratamos de prolongar nuestra vida, ¿por qué no prolongar también la de nuestros perros? De hecho, el perro es

excelente para investigar el envejecimiento. Para los científicos, es mucho más fácil y económico hacer pruebas con animales que con seres humanos, así que podemos matar dos pájaros de un tiro: conseguimos que nuestros amigos vivan más tiempo y aprendemos lecciones muy valiosas para futuros estudios con seres humanos.

En uno de ellos se está administrando rapamicina a cuarenta perros domésticos que viven con sus familias humanas. Por ahora, los resultados son excelentes, y se ha descubierto que su función cardíaca es mejor que antes del experimento. El tiempo dirá si viven más o no.

UNO PARA GOBERNARLOS A TODOS

En 2016, el Premio Nobel de Medicina fue para Yoshinori Ohsumi, un biólogo japonés, por su investigación sobre una característica de nuestras células, la autofagia. *Auto* quiere decir ‘a uno mismo’ y *fagia* significa ‘comer, devorar’. De modo que la autofagia es devorarse a uno mismo. Parece una enfermedad espantosa, pero en realidad se trata de un proceso vital para la conservación de la salud: cuando las células se devoran a sí mismas no es que se coman partes aleatoriamente, de cualquier manera; la autofagia se utiliza específicamente para descomponer las partes dañadas de la célula, ya se trate de moléculas aisladas o de órganos celulares completos, los llamados orgánulos u organelos.

La autofagia es como la recogida de basuras de la célula. Esta utiliza estructuras diminutas, semejantes a burbujas —una especie de bolsas de basura—, para envolver las moléculas o componentes celulares dañados. Luego, estas «bolsas de basura» se llevan a unos orgánulos especiales, los lisosomas, que son como puntos de reciclaje. Los lisosomas contienen enzimas diversas que descomponen la basura celular para reducirla a sus elementos básicos. Después, estos elementos básicos se reutilizan para crear moléculas nuevas.

Este sistema de reciclado de basura y otros semejantes condensan todo lo que hemos visto hasta el momento. Para empezar, la autofagia es lo que encontramos al final del laberinto. Comenzamos con la hormona del crecimiento que libera la glándula pituitaria. Tras llegar al hígado, descubrimos que la hormona del crecimiento fomenta la producción de IGF-1. Y cuando la IGF-1 se combina con los receptores celulares, activa el complejo de proteínas mTOR. Vamos a ser justos: el mTOR hace muchas cosas, y buen número de ellas afectan a la salud, pero lo que tiene una

relación más directa con el envejecimiento es que controla el sistema de recogida de basuras de las células. Para ser precisos, cuando el mTOR se activa, bloquea la autofagia. Y, a su vez, todas las señales de crecimiento que activan el mTOR hacen lo mismo. Por lo tanto, cuando la rapamicina bloquea el mTOR, lo que está haciendo es bloquear al bloqueador, lo está cancelando. Lo sé, suena algo confuso, pero la conclusión es que bloquear las señales de crecimiento lleva a activar la autofagia. En consecuencia, la rapamicina prolonga la vida de los organismos en condiciones de laboratorio siempre que la autofagia tenga lugar. Pero si la autofagia se detiene, la rapamicina deja de actuar. Así que hemos llegado al punto final.

Pero, además de todo lo relacionado con el crecimiento, la autofagia es también fundamental para la hormesis. Hay que recordar que, aunque sufrir un daño nos fortalece a la larga, lo beneficioso no es el daño en sí. Por ejemplo, tras haber corrido mucho podemos sentirnos más débiles que antes de empezar. Además, los radicales libres, el elefante en la cacharrería, son perjudiciales. Si con el tiempo nos hacen más fuertes es porque nuestras células tienen la capacidad de reparar el daño y mejorar. El primer paso es exactamente lo que hace la autofagia: capturar y eliminar las moléculas dañadas. Por tanto, la autofagia es también un elemento clave de la hormesis. Si la recogida de basuras a nivel celular no funciona a la perfección, dejan de tener lugar varias formas de hormesis que prolongan la esperanza de vida de los organismos en condiciones de laboratorio.

Lo malo es que la autofagia, tan importante para la esperanza de vida, va perdiendo poder con la edad. Aún no sabemos bien por qué, pero con el tiempo los basureros se vuelven vagos, hacen mal su trabajo. Por eso, entre otras cosas, con los años se van acumulando en las células proteínas viejas o dañadas. Antes se creía que las células viejas se llenaban de «basura celular» porque eran más sensibles que las jóvenes, pero lo cierto es que sencillamente se les da mal deshacerse de los desperdicios y acaban por acumularlos. Por tanto, ¿sería buena idea tratar de incrementar la autofagia en nuestras células? Según lo que hemos podido observar en los estudios con ratones, la respuesta es sí. Cuando los científicos incrementan la autofagia de manera artificial, los ratones aumentan su fortaleza, pierden grasa y viven más tiempo. Por el contrario, cuando inhiben la autofagia, las moléculas dañadas no tardan en acumularse y los ratones se debilitan y enferman con mayor facilidad.

Pero la ciencia no ha podido crear ratones completamente carentes de autofagia, porque habrían muerto antes de nacer...

La lucha de la rata topo desnuda

Las ratas topo desnudas tienen una capacidad de supervivencia a los estresores (como los productos químicos que provocan daños en el ADN, los metales pesados o el calor extremo) muy superior a la de sus parientes cercanos, los ratones. Da la casualidad de que las células de las ratas topo desnudas también tienen una actividad autofágica mucho más elevada. La actividad de su sistema proteosómico, otro método de reciclaje de desperdicios celulares que se centra específicamente en la descomposición de las proteínas dañadas, es superior a la normal. De la misma manera, otros mamíferos de pequeño tamaño pero alta esperanza de vida, los murciélagos, incrementan sus niveles de autofagia con la edad. Este aumento de actividad de los basureros puede ser el motivo de que los murciélagos y las ratas topo desnudas vivan mucho más tiempo que otros mamíferos del mismo tamaño.

Cuando llega el verano, la población de Copenhague, mi ciudad natal, parece triplicarse. Cualquiera que viva en un lugar de inviernos oscuros y fríos entenderá el atractivo del sol estival. A casi todos nos gusta tomar el sol, y hay quienes convierten el verano en una constante búsqueda del bronceado perfecto.

Al tomar el sol, lo que estamos haciendo es exponer la piel a radiación ultravioleta, que la daña. Esto provoca una cascada de señales dentro de las células que las lleva en última instancia a producir un pigmento denominado melanina para protegerse.

No pasa nada por tomar el sol en pequeñas dosis, hasta puede ser hormético, pero en exceso provoca un incremento radical del riesgo de cáncer de piel y de tener arrugas. ¿No sería más sencillo si se pudiera conseguir un buen bronceado sin arriesgarnos a padecer un cáncer de piel o a arrugarnos como una pasa? Lo mejor sería buscar otra manera de provocar la cascada de señales que normalmente inducen los rayos ultravioleta, es decir, de falsificar la señal que nos hace producir melanina. Si se hace bien, las células no notarían la diferencia: solo recibirán el mensaje de «fabricad más melanina» y obedecerán. Los científicos ya han demostrado en el laboratorio que esta estrategia funciona: se ha provocado, mediante una molécula especial, la producción de melanina tanto en ratones como en muestras de piel humana. Así que es posible que, en el futuro, el protector solar no sirva solo para bloquear la radiación más dañina, sino que también nos bronceemos sin pasar horas en la tumbona o en la toalla.

La misma estrategia se podría aplicar a la autofagia. Ahora mismo, lo mejor que podemos hacer para activarla es bloquear diversas señales de crecimiento o recurrir a la hormesis, pero las dos cosas tienen efectos secundarios, y además, hagamos lo que hagamos, los basureros celulares seguirán volviéndose más vagos con el paso de los años. Lo que hace falta

aquí es otra manera de transmitir el mensaje de «venga, a limpiar». Tal vez así lograríamos un modo de aumentar la estimulación de la autofagia con la edad.

Tengo el placer de anunciar que ya se ha encontrado el primer candidato para reforzar la autofagia, aunque aún no se ha probado con seres humanos. Este compuesto incrementa la autofagia celular de manera consistente. Los científicos lo han mezclado con agua para administrarlo a ratones que luego han vivido más de lo normal incluso cuando el tratamiento ha empezado a una edad avanzada (para ellos). La molécula en cuestión se llama espermidina, y es fácil imaginar dónde se descubrió; pero que no cunda el pánico: hay otras fuentes de espermidina.

En primer lugar, nuestras propias células producen espermidina y compuestos similares. Sin embargo, esta producción se va reduciendo con la edad, igual que le pasa a la autofagia, y hoy por hoy no conocemos ninguna manera fiable de revertir ese proceso.

En segundo lugar, hay ciertas bacterias intestinales que también producen espermidina, pero tampoco sabemos aún cómo intervenir en este proceso. Existen otras bacterias que descomponen la espermidina, y es un tema tan enrevesado que todavía no lo hemos resuelto.

Por suerte, hay una tercera opción sobre la que sí podemos influir con facilidad: la dieta. La espermidina se encuentra en muchos alimentos, y los estudios han demostrado que una ingesta más elevada de espermidina se asocia a una reducción del riesgo de muerte. Para incrementar la ingesta de espermidina lo mejor es tomar germen de trigo. No se puede aislar para convertirla en un suplemento alimentario, así que cualquier cosa que encontremos comercializada así será germen de trigo con extra de espermidina. Hay otros alimentos que la contienen, como la soja, algunas setas, las semillas de girasol, el maíz y la coliflor. Para espíritus aventureros está también el hígado de anguila, las alubias azuki o el durián, la fruta que peor huele del mundo.

EL TERROR DE LA BIOLOGÍA DE SECUNDARIA

Hace mil millones de años, en un charco burbujeante cualquiera, una célula envolvió a una bacteria, y esa célula es nuestro antepasado común. No sabemos con exactitud cómo sucedió. Puede que la célula quisiera comerse a la bacteria, o que la bacteria fuera la agresora, un parásito en busca de un nuevo hogar. En cualquier caso, la bacteria terminó dentro de la célula y allí se quedó. De hecho, sus descendientes siguen formando parte de nuestro cuerpo.

Porque la célula y la bacteria eran dos especies diferentes, pero hoy son solo una. Han sido millones de años de evolución. Se han fundido y ahora son inseparables.

A las descendientes de la bacteria las conocemos como «mitocondrias» y son una parte fundamental de nuestras células, que se componen de miles de ellas. Estas mitocondrias conservan ciertas características de su pasado bacteriano: tienen la misma forma y estructura y hasta un comportamiento similar al de las bacterias. Por ejemplo, las mitocondrias producen más mitocondrias de la misma manera que las bacterias engendran más bacterias, mediante la división. Dicho lo cual, las mitocondrias no son entidades aparte. Están integradas con el resto de la célula, son lo que llamamos «organelos», órganos celulares. Y, además, no son viables por sí mismas. Ya solo pueden existir como parte de las células. Esos millones de años de evolución han hecho que la inmensa mayoría del ADN mitocondrial se traslade al núcleo de la célula, junto con el resto del mapa genético. En la mitocondria en sí solo quedan restos que nos recuerdan que alguna vez fue independiente.

Tal vez recuerdes la función de la mitocondria gracias a algo que aprendimos en Biología durante la secundaria: «La mitocondria es el organelo encargado de generar energía en la célula». Fue una lata memorizarlo, pero es importante, porque ese hecho implica que las mitocondrias son uno de los organelos más importantes. Son las responsables de la última parte de la misión celular, la que posibilita todo lo demás, la captura de energía a partir de los alimentos que consumimos. Por tanto, la cantidad de mitocondrias que hay en cada célula varía según su función. Las células de los músculos, sobre todo las del corazón, tienen muchas mitocondrias, porque gastan mucha energía. En cambio, otros tipos de células, como las de la piel, no tienen más misión que estar presentes, y por tanto necesitan menos mitocondrias.

La analogía con un generador es excelente, porque pedimos a las mitocondrias lo mismo que a una central energética: un suministro continuado, seguro y con un impacto mínimo en el medio ambiente. Gracias a la evolución, nuestras mitocondrias están más que preparadas para cumplir esta misión. Sin embargo, como sucede con casi todos los procesos celulares, su funcionamiento empeora con la edad. Con el paso del tiempo perdemos mitocondrias, y las que nos quedan funcionan peor o directamente mal. Es como si pasaran de ser centrales energéticas nuevitas y relucientes a convertirse en generadores viejos y desgastados.

Este declive de la función mitocondrial no puede ser bueno, porque la célula necesita energía para todo lo que hace. Los estudios han demostrado que las mitocondrias averiadas provocan el envejecimiento de los tejidos en condiciones de laboratorio, y también lo vemos en los humanos. Por ejemplo, la pérdida de mitocondrias es uno de los motivos por los que los músculos se debilitan con la edad. Así pues, ¿qué podemos hacer para que esos generadores sigan funcionando a todo gas?

La respuesta es una lista de cosas que ya hemos visto. Como otros muchos sistemas biológicos, las mitocondrias experimentan hormesis. La mejor manera de desafiar a estos organelos es incrementar la necesidad de energía de las células, sobre todo de una manera brusca. Lo primero que se nos ocurre para ello son dos cosas: ejercicio, sobre todo ejercicio de alta intensidad, y exposición al frío, por ejemplo nadando en agua casi helada.

Las mitocondrias responden a estos desafíos de varios modos, y uno de ellos es a través de lo que llamamos «biogénesis mitocondrial», que significa que se dividen para aumentar su número. Así se incrementa la capacidad de las células y también se compensa la pérdida de mitocondrias que tiene lugar

con el envejecimiento. De hecho, una cantidad suficiente de ejercicio anula la pérdida de mitocondrias relacionada con la edad.

Otra respuesta a la hormesis mitocondrial es la autofagia o mitofagia, como se denomina la autofagia cuando tiene lugar en las mitocondrias. Este proceso consigue dismantelar de manera regular los generadores celulares viejos o averiados. De hecho, esta eliminación de las mitocondrias dañadas es una de las funciones más importantes de la autofagia. Por tanto, los reforzadores de la autofagia, sobre todo la espermidina, tienen un impacto importante en las mitocondrias. Los investigadores que administraron espermidina a ratones de laboratorio para prolongar su vida descubrieron que el efecto fundamental se debía a la mitofagia, a la eliminación de generadores celulares averiados, en las células de un músculo concreto, el corazón. El tratamiento con espermidina mejora la salud cardiaca de los ratones y consigue un suministro de energía limpia. Esto tiene gran importancia, porque a todos nos interesa que el corazón nos siga latiendo. La espermidina no solo es beneficiosa para el corazón de un ratón: también sabemos que una mayor ingesta de esta sustancia se relaciona con un riesgo inferior de enfermedades cardiovasculares en los seres humanos.

La ciencia ha identificado otro compuesto, la urolitina A, que puede incrementar la mitofagia. La urolitina A, administrada a personas mayores con poca actividad física, incrementa la mitofagia en sus músculos. Lo mismo sucede cuando se utiliza con ratones: aumenta su resistencia. Además, la urolitina A estimula la división mitocondrial, que es lo mismo que sucede tras el ejercicio físico.

Lo malo es que no hay ningún alimento que proporcione urolitina A de manera natural, o si lo hay aún no lo hemos descubierto. Pero sí hay precursores en las granadas, las nueces y las frambuesas, en forma de unos polifenoles denominados elagitaninos. Y también da la casualidad de que ciertas bacterias intestinales son capaces de convertir estos elagitaninos en urolitina A. No todo el mundo las tiene, por desgracia, pero la verdad es que comer más granadas, nueces y frambuesas nunca viene mal.

A la naturaleza le gusta reciclar

La función principal de las mitocondrias es proporcionar energía a las células, pero ya hemos comprobado que a la naturaleza le encanta reciclar y reutilizar. No sabemos por qué, pero las mitocondrias tienen otras funciones poco o nada relacionadas con su misión como generadores. Una de ellas, por ejemplo, es provocar el suicidio celular, la apoptosis. También están relacionadas con el sistema inmunitario, tanto a la hora de combatir al enemigo como para señalar la manera de controlar la agresión.

En el invierno de 1951, a principios de año, Henrietta Lacks, una mujer de treinta y un años, ingresó en el hospital Johns Hopkins de Baltimore, Maryland. Lacks decía tener «un nudo» en el cuello uterino y pensaba que podía tratarse de un nuevo embarazo. Los médicos descubrieron que tenía cáncer. El cáncer se extendió con los meses y Henrietta murió ese mismo año.

Antes de su muerte, los médicos habían estudiado en el laboratorio células de Lacks obtenidas mediante biopsia. Esto no suele ser fácil. A las células humanas no les gusta crecer en cultivo y, fuera del cuerpo, tienden a morir enseguida. Pero las células cancerígenas de Henrietta Lacks tenían desconcertados a los médicos, que las veían dividirse día tras día.

Henrietta Lacks murió, pero la muestra de células seguía muy viva en el laboratorio. Aquí es donde la historia se pone fea. Era la primera muestra de células humanas que sobrevivía en cultivo en el laboratorio y, por tanto, se trataba de un hallazgo científico. Los primeros investigadores se apresuraron a compartirlas con otros, pero no se les ocurrió consultar a Henrietta ni a su familia. La ética del asunto es, sin duda, cuestionable. El caso es que, cincuenta años más tarde, el Johns Hopkins tuvo que pedir perdón.

En cualquier caso, las células de Henrietta Lacks aún siguen vivas. La línea celular HeLa es inmortal, y su libre distribución ha llevado a que hoy en día se empleen por todo el mundo. A los pocos años de la muerte de Henrietta Lacks, Jonas Salk las utilizó para desarrollar la primera vacuna contra la polio. Desde entonces, las células HeLa se han usado millones de veces en la investigación contra el cáncer, en la virología y en la ciencia biomédica.

En las puntas de los cordones para los zapatos hay una pieza pequeña de plástico o metal para que no se deshilachen. Seguro que nunca te has preguntado si esa pieza tiene nombre, pero lo tiene: son los herretes. Puede parecer un dato irrelevante en un libro que habla de la investigación sobre el envejecimiento, pero lo cierto es que nuestras células se enfrentan a un problema muy semejante al que tenían los fabricantes de cordones para zapatos. Dentro de las células se encuentra el ADN, formando estructuras largas semejantes a hilos: los cromosomas. Y las puntas de estos cromosomas se dañan, se deshilachan, igual que sucede con las puntas de los cordones. Las células resuelven el problema con los telómeros, que vienen a ser como los herretes genéticos. Los telómeros son parte integral del cromosoma y están hechos del mismo material que el ADN, de nucleótidos, pero no contienen información de importancia. No tienen genes, y su composición es la misma secuencia repetida una y otra vez. Es una idea sensacional, porque así las células pueden perder unos cuantos telómeros y no pasa nada, al menos a corto plazo. A largo plazo, los telómeros son fundamentales para determinar la esperanza de vida de las células.

Antes se pensaba que las células eran inmortales, aunque los organismos, tomados como un todo, envejecían y morían. Pero entonces el científico Leonard Hayflick demostró que las células humanas normales morían después de dividirse cierto número de veces. Este fenómeno ha pasado a conocerse como límite de Hayflick, y su causa son los telómeros. Al nacer, tenemos telómeros compuestos de unos once mil nucleótidos, pero cada vez que las células se dividen esos telómeros se acortan un poquito. No pasa nada hasta que se vuelven tan cortos que el ADN útil empieza a correr peligro, y antes de que llegue ese momento la célula tira de la palanca de freno de emergencia y deja de dividirse.

Este acortamiento de los telómeros es lo que hace que las células sean mortales. Aunque consiguiéramos que siguieran dividiéndose una vez alcanzado el límite de Hayflick, acabarían por quedarse sin telómeros, con lo que el ADN sufriría daños y la célula moriría.

Inmediatamente se nos ocurre una posible solución: alargar los telómeros para contrarrestar la pérdida. Pues eso mismo hacen algunas células: existe una enzima, la telomerasa, que es la encargada de fabricar los telómeros. Viene a ser una máquina molecular que se engancha en la punta de los telómeros y los alarga. Las células utilizan los telómeros principalmente durante el desarrollo, cuando pasamos de una sola célula a muchos miles de millones en poco tiempo. Este proceso requiere gran cantidad de divisiones

celulares, y la telomerasa se encarga de que no nos quedemos sin telómeros antes de que la vida empiece siquiera. Pero, poco después de terminar el desarrollo, la inmensa mayoría de las células desactivan el gen de la telomerasa y pasan a ser mortales.

La telomerasa explica que las células cancerígenas de Henrietta Lacks sean inmortales. El cáncer de Lacks lo provocó el VPH-18 (virus del papiloma humano 18), causa de la mayoría de los cánceres de cuello de útero del mundo. Al infectar a Lacks, el VPH-18 activó el gen de producción de telomerasa. Así pues, el virus proporcionó a las células la capacidad de seguir alargando los telómeros, y por tanto de dividirse una y otra vez sin límite. Eso, que tan útil le resulta a un cáncer, también determina que las células HeLa sigan siendo inmortales hasta la fecha. Si los científicos bloquearan la telomerasa en las células HeLa, estas perderían la inmortalidad y, al cabo de cierto número de divisiones, morirían igual que sus antepasadas precancerígenas.

Vamos a detenernos a pensarlo durante un momento: sabemos cómo conseguir que las células sean inmortales. Y los seres humanos estamos compuestos de células, de 37 billones de células para ser exactos. Pero ¿la inmortalidad de las células provoca la inmortalidad del organismo? Si así fuera, para prolongar la vida bastaría con impedir el acortamiento de los telómeros. Los investigadores han probado este enfoque criando ratones con telómeros mucho más largos de lo normal, y ha resultado que estos ratones no solo acumulan menos grasa que los normales, sino que también tienen un metabolismo más saludable, envejecen mejor... y, sí, viven más tiempo.

También tenemos datos muy interesantes en seres humanos. Las personas nacidas con mutaciones que provocan un acortamiento acelerado de los telómeros envejecen de manera prematura. Incluso en las variaciones normales, los telómeros guardan relación con el envejecimiento. Pasa como con todas las características, que existen diferencias según los individuos: los hay que tienen telómeros más largos, los hay que los pierden más despacio a lo largo de la vida... En Dinamarca se llevó a cabo un estudio con 65 000 personas, y aquellas cuyos telómeros eran más cortos tenían también un índice de mortalidad superior y mayor incidencia de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como las cardiovasculares o el alzhéimer.

¿Sería conveniente intentar alargar nuestros telómeros? Oficialmente, los científicos no lo han hecho... pero sí se ha intentado fuera de los límites

académicos.

En 2015, una mujer estadounidense viajó a Colombia con la intención de provocar una revolución en la prolongación de la vida. Liz Parrish, así se llama, no es una científica loca ni una millonaria excéntrica. Es, en muchos sentidos, una mujer normal que vive en una zona residencial normal.

Parrish oyó hablar del poder de la telomerasa cuando trabajaba en la promoción de las células madre. Unos científicos le enseñaron que los ratones con telómeros largos correteaban llenos de energía juvenil mientras que otros de la misma edad se quedaban en un rincón, viejos y frágiles.

El sueño de Parrish era transferir esta magia al ser humano, pero pronto vio que iba a ser difícil, ya que los científicos habían intentado diseñar medicamentos que activaran la telomerasa sin conseguirlo. Así que Parrish probó otro enfoque: la terapia génica. Se trata de un adelanto médico en el que los científicos añaden un gen adicional a las células de una persona, algo así como poner una pieza de recambio adicional. En este caso, la pieza adicional era un gen de telomerasa activo.

Liz Parrish no eligió Colombia porque los colombianos necesitaran más que otras personas un alargamiento de telómeros, sino para escapar del radio de acción de la FDA, la Food and Drug Administration, la agencia gubernamental estadounidense que regula los alimentos y fármacos, entre otras cosas. Parrish quería probar el tratamiento en ella misma, pero Estados Unidos, igual que la mayoría de los países desarrollados, impone restricciones muy serias sobre los procedimientos médicos a los que se puede someter una persona, incluso aunque sea de manera voluntaria. Y, desde luego, la terapia génica que se le había ocurrido a ella iba a estar más que prohibida.

De manera que Parrish viajó a Colombia y dio con una clínica dispuesta a colaborar. En primer lugar, los científicos midieron los telómeros de Parrish para determinar la eficacia del tratamiento. Descubrieron que tenía unos telómeros mucho más cortos de lo esperado para una mujer de su edad, así que era un excelente sujeto de pruebas.

A continuación, Parrish recibió las inyecciones de terapia génica y, tras un periodo de vigilancia por si se presentaban efectos secundarios graves, regresó a su país. Pasó un año y llegó el momento de ver los resultados. Los científicos volvieron a medir la longitud de sus telómeros y la conclusión no pudo ser más positiva: Liz Parrish se convirtió en la primera persona que conseguía alargarlos.

Ese experimento consigo misma provocó un terremoto en la comunidad científica. Por un lado, sus defensores alegaban que los datos obtenidos serían de gran valor para todos. Por otro, los críticos consideraban que era peligroso, incluso imprudente, y temían que su actitud se extendiese. Parrish, por supuesto, defiende su posición y ha afirmado lo siguiente: «Para que el Gobierno de Estados Unidos aprobara acercar esta terapia génica a la gente [...] tendría que reunir mil millones de dólares, y harían falta quince años de experimentos. Y conozco a demasiada gente que no quiere esperar quince años».

Vamos a examinar el tema con perspectiva. Es cierto que se puede discutir si un experimento así es seguro o no, pero la pregunta más importante es si vale la pena aunque funcione. Analicemos la situación: como ya hemos dicho, tenemos en las células el gen de la telomerasa, pero se desactiva en las primeras etapas de la vida y así se queda. Si el secreto de una vida más larga reside en la telomerasa, ¿por qué las células no vuelven a activar la enzima y la utilizan?

El motivo es que nadie querría pagar el precio, y tal vez ya lo hayas deducido de la historia de Henrietta Lacks. Sí, la telomerasa puede hacer que las células sean inmortales, pero eso fue lo que le pasó a Lacks, con el resultado que ya conocemos. El problema es que el gen de la telomerasa es esencial para el desarrollo del cáncer. Entre el 80 y el 90 por ciento de los cánceres humanos hallan la manera de activarlo, y hasta los que no lo hacen consiguen alargar sus telómeros. Es imprescindible para ellos. Sin un alargamiento continuado, las células cancerígenas morirían igual que las demás.

Lo cierto es que los defensores de la extensión de los telómeros, como Parrish, no buscan la inmortalidad de las células. Su objetivo es activar la telomerasa durante un breve espacio de tiempo, lo justo para alargar los telómeros, pero no tanto como para que se produzcan células cancerosas. Pero no está tan claro que sea posible separar ambas cosas. Según los estudios, las personas con telómeros más largos de lo normal tienen un riesgo mayor de padecer cáncer, así que, por lo que parece, trastear con esta parte de los cromosomas es, como mínimo, peligroso. Cada vez contamos con más armas en la lucha contra el cáncer y puede que algún día valga la pena jugársela, pero, hasta entonces, yo no lo intentaría. Probablemente la naturaleza ya haya sopesado las ventajas y desventajas de modificar el equilibrio entre

envejecimiento y cáncer y haya decidido en función de ello la longitud de los telómeros.

Además, la investigación sobre los telómeros presenta otros problemas, sobre todo el hecho de que la mayor parte de los estudios se llevan a cabo con ratones. Los ratones, por lo general, son un buen modelo de comparación con el ser humano, considerando el precio y la dificultad de la investigación, pero no lo son en lo relativo a los telómeros. La biología de los telómeros de los ratones es muy diferente a la nuestra: ellos tienen telomerasa activa en todas las células, y además nacen con unos telómeros mucho más largos que nosotros. Si estos telómeros fueran la única fuente de juventud, los ratones vivirían mucho más que las personas. Y no es así. Viven pocos años y el cáncer los afecta más. Así que mejor pasar página.

Telómeros en el espacio

En 2016, el astronauta estadounidense Scott Kelly volvió a la Tierra tras la estancia más larga de un norteamericano en la Estación Espacial Internacional, y aquí lo recibió su familia, entre la que se contaba el gemelo idéntico de Scott, Mark Kelly, también astronauta. La NASA los examinó a ambos antes, durante y después del viaje para medir los efectos de una permanencia prolongada en el espacio, y descubrieron que Scott había sufrido ciertos cambios. Entre ellos, cabe destacar que sus telómeros se alargaron mientras estaba en el espacio, pero volvieron a reducirse en cuanto regresó a la Tierra y al final acabaron siendo más cortos que antes del viaje. Tal vez la fuente de la juventud sea un viaje con billete de ida al espacio...

CÉLULAS ZOMBIS Y CÓMO LIBRARSE DE ELLAS

En las tumbas de los antiguos griegos se solían poner piedras y otros objetos pesados sobre los cadáveres para impedir que los muertos resucitaran. En tiempos aún más antiguos, en Mesopotamia, la diosa Ishtar amenazaba diciendo: «Dejaré que los muertos se levanten y devoren a los vivos». Hoy en día seguimos contando historias de terror sobre los muertos vivientes, los zombis, y se han abierto camino hasta las páginas de este libro. Pero no son unos zombis como los de Hollywood. Aquí vamos a hablar de células zombis.

Por lo general, las células monitorizan su propio estado de forma compulsiva. Si perciben que algo va mal, se matan. Es lo que conocemos como suicidio celular o apoptosis. Por eso cuesta tanto cultivar células humanas en el laboratorio: cuando se las saca del cuerpo, tienen la sensación de que la cosa no va bien y se suicidan. Tanta paranoia nos puede parecer excesiva, pero, como siempre, es un comportamiento que se explica gracias a la evolución. El suicidio celular es un mecanismo que previene el cáncer y combate las infecciones. Si una célula sospecha que se está volviendo cancerosa o que la ha infectado un virus, se sacrifica generosa y valientemente para salvar al resto del cuerpo. Parece heroico, pero forma parte del comportamiento normal del organismo. De hecho, en lo que has tardado en leer este párrafo se han suicidado unos pocos millones de células de tu cuerpo. Sí, millones. Cada día, el cuerpo pierde entre cincuenta y setenta mil millones de células debido a la apoptosis. Este número puede resultar asombroso, pero no lo es tanto si entendemos que se trata de una pequeña parte de las células del cuerpo, y que este las puede sustituir con facilidad.

En algunos casos una célula dañada no se suicida de inmediato, sino que entra en un estado al que llamamos senescencia celular. Son las células zombis. El primero en describir la senescencia fue Leonard Hayflick, que la definió como el resultado de alcanzar el conocido límite de Hayflick. O sea, las células acaban como zombis cuando se quedan sin telómeros. Pero no es el único camino para llegar a ese estado. En general, todos los daños que conducen al suicidio celular pueden lograr también que una célula se convierta en zombi.

Cuando una célula pasa a ese estado zombi, cesa su actividad normal, y desde luego deja de dividirse. Pero, en lugar de morir, que sería el paso obvio, se queda donde está, y por si fuera poco empieza a esparcir a su alrededor un cóctel de moléculas dañinas. No hace falta ser un genio para deducir que estas células pueden contribuir al envejecimiento. Por tanto, los científicos de la clínica Mayo, en Minnesota, se pusieron a investigar cómo afectan las células zombis a la esperanza de vida de los organismos biológicos. En uno de sus estudios, aislaron células zombis de ratones viejos y las trasplantaron a ratones jóvenes y sanos. Eran ratones vigorosos, pero una sola dosis de células zombis bastó para que se ralentizaran sus procesos. Y es curioso, pero la debilidad se mantuvo hasta seis meses después del trasplante, cuando las células zombis originales ya habían desaparecido. Esto se debe a que estas células se comportan al auténtico estilo zombi: transmiten el problema a otras células. Las moléculas que han dispersado a su alrededor convierten en zombis a las células sanas, incluso a las que están en otras partes del cuerpo. El resultado fue que los ratones del experimento no se recuperaron nunca del trasplante de células zombis: acabaron muriendo antes que los ratones normales, y cuantas más células les habían trasplantado, más jóvenes morían.

El destino de estos pobres ratones recuerda mucho a lo que sucede durante el proceso normal de envejecimiento. A nosotros no nos inyectan células zombis así, de repente, pero a medida que pasan los años estas se acumulan en el cuerpo. Una persona de edad avanzada tiene muchas más que una persona joven. Así pues, dado que su efecto es negativo, cabe pensar que sería beneficioso librarse de ellas, ¿no? Pues bien, científicos de la clínica Mayo, de nuevo, han puesto a prueba esa idea con una ingeniosa técnica de ingeniería genética: han creado ratones con células que contienen un dispositivo genético concreto. Este dispositivo vendría a ser como una bomba que se activa solo en las células zombis, y los investigadores pueden detonarla con una molécula especial: es decir, se administra esta molécula a los ratones y la bomba celular estalla en las células zombis y las mata.

Los investigadores dividieron a los ratones en dos grupos para comprobar el efecto de la eliminación de las células zombis. A los del primer grupo no les hicieron nada, y a los del segundo les detonaron la bomba celular dos veces por semana. Hay que matar a las células zombis de manera continuada, porque continúan apareciendo a lo largo de toda la vida. Con este sistema, los científicos se aseguraban de tener ratones libres de zombis. Como era de esperar, la eliminación de las células zombis resultó beneficiosa para los ratones. Los científicos comprobaron que estos estaban más sanos y tenían más energía que sus compañeros «zombificados». Al final, los ratones libres de zombis vivieron un 25 por ciento más que los del grupo de control.

Entonces, ¿qué? ¿Nos ponemos a la tarea de librarnos de las células zombis? Hay que señalar que la senescencia celular no siempre es dañina. Las células zombis juegan un importante papel tanto en nuestro desarrollo como en la curación de las heridas, proceso ambos en los que no hay que interferir. Pero los estudios con ratones que acabamos de citar indican claramente que las células zombis repercuten negativamente en el envejecimiento, y también hay indicios de que están relacionadas con varias enfermedades propias de la edad avanzada. Resulta que la senescencia celular es un mecanismo beneficioso en la juventud pero que se estropea con el tiempo.

El sistema inmunitario tiene un papel esencial en este tema. Por lo general, las células inmunitarias detectan y devoran a las células zombis, y, de hecho, las moléculas dañinas que estas escupen a su alrededor se utilizan también para atraer a las inmunitarias. Pero, en la vejez, nadie oye la llamada de las células zombis. El envejecimiento nos despoja de células inmunitarias, y las pocas que nos quedan están demasiado ocupadas con otras cosas.

Eso quiere decir que hay que encontrar otra manera de librarnos de esas células zombis. Los seres humanos no tenemos una bomba celular en los genes, así que habrá que buscar otra solución, y existen dos opciones: podemos tratar de «rescatarlas», devolverlas a la normalidad, o podemos intentar matarlas.

La segunda opción suena mucho más divertida, y los investigadores que trabajan sobre la senescencia están de acuerdo, o eso parece, porque matar zombis es, con mucho, el camino más seguido. Por desgracia, matar células zombis no es tan fácil como matar zombis en una película. El principal obstáculo es que estas células no se mueven en hordas. Se dispersan por todo el cuerpo y siempre, hasta en edades muy avanzadas, están en minoría. Por

tanto, para atacarlas se requiere precisión, porque el más mínimo desvío implicará que matemos más células normales que zombis. Puede ser contraproducente.

Pese a las dificultades, los científicos han dado con posibles medicamentos que atacan específicamente a las células zombis. Son lo que llamamos «senolíticos», y por lo general funcionan provocando el suicidio celular. Como ya hemos dicho antes, el suicidio es el destino habitual de las células antes de volverse zombis, y la «zombificación» inhibe la respuesta suicida, pero los senolíticos les dan un empujoncito en la dirección correcta.

Entre los senolíticos que hemos descubierto hasta ahora hay muchos derivados de las plantas, así que de nuevo os recuerdo que hay que comer frutas y verduras. Por ejemplo, hay un senolítico, la fisetina, que se encuentra en las fresas y las manzanas. Si se añade fisetina a la comida de los ratones viejos, se prolonga su esperanza de vida aunque la ingesta haya empezado a edad avanzada. Pero el estudio que detectó esto utilizaba concentraciones de fisetina muy superiores a las que se pueden conseguir mediante una alimentación razonable. Para conseguir una cantidad equivalente hay que comerse varios kilos de fresas al día. Quien quiera hacerlo ya tiene la excusa.

Otros compuestos matazombis que pueden prolongar la vida en los ratones son el flavonoide llamado procianidina C1, que se encuentra en las uvas, y la prima hermana de la fisetina, la quercetina, que se obtiene de las cebollas y las coles. La quercetina ha sido muy estudiada en combinación con un fármaco, el dasatinib. La suma de ambos es mucho más potente que la quercetina sola. El dasatinib es un fármaco contra la leucemia, así que no se trata de nada que se tome en condiciones normales, pero se están llevando a cabo pruebas clínicas combinando las dos sustancias. Parece un candidato excelente para una futura solución farmacéutica contra las células zombis, aunque, obviamente, no se puede ir por ahí jugando con un medicamento que combate la leucemia. Por norma general, aunque muchos compuestos matazombis se pueden conseguir en forma de suplementos alimentarios, es mejor ir con cuidado. En concentraciones altas, estas moléculas son tóxicas también para las células normales. Cualquiera que decida experimentar con ellas debería saber muy bien lo que hace antes de empezar.

Lo más recomendable para luchar contra las células zombis es cruzar los dedos y esperar los resultados de las pruebas clínicas. Ya ha habido triunfos parciales: un medicamento senolítico experimental se ha utilizado con éxito y sin consecuencias adversas para dos problemas de vista relacionados con la edad. Hay mucho dinero de por medio, así que es probable que un senolítico

se convierta en el primer fármaco antienvjecimiento aprobado por las autoridades sanitarias. Mientras tanto, hay varias maneras de combatir las células zombis, aunque menos eficaces, claro.

Para empezar, las infecciones víricas pueden «zombificar» algunas células, y es interesante señalar que hay virus, como el influenza tipo A, que se combaten con compuestos senolíticos como la quercetina.

En segundo lugar, está el enfoque inmunológico. Un sistema inmunitario sano debería encargarse por su cuenta del problema de las células zombis.

En tercer lugar, hay que señalar que casi todos los compuestos matazombis son flavonoides obtenidos de las plantas. Por supuesto, para obtener las cantidades que se utilizan en los estudios habría que comer como un elefante, pero muchas plantas aportan compuestos similares. Tal vez consumidos conjuntamente puedan tener un interesante efecto sinérgico.

Y, por último, aunque ya hemos dicho que lo divertido es matar las células zombis, también se están llevando a cabo investigaciones muy interesantes dirigidas a revertir su estado. Diversos estudios han demostrado que una hormona llamada melatonina, que regula el ritmo circadiano, puede contribuir a devolverles la salud. La melatonina no es la «hormona del sueño», como a veces se la denomina, pero optimizar el descanso nocturno y tener una rutina consistente de sueño y vigilia es, desde luego, muy recomendable.

CÓMO DAR CUERDA AL RELOJ BIOLÓGICO

Imaginemos que somos científicos y que estamos diseñando un medicamento para combatir el envejecimiento. Hay que subir la escala de los organismos de laboratorio. Empezamos por las levaduras, luego viene el *C. elegans* y después la mosca de la fruta, también conocida como mosca del vinagre. Y, finalmente, llegamos a los ratones. Todo va de maravilla. Tras mucho pensar, decidimos lanzarnos y apostar por él. Pasan los años entre pruebas y más pruebas, recogida de fondos, experimentos con la dosis y mucho papeleo, y por fin nos encontramos ante la gran pregunta: ¿funcionará en seres humanos? Nos ponemos a planear los ensayos. ¿Qué hacemos? ¿Lo administramos a un grupo de personas de mediana edad? Tendríamos que aguardar décadas para averiguar si viven más que la media. O también podemos probarlo con personas ancianas, pero este ensayo va a durar años, y con sujetos de edad avanzada vamos a darle al fármaco menos tiempo para actuar. Se podría llegar a una situación en la que el ensayo sea un fracaso aunque presente indicios de que produce efectos beneficiosos. Entonces tendríamos que rendirnos o volver a la idea original: administrar el medicamento a personas de mediana edad y pasarnos el resto de nuestra vida profesional esperando a ver qué pasa.

Como es de imaginar, este «dilema de la espera» supone una constante molestia para los científicos que se dedican a la biomedicina. Es uno de los principales obstáculos cuando se trata de avanzar en la medicina preventiva. Pongamos que queremos prevenir la demencia o el cáncer: tendrán que pasar años antes de que sepamos si da resultado o no, y solo entonces se podrían llevar a cabo los ajustes necesarios, por no mencionar que para llegar al punto en que se permite probar un medicamento se requieren años e inversiones

millonarias. No es de extrañar que, en medicina, los progresos sean más lentos que en otras muchas áreas de la ciencia o la tecnología.

La enorme inversión de tiempo necesaria para desarrollar un fármaco es el motivo de que los investigadores valoren tanto los llamados «biomarcadores». Un biomarcador es un indicador representativo de un resultado biológico importante, algo que se puede medir con facilidad y proporciona información sobre un estado biológico concreto. Por ejemplo, cuando tenemos fiebre nos sube la temperatura. Eso quiere decir que se puede utilizar la temperatura corporal como biomarcador de la intensidad de la fiebre. Si nos administran un medicamento nuevo y la temperatura corporal empieza a bajar, puede deberse a que el fármaco está tratando la causa de la fiebre.

Imaginemos otro biomarcador que no rastree el desarrollo de la fiebre, sino la edad biológica, es decir, que nos diga cuántos años tenemos biológicamente hablando, y no según las velas que pongamos en la tarta. Dicho de otra manera más morbosa: un biomarcador de la edad biológica indicaría con precisión lo cerca que estamos de la muerte. Es evidente que dos personas de la misma edad cronológica pueden tener un cuerpo en condiciones físicas muy diferentes. Hay personas de setenta años que corren maratones y otras a las que les cuesta llegar a la esquina. En este ejemplo, puede que la primera persona tenga cincuenta y cinco años biológicos y la segunda, ochenta y cinco.

De modo que, si tuviéramos un reloj biológico, sería mucho más sencillo desarrollar medicamentos. Al comenzar el experimento tomaríamos unas medidas base como referencia. Luego, organizaríamos dos grupos con sujetos de características semejantes y se lo administraríamos a uno de los grupos. Y después, en lugar de aguardar años y años hasta que la gente muriera, mediríamos de vez en cuando su edad biológica. Si el medicamento funcionase, el reloj biológico del grupo que lo está recibiendo iría más despacio. Las mediciones posteriores demostrarían que son biológicamente más jóvenes que las personas del grupo de control, que seguirían envejeciendo a ritmo normal. Y nos ahorraríamos un montón de tiempo.

Uno de los primeros «relojes biológicos» propuestos fueron los telómeros. A primera vista, parecen ideales: como ya vimos, los telómeros se van acortando a lo largo de la vida, y poseer unos telómeros más cortos suele asociarse a una muerte más prematura. Por eso hay muchos estudios que usan telómeros como reloj biológico, y eso es mejor que nada. Pero el acortamiento de los

telómeros no es un reloj biológico tan fiable como nos gustaría. Es cierto que, por lo general, las personas cuyos telómeros son más cortos tienden a morir antes, pero no es una correlación perfecta, ni mucho menos, y si ampliamos la imagen para no ver solo al ser humano la cosa se vuelve aún más turbia. Ya hemos dicho que los ratones tienen telómeros más largos que las personas, pero viven mucho menos. Por si fuera poco, los científicos han descubierto que existe un ave acuática, el paíño boreal, que tiene telómeros que se alargan con la edad (y es interesante que este paíño también tenga una esperanza de vida alta en relación con su tamaño). Es obvio que los telómeros no son un reflejo completo del fenómeno del envejecimiento.

En 2013, Steve Horvath, un científico estadounidense de origen alemán, presentó un nuevo reloj biológico mucho mejor que el acortamiento de los telómeros y que casi todo de lo que disponíamos hasta ese momento. Este nuevo reloj biológico suele denominarse «reloj epigenético», y su funcionamiento es un poco complicado. Vamos a ver si conseguimos explicarlo.

El reloj epigenético se basa, como su nombre indica, en la epigenética, que viene a ser una especie de sistema de control que poseen nuestras células. Recordemos que todas y cada una de las células (con la excepción de los glóbulos rojos) contienen nuestro ADN completo, es decir, la receta genética para fabricar una persona idéntica a nosotros. Pero lo normal es que las células solo necesiten en un momento dado una fracción diminuta de esa receta. Las células musculares solo necesitan utilizar los genes que intervienen en el desarrollo de las fibras de los músculos, y no les hacen falta para nada los que se encargan del esmalte dental o los receptores del gusto. Por el contrario, las células encargadas de los dientes sí requieren de los genes del esmalte dental, pero no de los de las fibras musculares. Además, aunque una célula precise de un gen específico, es raro que lo necesite todo el tiempo.

La solución para esto es un sistema de control que gestione qué genes se utilizan en la célula en cada momento. Cuando la célula necesita un gen, lo activa. Cuando no lo necesita, lo apaga.

La epigenética es parte de este sistema de control: cambios químicos reversibles del ADN. Una manera de imaginarlo es que la célula pone etiquetas diferentes a los genes: «activar», «activar pronto», «apagar», «apagar por el momento», «apagar para siempre»... Está muy bien pensado, la verdad. Así, las células pueden utilizar la misma receta genética para fabricar neuronas, células inmunitarias, las células del dedo meñique y todas las demás.

La epigenética es útil sobre todo durante el desarrollo, cuando pasamos de ser una bolita de células a convertirnos en un bebé, luego en un niño y al final en un adulto. Poseemos genes que solo se necesitan en las primeras etapas del desarrollo, otros que se utilizan solamente para convertirse en células concretas, otros muy útiles para crecer y madurar. Pero, llegado ese punto, lo esperable sería que la epigenética permaneciera más o menos estable: una vez alcanzada la edad adulta, el programa se ha ejecutado por completo, ¿no? Pues no. Es sorprendente, pero sigue habiendo cambios epigenéticos en etapas posteriores de la vida. Los científicos pensaban que se debía a que la maquinaria celular se averiaba con la edad. Creían que las células iban perdiendo el control y ponían etiquetas aleatorias a los genes. Esta idea se apoyaba en el hecho de que la mayoría de los cambios epigenéticos relacionados con la edad son pérdidas de la capacidad de desactivar los genes, cosa muy peligrosa cuando se activan genes relacionados con el crecimiento mucho después de que hayamos terminado de crecer, porque esto estimula el desarrollo de los cánceres.

Todo muy lógico, pero Steve Horvath ha demostrado que los cambios epigenéticos en etapas tardías de la vida no son aleatorios. Siguen una pauta concreta, casi como si el programa de desarrollo estuviera aún en marcha. ¿Envejecimiento programado? ¿Qué es esto? Para no volverse locos, los científicos han decidido que es una pauta «semiprogramada». Pero, sea cual sea el motivo, la predictibilidad de los cambios epigenéticos se puede utilizar para determinar la edad biológica de una célula. El reloj epigenético utiliza una etiqueta epigenética concreta, la metilación, que se emplea para apagar los genes. Los científicos miden la cantidad de metilación en puntos genéticos concretos; como los cambios relacionados con el envejecimiento siguen una pauta, se puede utilizar la estadística para determinar la edad biológica con mucha precisión. Por ejemplo, las personas con una edad epigenética superior a la edad real tienen mayor riesgo de morir antes. También tienen mayor riesgo de padecer enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como las cardiovasculares, el cáncer o el alzhéimer. Hasta pueden parecer más viejos, obtener resultados peores en los test cognitivos y ser físicamente más débiles. Por el contrario, las personas que pasan de los cien años suelen ser biológicamente más jóvenes de lo que indica su edad real, y probablemente por eso siguen vivos: una persona que nació hace ciento seis años tiene un estado biológico de edad muy inferior.

De hecho, las versiones más recientes del reloj epigenético funcionan tan bien que se pueden utilizar con otras especies. En primer lugar se empleó con

chimpancés, pero hoy en día hay relojes epigenéticos para todos los mamíferos. Esto sugiere que miden un aspecto fundamental del proceso de envejecimiento.

Desde su creación, los investigadores han estado utilizando los relojes epigenéticos para indagar en muchos aspectos interesantes del envejecimiento. Por ejemplo, está la manera en que funciona el envejecimiento en las diferentes partes del cuerpo. Porque, desde el punto de vista cronológico, todas las células y tejidos tienen la misma edad. Hay algunas células con una esperanza de vida individual, pero son descendientes recientes de las células madre, las encargadas de producir otras células. Y, en última instancia, todas vienen de la primera célula, la que nos define, el óvulo fertilizado. El reloj epigenético lo corrobora, ya que todas las células tienen más o menos la misma edad biológica. Esto significa que se pueden utilizar diferentes tipos de células de la misma persona, como neuronas, células hepáticas, células de la piel, etc., y el reloj epigenético marcará siempre la misma edad. Pero hay unas pocas excepciones, y precisamente estas son las que nos cuentan cosas fascinantes sobre el envejecimiento. Lo más llamativo es el tejido de las mamas de la mujer, que suele ser biológicamente más viejo que el resto de los que hemos estudiado. Esto da mucho que pensar, porque el cáncer de mama es el más común en las mujeres, culpable de millones de muertes al año. Todos comprendemos la amenaza que representa el cáncer de mama, y por eso hay tantos grupos de apoyo y se realizan tantas colectas, pero no es inmediatamente obvia la razón de que sea uno de los cánceres más comunes. ¿Por qué no el de cualquier otro órgano? Si el motivo es que los tejidos del pecho envejecen más deprisa, al menos ya contamos con una explicación, aunque sea parcial. De hecho, el envejecimiento celular prematuro es parte de la razón: los estudios han demostrado que cuanto más alta sea la edad epigenética del tejido mamario comparado con la edad real de la mujer, mayor será también el riesgo de padecer cáncer de mama. Pero, claro, esto lleva de inmediato a la gran pregunta: ¿por qué tiende a envejecer antes este tejido? No lo sabemos a ciencia cierta, pero cuando demos con la respuesta habremos avanzado en el desarrollo de terapias contra el cáncer de mama, y también de la medicina preventiva. Y, en el proceso, también aprenderemos mucho sobre el envejecimiento celular en general.

En el otro extremo del espectro está un tejido concreto que envejece más despacio que el resto del cuerpo: hay una parte del cerebro, el cerebelo, que

tiene, por lo general, la edad epigenética más baja dentro de cada individuo. Los científicos no saben gran cosa sobre el cerebelo, quizá porque suele tener pocos fallos: el cerebelo sufre menos enfermedades relacionadas con el envejecimiento que el resto del cerebro. Tampoco sabemos la razón de esto, pero puede que el estudio del envejecimiento del cerebelo nos ayude a averiguar cómo ralentizarlo en el resto del cerebro y así reducir el riesgo de enfermedades neurodegenerativas.

La ventaja de la hembra

Las mujeres suelen vivir más que los hombres, y como media tienen una edad epigenética más baja. Es algo que puede percibirse desde los dos años. La ventaja de la hembra es más evidente antes de la menopausia: hasta ese momento, las mujeres parecen protegidas, al menos de manera parcial, contra las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Y solo después de la menopausia el perfil de riesgo de la hembra se empieza a aproximar lentamente al del macho. Es interesante señalar que las mujeres con una menopausia tardía tienden a vivir más que la media, y el reloj epigenético nos indica la razón. Las mujeres a las que se les extirpan los ovarios, y por tanto entran en la menopausia a una edad más temprana, tienen una edad biológica más alta de lo esperable. Por el contrario, las mujeres que retrasan la menopausia con terapia hormonal tienen una edad biológica inferior a la que les correspondería.

Lo malo es que la terapia hormonal incrementa el riesgo de cáncer de mama, así que en cierto modo estamos como con los telómeros: si hubiera un tratamiento mejor para el cáncer, nos encontraríamos ante una terapia antienvjecimiento altamente beneficiosa.

La vida humana comienza como una sola célula, resultado de la fusión entre el óvulo que aporta la madre y el espermatozoide que aporta el padre. Después de esta fusión, el óvulo fertilizado empieza a dividirse y pasa a ser una bolita de células. Todas estas células de la primera etapa son lo que los científicos llaman «pluripotentes», es decir, que conservan la habilidad de transformarse en cualquiera de los doscientos tipos de células que componen el organismo de un adulto. Pero, con el desarrollo, las células se especializan, se cierran caminos, pierden opciones. Es como trepar a un árbol: en el tronco, las células aún tienen la capacidad de subir a la rama que quieran. Luego, en un momento dado, cada una elige una rama de las grandes, y esto limita los tipos de célula en los que se puede convertir más adelante. Sigue subiendo, y cada elección limita más el abanico de posibilidades en el futuro, hasta que acaba en una rama específica: es el «producto final». Se trata, por ejemplo, de una neurona, una célula hepática o una célula de la piel. Es lo que denominamos una célula terminalmente diferenciada.

En el pasado los científicos creían que este proceso de subir al árbol era un camino sin retorno, que una vez que la célula elegía ya no podía dar

marcha atrás. Pero Shinya Yamanaka, un científico japonés, demostró que se equivocaban, y acabó ganando el Premio Nobel de Medicina en 2012. Yamanaka probó que las células terminalmente diferenciadas pueden volver a convertirse en células pluripotentes. Es decir, que se puede coger una célula de la piel y obligarla a volver al tronco de nuestro árbol imaginario. Yamanaka y su grupo de investigación consiguieron esta reiniciación del desarrollo con cuatro proteínas, lo que ahora conocemos como «factores de Yamanaka». Cuando estos factores se activan en una célula tiene lugar la «desevolución» de esta, transformándose en una «célula madre pluripotente inducida», es decir, en una célula forzada a convertirse en célula madre pluripotente y que, por tanto, puede dar lugar a todos los demás tipos de células.

Como ya hemos visto, las células madre pluripotentes naturales solo se encuentran en la primera etapa de la vida, de modo que su edad biológica es casi cero. Es normal que los científicos se preguntaran si las células madre pluripotentes inducidas son también así de jóvenes, o si por el contrario tienen la misma edad que las células adultas de las que proceden. El reloj epigenético nos da una respuesta muy clara: los factores de Yamanaka ponen a cero la edad biológica. Cuando los científicos utilizan los factores de Yamanaka en una célula adulta y esta se convierte en una célula madre pluripotente inducida, su edad biológica se reinicia, es igual que la de una célula madre pluripotente natural. Es lo máximo que nos podemos acercar al envejecimiento invertido de la medusa *Turritopsis*, que se guía por un mecanismo similar.

Vamos a detenernos un momento en esto. Básicamente, los factores de Yamanaka hacen retroceder el reloj biológico. Es decir, podemos coger una célula de la piel y, gracias a los factores de Yamanaka, conseguir que sea mucho más joven que el resto del organismo. Por lo tanto, el antienvjecimiento celular y la inmortalidad son ya una realidad.

Pero de nuevo la gran pregunta es cómo transferir esta capacidad al cuerpo entero. No pueden utilizarse los factores de Yamanaka en todas las células. Eso sería como revertirlas a su estadio original de «bola de células»; no habría células musculares, neuronas ni nada, y el cuerpo se desintegraría. Lo que está haciendo la ciencia es utilizar los factores de Yamanaka en ráfagas cortas. Se trata de rejuvenecer las células, pero no tanto como para volverlas pluripotentes. Es lo que se denomina «reprogramación celular», y hasta ahora ha dado resultados muy prometedores con ratones. Los primeros científicos que utilizaron esta técnica descubrieron que podían incrementar la

capacidad de regeneración en ratones viejos. Desde entonces, otros científicos han empleado la reprogramación celular para devolver a ratones de edad avanzada su capacidad de visión juvenil. Aun así, estos científicos llevaron a cabo ajustes en el protocolo normal para reducir el riesgo de cáncer. La razón es muy sencilla: la reprogramación celular presenta los mismos riesgos que los experimentos con telomerasa; solo que, en este caso, los efectos del cáncer son aún peores. Las células cuyo desarrollo se revierte demasiado vuelven a ser pluripotentes, y comienzan de nuevo su desarrollo formando un tipo de cáncer conocido como teratoma. Este cáncer imita el crecimiento de un organismo nuevo, lo que da lugar a algunas características espantosas: el tumor se compone de tejidos de todo tipo. Le salen pelos y, no sabemos por qué, suelen desarrollar dientes por dentro. A mayor riesgo, mayor recompensa, ¿no?

Pues muchos científicos y muchas empresas han apostado por la reprogramación celular, y es comprensible. Muchas de las terapias que hemos visto antes se basan en mitigar daños o mejorar la capacidad para repararlos, lo que lleva a posponer un poco el envejecimiento o mejorar parcialmente la salud. En cambio, la reprogramación celular se refiere a un envejecimiento programado y a la manera de controlar ese programa. Por tanto, su promesa es la capacidad de adelantar y retrasar a voluntad el reloj. Aún no sabemos cómo va a acabar este asunto, pero incluso la mera posibilidad de lograrlo es como descubrir un maletín lleno de dinero tirado en medio de la calle: quien lo vea correrá para ser el primero en cogerlo. No es de extrañar que haya tanta gente corriendo en esta calle concreta. Muchas empresas que cuentan con el apoyo de multimillonarios y científicos de gran renombre se han lanzado en los últimos años a la caza de la reprogramación celular aplicada al ser humano. Cabe destacar Altos Labs, una empresa emergente de Silicon Valley que ha apostado más fuerte que nadie por la lucha contra el envejecimiento. Los inversores, de los cuales no se sabe apenas nada, han depositado en ella tres mil millones de dólares. A pesar del misterio, se rumorea que detrás de estas inversiones se encuentra, entre otros multimillonarios, Jeff Bezos. El resultado es que la nómina de empleados de Altos Labs se parece muchísimo a la lista bibliográfica de este libro. La empresa ha contratado a muchos de los mejores investigadores y especialistas en envejecimiento, y su apuesta es que, con fondos suficientes, podrán convertir la reprogramación celular en la verdadera fuente de la juventud.

Pero la reprogramación celular no es el único tema en el que los factores de Yamanaka y las células madre pluripotentes tienen un papel destacado a la hora de luchar contra el envejecimiento. Como ya sabemos, las células madre pluripotentes cuentan con la capacidad de convertirse en cualquier tipo de células del cuerpo. Por tanto, ¿qué tal si averiguamos cómo una célula se transforma, por ejemplo, en una célula del músculo cardíaco y luego forzamos a las células madre pluripotentes a que sigan ese camino? Sería como fabricar piezas de recambio para el cuerpo. Si tuviéramos los conocimientos necesarios, podríamos coger nuestras células madre pluripotentes y convertirlas en cualquier tipo de célula que nos hiciera falta. Ya no dependeríamos de la generosidad de familiares, amigos o desconocidos para un trasplante de riñón: podríamos elaborar uno con nuestras propias células. Y existiría la posibilidad de crear órganos de «repuesto» para la vejez, en lugar de intentar rejuvenecer los originales.

Puede que suene a ciencia ficción, pero llevamos décadas investigando sobre esto. Los científicos están intentando fabricar todos los tipos de células y tejidos imaginables, hasta neuronas. Pero, como casi siempre pasa en biología, todo es muy complicado. Es difícil crear células madre, que, además, requieren muchos cuidados, y las moléculas señalizadoras que se utilizan para dirigir el desarrollo suelen ser carísimas, así que los progresos han sido lentos. Pero ha habido progresos. De hecho, esas décadas de trabajo empiezan a dar sus frutos. Aún tardaremos en ser capaces de formar órganos de recambio enteros, porque son estructuras complejas con muchos tipos de células diferentes, pero ya hemos conseguido generar distintos tipos de células. Por ejemplo, científicos de Harvard han logrado obtener las denominadas células beta, las células pancreáticas que producen una hormona, la insulina. En la diabetes tipo 1 el sistema inmunitario ataca a las células beta y las mata. Antes esta enfermedad era mortal, pero hoy somos capaces de fabricar insulina, así que los propios pacientes asumen la labor de las células beta. Lo malo es que medir los niveles de azúcar en sangre e inyectarse insulina es una gran molestia, y además con ello no hacemos más que tratar los síntomas. No es una cura. Pero, con el desarrollo de células beta a partir de células madre pluripotentes, la cura está más cerca. De hecho, ya se ha realizado un trasplante de células beta «artificiales» a un paciente y se ha curado de su diabetes tipo 1.

Pero estos avances con células beta y otros similares no utilizan células madre pluripotentes inducidas, sino lo que denominamos células madre embrionarias. Estas células no proceden de los propios pacientes, sino que son

células en su estado de «bolita», del embrión. Al no ser de la misma persona que las recibe, pueden causar problemas de rechazo: el sistema inmunitario descubre células de origen desconocido, las ataca y las liquida, cosa que es muy peligrosa para el paciente y puede llegar a matarlo. Y, aunque no fuera así, si el sistema inmunitario ataca y mata a las células nuevas, estas no nos van a servir de gran cosa. En cualquier caso, lo bueno es que tenemos mucha experiencia en el trasplante de órganos, así que sabemos cómo mantener a raya al sistema inmunitario. Además, los científicos están trabajando en la modificación de las células madre para que nuestro sistema inmunitario no las reconozca y las ataque, con lo que solo nos queda un problema: las células madre embrionarias suelen provenir de embriones sobrantes creados por inseminación artificial. Esto quiere decir que proceden de un ser humano en potencia que no llegó a desarrollarse, lo cual presenta un dilema ético: ¿es aceptable utilizar estas células, que básicamente vienen de otra persona? Se trata de una discusión semejante a la que tuvo lugar con las células de Henrietta Lacks. Ambos tipos de células han contribuido enormemente al desarrollo de terapias médicas y, por tanto, a salvar innumerables vidas, pero los desarrollos tecnológicos nos obligan tanto a realizar concesiones éticas como a reflexionar sobre nuestros valores.

Más allá de las células madre pluripotentes, presentes solo durante el desarrollo, el cuerpo humano adulto también tiene células madre. La inmensa mayoría no son pluripotentes, sino más bien «multipotentes»: pueden crear varias clases de células pero no todas. Las células madre de los adultos tienen el cometido de sustituir las células que perdemos constantemente, ya sea por los posibles daños que se sufran o a causa de su evolución normal. Por ejemplo, la capa externa de los intestinos se reemplaza cada cuatro días; las células de la piel duran entre diez y treinta días, y los glóbulos rojos viven unos ciento veinte días. No todos los tipos de células se renuevan tan a menudo. Por ejemplo, solo el 10 por ciento de las células óseas cambia cada año, y hay otras, como las neuronas, que duran toda la vida. Pero, por lo general, las células necesitan recambio de vez en cuando, y de ahí la importancia de las células madre en los adultos.

De hecho, son las que determinan nuestra capacidad para regenerar nuestros tejidos. La autofagia y otros procesos de reciclaje o reparación contribuyen a que las células individuales se recuperen de los daños, pero, en cuanto a los tejidos, las encargadas de repararlos y mantenerlos son las células madre. Y este mecanismo, como sucede con tantos otros sistemas de reparación en el organismo, se deteriora con la edad. Las células madre se

vuelven más pasivas con el paso de los años, ponen menos empeño en crear células nuevas para sustituir a las que perdemos. Es un fenómeno conocido como «síndrome de agotamiento de las células madre», cuyo resultado es que tenemos más dificultades para recuperarnos de cualquier lesión a medida que envejecemos, hasta que, finalmente, ni siquiera es posible llevar a cabo el mantenimiento normal. Por ejemplo, las células madre responsables de la fabricación de nuevas células inmunitarias empiezan a fallar con el tiempo, y por eso las personas mayores tienen un sistema inmunitario más débil. También tardan más en recuperarse de una cirugía y tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones.

Soñamos con sustituir órganos enteros con otros fabricados a partir de células madre pluripotentes, pero también podemos reemplazar las células madre en los adultos para incrementar nuestra capacidad de regeneración. Ya sé que suena a una de esas locuras que se hacen las estrellas de Hollywood, pero la idea de una inyección de células madre para combatir el envejecimiento no es demencial. Se trata de un enfoque desarrollado especialmente para unas células madre concretas, las mesenquimales. Se trata de las células madre que fabrican células óseas, musculares, de los cartílagos y de las grasas. Los investigadores han conseguido aislar células madre mesenquimales en ratones jóvenes y las han inyectado a ratones viejos. Al principio se buscaba un tratamiento para la osteoporosis, una enfermedad propia de la edad avanzada que hace que los huesos pierdan densidad y sean más frágiles. Una posible causa de la osteoporosis es que las células madre hayan dejado de producir las células de repuesto necesarias para el mantenimiento. Pero, para sorpresa de los investigadores, el tratamiento no afectó solo a la salud de los huesos, sino que hizo que los ratones vivieran más tiempo. Eso no quiere decir que el efecto vaya a ser el mismo en las personas, pero ya hay cirujanos plásticos que utilizan células madre mesenquimales para regenerar la piel dañada por el sol, mientras que algunas clínicas ofrecen tratamientos con estas mismas células para tratar lesiones deportivas.

En conclusión, ya se trate de reprogramación celular, de órganos de repuesto o de inyecciones de células madre, no cabe duda de que la investigación con este tipo de células será parte fundamental de las terapias de lucha contra el envejecimiento.

El siglo pasado, a principios de la década de los años veinte, un científico soviético vagaba por Moscú con la cabeza llena de grandes sueños sobre el futuro de la humanidad.

Se llamaba Alexander Bogdanov y era escritor, filósofo, médico y un comunista comprometido, no de los que tenían miedo de acabar en Siberia, sino de los que ponían colorados hasta a sus camaradas más orgullosos. Bogdanov, inspirado por sus propias novelas de ciencia ficción, sus ideales políticos y sus estudios sobre organismos unicelulares, estaba convencido de que los seres humanos debían compartir la sangre. Era un paso necesario para el ideal de la sociedad comunista, y Bogdanov creía que también serviría como cura contra el envejecimiento. Siempre había sido hombre de acción, así que utilizó su peso político en el Kremlin y consiguió que le permitieran fundar un instituto de transfusiones sanguíneas en Moscú. No perdió el tiempo y, de inmediato, empezó a llevar a cabo transfusiones, en las que él mismo tomó parte como sujeto de pruebas.

Al principio, todo fue según lo previsto. Bogdanov se sometió a diez transfusiones a lo largo de dos años, y consideró que habían sido un éxito. Un amigo suyo llegó incluso a decir que parecía diez años más joven. Pero al final se le acabó la suerte, y la undécima transfusión fue mal, muy mal. Todavía hoy seguimos sin saber qué sucedió. El donante tenía malaria y tuberculosis, Bogdanov sufrió una reacción inmunitaria contra la sangre, y todo eso en el contexto de un país donde los políticos se asesinaban de las maneras más creativas e imaginativas.

En cualquier caso, Bogdanov murió dos semanas después de la transfusión, a los cincuenta y cuatro años, por complicaciones que afectaron a los riñones y al corazón.

Alexander Bogdanov no fue ni mucho menos el primer científico en realizar experimentos con las transfusiones sanguíneas. De hecho, ni siquiera fue de los más excéntricos en este campo. Los experimentos con transfusiones habían empezado ya en 1864, cuando a Paul Bert, un científico francés, se le ocurrió coser a dos ratones para unirlos, probablemente para demostrar que era capaz de hacerlo. Este desagradable ejercicio tuvo consecuencias positivas, porque Bert descubrió que los sistemas circulatorios de los ratones se fusionaban tras la operación y empezaban a compartir la sangre. Este fenómeno tan peculiar recibió el nombre de parabiosis, y durante las décadas siguientes otros científicos se aventuraron a probarlo. Estos experimentos sirvieron entre otras cosas para abrir camino al trasplante de órganos.

Pese a la intervención de tantos excéntricos, pasaron casi cien años desde las tentativas iniciales de Bert antes de que los científicos investigaran el uso de la parabiosis para combatir el envejecimiento. Clive McCay, un investigador estadounidense, fue uno de los primeros. Se le ocurrió coser a dos ratones, uno joven y otro viejo, para ver cómo se afectaban entre ellos. Pero estos experimentos nunca llegaron muy lejos y acabaron por caer en el olvido. Más adelante, en 2005, un grupo de investigación de la Universidad de Stanford recuperó el concepto. Los científicos volvieron a coser ratones de edades diferentes, y descubrieron que el emparejamiento incrementaba la habilidad regenerativa del ratón viejo, lo rejuvenecía, mientras que el ratón joven se debilitaba. En otras palabras, al compartir su sangre se daba una convergencia del estado físico de ambos ratones. Este hallazgo sería lógico si se tratara de una novela de terror con vampiros, pero los científicos se quedaron boquiabiertos. ¿Cómo era posible que la sangre transmitiera la capacidad regenerativa? Hubo quienes pensaron que tal vez algunas células madre jóvenes habían pasado del ratón de menor edad al más viejo. Tal vez esas células madre explicaran el porqué de la repentina mejora del segundo. Pero no era así. Resultó que la regeneración procedía de las propias células madre del ratón viejo. Al parecer, la sangre joven tiene la capacidad de animar a las células madre viejas, de hacer que se comporten como si fueran jóvenes de nuevo. Este efecto tampoco tiene nada que ver con las células sanguíneas: los estudios han demostrado que, para conseguirlo, basta con el plasma, el líquido en el que se encuentran suspendidos los glóbulos rojos, los blancos y las plaquetas. Este líquido está lleno de hormonas y nutrientes, y también contienen diversas proteínas. Ya sabemos que la composición del plasma sanguíneo cambia con la edad, pero muchos científicos pensaban que

era un efecto secundario del envejecimiento. Los experimentos con la parabiosis nos indican que la flecha de la causa-efecto puede apuntar también en la otra dirección: tal vez los cambios en el plasma sanguíneo contribuyen al envejecimiento, en lugar de ser un simple indicador.

No han faltado candidatos para poner a prueba la posibilidad del rejuvenecimiento a través de la sangre. Al fin y al cabo, es fácil pagar a unos jóvenes para que donen sangre y luego venderla a millonarios de edad avanzada con un generoso margen de beneficio. Las transfusiones son muy comunes, así que tampoco es difícil conseguir personal especializado. Una empresa estadounidense llamada Ambrosia tuvo esta misma idea y abrió sus puertas en 2016, pero fue obligada a cerrarlas en cuanto la FDA tomó cartas en el asunto. Sencillamente, aún no sabemos suficiente sobre este tema como para afirmar que sea un tratamiento beneficioso para la salud. El hecho de que la compañía hablara de «inmortalidad» tampoco le daba mucha credibilidad.

Por suerte, no faltan empresas que utilizan esta línea de investigación de una manera más rigurosa. Estas compañías buscan identificar qué factores de la sangre joven son los causantes del efecto rejuvenecedor observado en los ratones viejos. Ya sabemos que no son las células, así que lo más probable es que se trate de una proteína soluble. Si tenemos suerte, se tratará de una proteína individual o de unas pocas. En caso contrario, entraremos en uno de los habituales laberintos biológicos imposibles de desenmarañar en los que todo afecta a todo, en cuyo caso conviene más quedarnos con el plasma en lugar de aislar la causa. En la actualidad se están llevando a cabo ensayos clínicos que exploran las dos posibilidades. Algunos han concluido ya y los resultados se han publicado. Por ejemplo, hubo uno en el que se inyectó plasma de personas jóvenes a pacientes de alzhéimer. Espóiler: no funcionó.

Se sigue investigando sobre la sangre de personas jóvenes, aunque estudios más recientes han puesto en duda las explicaciones del efecto rejuvenecedor. Sin duda, es posible que la sangre joven contenga «factores antienvjecimiento», moléculas que nos mantienen en lo mejor de la vida, pero parece ser que la constitución de la sangre de las personas mayores puede tener más importancia. Porque, según estos últimos estudios, no hace falta sustituir la sangre de ratones viejos por la de ratones jóvenes para que rejuvenezcan. Se obtiene el mismo efecto sustituyendo la sangre por una solución salina con unas cuantas proteínas. O sea, los ratones viejos experimentan el mismo efecto rejuvenecedor si se les extrae parte de la sangre

y se sustituye por agua salada con proteínas. Esto sugiere que lo importante de los experimentos no es lo que se añade, sino lo que se quita: puede que la sangre vieja contenga «factores de envejecimiento» que son un lastre para el ratón y, por lo tanto, se encuentra mejor al eliminarlos.

Este hallazgo es aún más interesante porque contamos con la experiencia con seres humanos para comparar: la donación de sangre. En una donación normal, perdemos aproximadamente medio litro de sangre. El cuerpo sustituye esta sangre con fluidos del propio organismo, y luego, a lo largo de unas semanas, repone las células sanguíneas y los diversos componentes. Por tanto, los donantes de sangre pasan por una experiencia semejante a la de los ratones viejos con la solución salina. Si la eliminación ocasional de una cierta cantidad de sangre tiene efectos positivos para la prolongación de la vida, debería ser perceptible entre los donantes. Un estudio danés ha buscado este efecto... y lo ha encontrado. Resulta que los donantes de sangre tienen una esperanza de vida más alta que el resto de la gente. Este efecto persiste incluso cuando se tiene en cuenta el hecho de que los donantes podrían ser, en general, personas más sanas. Al fin y al cabo, hay unos requisitos mínimos para donar. Y es interesante señalar que el efecto es mayor cuantas más donaciones realicen los donantes. De cualquier manera, se trata de un resultado moderado: nadie va a vivir para siempre por donar sangre. Pero es positivo, sin duda, así que vale la pena tenerlo en cuenta.

Vuelven las sangrías

La relación entre las sangrías y la salud no es un invento reciente. A lo largo de la historia, la sangría ha sido una práctica médica habitual, aunque por lo general la llevaban a cabo los barberos. Era muy corriente ir al barbero a que te cortara el pelo y te sacara un poco de sangre, hasta tal punto que la línea roja que se ve en los postes de las barberías tradicionales representa la sangre que se extraía. Se atribuía a esta práctica todo tipo de beneficios para la salud, pero esa creencia se basaba en la sabiduría popular, no en la investigación científica, y se utilizaba para tratarlo todo, hasta las heridas de bala.

¿De dónde vienen los efectos beneficiosos de la donación de sangre? Una posible explicación es nuestra buena amiga, la hormesis. Perder medio litro de sangre es un factor de estrés para el organismo, y la evolución nos ha preparado para soportarlo. Hoy en día no es habitual perder sangre, pero antes teníamos todo tipo de parásitos intestinales chupasangres, por no mencionar una marcada tendencia a pelearnos utilizando objetos afilados. Asimismo, ya hemos visto que la sangre vieja puede contener «factores de envejecimiento», algunas moléculas que promueven el envejecimiento y de las que es mejor

librarse. En este caso, hay miles de sospechosos, pero el más interesante es el hierro.

La cosa va así: al donar sangre, perdemos muchos glóbulos rojos, que son las células encargadas de transportar el oxígeno de los pulmones al resto del cuerpo. Los glóbulos rojos llevan a cabo su labor gracias a una proteína concreta, la hemoglobina, y dentro de cada proteína de hemoglobina hay moléculas de hierro. De hecho, el hierro es lo que les da su color rojo a los glóbulos, y por extensión a toda la sangre. Al donar sangre, perdemos muchos glóbulos rojos cargados de hierro, que el organismo tiene que sustituir, y para fabricarlos echa mano de los depósitos de hierro de las células. Así la donación de sangre reduce los niveles de hierro.

Perder mucho hierro no es lo que se dice saludable. De hecho, el médico nos alerta cuando nuestros niveles son bajos. Pero este elemento aparece en circunstancias nada recomendables: por ejemplo, las personas que sufren alzhéimer o párkinson tienen niveles anormales de hierro en las zonas afectadas del cerebro, y el avance del alzhéimer es más rápido en las personas con altos niveles de esta sustancia en el cerebro. También hay una cantidad elevada de hierro en la placa que se acumula en los vasos sanguíneos con el paso del tiempo, que puede provocar ataques al corazón y accidentes cerebrovasculares. En un ensayo aleatorio controlado, los médicos consiguieron reducir el riesgo de cáncer rebajando los niveles de hierro mediante extracciones de sangre. En este ensayo había 1300 participantes divididos en dos grupos. A uno de los grupos se le practicaron extracciones periódicas, y al otro, no. Al concluir, los casos de cáncer eran un 35 por ciento inferiores en los sujetos sometidos a extracciones. Además, las personas de este grupo que sufrieron cáncer tenían un 60 por ciento más de posibilidades de supervivencia.

Los estudios genéticos también han apuntado a una relación entre el metabolismo del hierro y la longevidad. Ya hemos hablado de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS), con los que los científicos identifican las variaciones genéticas que causan nuestras diferentes características. Antes hemos comprobado que hay variaciones genéticas que afectan al sistema inmunitario, al crecimiento, al metabolismo y a la generación de células zombis y que tienen relación con el envejecimiento. Pero, además, estos estudios también apuntan al hierro. Como mínimo sabemos que las personas con una genética propensa a causar niveles de hierro elevados viven menos que las otras. Es un hallazgo ratificado por los análisis de sangre: en un estudio en el que tomaron parte nueve mil daneses,

los científicos buscaron la proteína llamada ferritina, responsable del almacenamiento de hierro en el organismo. Cuanto más hierro hay en el cuerpo, más altos son los niveles de ferritina. Y en el estudio danés se descubrió que los niveles elevados de ferritina estaban asociados a un mayor riesgo de muerte prematura, sobre todo entre los varones.

Pero esto no quiere decir que los niveles bajos no sean también peligrosos. Lo son, sobre todo para las mujeres premenopáusicas, que pierden todos los meses un poco de sangre y, por tanto, de hierro. De cualquier manera, el peligro del exceso de hierro deja al descubierto un fallo en nuestra manera de concebir la salud. ¿Cuanto más, mejor? ¿Seguro? La gente toma suplementos porque, ya se sabe, un extra de todo seguro que viene bien. Es el mismo razonamiento que defienden los complejos multivitamínicos: igual vamos cortos de algo, así que tomamos más de todo. Pero lo malo es que la biología no funciona así. Un buen ejemplo del error de este enfoque lo vemos en un gran ensayo de observación, el Iowa Women's Health Study, en el que los científicos observaron a 39 000 mujeres y, entre otras cosas, descubrieron que las que tomaban suplementos de hierro tenían mayor riesgo de sufrir una muerte prematura que las que no lo tomaban, y lo mismo pasaba con las que tomaban complejos multivitamínicos, que aportaban hierro, claro.

Esta estrategia del «cuanto más, mejor» no provoca más problemas porque nuestro organismo tiene un buen sistema de regulación de la mayor parte de los nutrientes y vitaminas. En la mayoría de los casos, excretamos los excesos de casi cualquier cosa. Pero precisamente el hierro es una excepción. Nuestro cuerpo no tiene instrumentos para defenderse de su exceso. Se pierde un poco a través del sudor, las células muertas y el sangrado ocasional, pero es una pérdida pasiva; no hay un mecanismo dedicado a la eliminación del hierro sobrante. Lo más probable es que esto se deba a que, en el pasado, el exceso de hierro nunca fue un problema, gracias a una ingesta más reducida, a los parásitos intestinales y a los sangrados frecuentes. Pero en la actualidad la cosa ha cambiado, y tenemos tendencia a acumular hierro con la edad, sobre todo los varones. Un ejemplo extremo es la hemocromatosis, una enfermedad genética hereditaria que provoca que los afectados absorban más hierro del normal a través de los alimentos. Si no se diagnostica y se trata, las personas con hemocromatosis acaban con el hierro por las nubes, y suelen morir de cáncer o complicaciones cardíacas, además de sufrir todo tipo de enfermedades previas, diabetes, fatiga y dolor en las articulaciones. A menos que se reduzcan sus niveles de hierro mediante extracciones de sangre, en cuyo caso la enfermedad es inofensiva.

¿La maldición celta o enfermedad vikinga?

La hemocromatosis hereditaria (HH) se encuentra casi exclusivamente entre los europeos. En el pasado recibió el nombre de «la maldición celta», porque tenía una incidencia mucho más elevada en Irlanda. Otra teoría apunta a que los vikingos extendieron la enfermedad. En Escandinavia también hay un gran número de casos de HH, y los científicos han detectado que es aún más habitual en zonas de ataques o asentamientos vikingos. Como sucede con muchas otras enfermedades genéticas, para desarrollar HH hay que heredar el gen de ambos progenitores. Si heredamos solo una variación, no pasa nada. Obviamente, el HH no representa una ventaja evolutiva, pero los científicos sospechan que la variación genética se extendió porque ser portador de una sola copia del gen sí es beneficioso, es decir, que los que lo habían heredado de un solo progenitor tenían ventajas sobre el resto, aunque tener las dos copias fuera malo. La ventaja en cuestión podía ser la supervivencia en un entorno agrícola, con una dieta a base de cereales, muy bajos en hierro, pero existen otras posibilidades. El mecanismo puede ser que unos niveles de hierro un poco más altos implican un mayor volumen de glóbulos rojos y, por tanto, mayor capacidad aeróbica.

Por ejemplo, un estudio descubrió que el 80 por ciento de los atletas franceses que habían ganado medallas en competiciones mundiales eran portadores de una única copia de la variación genética de la HH, mientras que en la media de la población francesa el porcentaje es mucho más bajo. Otros estudios apuntan a que esta variación genética se asocia con una resistencia física superior a la que tienen los no portadores.

Tiene que haber una razón para que el exceso de hierro aparezca siempre cuando hay problemas. Una posibilidad es que el hierro fomente la formación de radicales libres. Es bien sabido que el hierro estimula a nuestro metafórico elefante en la cacharrería. Sí, ya hemos visto que los radicales libres no son un problema tan grave como pensaban antes los científicos, y que en dosis bajas hasta pueden ser beneficiosos, ya que actúan a través de la hormesis. Pero, como pasa siempre con la hormesis, la cuestión es la dosis. Si se supera el nivel de daños que el cuerpo es capaz de reparar, el estresor tiene un efecto netamente negativo y reduce la esperanza de vida.

Existe otra posibilidad que podría explicar la relación inversa entre el hierro y la longevidad: a los microorganismos les encanta el hierro. Todos los seres vivos lo necesitan, y los microbios, como las bacterias y los hongos, no son ninguna excepción. De hecho, el hierro es casi como un fertilizante para el crecimiento bacteriano. La diferencia entre una infección inofensiva y otra que suponga un riesgo para la vida puede radicar en la capacidad de las bacterias para conseguir hierro... o en la cantidad de hierro que encuentren. Esto ha causado problemas en los países subdesarrollados, donde hay tantos niños con falta de hierro. La carencia de hierro durante el crecimiento puede limitarlo, y también puede afectar al desarrollo cognitivo, de modo que la Organización Mundial de la Salud recomienda suplementos de hierro para combatir esta deficiencia. Pero estos suplementos tienen un efecto secundario

indeseable, y es que incrementan el riesgo de que los niños contraigan la malaria y diversas infecciones bacterianas. Además, una vez que esto ocurre, el suplemento puede agudizar la enfermedad o la infección.

La evolución ya nos ha grabado este conocimiento en el organismo. El acceso al hierro es un campo de batalla importante en la lucha contra las infecciones. Si el sistema inmunitario detecta una infección, el organismo sube de inmediato la producción de ferritina, la proteína que almacena el hierro, para «encerrarlo» en una jaula molecular y que los microbios no tengan acceso a él. De la misma manera, las infecciones provocan que el organismo incremente la producción de otra proteína, la hepcidina, que bloquea la ingesta de hierro procedente de los alimentos. De modo que es hora de examinar más de cerca el mundo de los microbios.

GRANDES PROBLEMAS MICROSCÓPICOS

En 1847, Ignaz Semmelweis, un médico húngarogermano, paseaba por Viena con una gran carga sobre su conciencia.

Semmelweis era médico obstetra, especializado en el embarazo y el parto, y estaba a cargo del ala de maternidad en el Hospital General de Viena. El hospital había fundado dos clínicas para ofrecer cuidados gratuitos a las mujeres pobres de la ciudad a cambio de que una se utilizara para el aprendizaje de las comadronas y en la otra hicieran prácticas los médicos jóvenes.

Para desesperación de Semmelweis, la diferencia en el índice de mortalidad de ambas clínicas era enorme. Mientras que en la de las comadronas el 4 por ciento de las madres morían después del parto, en la de los médicos este índice se elevaba hasta más del 10 por ciento. La causa era una enfermedad misteriosa conocida como «fiebre puerperal».

Las mujeres pobres de Viena eran muy conscientes de esta diferencia y, cuando se ponían de parto, suplicaban que las llevaran a la clínica más segura. Algunas hasta preferían parir en la calle a arriesgarse a caer en manos de los médicos jóvenes.

Para Semmelweis la situación era una tragedia, e hizo todo lo posible por identificar la causa. Trató de que los procedimientos y el instrumental fueran idénticos en ambas clínicas, pero los índices de mortalidad siguieron inamovibles.

Un día, Jakob Kolletschka, amigo de Semmelweis, se hizo un corte con el escalpelo de un estudiante mientras llevaban a cabo una autopsia. El corte se infectó, y Kolletschka murió poco después. Durante la autopsia, los médicos descubrieron similitudes sospechosas con las mujeres que fallecían de «fiebre puerperal», y en la cabeza de Ignaz Semmelweis las piezas encajaron.

En aquellos tiempos era habitual que los médicos pasaran directamente de una autopsia a un parto, es decir, de abrir un cadáver a atender a una mujer que estaba dando a luz. Semmelweis llegó a la conclusión de que aquello tenía algo que ver, y que los médicos transferían «partículas cadaverosas» de los cadáveres a las futuras madres. Tras mucho pensar, propuso que sería posible eliminar esas partículas si se lavaban las manos con hipoclorito de calcio, el cloro que hoy utilizamos para desinfectar piscinas. Dicho y hecho, obligó a todos los médicos del hospital a lavarse las manos antes de acercarse a las parturientas.

La iniciativa resultó ser el avance que Semmelweis estaba buscando, y el índice de mortalidad del hospital cayó en picado. En abril, el mes anterior a la introducción del lavado de manos obligatorio, murieron el 18,7 por ciento de las madres. En junio, solo el 2,2 por ciento, y en julio la mortalidad había descendido hasta el 1,2 por ciento.

Semmelweis informó de inmediato a la comunidad médica. Era muy importante, se podían salvar innumerables vidas. Pero, para su sorpresa, se encontró con una recepción hostil. Algunos médicos se ofendieron ante la mera sugerencia sobre su falta de limpieza. Otros señalaron que las observaciones de Semmelweis no encajaban con las teorías imperantes en la época. Uno de sus críticos fue un obstetra danés muy respetado, el doctor Carl Levy, que también se enfrentaba a una mortalidad altísima tras el parto en Copenhague. Levy escribió que la idea era absurda, que una cosa microscópica, tan pequeña que ni se veía, no podía causar una enfermedad grave. Las cifras detectadas en Viena debían de ser una coincidencia.

El pobre Semmelweis se pasó años luchando contra las críticas que le caían desde todas partes. Escribió cartas y más cartas a los representantes más destacados de la medicina, pero no sirvió de nada. Tanta resistencia lo enfureció hasta el punto de acusar de asesinos a sus oponentes, y se hablara de lo que se hablase conseguía desviar el tema hacia la mortalidad materna y el lavado de manos.

Con el tiempo, el estado mental de Semmelweis empezó a deteriorarse. En 1861 sufrió una grave depresión y, poco después, una serie de crisis nerviosas. No mucho después ingresó en una institución psiquiátrica, donde recibió palizas de los guardias, contrajo una infección e, irónicamente, murió de envenenamiento de la sangre (septicemia) a los cuarenta y siete años.

Más o menos por la misma época, otras personas estaban haciendo progresos en el campo de la microbiología. Un trío de ases científicos de los «tres grandes» de Europa, Francia, Gran Bretaña y Alemania, contribuyeron a establecer la teoría de que los microbios pueden provocar enfermedades. El francés Louis Pasteur demostró que los microorganismos no salen de la nada, como se creía hasta entonces. También descubrió que causan la fermentación, el proceso que genera el alcohol del vino y la cerveza, y son los responsables de que los alimentos se pudran.

Pasteur demostró que, mediante la aplicación de tres sistemas diferentes, podía evitarse que la comida se echara a perder: con temperaturas elevadas (pasteurización), con el filtrado y con la utilización de soluciones químicas. Esto dio una idea a Joseph Lister, un cirujano británico. En aquellos tiempos, era común que los pacientes contrajeran infecciones tras una operación. Lister pensó que se podía evitar mediante el uso de soluciones químicas, y desarrolló un método para esterilizar el instrumental quirúrgico y las incisiones. Después, Robert Koch, un científico alemán, ideó un método para cultivar bacterias en el laboratorio, y por fin estableció una relación entre ciertas bacterias concretas y las enfermedades que causaban, como la tuberculosis, el cólera o el ántrax.

Todo este proceso tuvo lugar bajo una constante lluvia de críticas, claro, pero al final no hubo manera de negar lo evidente, y hasta sus más feroces detractores tuvieron que rendirse.

Quizá, desde nuestra perspectiva actual, nos cueste creer que la gente pensara que las bacterias surgían de la nada o que a los médicos les parecía bien pasar de los cadáveres a los pacientes sin lavarse las manos, pero esta oposición radical a toda idea nueva sí nos resulta familiar.

Hoy en día hemos desarrollado un verdadero arsenal contra los microbios. Tenemos antibióticos capaces de acabar con casi todas las bacterias que antes eran peligrosas. Tenemos medicamentos que nos protegen de enfermedades que en el pasado fueron mortales o incapacitantes. Y tenemos amplios conocimientos sobre higiene, vías de infección y esterilización. Hubo un momento en que pensamos que habíamos derrotado para siempre a nuestros viejos enemigos, los microbios.

Pero ¿es cierto?

A principios de los años ochenta, en Perth, Australia, el patólogo Robin Warren advirtió algo extraño en unas muestras de laboratorio tomadas de

pacientes con úlcera péptica. Al examinarlas con detenimiento, vio que en todas había una bacteria pequeña en forma de espiral. Warren contaba con la colaboración de un médico joven llamado Barry Marshall, y se pusieron a investigar.

Por aquel entonces «se sabía» que la causa de las úlceras pépticas era el estrés. Que no tenían nada que ver con las bacterias. La mayoría de los científicos dieron por hecho que la bacteria espiral que Robin Warren había encontrado se había originado en el laboratorio, probablemente porque las muestras estaban contaminadas. Pero Warren y Marshall no estaban tan seguros, así que decidieron seguir estudiando ese misterioso microbio.

El primer paso fue aislar la bacteria para cultivarla en el laboratorio. Los dos científicos trabajaron con cien pacientes de úlcera péptica y les hicieron biopsias a todos, pero no obtuvieron resultado alguno. En las muestras no crecieron colonias de bacterias. Tampoco tuvieron éxito en intentos posteriores, hasta que por fin la suerte sonrió a los australianos: por lo general, las muestras se dejaban crecer en placas de Petri durante dos días, lo habitual por aquel entonces. Pero, en cierta ocasión, una placa de Petri tuvo la muestra durante seis días enteros, al coincidir con las vacaciones de Semana Santa, y en ese tiempo se desarrolló la colonia de bacterias espirales.

Warren y Marshall estaban convencidos de que habían encontrado la verdadera causa de las úlceras pépticas. No se debían al estrés, la dieta o la falta de ejercicio, ni a ninguna de las otras causas a las que las atribuía la literatura médica. Las causantes eran aquellas bacterias diminutas en forma de espiral.

Los dos australianos compartieron su descubrimiento con todo el que quiso escucharlos, pero se encontraron con una acogida muy fría. Sus colegas les dijeron que las enfermedades bacterianas eran cosa del pasado: se habían identificado hacía décadas, y se curaban con antibióticos. Los científicos del momento estaban trabajando con teorías mucho más sofisticadas, y lo de las bacterias estaba muy anticuado. Además, lo que decían era imposible. No había bacteria capaz de sobrevivir a los ácidos gástricos. Y todo el mundo «sabía» cuál era la causa de las úlceras pépticas. Y había toda una industria especializada en aliviar sus síntomas gracias a los antiácidos. En aquel momento, entre el 2 y el 4 por ciento de los estadounidenses llevaban antiácidos en el bolsillo, así que allí había negocio.

Resultó que Warren y Marshall no eran los primeros científicos en hablar de la relación entre las infecciones y las úlceras pépticas. A finales del siglo XIX, varios investigadores estudiaron en el laboratorio muestras tomadas de pacientes con este tipo de úlceras. Y a principios del siglo pasado, los investigadores japoneses incluso habían llegado a provocar úlceras pépticas en conejillos de Indias con una sospechosa bacteria con forma de espiral procedente de unos gatos.

Pero esa teoría no había llegado a ninguna parte, y los últimos restos de esperanza se extinguieron en los años cincuenta, cuando un famoso patólogo quiso ponerla a prueba: buscó bacterias en pacientes de úlcera péptica, pero no las encontró porque el método no era el adecuado.

La idea fue cayendo en el olvido entre la comunidad científica, aunque resurgió en varias ocasiones, como cuando un médico griego se trató la úlcera péptica que padecía con antibióticos. Se curó y trató a sus pacientes de la misma manera, pero ninguna revista médica quiso publicar sus hallazgos, y a ninguna compañía farmacéutica le interesó el tratamiento. Las autoridades griegas le demostraron su gratitud con una multa y una denuncia que lo llevó a juicio.

De modo que la oposición a la teoría bacteriana de las úlceras pépticas no era nada nuevo. Warren y Marshall se las arreglaron para convencer a un par de microbiólogos, que dijeron que aquella bacteria era lo más fascinante que habían visto jamás. Pero, aparte de eso, todas las publicaciones rechazaron su teoría y les recordaron lo del estrés, la dieta, los ácidos gástricos y todo lo demás.

Tampoco ayudó mucho el hecho de que los dos australianos tuvieran dificultades a la hora de demostrar su teoría en animales. Cuando intentaron infectar a cerdos y a ratones, la bacteria espiral se negó a cuajar.

Warren y Marshall empezaron a desesperarse. Sabían que habían dado con algo importante, hasta habían curado a sus pacientes con antibióticos, y también podrían hacerlo los médicos de todo el mundo si conseguían convencer a las autoridades. Pero la única opción era demostrar su teoría en humanos de una vez por todas. ¿Y cómo hacerlo?

Barry Marshall decidió resolver el asunto a la australiana y se convirtió en su propio conejillo de Indias. Aisló la bacteria espiral procedente de un paciente, hizo un cultivo... y se lo comió. Al cabo de pocos días, se puso muy enfermo. A los diez días, la bacteria se le había propagado por todo el estómago y tenía un principio de úlceras pépticas. Y después, tras una

cuidadosa documentación del caso, tomó antibióticos para eliminar la infección y curarse.

Ese atrevido experimento consiguió por fin que el viento soplara a favor de los australianos. Tendrían que pasar diez años más hasta que toda resistencia fuera vencida (y la patente de los antiácidos caducara). Pero, poco a poco, la bacteria espiral *Helicobacter pylori* pasó a ser reconocida como causa primaria de las úlceras pépticas y de la mayoría de los casos de cáncer de estómago.

Fue toda una victoria para los testarudos australianos. En 2005, se concedió a Robin Warren y Barry Marshall el más alto honor de la ciencia, el Premio Nobel, por este descubrimiento.

Hace mucho mucho tiempo lo que sabíamos de los microbios como causantes de enfermedades venía a ser más o menos esto: te infectas con un microbio concreto, por ejemplo, una bacteria o un virus, y desarrollas la enfermedad correspondiente. A esto se debió en buena parte la resistencia con que se toparon Robin Warren y Barry Marshall. Trataban de demostrar que la bacteria *Helicobacter pylori* causaba úlceras pépticas y cánceres de estómago... pero hay gente que lleva *Helicobacter pylori* en el estómago y no tiene el menor problema. Aun así, no cabe duda de que la bacteria es la causa, y su erradicación es el tratamiento. Lo que pasa es que nuestra relación con los microbios es mucho más compleja de lo que se creía.

También pensábamos que los seres humanos eran un entorno estéril, cosa que en las últimas décadas, gracias a los avances tecnológicos, se ha demostrado que está muy lejos de ser verdad. Somos un hervidero de billones de microorganismos no humanos, el llamado «microbioma». De hecho, tenemos en el cuerpo más células ajenas que propias. Estos organismos, como bacterias, virus, hongos y muchos más, viven en la piel, en la boca, en el sistema digestivo y en todo lo que encuentran a su paso. Somos como un árbol en medio de la selva tropical: el árbol preferiría que lo dejaran en paz, pero en él viven todo tipo de insectos, reptiles, aves, mamíferos e incluso otras plantas. De la misma manera, no somos solo personas, sino ecosistemas completos.

Entre estos microbios residentes los hay que son beneficiosos para nosotros, los hay que no nos afectan gran cosa y, por supuesto, también hay unos cuantos de los que podríamos prescindir muy a gusto. Entre los beneficiosos se encuentran las bacterias que llevan a cabo funciones

biológicas muy importantes, como las del tracto intestinal, que contribuyen a la digestión. Por ejemplo, hay bacterias que toman la fibra dietética indigerible y la convierten en un compuesto saludable, el butirato. También está la bacteria de la que hemos hablado antes, la que produce espermidina, un compuesto que favorece la autofagia. Pero hay más ejemplos de microbios que nos benefician, como la bacteria intestinal que ayuda a los corredores a mejorar su resistencia porque descompone el lactato para que no se acumule.

Luego están los microbios que nos protegen de otros microbios. Porque el ecosistema intestinal (y el del resto del cuerpo) mantiene un precario equilibrio de competencia por el alimento y el espacio. Las bacterias intestinales quieren echar a las demás, se pelean las unas contra las otras, hasta se devoran entre ellas. Algunos problemas intestinales se presentan cuando se altera este equilibrio, por ejemplo a causa de un tratamiento con antibióticos que mata a las bacterias beneficiosas y permite que las dañinas planten su bandera.

Podría parecer bonito eso de que haya microbios que nos ayudan, pero hay que dejar bien claro que no lo hacen por cariño. A los microbios de nuestro organismo solo les importa su supervivencia. Como somos su hogar, les resulta beneficioso ayudarnos, pero si cambian las condiciones y se les presenta la ocasión de conseguir algo a nuestra costa, no lo van a dudar.

Imaginemos, por ejemplo, a unas bacterias inofensivas que coexisten en nuestro organismo en paz y tranquilidad. Estas bacterias se reproducen, pero el sistema inmunitario las mantiene a raya. En un momento dado, sufren una mutación que les permite escapar a la vigilancia de nuestro sistema inmunitario. Esto permitirá que esas bacterias fabriquen más copias de ellas mismas, con lo que derrotarán a la competencia y les resultará más fácil extenderse a otros organismos. A nosotros nos va fatal, claro, porque consumirán recursos, y hasta puede que nos causen daños. Puede que llegue un momento en que se pasen de la raya y nos maten, con lo que perderán su hogar, pero hasta eso puede ser a veces un precio aceptable en términos evolutivos si ha permitido que se extiendan más. Es una estrategia malévola y egoísta, pero no consciente, claro. Se trata, simplemente, de la evolución. Los microbios que se las arreglan para producir más copias de ellos mismos son los que ganan la carrera.

Los lugares favoritos de los microbios son la piel y el tracto intestinal. Ahí tienen acceso a alimentos, y la actividad del sistema inmunitario es más baja porque son superficies del cuerpo, no pertenecen a su interior (al haber un agujero, la boca, todo el aparato digestivo se considera técnicamente

«exterior»). Pero los microbios no se instalan solo en las superficies «exteriores» del cuerpo. De hecho, hasta los órganos que creíamos entornos estériles están muy poblados.

Por ejemplo, la sangre. Hasta hace poco, la ciencia médica pensaba que la sangre era un entorno estéril, pero ahora sabemos que no es cierto. Si se incuban muestras de sangre procedentes de donantes, en ciertas condiciones se pueden cultivar todo tipo de microbios. ¿Es posible que sea el secreto de la sangre joven, que transporta menos microbios dañinos?

El cerebro es un ejemplo aún más extremo. Antes se creía que era un entorno estéril porque está protegido por la barrera hematoencefálica. Como su propio nombre indica —con un poco de etimología de por medio—, esta barrera separa la sangre del cerebro. El oxígeno puede pasar, los nutrientes pueden pasar, pero a la mayoría de las otras moléculas les resulta difícilísimo acceder al cerebro. Por eso es tan complicado desarrollar medicamentos para las enfermedades mentales. El cerebro es el órgano más importante, así que no es de extrañar que esté tan protegido y no se permita el acceso a los microbios.

Dicho esto, en el cerebro hay microbios. Los científicos han identificado más de doscientos tipos, y aún no han terminado de buscar. Hay microbios en cualquier lugar que podamos imaginarnos: en los músculos, en el hígado, en el pecho... en todas partes.

El parásito que prolonga la vida y controla el cerebro

Existe un parásito, la tenia, cuya vida transcurre entre los pájaros y las hormigas. La tenia habita en el tracto intestinal de aves como el pájaro carpintero, que excreta los huevos de este parásito en sus heces. Luego llegan las hormigas, que se comen las heces contaminadas, y los parásitos nacen ya dentro de su abdomen. Ahí tienen un flujo constante de nutrientes para vivir, pero su objetivo es volver al pájaro, porque solo en su interior pueden poner huevos. Es un ciclo vital de lo más excéntrico. Para conseguir lo que quieren, las tenias se apoderan por completo de la hormiga. Esto tiene un efecto positivo, si se puede utilizar la palabra cuando hablamos de un ser infectado por parásitos que le controlan el cerebro, y es que la tenia ha encontrado la manera de prolongar la vida de la hormiga. Las hormigas parasitadas viven tres veces más que las no infectadas. Lo malo es que no tenemos claro cómo funciona esto, y los parásitos desde luego no lo hacen por su buen corazón. Solo quieren que la hormiga viva más porque así se incrementan las posibilidades de que, en algún momento, se la coma un pájaro. Y si aparece un pájaro, no hay piedad: la tenia bloquea la respuesta natural de la hormiga, el miedo, para que, en vez de huir, se quede mirando al cielo como si tal cosa.

Cuando Estados Unidos empezó a vacunar contra el virus del sarampión, en la década de los años sesenta, el resultado inmediato fue que los niños dejaron de tener sarampión. Pero no fue el único. De pronto, el riesgo de morir a causa de enfermedades infecciosas de todo tipo bajó en picado en los niños estadounidenses, y lo mismo pasó en los países europeos donde se implantó la vacuna. Pero ¿cómo es posible que una vacuna proteja contra infecciones a las que no ataca?

Al virus del sarampión le pasa lo mismo que a todos los demás microbios que nos infectan: que nuestro sistema inmunitario les sienta fatal. Las células del sistema inmunitario están siempre en guardia contra los invasores, y se activan de inmediato cuando llega alguno sin invitación. Los virus, como el del sarampión, responden escondiéndose e intentando engañarlo, y a veces hasta contraatacan. Esta guerra entre el sistema inmunitario y los diversos microbios se prolonga durante toda la vida. En este momento se está desarrollando dentro de cada uno de nosotros.

Los patógenos han evolucionado para hacerse con diversas armas con las que atacar al sistema inmunitario, y el virus del sarampión ha dado con una de lo más eficaz, ya que provoca lo que se podría describir como «amnesia de inmunidad». Por lo general, algunas células del sistema inmunitario conservan el recuerdo de sus adversarios anteriores. Es un truco excelente, porque reduce la cantidad de tiempo de reacción cuando vuelve a tropezarse con el mismo enemigo: ya hay preparado un plan de respuesta probado en condiciones de combate, y no da tiempo a que la infección se extienda. Esta memoria inmunológica es la base del funcionamiento de las vacunas, que nos protegen contra el desarrollo de enfermedades concretas, y también el motivo

de que algunas enfermedades, como la varicela, solo se contraigan una vez en la vida.

Pero cuando el virus del sarampión provoca pérdida de memoria en el sistema inmunitario, esta valiosa información desaparece. Esto redundaría en beneficio del virus del sarampión, y también es un regalo del cielo para todo tipo de virus y bacterias. De pronto, los patógenos se encuentran con que es mucho más fácil infectarnos. Por tanto, al contraer el sarampión quedamos expuestos a cualquier otro tipo de infecciones, hasta el punto de que se calcula que la mitad de las muertes infantiles provocadas por el virus del sarampión se debían a otros microbios.

Este tipo de golpes en serie son comunes en las infecciones: un directo de la infección inicial y un gancho de izquierda de otra que se aprovecha del caos. Por un lado, así se explica por qué las vacunas eran y siguen siendo el máximo logro de la ciencia médica; pero, por otro lado, la cosa no pinta bien porque quedan muchos microbios peligrosos para los que todavía no hemos desarrollado una vacuna.

Un ejemplo excelente es el VIH, el virus que causa el sida. El VIH ataca ciertas células del sistema inmunitario, las células T, que vienen a ser las generales de nuestras defensas: su misión es orquestar las respuestas del sistema. Cuando el VIH las ataca, acaban por sucumbir, y el sistema inmunitario se debilita progresivamente hasta que ya no puede responder a otros microbios. El resultado es que las personas infectadas con el VIH son vulnerables a infecciones que para cualquier otra persona serían inofensivas: hay microbios que viven en nosotros o sobre nuestra piel y con los que coexistimos pacíficamente, pero en estos casos aprovechan la ocasión para tomar el control. Un hongo relativamente inofensivo, el *Candida albicans*, presente en más de la mitad de los seres humanos, se puede convertir en una infección grave. El virus del herpes humano 8, que no nos afecta, puede provocar un cáncer específico, el sarcoma de Kaposi. Hasta la gripe puede llegar a ser letal.

La carga infecciosa del VIH es nociva para el organismo: aunque hoy en día hay medicamentos que permiten que los pacientes vivan mucho más que en el pasado, siguen muriendo antes que las personas no infectadas. También aumenta el riesgo de padecer cualquier patología, desde cánceres hasta enfermedades cardiovasculares. Además se ha comprobado que la infección por VIH acelera el envejecimiento biológico: los pacientes son entre cinco y siete años más viejos de lo que corresponde a su edad real, según indica el reloj epigenético.

Por suerte, los progresos en la lucha contra el VIH no cesan, y ya no es una amenaza tan grave como antes. Si se toman precauciones normales, el riesgo de contraer la infección es bajo. Pero hay infecciones mucho más comunes que también aceleran el envejecimiento. De hecho, parece que infectarnos ya de por sí nos hace envejecer, y cuantas más infecciones contraigamos, cuanto más avancen, más envejecemos. Posiblemente eso explique que la gente hoy parezca más joven que en el pasado: hace cien años, los que vivían hasta la edad madura habían sufrido todo tipo de infecciones en la infancia, y por eso parecían más viejos (y más maltratados) que las personas de edad madura de hoy, que han estado protegidas por las vacunas.

Las vacunas nos han servido para erradicar muchos virus que antes nos mataban o nos dejaban secuelas, pero todavía quedan unos cuantos bichos malos. Por ejemplo está el citomegalovirus (CMV). Seguramente nunca hayas oído hablar de él, pero es una infección viral muy común. En los países emergentes, casi todo el mundo se infecta antes de llegar a la edad adulta. En los países desarrollados es más raro, pero aun así la mayoría nos infectamos en un momento u otro de la vida.

El CMV es miembro de la familia de los virus del herpes, como los que provocan el herpes labial. El CMV no causa estos síntomas, pero es crónico: si te infectas, te lo quedas para siempre.

El CMV se transmite a través de fluidos corporales y es capaz de infectar muchos tipos diferentes de células del organismo. Cuando se abre camino a la fuerza hasta una célula, se integra en el ADN de esta y la secuestra con el fin de utilizarla para sus propios fines. Luego, entra en un ciclo vital en el que se alternan la actividad y la latencia: cuando está activo, el CMV obliga a las células infectadas a producir más partículas CMV, que luego se utilizarán para extender la infección a otras células o a nuevos individuos. Cuando empieza a causar problemas, el sistema inmunitario lo detecta y lo combate, pero el CMV se puede retirar en cualquier momento y volver al estado latente, y así escapar hasta que la ocasión le sea más propicia. La naturaleza crónica de la infección por CMV vuelve loco al sistema inmunitario: un individuo infectado tiene que dedicar hasta un 10 por ciento de sus valiosas células inmunitarias a tratar de contenerlo. Esto, claro, le roba recursos al sistema y lo distrae cuando se presentan otros enemigos, y por eso el CMV incrementa la probabilidad de sufrir muchas otras infecciones.

Todo esto no lo percibimos, porque la mayoría de las infecciones por CMV son asintomáticas excepto en el caso de los bebés; el CMV es la

principal causa de pérdida de oído. Pero los científicos han visto en el reloj epigenético que la infección por CMV acelera el proceso de envejecimiento. También hace subir la tensión y puede llegar a provocar la aparición de placas en las arterias. Además, impide que las células afectadas lleven a cabo el suicidio celular, con lo que se incrementa el riesgo de que se conviertan en células zombis dañinas.

Todo esto implica que sería muy deseable erradicar el CMV mediante la vacunación... pero, igual que da esquinazo al sistema inmunitario, ha conseguido escapar de la versión ampliada de este, la ciencia médica y la industria farmacéutica. Es difícilísimo lanzar un ataque dirigido en su contra. Además, como sus consecuencias para la salud no son evidentes, hasta hace poco no se lo ha tomado muy en serio. Hoy en día, la investigación en busca de una vacuna ha cogido impulso.

Otro ejemplo de patógeno capaz de acelerar el envejecimiento y provocar enfermedades es un pariente del CMV, también de la familia de los herpes, el virus de Epstein-Barr (VEB). El VEB también es crónico y provoca la mononucleosis. Casi todos nos infectamos antes de ser adultos. Los que no contraen la mononucleosis suelen haberse infectado de niños con síntomas menos graves, semejantes a los de un resfriado.

Cuando nos infecta, el VEB se dirige contra unas células concretas del sistema inmunitario, las células B. En casos muy raros, al controlarlas consigue que se vuelvan cancerosas, pero no es el único daño que puede causar. Hace mucho que se sospecha que este virus provoca un amplio abanico de enfermedades autoinmunes, entre ellas la esclerosis múltiple, el lupus, la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide y muchas más. Un estudio a gran escala del personal militar estadounidense nos ha aportado pruebas de que se puede establecer una conexión entre el VEB y la esclerosis múltiple. En este estudio, los científicos descubrieron que la presencia de una infección por VEB multiplica por 32 el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Pero, aunque hace tiempo que lo sospechamos, es difícil demostrar que este virus sea la causa, para empezar porque hay muchas personas infectadas de VEB que no sufren esclerosis múltiple, y también porque pueden pasar muchos años entre la infección inicial y sus consecuencias. Pero las personas infectadas con VEB siguen teniendo un riesgo superior de padecer esclerosis múltiple hasta quince años después de contraer la infección.

Las enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple son aquellas en las que el sistema inmunitario se equivoca y ataca al propio organismo. Parece raro que una infección nos lleve a esto, pero la explicación es todo lo

fascinante que una cosa tan horrible puede ser. Como ya hemos visto, a los microbios no les gusta nada el sistema inmunitario e intentan no enfrentarse a él. Aquí pasa como en la selva, que la mejor manera de esconderse es camuflarse. Las bacterias y los virus se camuflan a veces simulando ser parte natural de nuestro cuerpo. Por otra parte, el entrenamiento del sistema inmunitario lo lleva a reconocer a las células y proteínas del organismo para atacar solo a las forasteras. Pero lo malo viene si el sistema inmunitario identifica a uno de estos patógenos disfrazados: entonces tal vez empiece a atacar a células del organismo, porque habrá «aprendido» que son el enemigo. En este caso, como en muchos otros, el patógeno no nos ataca de manera directa. Lo que sucede es que no le importamos, y para conseguir sus objetivos puede causarnos daños enormes.

Sabemos mucho sobre los problemas que causan infecciones comunes como las del CMV y el VEB, pero por desgracia no es fácil evitarlas. Además, lo más probable es que casi todos estemos ya infectados. De todos modos, sí vale la pena ir con un poco de cuidado. Por ejemplo, el CMV puede infectar varias veces a la misma persona y, al tratarse de una infección crónica, cada vez es peor. Y lo más probable es que el CMV y el VEB solo sean la punta del iceberg. Por ejemplo, el porcentaje de partos prematuros cayó en picado durante los primeros confinamientos debidos al coronavirus, coincidiendo con un momento en que se lo hicimos pasar muy mal a diferentes patógenos porque era muy difícil que las infecciones se propagaran. De modo que puede que la causa de los partos prematuros sea un virus que todavía no hemos identificado. O también está el propio coronavirus, que parece incrementar el riesgo de desarrollar, entre otras cosas, diabetes y enfermedades coronarias.

En resumen, hay muchos virus que afectan al ser humano, y de algunos aún no sabemos nada. No es demasiado suponer que tengan algo que ver con el envejecimiento y con las enfermedades, o que problemas de salud cuya causa no hayamos identificado todavía se deban a la acción de virus o bacterias. Tampoco es cosa de volvernos hipocondriacos, pero sí vale la pena echar mano del sentido común. Y vacunarnos, por supuesto.

El alzhéimer es uno de los peores destinos que puede sufrir una persona mayor. Esta enfermedad neurodegenerativa borra poco a poco toda una vida de recuerdos hasta que el paciente ya no es capaz de identificar ni a sus seres queridos. Es una manera devastadora de llegar al final de una larga vida.

Esta enfermedad se caracteriza por la aparición de placas de proteínas en el cerebro. Estas placas consisten en un péptido, el beta-amiloide, que forma pequeños grumos. No sabemos por qué se acumula de esta manera, pero sí que provoca la inflamación del cerebro y acaba por matar neuronas.

La solución parece obvia: hay que eliminar estas placas, o mejor aún, impedir que aparezcan. Es fácil decirlo, pero la barrera hematoencefálica protege el cerebro, y ya hemos podido ver que esto complica mucho el desarrollo de medicamentos específicos: ese fármaco debe funcionar, sí, tiene que ser capaz de eliminar las placas de beta-amiloides, pero para eso es necesario que antes llegue al cerebro, y eso solo puede lograrse sorteando lo que viene a ser una versión biológica del muro de Berlín.

Pese a todas estas dificultades, las compañías farmacéuticas han conseguido crear medicamentos que impiden la formación de placas de beta-amiloides en el cerebro. Hasta han desarrollado medicamentos que los eliminan. Pero, por desgracia, no sirven de nada. Nada sirve de nada. La lucha contra el alzhéimer ha costado miles de millones de dólares; miles de los científicos con más talento del mundo han dedicado a esto su vida. Se han probado cientos de posibles fármacos en ensayos clínicos. Todos, del primero al último, han sido un fracaso. No hay cura, ni siquiera hay esperanza de una remisión espontánea. Lo máximo que hemos conseguido ha sido retrasar un poquito lo inevitable.

¿Qué falla? Tiene que haber algo fundamental que no comprendemos sobre el alzhéimer. ¿Cómo es posible que nada funcione? Por supuesto, no ayuda que el alzhéimer, a diferencia de casi todas las demás enfermedades, sea exclusiva del ser humano. Por ejemplo, los ratones padecen cáncer, pero nunca alzhéimer. Para estudiar la enfermedad, los científicos han tenido que desarrollar unos ratones que se asemejen a los pacientes humanos de la enfermedad, y luego tratar de curarlos con la esperanza de que los descubrimientos logrados durante el proceso sean transferibles a las personas.

¿Es posible que nos equivoquemos respecto a la relación de las placas de beta-amiloide con el alzhéimer? No parece probable. Sabemos que las personas con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de padecer alzhéimer, y además, de sufrirlo a edad muy temprana. La causa del síndrome de Down es una copia adicional del cromosoma 21, y precisamente en este cromosoma reside el gen del beta-amiloide. Esto sugiere que una cantidad superior de beta-amiloide provoca alzhéimer. Los científicos creen que lo mismo les sucede a otras personas con la enfermedad: producen más beta-amiloide de lo normal o no tienen un mecanismo eficiente para desechar el exceso. En ambos casos, el beta-amiloide se considera una especie de residuo: no sabemos cuál es su función, y solo lo conocemos por el alzhéimer. Así que, en resumen, nos hallamos ante una proteína sin objetivo que, con la edad, forma placas en el cerebro y nos mata.

Cuesta creerlo, porque no somos ni de lejos el único animal con proteína beta-amiloide. De hecho, es una proteína que se ha conservado muy bien a lo largo de la evolución. La tienen los monos, la tienen los ratones y hasta los peces... y todos en versiones casi idénticas a la nuestra. Eso, por lo general, indica que una proteína tiene una función importante. Si un animal nace con una mutación en un gen importante, sus perspectivas son mucho peores que las de los demás, y no contribuirá en demasiada medida a la siguiente generación. Por eso, las proteínas cambian muy poco a poco si son importantes, y se mantienen muy similares entre las diferentes especies.

Por tanto, si el beta-amiloide es importante, ¿cuál es su función? Lo más probable es que se trate de un arma para combatir a los microbios. Los científicos han descubierto que si se añaden beta-amiloide a un cultivo microbiano en el laboratorio, los microbios mueren, porque la proteína los envuelve y los neutraliza, al tiempo que los aísla por si acaso. Es un mecanismo fascinante, y no solo tiene lugar en el laboratorio: si se inyectan bacterias en el cerebro de un ratón, los beta-amiloide se activan y las envuelven. El resultado es que los ratones sin beta-amiloide mueren a causa

de las inyecciones de bacterias, mientras que los que los tienen suelen sobrevivir. También sabemos gracias a la genética del alzhéimer que el sistema inmunitario está implicado en el desarrollo de la enfermedad.

De modo que tenemos una pistola humeante que sugiere que hay acción microbiana relacionada con el alzhéimer. Ahora nos falta saber quién aprieta el gatillo.

Un estudio realizado en Taiwán nos proporciona al principal sospechoso. Los investigadores taiwaneses descubrieron que las personas infectadas con el virus del herpes tenían dos veces y media más probabilidades de sufrir alzhéimer que los demás... a menos que tomaran medicación contra el herpes. Esta medicación suprime la acción del virus, y lo interesante es que el riesgo de desarrollar la enfermedad vuelve a los parámetros normales. Las pruebas se acumulan, porque varios grupos de investigación han encontrado rastros del virus del herpes en tejidos cerebrales de personas muertas con alzhéimer y no en los del grupo de control. En uno de los estudios, se encontró ese virus dentro de las placas de beta-amiloide de un cerebro con alzhéimer. También es posible replicar ese efecto en el laboratorio: si las neuronas del cultivo están infectadas con el virus del herpes, aparecen placas de beta-amiloides... a menos que añadamos medicación contra el herpes. Esta conexión también podría explicar un desconcertante hallazgo sobre el abuelo de los genes que marcan el riesgo de sufrir alzhéimer. Ya hemos hablado antes del gen APOE, que tiene una variación específica que incrementa ese riesgo. Pues da la casualidad de que esa misma variación genética incrementa también el riesgo de herpes labial visible en las personas infectadas con el virus del herpes. Puede que esta variación genética en concreto afecte de manera negativa a nuestra capacidad de luchar contra las infecciones por herpes.

Los críticos con la teoría microbiana del alzhéimer señalan que hay muchas personas infectadas con el virus del herpes que no lo desarrollan. Pero, como ya hemos comentado antes, esto es muy normal. Algunas personas infectadas con la *Helicobacter pylori* no padecen úlcera péptica. Algunas personas infectadas con el virus de Epstein-Barr no desarrollan esclerosis múltiple. En ambos casos, la enfermedad es un subproducto de la infección. El patógeno no la ha provocado de manera directa. Es probable que eso explique por qué algunos patógenos causan enfermedades en unas personas y no en otras, además de la influencia de la genética, las diferentes cepas, la gravedad de la infección, el azar y la suerte.

Pero hay otra crítica más válida: el virus del herpes no ha sido el único patógeno que hemos encontrado asociado al alzhéimer. El siguiente

sospechoso es una bacteria, la *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), que por lo general vive en la boca. También se ha encontrado *P. gingivalis* en tejidos cerebrales de personas fallecidas con alzhéimer. En ciertos casos, esta bacteria puede provocar una inflamación grave en la boca, la periodontitis, que se relaciona con un mayor riesgo de padecer alzhéimer (y enfermedades cardiovasculares). De hecho, se hizo un estudio con exámenes dentales a ocho mil personas entre sesenta y setenta años, y se descubrió que los que tenían periodontitis, la enfermedad de las encías, tenían más posibilidades de desarrollar demencia dos décadas más tarde. Sea o no causalidad, es mejor pasarse el hilo dental.

En la lista de sospechosos hay otra bacteria, la *Chlamydophila pneumoniae* (que no hay que confundir con la infección de transmisión sexual), y hongos como el *Candida albicans*. Ambos se han encontrado también en el cerebro de pacientes fallecidos con alzhéimer, pero no en los grupos de control. Ahora mismo, las pruebas apuntan al virus del herpes, pero ya hemos visto con anterioridad que no son raras las combinaciones de microbios. Puede que el culpable sea uno concreto y los demás lo sigan, puede ser una combinación de varios o puede que los microbios no tengan la culpa de nada en este caso. No lo sabemos, pero, dado que en la actualidad no hay tratamiento para el alzhéimer, más vale que nos tomemos en serio la teoría microbiana.

Infecciones que fastidian el cerebro

Conocemos otros casos en los que las infecciones provocan síntomas similares al alzhéimer. Por ejemplo, la sífilis, también conocida como el mal francés, italiano o español, dependiendo de si preguntamos a los italianos, los franceses o los españoles. La causa de la sífilis es una bacteria de transmisión sexual originaria del continente americano y propagada al resto del mundo a través de los europeos. Antes de la llegada de los antibióticos, la sífilis era la principal proveedora de clientes para los hospitales psiquiátricos de Europa: tras muchos años de infección, la bacteria puede penetrar en el sistema nervioso y provocar síntomas como la demencia o el «cambio de personalidad». La gente se vuelve loca. Hay muchos ejemplos famosos de los trastornos que causa en el cerebro, como el de Al Capone, el gánster de los tiempos de la Ley Seca, muy aficionado a los burdeles. Capone salió de la cárcel por motivos de salud cuando mostró síntomas de locura. Murió poco después, a los cuarenta y ocho años.

En 1911, el patólogo Peyton Rous descubrió algo muy extraño mientras estudiaba el cáncer en los pollos: que podía transmitirlo a otros pollos con un extracto del nódulo canceroso. De modo que la causa no eran las células ni ninguna bacteria, porque el resultado era el mismo después de eliminar ambas

cosas por filtración. La causa, por tanto, era un virus. Esa fue la primera vez que el ser humano observaba un virus causante de cáncer.

La vía de investigación de Rous no produjo un excesivo interés al principio, y pasaron demasiados años antes de que nadie tratara de repetir su procedimiento. En 1933, otros científicos descubrieron virus cancerígenos en los conejos; nueve años más tarde se encontraron en ratones, y en gatos pasados nueve años más. Es fácil imaginar lo que había ocurrido: a lo largo de todo este tiempo, la idea de que los virus pudieran provocar cáncer se encontró con una oposición frontal, y más todavía cuando algunos investigadores se atrevieron a sugerir que podía haber virus similares en los seres humanos. El resultado fue que Peyton Rous no recibió el Premio Nobel hasta 1966, cincuenta y cinco años después de su descubrimiento, con lo que se convirtió en el laureado de más edad en la rama de la medicina. Pese a esa oposición, Harald zur Hausen, un científico alemán, descubrió finalmente en los años setenta un virus cancerígeno en el ser humano. Era el virus del papiloma humano (VPH), que provoca cáncer de cuello de útero y que ya hemos visto en el caso de Henrietta Lacks. Desde entonces se han descubierto otros virus que pueden provocar cáncer en humanos, como el Epstein-Barr y el herpesvirus 8, del que ya hemos hablado, además de los de la hepatitis B y C, que a su vez pueden causar cáncer de hígado.

Hoy en día sabemos que un 20 por ciento de los casos de cáncer en el ser humano se deben a los microbios. Además de muchos virus, también hay bacterias carcinogénicas, como nuestra vieja amiga *Helicobacter pylori*, que puede provocar cáncer de estómago, o la *Chlamydia trachomatis* (sí, esta vez sí es la de transmisión sexual), que puede contribuir al cáncer de cuello de útero junto con el VPH. Pero el VPH es el peor. Hay que dejar claro que no todos los VPH son peligrosos: existen más de 170 clases, y los problemas los provocan sobre todo el VPH16 y el VPH18, los cancerígenos. Estos dos están relacionados con el 5 por ciento de los cánceres del mundo. La mayoría son cánceres de cuello de útero que sufren las mujeres, pero cada vez hay más casos de hombres con cánceres provocados por el VPH, sobre todo de la cavidad oral. Esperamos que pronto sea cosa del pasado, ya que disponemos de vacunas que previenen la infección por VPH, aunque los teóricos de la conspiración le estén haciendo el juego al virus.

De modo que sabemos que el 20 por ciento de los cánceres los provocan los microbios. Eso parece indicar que el otro 80 por ciento tienen una causa diferente. Quizá. Todavía nos queda mucho por descubrir. Durante los últimos años se han ido encontrando cada vez más microorganismos en los

tumores: virtualmente, todos los tumores humanos están infectados por bacterias. Puede que se deba a que el cáncer afecta al sistema inmunitario y las bacterias encuentran ahí refugio, pero también cabe la posibilidad de que las bacterias contribuyan a la formación del tumor. Existe, por ejemplo, el interesante caso de la *Fusobacterium nucleatum*, que por lo general vive en la boca y es parte del problema de las caries en los dientes (¡ese hilo dental!). Pero los investigadores la han encontrado en cánceres de colon —y si el tumor se extiende, la bacteria va detrás—. Además, el tratamiento antibiótico que acaba con la bacteria inhibe el crecimiento del tumor. En esta misma línea, la ciencia ha descubierto unos hongos tres mil veces más comunes en las muestras de tejidos del páncreas canceroso que en las del páncreas sano.

Aún no sabemos bien qué conclusión sacar de estos datos. ¿Los microbios provocan cáncer? ¿Contribuyen al crecimiento del cáncer? ¿Ayudan al cáncer porque se enfrentan al sistema inmunitario? ¿Quiénes son los verdaderos culpables y quiénes los cómplices o seguidores? Lo único que podemos asegurar es que la lista de microbios que provocan cáncer aún no está cerrada.

A estas alturas ya habrás captado la idea. Podríamos seguir hablando de otras enfermedades relacionadas con la edad: se han encontrado bacterias de la boca en la placa arterial (¡hilo dental!); el virus de la gripe incrementa el riesgo de ataques al corazón; hay virus relacionados con el riesgo de sufrir la enfermedad de Parkinson y así sucesivamente. Lo importante es que los microbios intervienen en el desarrollo de todas las enfermedades relacionadas con la edad. Si queremos erradicar algún día estas enfermedades, tendremos que luchar contra esos seres diminutos que nos atacan.

Vamos a ponernos en el lugar del virus. No eres más que un poquitín de información genética en un cascarón diminuto nadando por lo que debe de parecerte un océano infinito, aunque en realidad es la glándula salival de cualquier pobre desgraciado. Tus amiguetes lo han conseguido infectar, y ahora os estáis extendiendo de célula en célula. Como sucede con todos los seres biológicos, tu objetivo es reproducirte lo máximo posible, y para eso te hace falta el aparato molecular de una célula.

La fortuna te es propicia y te encuentras con una víctima. Te pegas a la superficie de la pobre célula y la engañas para que te deje entrar, y luego mezclas tu ADN con el suyo. Ya es tarde para la célula. Si detecta tu presencia, recurrirá al suicidio celular para al menos proteger al resto del organismo, y entonces, adiós a tu misión, adiós a la posibilidad de obligarla a

fabricar partículas víricas. ¿Qué haces? Como recordarás, uno de los detonantes del suicidio celular se encuentra en la mitocondria. Además, ahí también se hallan otras proteínas que pueden utilizarse para combatir a los virus, así que es el lugar más lógico al que lanzar un ataque. Echas el freno de mano al detonador del suicidio celular y respiras aliviado. Pero todavía no estás a salvo. La célula es muy consciente de lo que hay en juego y tiene más armas que desplegar contra ti. De modo que para conseguir lo que quieres tendrás que ser rápido. La célula ya está fabricando partículas víricas, pero tú eres muy codicioso: tiene que producir más y a mayor velocidad. ¿Cómo puedes obligarla? Pues pisando el acelerador; por ejemplo, imitando las señales de crecimiento. Por lo general, el crecimiento implica que la célula tiene que fabricar nuevos componentes celulares, pero si en este preciso instante eres tú quien lo provoca, esos recursos extraordinarios se utilizarán para crear más partículas víricas. ¡Perfecto! El problema es que tanta actividad exige mucha energía, así que tienes que asegurarte de que el generador de la célula la proporcione. Manipulas un poco más la mitocondria. A estas alturas, la célula ya se ha dado cuenta de que algo falla y ha activado las señales de estrés. Ya sabemos que el estrés puede desencadenar la autofagia, y la infección no es ninguna excepción. Los basureros de la célula se defienden de los virus recogiendo y destruyendo las partículas víricas, pero eso no supone ningún inconveniente: basta con inhibir el mecanismo de autofagia y no te harán nada. La célula se empieza a desesperar. Pide ayuda a gritos al sistema inmunitario y trata de alertar a las células cercanas para que se preparen para la infección vírica. Si los matavirus especializados del sistema inmunitario encuentran la célula infectada, la destruirán sin miramientos. Esos tipos no te caen bien: por ejemplo, hay células inmunitarias, las células B, que fabrican anticuerpos, y los anticuerpos pueden envolver y neutralizar a virus concretos una vez que se descubre la infección. Así que tus amigos, tu familia y tú os enfrentáis al sistema inmunitario, haciendo todo lo posible para engañarlo y contraatacar. Mientras la estrategia funcione, puedes seguir fabricando partículas víricas. Llega un momento en que habrás fabricado tantas que la célula estará abarrotada: es la hora de la mudanza. Revientas la célula, lo que le asesta un golpe mortal y libera las partículas víricas en el océano infinito para que busquen a su próxima víctima.

Mal panorama para nosotros, los humanos, ¿no? Por suerte, ningún virus tiene todas estas armas, pero en ese breve relato hemos visto a la mitocondria, la señalización del crecimiento, el suicidio celular, la autofagia y el sistema

inmunitario. Se trata de buena parte de los temas relacionados con el envejecimiento que hemos tratado hasta ahora, y lo cierto es que la lista de relaciones entre virus y envejecimiento es aún más larga. Por ejemplo:

- Muchos virus provocan en las células que infectan un exceso de estrés oxidativo semejante al que vemos en las células más viejas.
- La transformación en célula zombi puede ser una defensa de última hora contra los virus. La célula zombi se «cierra», deja de dividirse, lo que impide que los virus se aprovechen de ella.
- Hay virus que utilizan la espermidina, el compuesto antienvjecimiento, para hacer más copias de sí mismos. Como hemos visto, a edades más tardías producimos menos espermidina, y puede que esto tenga como objetivo limitar la expansión de los virus.
- Ya hemos comentado que los patógenos se pueden disfrazar para escapar al sistema inmunitario. Algunos llegan incluso a imitar a las moléculas señalizadoras. Es su manera de manipularnos para beneficiarse de nosotros. Por ejemplo, sabemos de la existencia de virus que fabrican proteínas que recuerdan a las hormonas del crecimiento IGF-1 e insulina, relacionadas con el envejecimiento.

En resumen, los microbios no solo incrementan el riesgo de padecer enfermedades relacionadas con la edad, sino que también influyen en todos los factores conocidos relacionados con el propio envejecimiento. Por tanto, debemos tenerlos en el punto de mira.

REJUVENECIMIENTO INMUNITARIO

En las aguas dulces de Mozambique y Zimbabue vive un pez diminuto de color turquesa, el killi. Para el observador poco informado, parece un pez corriente de acuario, pero cuando se trata de investigar el envejecimiento es mucho más que eso. Los killis se encuentran entre los vertebrados de vida más breve, apenas unas semanas. Esto los hace ideales para investigar el envejecimiento, porque los científicos pueden obtener datos enseguida.

El pequeño killi, como tantos otros animales, tiene microbiomas en el tracto intestinal, les guste o no. Y muchas especies de bacterias que habitan en el killi son las mismas que nosotros tenemos dentro, con lo que este pez es un buen modelo para estudiar los microbiomas intestinales. Hemos llegado a la intersección entre los microbios de los intestinos y el envejecimiento.

Porque el ecosistema de las tripas del killi cambia con el tiempo. A medida que el pez envejece, pierde diversidad de especies hasta que unas pocas bacterias se convierten en dominantes y acaban con las demás. Es exactamente lo mismo que sucede en los seres humanos, así que unos científicos de Alemania se han puesto manos a la obra y están investigando cómo estos cambios relacionados con la edad en las bacterias intestinales afectan al envejecimiento y a la esperanza de vida. Estos investigadores criaron killis hasta la mitad de su esperanza de vida, y luego los trataron con antibióticos para erradicar las bacterias del tracto intestinal. Eso bastó para que el pez viviera más, pero también querían saber si las bacterias podían ser asimismo beneficiosas, de modo que trataron con antibióticos a más killis y luego recolonizaron el tracto intestinal con bacterias procedentes de peces más jóvenes. Este tratamiento prolongó la vida de los killis más que el que incluía solo antibióticos. Al parecer, ciertas bacterias intestinales nos ayudan

a mantenernos jóvenes... y, claro, son precisamente esas las que perdemos con la edad.

De ninguna manera estoy recomendando que empecemos a tomar antibióticos como el que come pipas. Eso solo serviría para erradicar las bacterias beneficiosas y darles aún más cancha a las dañinas. Puede que algún día desarrollemos terapias para atacar a unas bacterias concretas, pero por ahora hay que recordar que los investigadores alemanes también encontraron bacterias intestinales beneficiosas para el killi. Para obtener un efecto similar, vale la pena cuidar de estas últimas. Las bacterias que, según descubrieron, prolongaban la vida de los killis pertenecían en su mayoría a especies que subsisten gracias a la fibra alimentaria. Son de mantenimiento fácil: solo hay que darles más fibra. A cambio, producen un compuesto denominado butirato que provoca diversos efectos beneficiosos para la salud. El butirato, entre otras cosas, interactúa con el sistema inmunitario, logrando que las células que protegen las paredes interiores de los intestinos tengan más densidad. Esto es muy importante porque, con los años, el sistema intestinal empieza a tener pérdidas. Las bacterias del intestino pueden entonces llegar al torrente sanguíneo y causar problemas, no porque hagan nada, o no necesariamente, sino porque el sistema inmunitario se altera y reacciona con energía ante dos moléculas bacterianas, el lipopolisacárido (LPS) y el peptidoglucano. Esta reacción nos conviene si la bacteria forma parte de una infección agresiva, pero si la aparición de ambas moléculas es solo el resultado de un flujo pasivo y escaso de microbios en el organismo, la activación constante del sistema inmunitario acaba resultando dañina.

Esta activación innecesaria se produce a menudo en personas de edad avanzada. Puede deberse al aumento del número de patógenos, o simplemente a que, como el resto de nuestro cuerpo, este sistema funciona peor con los años.

El incremento de la activación del sistema inmunitario ante bajos niveles de amenaza se conoce como «inflamación crónica». La inflamación tiene lugar cuando el sistema inmunitario se activa, y todos sabemos cómo es: hinchazón, dolor, enrojecimiento y calor en la zona. Pero no siempre esta inflamación se debe a la acción de patógenos. En las personas mayores existe lo que se llama «inflamación estéril», es decir, que el sistema inmunitario se activa sin que haya enemigos a la vista. Este fenómeno también se conoce como «envejecimiento inflamatorio», y resulta dañino porque el sistema inmunitario no se anda con chiquitas. Ha evolucionado para combatir infecciones que antes eran mortales. Por tanto, como los soldados en una

guerra, no se puede centrar en proteger su hogar. Si para matar al enemigo tiene que dañar unos pocos tejidos, mala suerte. La alternativa podría ser la muerte.

Por tanto, la última pieza del rompecabezas formado por los microbios y el envejecimiento es el propio sistema inmunitario. Sabemos que, cuando llega a una edad avanzada, empieza a disparar sin apuntar y se le da peor combatir a los patógenos. Y sabemos también que muchas variaciones genéticas relacionadas con el envejecimiento tienen alguna relación con el sistema inmunitario. Pero, además, parece que el propio sistema inmunitario en sí favorece el envejecimiento. Para ilustrar este hecho podemos acudir a una investigación de la Universidad de Minnesota, realizada con ratones diseñados en el laboratorio para tener un sistema inmunitario que envejezca de manera prematura. Esto tuvo como resultado todos los efectos que ya hemos visto antes, pero además favoreció el envejecimiento de *otros órganos*. Esto puede deberse a que las células inmunitarias viejas se convierten en células zombis, con todos los daños que eso conlleva, o a que un sistema inmunitario débil y envejecido no consigue eliminar las células zombis que aparecen en diversos órganos. Por lo tanto, la terapia anti-envejecimiento más obvia sería rejuvenecer el sistema inmunitario.

Para conseguir el rejuvenecimiento inmunitario, los investigadores se han fijado en un órgano muy concreto: el timo. Es pequeño, se encuentra en la cavidad torácica y sirve de guardería de las células T, que actúan como generales del sistema inmunitario. Las células T se fabrican en la médula ósea, pero luego viajan hasta el timo para madurar. Ahí aprenden a distinguir lo propio de lo ajeno y terminan su desarrollo. Lo malo es que, con la edad, el timo empieza a fallar: sufre lo que se llama «involución del timo», se reduce poco a poco y se transforma en grasa. Esto quiere decir que vamos perdiendo la capacidad de entrenar a los generales del sistema inmunitario. Esta reducción del timo tiene lugar a una velocidad que varía según las personas, pero viene a ser de entre un 1 y un 3 por ciento anual en todos los adultos. Cuando llegamos a viejos, apenas nos queda nada.

El declive del timo es la principal razón de que el sistema inmunitario se debilite con la edad. Si pudiéramos rejuvenecerlo, es posible que nuestro sistema inmunitario rejuvenecido fuera, sencillamente, capaz de solucionar muchos problemas que hemos tratado ya en este libro. Este sistema inmune renovado limpiaría sin problemas las células zombis. Se le daría mucho mejor

luchar contra el cáncer. Y, desde luego, no tendría ningún problema para tratar con algunos patógenos que afectan a las personas mayores. La gripe, que puede ser devastadora a edades avanzadas, apenas causa problemas en los jóvenes. Para defender esta idea, unos investigadores rusos han trasplantado tejido del timo de ratones jóvenes a ratones viejos. No fue un experimento demasiado bonito, porque hubo que poner el tejido en los ojos, algo que se hace a menudo debido a que en ellos hay menos actividad inmunitaria y, por tanto, menor riesgo de rechazo. Pero el experimento, por desagradable que fuera, tuvo un resultado positivo, y el tejido de timo joven prolongó la vida de los ratones.

No se trata de aplicarnos el mismo tratamiento, claro, pero los científicos están progresando en la fabricación de timos de repuesto a partir de células madre. Se trata de realizar algo que ya hemos tratado en el capítulo sobre las células madre: guiarlas para que se conviertan en células del timo y luego trasplantarlas a quien las necesite. Se han llevado a cabo pruebas de concepto, una implementación resumida del experimento, en las que los investigadores han preparado nuevo tejido del timo para ratones, así que la creación de un sistema inmunitario joven para una persona anciana puede, en el futuro, ser una realidad.

Hasta entonces, conocemos al menos un método que, sobre el papel, puede ralentizar el declive del timo. Los investigadores han conseguido su regeneración parcial en ratones viejos administrándoles suplementos de zinc. En los ensayos clínicos, otros investigadores han demostrado que los suplementos de zinc también reducen el número de infecciones en personas mayores, así que es posible que lo que les pasa a los ratones sea extrapolable a los seres humanos.

TERCERA PARTE

BUENOS CONSEJOS

Imaginemos que viajamos a la Venecia del siglo xv. Hemos retrocedido lo suficiente en el tiempo como para visitarla antes de que Italia exista como tal. Venecia es una próspera ciudad estado independiente gracias a que produce desde seda y algodón hasta cristal. Los mercaderes de Venecia distribuyen productos exóticos a toda Europa. Sus riquezas y la inmensa flota que posee han hecho de esta ciudad uno de los indiscutibles centros de poder del continente.

Si tenemos suerte, conoceremos en los hermosos canales a un noble llamado Luigi Cornaro, que nació en una familia relativamente modesta en tierra firme, pero ganó una fortuna inventando métodos para ganar espacio al agua. No está mal como trabajo en Venecia.

Cornaro utilizó esta fortuna para disfrutar de una existencia con comida y bebida en abundancia, pero hacia los cuarenta años este estilo de vida empezó a pasarle factura. Estaba gordo, era lento y se sentía viejo. Como el innovador que era, Cornaro decidió tomar las riendas del asunto, e inició una búsqueda fanática de un modo de vida más saludable.

Tras hablar con unos cuantos médicos, Cornaro ideó una nueva dieta que seguía unas reglas muy estrictas. No comía más de 350 gramos de alimento al día, todo a base de huevos, carne, sopa y un poco de pan. Y, como era italiano, algo de vino, claro, pero no mucho. Media botella diaria.

Esta dieta tan restrictiva obró maravillas en su salud. Tanto le sorprendió que decidió escribir un libro para informar al mundo de las maravillas de esta manera de comer. El título, muy apropiado, fue *Discorsi della vita sobria*, «Discursos sobre la vida sobria».

El libro fue todo un éxito y muy pronto se tradujo a otros idiomas europeos. Cornaro nunca se apartó de su dieta, pero siguió experimentando y

escribió varios libros más sobre el tema, entre ellos *El arte de una vida larga*, a los ochenta y tres años.

Hacia el final de su vida, Cornaro había reducido su alimentación a una yema de huevo por comida. No era una dieta muy atractiva, pero pareció que le funcionaba de maravilla: gozaba de tanta salud que siguió escribiendo con más de noventa años.

Cuando la parca llamó por fin a su puerta, Cornaro tenía entre noventa y ocho y ciento dos años, y había vivido el equivalente a dos vidas medievales.

Casi cuatro siglos después de la muerte de Luigi Cornaro, un profesor universitario estadounidense siguió los pasos del noble veneciano.

Clive McCay, un investigador del que ya hablamos en el apartado sobre la sangre joven, trabajaba en la Universidad de Cornell, en Nueva York, y estaba especializado en nutrición. Por aquel entonces, y hablamos de la década de los años treinta del siglo pasado, la inquietud principal era ayudar a crecer a los niños lo antes posible. Para ello se utilizaban las vitaminas, recién descubiertas. Esta obsesión por el crecimiento tenía muy preocupado a McCay, que pensaba que para tener una vida larga y saludable lo mejor era un crecimiento pausado.

¿De dónde sacaba esta idea? De un científico inglés del siglo XVI que tenía un nombre muy apropiado, lord Francis Bacon. Bacon había escrito en uno de sus libros lo que McCay afirmaba: una vida larga no se basa en crecer deprisa, sino en crecer lo más despacio posible. Lo mejor es tener una estatura reducida. ¿De qué nos suena esto?

Para poner a prueba esta teoría sobre el crecimiento y la longevidad, McCay diseñó un experimento con ratas. Repartió a las ratas en tres grupos: al primero lo alimentó de manera normal, mientras que a los otros dos les puso una dieta con muchas menos calorías. Se aseguró de que no hubiera desnutrición, proporcionándoles todas las vitaminas y minerales necesarios. Lo único que les faltaba eran calorías. Esta dieta recibiría más adelante el nombre de «restricción calórica».

Con el paso del tiempo, las ratas del experimento empezaron a morir, y McCay dejó constancia de cuánto habían vivido. Pasados mil doscientos días desde el inicio del experimento, solo quedaban vivas 106 ratas, todas pertenecientes a uno de los dos grupos que ingirieron menos calorías. Tuvieron el dudoso honor de ser las ratas de laboratorio más longevas hasta la fecha.

Parecía que las ratas habían certificado la teoría de McCay: la restricción calórica hizo que crecieran más despacio y acabaran siendo más pequeñas, además de prolongar su vida.

Pero, unas décadas más tarde, en los años ochenta, los también científicos Richard Weindruch y Roy Walford descubrieron que no era necesario poner trabas al crecimiento. La restricción calórica seguía prolongando la vida de los roedores incluso si crecían hasta alcanzar un tamaño normal antes de limitar la ingesta de calorías.

Weindruch y Walford demostraron también que había una relación lineal entre cuánto se limitaban las calorías y cuánto vivían los roedores. Los que recibían alimentación en abundancia eran los que menos vivían. Los ratones con una dieta pobre en calorías vivían más. Y así sucesivamente, hasta llegar a los ratones más longevos: los que habían sufrido una restricción calórica rayana en el hambre extrema.

Cabe señalar que Roy Walford acabó experimentando en sí mismo la restricción calórica.

En 1991 formó parte del primer equipo que entró en Biosfera 2, el gigantesco invernadero futurista del que ya hemos hablado. El objetivo de Biosfera 2 era crear un ecosistema cerrado que proporcionara a humanos y animales todo lo necesario para la vida. Walford y su equipo permanecieron en aquel ecosistema cerrado los dos años enteros. Resultó que construir un ecosistema completo desde cero es muy difícil: el equipo de Biosfera 2 tuvo que reducir de manera drástica la ingesta de alimentos, y al final necesitó ayuda del exterior. Con el tiempo, terminar las comidas lamiendo el plato se convirtió en una costumbre aceptable.

Nadie se lo pasó en grande en aquel equipo, pero las condiciones eran una verdadera oportunidad para Walford. La estancia en Biosfera 2 le permitió poner a prueba la restricción calórica en seres humanos, y los resultados confirmaron esa teoría. Todos los hambrientos miembros del equipo científico de Biosfera 2 tenían menos colesterol en sangre, la tensión arterial más baja y un mejor sistema inmunitario que antes del experimento.

Desde aquellos primeros estudios, los efectos de la restricción calórica se han comprobado una y otra vez. Los roedores con una ingesta calórica limitada suelen vivir entre un 20 y un 40 por ciento más de lo normal. Además, son capaces de reproducirse durante más tiempo, tienen un sistema inmunitario más fuerte, menos casos de cáncer y, por si fuera poco, un aspecto más juvenil que los sujetos del grupo de control. Pero sabemos que la

investigación con roedores no siempre se puede extrapolar bien a los seres humanos (y a veces ni siquiera a otros roedores).

Dos grupos estadounidenses de investigación trataron de recopilar datos aplicables al ser humano utilizando monos rhesus en vez de ratas o ratones. Los monos rhesus llegan a vivir más de cuarenta años, así que eran unos experimentos a muy largo plazo. Como comenzaron en 1987, solo hemos empezado a obtener resultados en los diez últimos años. ¿Ha valido la pena la espera?

Cuando decides dedicar treinta años a un proyecto de investigación y haces dos estudios diferentes, la ley de Murphy dice que los resultados entrarán en conflicto. Y eso es precisamente lo que ha pasado. En el primer estudio la respuesta ha sido afirmativa, la restricción calórica ha prolongado la esperanza de vida de los monos. De hecho, uno de ellos tiene el récord de longevidad de la especie. Pero en el segundo estudio no ha habido una prolongación perceptible de la vida, aunque los monos con una ingesta calórica reducida han gozado de mejor salud.

Esos resultados contradictorios hacen difícil concluir que los monos alimentados con menos calorías viven más tiempo, y no es probable que se dediquen unos cuantos millones de dólares a un experimento que terminaría a mediados de siglo. Por tanto, ¿cómo podemos averiguar si la restricción calórica funciona en los seres humanos? Sería muy difícil, además de poco ético, llevar a cabo un estudio similar con personas. ¿Algún voluntario para pasar hambre?

Eso sí, disponemos de los experimentos naturales, como el de Biosfera 2. Y, además, existen entusiastas de la restricción calórica. La Calorie Restriction Society la forman un grupo de personas que practican este tipo de alimentación de manera voluntaria. Los humanos viven más que los monos rhesus, por supuesto, así que aún no sabemos si los miembros de la Calorie Restriction Society tendrán vidas bíblicas, pero los estudios realizados con ellos han demostrado que sus parámetros generales de riesgo, desde la diabetes hasta las enfermedades cardiovasculares, son excelentes. Si de algo no cabe duda es de que se trata de personas con una magnífica salud.

Aparte de estos experimentos naturales, ha habido unos pocos ensayos sobre restricción calórica. En uno, los participantes se repartieron en dos grupos: a los del primero se les dijo que siguieran comiendo como de costumbre, mientras que a los del segundo se les pidió que, durante dos años, redujeran un 25 por ciento su ingesta de alimentos. Desde luego, era imposible cortar tanto la alimentación de manera voluntaria, pero aun así,

cuando se cumplieron los dos años, el segundo grupo había conseguido rebajar las calorías consumidas en un 12 por ciento.

Era una reducción inferior a lo planeado, pero, aun así, los resultados fueron increíblemente beneficiosos para los participantes. Los miembros del grupo dos mejoraron en todos los aspectos. De hecho, los cambios que experimentaron recuerdan mucho tanto a los de los miembros de la Calorie Restriction Society como a los de los animales de laboratorio utilizados en la investigación sobre restricción calórica.

¿Te he convencido para que pases hambre? Probablemente no. Para la inmensa mayoría de las personas —incluido yo mismo— los beneficios no son tan interesantes como para eso.

Para empezar, está la incertidumbre: ¿qué tal funcionará la restricción calórica en los seres humanos? En términos generales, parece que cuanto más vive un animal en condiciones normales menos eficiente es la restricción calórica. Es decir, les va de fábula a los gusanos, muy bien a los ratones, bien a los monos rhesus y tal vez sirva de algo a los humanos. Es la misma pauta que siguen todas las intervenciones para la prolongación de la vida. En mi opinión, la restricción calórica puede prolongar la esperanza de vida de una persona unos pocos años, como mucho... y eso si la persona sabe lo que hace.

En segundo lugar, las declaraciones de los sujetos no son demasiado alentadoras. Muchos dijeron sentir frío, cansancio, lentitud en general. Probablemente los animales también se sientan así. Los ratones sometidos a restricción calórica comen como depredadores voraces cuando se les permite el acceso a más comida. No sabemos si la restricción calórica servirá de algo para prolongar la vida humana, pero sí hará que nos parezca muy larga.

No obstante, aunque los beneficios de la restricción calórica no compensen las desventajas, los resultados pueden ser útiles. Primero, porque demuestran que es importante no comer en exceso. No se trata de pasar hambre, pero sí de no excederse. Y, lo más importante, hemos descubierto una nueva estrategia para combatir el envejecimiento. No queremos utilizarla tal cual, pero tal vez encontremos un camino que nos permita evitar sus inconvenientes. Los investigadores están buscando maneras de reproducir el efecto de la restricción calórica, pero sin pasar hambre. Si averiguamos con precisión cómo actúa sobre los animales, podremos desarrollar fármacos que den el mismo resultado.

Estos medicamentos son los miméticos de la restricción calórica, y ya conocemos a un par de candidatos: la rapamicina y la espermidina. Pero también hay maneras naturales de imitar el efecto de la restricción calórica, y

esa es la otra posibilidad: un enfoque diferente, oculto en la sabiduría de hace milenios.

Mecanismos de restricción calórica

Se ha investigado mucho acerca del funcionamiento de la restricción calórica y su efecto sobre la prolongación de la vida. Un hallazgo interesante tiene que ver con el *C. elegans*, el gusano de laboratorio. Resulta que la restricción calórica solo prolonga su vida si le funciona bien la autofagia, la recogida de basuras celular. Si los científicos bloquean la autofagia, la restricción calórica ya no le proporciona más tiempo de vida. Otro indicio que apunta en la misma dirección es que la restricción calórica no procura ningún beneficio a los animales a los que se está administrando rapamicina. Como ya hemos visto, la rapamicina bloquea el mTOR, que promueve el crecimiento, y así activa la autofagia.

Durante los experimentos de restricción calórica, los investigadores suelen alimentar a los animales una vez al día. Los animales tienen hambre, así que se comen toda la ración enseguida y luego les toca ayunar hasta el día siguiente. Esto ha llevado a algunos investigadores a señalar que la prolongación de la vida podría deberse al ayuno y no a la reducción en la ingesta de calorías. Estos científicos llevaron a cabo un ingenioso experimento para reducir las calorías, pero de otra manera: en vez de dar a los ratones la comida habitual en dosis inferiores, los alimentaron con un pienso especial de muy bajo contenido calórico. Los ratones podían comer todo el día (y de hecho lo hacían), pero al final la cantidad de calorías que ingerían era limitada. De esta manera, los investigadores consiguieron que hubiera restricción calórica, pero sin ayuno. Por tanto, si lo beneficioso para los ratones es la reducción de la cantidad de calorías, estos animales deberían tener una esperanza de vida alta, pero si la causa de la prolongación de la vida fuera el ayuno, los ratones no vivirían más de lo normal, porque se pasaban el día comiendo. El resultado fue lo segundo: cuando los ratones ingieren menos calorías pero sin ayunar, no viven más de lo normal.

Otros investigadores enfocaron el tema desde el otro ángulo: forzaron el ayuno en ratones, pero sin limitar la cantidad de alimentos total que ingerían. Esto se consigue alimentando a los ratones un día sí y otro no. Los ratones acabarán comiendo la cantidad habitual, solo que de una sentada, de modo que no recibirán menos calorías, pero ayunarán entre comida y comida. Y eso bastó para prolongar sus vidas. Casi tanto, de hecho, como las de los ratones sometidos a restricción calórica.

No cabe duda de que el ayuno puede imitar los efectos de la restricción calórica a la hora de prolongar la vida en los roedores. Tiene sentido, y encaja

con lo que hemos descubierto con anterioridad, como que el ayuno es un tipo de hormesis, un estresor que acaba por hacernos más fuertes. Y, al igual que sucede con la restricción calórica, el ayuno inhibe el mTOR, que promueve el crecimiento, además de incrementar la autofagia, la actividad de los basureros celulares.

El ayuno es una práctica muy extendida en buena parte del mundo. La encontramos en casi todas las culturas y religiones. Ya en la antigua Grecia, Hipócrates, padre de la medicina moderna, recomendaba el ayuno por sus efectos beneficiosos para la salud, y Plutarco, un historiador que vivió varios siglos más tarde, dijo: «En lugar de usar medicina, ayuna un día». En la actualidad, el ayuno sigue formando parte de todas las religiones importantes del mundo. Los cristianos ortodoxos tienen periodos de ayuno, entre ellos los cuarenta días que van del martes de Carnaval al día de Pascua; los judíos guardan varios días de ayuno, entre ellos su fiesta más importante, el Yom Kippur, en el que no se consume nada desde la puesta de sol de un día hasta la puesta de sol del siguiente; los musulmanes celebran todos los años el mes del Ramadán, durante el cual no se puede comer ni beber nada mientras brille el sol; los budistas ayunan durante los periodos de meditación intensa; y los hindúes también contemplan, a lo largo del año, varias fechas de ayuno. De hecho, este es tan común que cuesta encontrar una cultura o religión que no lo practique de una forma u otra.

Por supuesto, el propósito de estas religiones con el ayuno no es combatir el envejecimiento, pero los textos religiosos suelen describir sus propiedades beneficiosas, ya sea por la limpieza (¿autofagia?), la fuerza que otorga soportar la prueba (¿hormesis?) o la claridad mental que proporciona.

Además, el ayuno se efectúa de diversas maneras. Hay personas que no comen nada, otras que omiten ciertos alimentos (sobre todo, la carne), algunas comen mucho menos que de costumbre y las hay que se abstienen de comer en momentos determinados.

De la misma manera, hay tantas formas de ayuno basadas en la investigación como en la religión. Veamos varios ejemplos. Una forma habitual de ayunar es determinar una ventana de ingesta de alimentos. Esto, en cierto modo, lo hacemos todos: a menos que seamos de esas personas que pican algo a última hora de la noche o se levantan de la cama para ir a la nevera, ayunamos entre la cena y el desayuno. Algunas personas han probado a ampliar este periodo de ayuno y consumen todos los alimentos en una

ventana de entre cuatro y ocho horas, en lugar de las doce o catorce habituales.

Este sistema ha dado lugar a resultados prometedores en ratones. Por ejemplo, los estudios demuestran que una alimentación concentrada en unas pocas horas protege a los ratones de los efectos negativos de una dieta poco saludable, bien sea alta en azúcares, bien en grasas. Por decirlo de otra manera, en los ratones se puede neutralizar hasta cierto punto el efecto de una dieta poco saludable si se limitan las horas de ingesta. No parece imposible aplicar una estrategia similar a periodos como las vacaciones, que es cuando solemos coger peso.

Si dejamos de lado este tipo de ayuno que limita la comida a unas horas concretas, casi todas las demás variantes se centran en prescindir del alimento durante uno o más días. Esto se conoce como «ayuno intermitente», y es el que nos solemos encontrar en los textos religiosos.

La historia científica del ayuno intermitente comenzó en los años cuarenta del siglo pasado con los investigadores Anton Carlson y Frederick Hoelzel, de la Universidad de Chicago. Resultaban una pareja muy llamativa. Carlson era un fisiólogo estadounidense de origen sueco que poseía un doctorado por la Universidad de Stanford y había sido jefe del Departamento de Fisiología de la Universidad de Chicago durante veinticuatro años. Hoelzel también acabó como investigador, aunque siguió una ruta más tortuosa. Durante la adolescencia había sufrido unos dolores estomacales terribles imposibles de calmar, y acabó convencido de que se debían a los alimentos que consumía. Optó por una solución muy sencilla: no comer nada. Como le resultó más difícil de lo que esperaba, empezó a ingerir alimentos «alternativos» para controlar el hambre, y probó entre otras cosas a comer carbón, arena, pelo, plumas y su plato favorito, el algodón quirúrgico.

Sus caminos se cruzaron y acabaron siendo amigos además de pareja científica. Cuando no estaban haciendo pruebas sobre el tiempo de tránsito de los diversos objetos que Hoelzel se tragaba (por ejemplo, las cuentas de cristal pasaban más deprisa que el pan de oro), también se centraban en cuestiones fisiológicas más legítimas.

En 1946 llevaron a cabo un experimento acerca del ayuno y los ratones que acabaría siendo famoso. A los dos les había interesado el estudio de Clive McCay sobre la prolongación de la vida gracias a la restricción calórica, pero, muy razonablemente, pensaron que no había manera de probar el método de forma civilizada con seres humanos. Por tanto, argumentaron, se inspirarían en el único fenómeno similar del mundo real: el ayuno religioso.

Pusieron a prueba la idea y descubrieron que sí, que el ayuno periódico resultaba beneficioso para las ratas en un entorno experimental. Los resultados de Carlson y Hoelzel incorporaron este tipo de ayuno a la lista de maneras de prolongar la vida de las ratas, lista que por aquel entonces era muy breve.

El método que utilizaron estos investigadores con sus ratas es el llamado «ayuno en días alternos», que consiste en ayunar un día de cada dos, y el otro comer con normalidad. Hoy en día se ha vuelto muy popular como método para perder peso porque es muy sencillo: los días de ayuno se alternan con días de comer a voluntad. Algunas personas no hacen un ayuno perfecto, sino que consumen una pequeña cantidad de comida, 500-600 calorías, para controlar el hambre. Otro método algo más suave es la dieta 5:2, también muy popular, que sigue los mismos principios, solo que se ayuna dos días a la semana.

Todavía no disponemos de datos suficientes sobre los efectos del ayuno intermitente sobre las personas. Al trasladar los estudios con ratones al ser humano hay que tener en cuenta que un día entero de ayuno es mucho más largo para un ratón que para una persona. Además, el ratón vive, en el mejor de los casos, unos pocos años, mientras que los seres humanos viven décadas. Por ello, hay científicos que creen que para obtener los mismos resultados positivos que los ratones de laboratorio tendríamos que someternos a ayunos mucho más largos.

Uno de los defensores de estos ayunos más largos es el conocido investigador Valter Longo. Longo y sus colegas descubrieron que muchos efectos beneficiosos del ayuno solo aparecen a partir del tercer día. Lo malo es que ayunar tres días no es ni agradable ni práctico, sobre todo para las personas que llevan una vida normal, y no habrá mucha gente que se quiera pasar los fines de semana o las vacaciones ayunando.

La solución que han ideado Longo y sus colegas es la dieta que imita al ayuno, y que las personas sanas pueden practicar de vez en cuando sin problemas. El ayuno dura cinco días, durante los cuales los participantes consumen porciones muy pequeñas de bajo contenido calórico. Son alimentos muy altos en grasas, ideados para engañar al cuerpo y que piense que está ayunando porque eso, por lo general, implica que el organismo quema grasas para obtener energía.

Más de uno se pondrá nervioso ante la sola idea de ayunos largos, y no sin motivo. Es evidente que algunas personas no pueden ayunar mucho tiempo, como los niños, las mujeres embarazadas, los enfermos o los ancianos. Pero a un adulto sano y en condiciones normales no le pasa nada por ayunar unos días, siempre que beba agua en abundancia. La norma nemotécnica es que el ser humano puede sobrevivir tres minutos sin oxígeno, tres días sin agua y tres semanas sin comida. De las tres afirmaciones, la última es la menos precisa: si el cuerpo ha acumulado suficiente grasa, puede resistir mucho más.

El récord mundial del ayuno más largo lo ostenta un escocés, Angus Barbieri, que pesaba 207 kilos a los veintisiete años. Sabía que le esperaba una muerte prematura y quería perder peso a cualquier precio. Corrían los años sesenta y se estaba investigando mucho sobre el uso del ayuno en las dietas de adelgazamiento. La teoría era bastante obvia: había que dejar de comer hasta alcanzar el peso deseado.

Así que Barbieri decidió probar el ayuno y acudió al hospital Maryfield, en Dundee, cerca del lugar donde vivía. Les dijo a los médicos que estaba dispuesto a renunciar a la comida y estos, al ver lo decidido que estaba, accedieron a monitorizarlo durante el ayuno.

Barbieri solo había pensado ayunar durante un breve periodo, pero, a medida que pasaba el tiempo, más se concentraba en alcanzar su peso ideal. Los médicos estuvieron de acuerdo en que siguiera adelante, y empezaron a suministrarle una píldora multivitamínica para que no tuviera carencias. Pero, aparte de eso, Barbieri no necesitaba gran cosa más. Su cuerpo había almacenado suficiente combustible como para mantenerse.

Las semanas se convirtieron en meses y Barbieri se mantuvo en sus trece, a la caza del peso ideal, 82 kilos. Cuando por fin lo consiguió, había estado ayunando durante nada menos que trescientos ochenta y dos días; un año y diecisiete días sin comer. Los médicos le hicieron una nueva revisión pasados cinco años, y solo había ganado siete kilos.

No le recomendaría a nadie un ayuno tan prolongado, por mucho sobrepeso que tenga. ¿Por qué no usamos hoy en día el método Barbieri? Porque otras personas que lo probaron han muerto en el intento, entre otras cosas.

Aparte del problema de la seguridad, la principal objeción al ayuno es que se entra en un estado de privación y se pierde masa muscular. Pero, aunque es cierto que en un ayuno prolongado el metabolismo se ralentiza y a la larga consume músculo para obtener energía, no es algo que vaya a suceder en un ayuno de un día o dos. Los estudios han demostrado que el metabolismo no se

ralentiza durante un ayuno en días alternos. Todo lo contrario, se acelera, igual que la quema de grasa. En términos evolutivos, es lógico: cuando a un animal le falta comida, tiene que salir a conseguirla, y esto significa que la actividad se incrementa, no al revés.

Además, las investigaciones han demostrado que las personas que empiezan un entrenamiento de fortalecimiento muscular y al mismo tiempo reducen la ventana de ingesta de alimentos ganan la misma cantidad de masa muscular que las que comen de manera regular. Y un estudio con sujetos que ayunaron en días alternos durante ocho semanas dio como resultado una reducción de la grasa, pero no de la masa muscular.

¿Más café? Sí, por favor

Los estudios indican que las personas que toman varias tazas de café al día, entre dos y cuatro, tienen un índice de mortalidad inferior al de las que no lo beben. Esto no quiere decir que beber café sea la causa de la diferencia, pero el café tiene algunos aspectos que podrían ser beneficiosos. Por ejemplo, la cafeína es un supresor del apetito, y ya hemos visto que comer menos es mejor para nosotros. Incluso hay personas que beben café durante el ayuno, porque sirve para controlar el hambre y, si no se le añade leche ni azúcar, no tiene calorías. Pero también hay una correlación entre el consumo de café descafeinado y una vida más larga, de manera que es posible que los beneficios para la salud se deban a otra cosa.

LAS SUPERSTICIONES DE LA NUTRICIÓN

La restricción calórica es una buena estrategia para prolongar la vida, sí, pero en algún momento habrá que comer. Y la gran pregunta es: ¿qué comemos?

Hay tantas dietas diferentes que nos podríamos pasar el resto de la vida experimentando. ¿Baja en carbohidratos o baja en grasa? ¿Qué tal vegana? ¿Y la dieta paleo, la cetogénica, la mediterránea? ¿Por qué no la dieta de las gominolas?

Si nos aproximamos a la nutrición por primera vez, es fácil elegir una dieta con confianza. Siempre vamos a encontrar un gurú que suene creíble y que nos diga cosas sorprendentes. ¡El beicon es saludable! Hay un estudio que lo demuestra. Y será un estudio legítimo, con muchas gráficas y frases que sonarán muy bien. El gurú nos dirá que esto no lo sabe mucha gente, pero no te preocupes, los datos que tengo demuestran que el beicon es un alimento sanísimo.

Un buen día, mientras te comes un plato hasta arriba de beicon al tiempo que discutes con tu familia, buscas ese estudio que el gurú te enseñó. Así aprenderán. Pero lo malo es que encuentras otro estudio, y este llega a la conclusión contraria: el beicon te va a provocar un ataque al corazón. Este estudio tiene muchas referencias que lo sustentan, y al final del laberinto hay otro gurú tan creíble como el primero. Este explica con claridad que el beicon está el primero en la lista de alimentos que hay que evitar, que cualquiera que coma beicon morirá joven. Te quitas el plato de delante. ¿Cómo has podido ser tan idiota?

Pasan los meses y una noche, leyendo noticias, te topas con un artículo: «Un nuevo estudio demuestra que el beicon puede prolongar la vida». Es una entrevista con otro gurú muy creíble que cuenta que los estudios viejos sobre el beicon contenían graves errores. Este nuevo estudio corrige esos errores y

demuestra que el beicon es la panacea. «Al principio no me lo creía», dice. Pero, tras una dieta estricta en la que solo comió beicon, perdió 50 kilos y ahora hace levantamiento de pesas con un coche de cinco puertas.

Vale, igual exagero un poco, pero el mundo de la nutrición es un verdadero laberinto. El mismo alimento puede ser saludable un día y peligroso al siguiente —o las dos cosas a la vez, según las fuentes—. Y no hace falta buscar mucho antes de comprobar que todo lo que comemos puede provocar cáncer.

Hay muchos motivos que explican que la ciencia de la nutrición sea tan contradictoria. Uno, muy evidente, es que algunos estudios están financiados por empresas del ramo de la alimentación. Por increíble que parezca, los experimentos patrocinados por la industria suelen llegar a conclusiones que favorecen a los donantes.

Pero, en otros casos, la malvada industria de la alimentación no tiene nada que ver. A veces la culpa la tenemos nosotros. Un estudio que diga que el chocolate es muy sano se encontrará con aplausos y vítores, mientras que nadie hará caso de los veinte estudios que concluyan lo contrario. En otras palabras, es mucho más fácil convencer a la gente de algo que le viene bien o le resulta agradable: el cerebro racionalizador se aferrará a la menor oportunidad para justificar otra chocolatina. Pero, como dijo el famoso físico Richard Feynman, «el primer principio es no engañarte a ti mismo, y eres la persona más fácil de engañar».

Pero, aparte de estos problemas evidentes, hay dificultades más sutiles que debemos tener en cuenta si queremos alcanzar una vida larga a través de la comida.

Durante la Segunda Guerra Mundial, el ejército estadounidense y el japonés construyeron diferentes bases aéreas en varias islas del sur del Pacífico. Estas bases fueron en muchos casos el primer contacto de los nativos isleños con el mundo moderno. Y se quedaron atónitos, claro. Ellos debían trabajar para conseguir cualquier cosa: tenían que cuidar las cosechas y el ganado, construirse las casas, fabricar las armas a mano. Y en cambio, los forasteros accedían a un suministro ilimitado de alimentos, ropa, medicinas y demás equipamiento sobrenatural que les caía del cielo. Solo tenían que hacer algunos rituales como desfilar, gritarse algo unos a otros y agitar los brazos en dirección al cielo y unas máquinas enormes aparecían con más bienes de los

que los nativos eran capaces de producir en varias generaciones. Solo los dioses eran tan poderosos como para proporcionar semejante abundancia.

Pero, al final, la guerra terminó, los forasteros desaparecieron y, con ellos, también su asombrosa carga. Los nativos estaban desesperados y querían que los aviones regresaran. ¿Cómo hacerlo? Recurrieron a los dioses e imitaron los extraños rituales de aquellos forasteros. Despejaron pistas de aterrizaje en el bosque, desfilaron con armas hechas de bambú. Se hicieron auriculares y radios con cocos y hierba seca. Hasta construyeron edificios, torres de control y aviones, todo de madera. Con el tiempo, todo esto derivó hacia la creación de una serie de religiones que los antropólogos denominaron «cultos a la carga». Algunos de esos cultos existen todavía, y sus fieles siguen creyendo que los dioses acabarán por prestar atención a sus rituales y volverán a enviar aviones con suministros.

Los fieles de los cultos a la carga siguen una de las técnicas de aprendizaje más poderosas que se conocen: la imitación de lo que ha tenido éxito. En nuestro mundo, mucha gente copia todo lo que hacen una estrella del deporte, un músico o una personalidad de los negocios. Los motivos del éxito de estas personas no siempre son evidentes, así que, para conseguir lo mismo que ellos, lo lógico es copiarlo todo, desde levantarse a las cuatro de la mañana, bañarse en agua helada y leer todo lo que nos caiga en las manos hasta llevar jerséis de cuello alto negros. Pero, si no sabemos la causa de ese éxito, nos estaremos arriesgando a copiar un puñado de detalles insignificantes y superficiales, como sucede con los cultos a la carga.

En la ciencia de la nutrición pasa constantemente lo mismo. Examinamos a las personas que han vivido mucho tratando de descubrir los secretos de su longevidad, pero a menudo acabamos copiando los rasgos más superficiales de hombres y mujeres ricos con estudios superiores... porque, como media, las personas ricas y con estudios superiores tienden a vivir más que los pobres y sin estudios. La esperanza de vida de una persona con título universitario es mayor que la de alguien que solo terminó la secundaria. Esto se aplica a todos los países del mundo, y la brecha no hace más que crecer con el tiempo.

Esa diferencia se debe a que las personas ricas y con estudios pueden seguir mejor las directrices de salud. La razón se la dejó a los sociólogos, pero es un hecho que cuanto más dinero y nivel educativo se tenga, mayor es el porcentaje de personas que hacen ejercicio, se vacunan, no fuman y tienen un peso saludable. Sin duda son cosas que vale la pena imitar, pero ¿cómo las diferenciamos de todo lo demás que hacen las personas ricas y con educación superior?

Sabemos, por ejemplo, que las personas con un nivel educativo más elevado son más propensas a necesitar gafas. Si hiciéramos un estudio de características que tengan alguna correlación con una vida larga, llevar gafas sería una de ellas. Pero es obvio que llevar gafas no afecta a la esperanza de vida. Nadie vive más si le pones unas gafas, y tampoco es recomendable echarse a perder la vista en busca de la longevidad.

Seguro que conoces la frase «la correlación no implica causalidad»: puede haber una correlación entre dos cosas, puede que esta correlación sea muy estrecha, pero esto no significa que una sea causa de la otra. Los nativos del Pacífico observaron una correlación estrecha entre hacer ademanes en dirección al cielo y la llegada de un avión, pero estos gestos no causaban la llegada del avión. De la misma manera, hay una correlación muy fuerte entre la cantidad de helados que se venden en un día concreto y la cantidad de personas que mueren de insolación ese mismo día, lo que no implica que comer helados provoque la insolación y la muerte. Lo que sucede es que tanto la venta de helados como el número de insolaciones tiene una causa común, la temperatura elevada, pero ambos datos no interfieren el uno en el otro.

Existe un ejemplo real de culto a la carga de la longevidad que aparece en la soleada ciudad de Loma Linda, en el sur de California. Loma Linda es una de las llamadas «zonas azules», y se ha estudiado mucho a sus habitantes debido a la longevidad que se ha detectado en ellos. Muchos habitantes de Loma Linda son adventistas del séptimo día, y no comen carne debido a su confesión, inspirada por John Harvey Kellogg, al que conocemos por sus cereales de desayuno. Tras varias décadas de investigación, el consenso es que la dieta sin carne proporciona unos tres años más de vida. En Loma Linda, los veganos son los que más tiempo viven, seguidos por los vegetarianos, luego los semivegetarianos, y al final los carnívoros.

Pero, como ya habrás imaginado, hay mucho más. El veganismo y el vegetarianismo son más populares entre las personas ricas y con estudios. Hay muchos más restaurantes vegetarianos en una ciudad universitaria que en un barrio pobre. Esto implica que los veganos y los vegetarianos suelen tener otras costumbres saludables: hacen más ejercicio, beben menos alcohol, fuman menos y tienen un peso más adecuado. El índice de masa corporal en los habitantes de Loma Linda sigue la misma pauta que su esperanza de vida: los veganos tienen un IMC de 23; los vegetarianos, de 25,5; los semivegetarianos, de 27, y los carnívoros, de 28, siempre como media. Entonces, ¿se puede decir que es la abstinencia de carne lo que prolonga la vida?

Los epidemiólogos son muy conscientes de este problema y han ideado varias posibles soluciones. La más habitual es tener en cuenta las diferencias de salud entre los grupos que se comparan. Por ejemplo, antes de comparar la esperanza de vida de los veganos con la de los carnívoros, hay que restar el efecto que sabemos que causa el ejercicio, el no fumar y el IMC más saludable de los veganos. Así podemos establecer una comparación entre dos grupos similares... y descubrimos que el veganismo ya no prolonga la vida.

Otro buen ejemplo es el vino tinto. Hay muchos estudios que aseguran que el vino tinto ayuda a vivir más tiempo porque hay una correlación entre ambas cosas, y la ciencia ha buscado la fuente de estos beneficios para la salud, incluso ha llegado a atribuirla a todo tipo de moléculas presentes en el vino tinto. Pero a nadie le sorprenderá el hecho de que el vino tinto es mucho más popular entre las personas ricas y con alto nivel educativo. Eso quiere decir que las personas que beben vino tinto son como los veganos y los vegetarianos de los que hablábamos antes: tienen un IMC más bajo que la media y otros hábitos saludables, así que no se puede llegar a la conclusión de que el vino tinto sea la fuente de su salud. Es más probable que se deba al resto de sus costumbres.

Si de verdad queremos saber si un alimento o un hábito favorece la salud, y no se trata de una simple correlación, lo mejor que se puede hacer es un ensayo controlado aleatorio. Ya hemos visto antes este concepto. En un ensayo controlado aleatorio, los científicos juntan a un montón de personas y las reparten entre dos grupos con características medias semejantes. A un grupo se le aplica el objeto del ensayo, ya sea un medicamento, una rutina de ejercicio o una dieta, mientras que al otro se le da un placebo. Luego se deja pasar el tiempo para ver si se produce una disparidad en un resultado concreto, como la esperanza de vida o el desarrollo de una enfermedad.

Por ejemplo, puede que nos hayamos fijado en que las personas que comen muchas espinacas suelen tener los músculos más desarrollados. Si queremos descubrir si el consumo de espinacas fomenta el crecimiento de los músculos, podemos hacer un ensayo controlado aleatorio: reunir un buen número de sujetos, repartirlos entre dos grupos y pedir a los de un grupo que coman espinacas a diario durante dos meses. Luego habrá que comprobar si este grupo tiene los músculos más desarrollados y el otro no ha cambiado.

Es más difícil hacer un ensayo controlado aleatorio que limitarse a buscar correlaciones; aun así, de esta manera se ha investigado un número

sorprendente de cosas, como el uso de parásitos vivos para curar alergias, o el uso de proteínas procedentes de las algas para luchar contra la ceguera. En cualquier caso, la ciencia moderna tiene sus favoritos, y hay dos suplementos en concreto que se han probado en ensayos controlados aleatorios para casi cualquier cosa, entre las que se cuenta su capacidad para prolongar la vida.

El primero es el aceite de pescado, más concretamente los ácidos grasos omega-3. Los omega-3 son ácidos grasos poliinsaturados que tienen una función vital en nuestro organismo. Los utilizamos, entre otras cosas, para las membranas celulares y como materia prima para otros compuestos de gran importancia. Los omega-3 nos llegan sobre todo a través de la comida, y los alimentos más ricos son los pescados azules, como el salmón, la caballa o el arenque. Los investigadores han detectado una y otra vez que un consumo elevado de pescado se asocia a una vida más larga, y el principal sospechoso es el omega-3. Hay que señalar que cuantos más ácidos grasos omega-3 tiene una persona en la sangre o en las membranas celulares, más años suele vivir.

En este momento puede que se te haya activado el detector de bulos: ¿no da la casualidad de que la gente rica y con mayor nivel educativo consume pescado por encima de la media? ¿No será esa la causa de la correlación? No cabe duda de que en los restaurantes caros hay más platos de pescado que en el McDonald's. Las autoridades sanitarias llevan décadas recomendando que se coma más pescado. Por eso nos saltaremos la etapa de las correlaciones y nos centraremos directamente en los ensayos controlados aleatorios.

En los ensayos controlados aleatorios con aceite de pescado, los beneficios para la salud han sido mucho más modestos de lo que ingenuamente hubiéramos esperado. Resulta que buena parte de la correlación entre el consumo de pescado y la salud se debe a que las personas ricas y con alto nivel educativo lo consumen más, y no tiene nada que ver con el pescado en sí. Pero seamos justos: esos beneficios existen. Si nos ponemos unas gafas con cristales rosas y entornamos un poco los ojos, los ensayos controlados aleatorios muestran que los suplementos de aceite de pescado tienen algunos efectos beneficiosos para la salud. Sobre todo, parece que reducen el riesgo de algunas enfermedades del sistema cardiovascular, y que las dosis grandes funcionan mejor.

El pescado es sabroso, y los suplementos de aceite de pescado se consiguen y toman con facilidad, así que no tiene nada de malo incluirlos en una dieta que busque la prolongación de la vida. En los millones de personas que han participado en los estudios, no hay indicios de ningún efecto negativo, así que lo peor que puede pasar es que no haya efectos positivos.

Como siempre, es mejor consumir el alimento que los suplementos: el pescado puede tener otros efectos saludables, aparte de los que proporciona el aceite. Pero también es caro y, seamos sinceros, difícil de preparar para algunas personas, entre las que me cuento.

Si compramos suplementos de aceite de pescado, es importante elegir los que tengan un contenido adecuado de omega-3. En algunos suplementos es muy poco, mientras que otros pueden tener agentes contaminantes o ser de poca calidad. Atención a los fraudes.

Los fraudes no son ajenos al pescado y al marisco. En un buen número de estudios tragicómicos, los científicos han demostrado que mucho pescado que se vende en restaurantes y supermercados no es lo que dice ser. En algún punto de la cadena, alguien ha pensado que la gente no entiende del tema, y han sustituido el pescado caro por una especie más barata. Por ejemplo, en un estudio realizado en varios países, se ha visto que el 40 por ciento del pargo que se vende en realidad no es pargo. Otro estudio demostró que la mitad del sushi que se vende en Los Ángeles está hecho con un pescado diferente al que se anuncia en el nombre. Y un tercer estudio, este de Singapur, señaló que muchos buñuelos de gambas no llevaban ni una gamba. Eran de cerdo, y nadie se había dado cuenta.

Si el aceite de pescado es el príncipe de los suplementos, la vitamina D es la reina. Hay tantos estudios acerca de la vitamina D que espero que te compadezcas de mí por haber tenido que examinarlos todos.

De nuevo nos encontramos con que el relato superficial es muy claro: los niveles bajos de vitamina D están relacionados con la muerte prematura. Pero, como ya hemos dicho hasta el aburrimiento, esto no implica que sean la causa. Por el contrario, hay muchos indicios de que no lo son.

Para empezar, a lo mejor lo hemos entendido al revés. Resulta que muchas enfermedades provocan una caída en los niveles de vitamina D, no al contrario. Por tanto, la falta de vitamina D no causa las enfermedades con las que se relaciona, sino que son las enfermedades las que producen ese descenso del nivel de vitamina D.

Luego está el problema del que ya hemos hablado varias veces, y es que la gente pobre suele tener menos vitamina D que la rica.

En tercer lugar, la vitamina D (por cierto, se trata de una hormona) es liposoluble. Al parecer, las personas con un exceso de grasa tienen niveles más bajos de vitamina D, tal vez porque el tejido graso la captura. O sea, el

exceso de peso provoca que tengamos menos vitamina D, y al mismo tiempo que desarrollemos diversas enfermedades.

Para desembrollar este problema de la gallina y el huevo, de nuevo hay que recurrir a los ensayos controlados aleatorios, es decir, a proporcionar suplementos de vitamina D a un grupo de personas y hacerles un seguimiento para ver si gozan de mejor salud.

En el caso de la vitamina D, los cristales de las gafas tienen que ser de un rosa muy intenso para que veamos algún beneficio. Tras reunir numerosos estudios, los científicos han corroborado que los suplementos de vitamina D no reducen el riesgo de muerte ni de las enfermedades relacionadas con la edad. Si buscamos la longevidad, será mejor invertir en otra cosa.

¿Es malo el alcohol?

No cabe duda de que beber demasiado alcohol es muy perjudicial para la salud. Pero la gran pregunta es si beber un poco es saludable o al menos aceptable. Los estudios de correlación entre ingesta de alcohol y longevidad muestran una curva en forma de J que parece apuntar hacia la hormesis: la gente que bebe un poco de alcohol vive más que la gente que no bebe en absoluto (mientras que, obviamente, los que beben mucho viven menos que nadie). El hecho de que un consumo moderado de alcohol prolongue la esperanza de vida es uno de esos datos que queremos creer. Sería bonito, ¿verdad? Por tanto, se habla mucho de los beneficios que un poco de alcohol tiene para la salud. Sin embargo, hay que ser escépticos.

El problema con estos estudios es que el grupo de personas que no bebe en absoluto suele incluir a muchos exalcohólicos. Los años de consumo excesivo de alcohol causan daños permanentes al organismo, así que, aunque el alcohólico ya no beba, su esperanza de vida es más reducida, aunque muy superior a la que tendría si siguiera bebiendo. Como resultado, el grupo de no bebedores es un mosaico de abstemios y exalcohólicos. Si eliminamos de la muestra a los exalcohólicos, los beneficios de un consumo moderado se esfuman. Los bebedores moderados no viven más que los abstemios. Pero, para ser justos, no hay una diferencia notable entre los abstemios y los bebedores moderados, siempre que su consumo no sobrepase las cinco bebidas a la semana.

La amilasa es una enzima fundamental para el metabolismo de los carbohidratos. Segregamos amilasa en la saliva y en el sistema digestivo para descomponer los almidones de alimentos como el pan, el arroz o las patatas. Por lo tanto, la amilasa tiene una importancia aún mayor para quienes siguen una dieta agrícola: cuando los cazadores-recolectores se asentaron y empezaron a cultivar, la capacidad para digerir almidones se volvió vital para la salud y la supervivencia. Hoy en día vemos esto todavía en nuestra genética.

El ser humano ha evolucionado para tener varias copias del gen de la amilasa (y, curiosamente, nuestros perros también). Todas las copias hacen lo mismo, fabricar amilasa, pero al tener múltiples copias fabricamos más y se nos da mejor digerir los almidones.

El asentamiento para convertirnos en agricultores ha sido bastante reciente en términos evolutivos, y ha tenido lugar en diferentes momentos según la zona del planeta. Esto quiere decir que la adaptación a la dieta agrícola no tiene una distribución universal. Por ejemplo, los científicos han descubierto que el número de genes de la amilasa oscila entre dos copias en algunas personas y más de diez en otras. Como media, los pueblos que han sido sedentarios durante más tiempo, como los europeos y los del este de Asia, tienen más genes de la amilasa que los recién llegados a la agricultura. Pero incluso en estos dos grupos de personas encontramos individuos con más genes de la amilasa, lo que hace que estén más adaptados a una dieta rica en almidones.

La amilasa es un componente menor de nuestro metabolismo, pero hay otras muchas variaciones genéticas con una distribución también irregular.

Un ejemplo clásico son las que permiten descomponer la lactosa, el azúcar que se encuentra en la leche. Al principio, solo los niños eran capaces de digerir la lactosa, lo que les permitía criarse con leche materna. Pero, hace miles de años, unas mutaciones extendieron esta capacidad a los adultos. Estas mutaciones no les servían de nada a los cazadores-recolectores (¿de dónde iban a sacar la leche?), pero para un granjero poder subsistir gracias a los lácteos no tenía precio. Hoy en día, en mi Dinamarca natal, que se encuentra cerca del origen de estas mutaciones, casi todos los adultos digieren la lactosa. La mutación empieza a escasear a medida que nos alejamos del norte de Europa, pero eso es solo porque aún no le ha dado tiempo a propagarse. La tolerancia a la lactosa es una ventaja evidente para un granjero. Si no hubieran llegado los tiempos modernos, la tolerancia a la lactosa se habría seguido extendiendo, porque las personas capaces de digerir la leche recibirían más calorías y tendrían más posibilidades de sobrevivir y engendrar hijos. Pero, por el momento, la distribución de la tolerancia a la lactosa es irregular, y el mismo alimento que proporciona una fuente de calcio saludable a unas personas provoca diarrea explosiva en otras.

En otros casos encontramos variaciones genéticas opuestas en diferentes personas. Por ejemplo, están los genes FADS1 y FADS2, que codifican las enzimas relacionadas con la producción de unas moléculas concretas, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. En este trabalenguas molecular se incluyen algunos ácidos grasos omega-3. Los inuit de Groenlandia llevan miles de años con una dieta rica en pescado que les proporciona omega-3 en abundancia, y como resultado tienen una alta incidencia de variaciones genéticas en el FADS1 y el FADS2, que limitan la producción del organismo porque no les hace falta, ya que su dieta les proporciona estas moléculas. En el extremo opuesto se encuentran las comunidades vegetarianas de Pune, en la India, donde la mayoría de la gente tiene una versión del FADS2 que mejora la producción de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en el propio organismo. Esto supone una ventaja importante cuando la ingesta es insuficiente o en el caso de una dieta vegetariana.

Entonces, ¿qué es más saludable? ¿Una dieta baja en hidratos de carbono? ¿Beber mucha leche? ¿Hacerse vegetariano? Hasta ahora nos ha faltado una pieza clave de este rompecabezas, y es muy obvia: la respuesta depende de la genética de cada individuo. Puede que un amigo pruebe la dieta vegetariana y le funcione de maravilla, y a ti, en cambio, te vaya mejor una dieta baja en carbohidratos. Eso no quiere decir que alguno de los dos mienta, ni que uno esté más sano que el otro, aunque sean dietas casi opuestas.

Casi todos nuestros esfuerzos en materia de salud siguen realizándose un poco a ciegas. Nos dicen que algo es «sano» y cruzamos los dedos para que sea verdad. Como ya sabemos a estas alturas, en la mayoría de las ocasiones no lo es. Una cosa puede ser sana para unos y no para otros. Por ejemplo, si la conclusión de un estudio es que «la ingesta de espinacas incrementó un 25 por ciento la masa muscular de los sujetos», es verdad, pero por término medio. No quiere decir que todos los que comieron espinacas consiguieron un 25 por ciento más de masa muscular. Unos ganarían más, otros ganarían menos, algunos no ganarían nada y seguro que alguno hasta perdió masa muscular. Ya hemos podido comprobar que no somos intercambiables, y por eso falla tan a menudo este enfoque a ciegas. De modo que, en lugar de jugar a las adivinanzas, deberíamos medir lo que pasa en nuestro organismo y decidir el enfoque en función del resultado. Por ejemplo, podemos empezar a comer espinacas y medir nuestra masa muscular, nuestra fuerza y los biomarcadores en sangre. O podemos utilizar combinaciones de estas medidas para elegir la mejor dieta, la mejor rutina de ejercicios o la mejor manera de vivir.

Si no estamos ya recopilando datos sobre nosotros mismos a esta escala se debe a limitaciones tecnológicas y económicas. En unos casos nos faltan conocimientos, como a la hora de interpretar buena parte de la genética. Podemos «leer» los genes utilizando lo que se denomina «secuenciación del genoma», pero interpretarlos no es tan fácil, y aún estamos en los primeros estadios.

En otros casos sabemos lo que hay que hacer, pero es complicado. Por ejemplo, seguimos necesitando extracciones invasivas para medir la mayor parte de los biomarcadores en la sangre, como los niveles de hormonas, metabolitos, vitaminas y marcadores de inflamación. En la mayoría de los casos, medir los biomarcadores con frecuencia es demasiado caro. Si alguien domina estos temas, le recomiendo fervorosamente que lo intente y así nos echa una mano a todos. Recopilar más datos sobre nuestros cuerpos podría iniciar una verdadera revolución en la salud y el bienestar.

Como ya hemos visto, el santo grial de los biomarcadores de longevidad es un reloj biológico preciso. Hay biomarcadores que podemos medir a lo largo del tiempo para determinar a qué velocidad envejece el cuerpo. Los mejores de los que disponemos ahora mismo son el acortamiento de los telómeros y el reloj epigenético. Los dos son muy útiles cuando se estudia a grupos numerosos de personas, pero por desgracia los relojes biológicos no son, todavía, lo suficientemente precisos en las mediciones individuales.

Por el momento, lo mejor que podemos hacer es utilizar los biomarcadores que tenemos a mano. El más evidente es nuestro peso, ya que es bien sabido que el sobrepeso o la obesidad provocan problemas de salud. Pero también hay biomarcadores en la sangre que vale la pena investigar, aunque para eso todavía hace falta pedir hora al médico. Vamos a echarles un vistazo.

Ya hemos comentado antes que una de las mejores maneras de prolongar la vida del diminuto gusano *C. elegans* es desactivar su versión del IGF-1, un gen promotor del crecimiento. El nombre de este gen en el gusano es *daf-2*, y no es solo una versión del IGF-1. También es una versión de una hormona, la insulina.

La insulina, igual que el IGF-1, promueve el crecimiento, pero su función primaria es regular el nivel de azúcar en sangre. Cuando comemos carbohidratos, las enzimas del aparato digestivo descomponen la mayoría de estos en glucosa, un azúcar simple. Absorbemos esta glucosa que, cuando entra en el torrente sanguíneo, pasa a ser «azúcar en la sangre». Las células utilizan como combustible este azúcar, y ahí entra en juego la insulina. Cuando el nivel de azúcar en la sangre sube tras una comida, segregamos insulina del páncreas para activar la absorción celular. Se podría decir que la insulina es una llave diminuta que abre la puerta de una célula para que entre el azúcar. Este mecanismo ayuda a que las células reciban energía, pero también es necesario porque la acumulación excesiva de azúcar en la sangre puede causar daños en los vasos sanguíneos. Por lo tanto, cuando el nivel de azúcar en la sangre sube después de comer, nos interesa bajarlo aunque las células no necesiten energía en ese momento. La manera más habitual de hacerlo es enviar el azúcar a las células grasas, donde se puede convertir a su vez en lípidos para así almacenarlo. Si los niveles de azúcar en la sangre siguen siendo altos, el último recurso es excretarlo a través de la orina.

Desde los tiempos del antiguo Egipto, los médicos han hablado de pacientes con sed constante, fatiga y tendencia a orinar a menudo. No tenemos intención de averiguar cómo, pero muchos descubrieron también que la orina de estos pacientes tenía un sabor dulce. Ahora sabemos que se debe a

que el organismo de los pacientes trata de reducir el nivel de azúcar en la sangre. Tienen diabetes, lo que en Dinamarca llamamos «la enfermedad del azúcar». En la diabetes, la insulina no consigue reducir los niveles de azúcar, y hace que el organismo intente desesperadamente librarse de él. Existe una versión autoinmune, la diabetes tipo 1, en la que el sistema inmunitario se equivoca y mata a las células productoras de insulina. Pero también está la diabetes tipo 2, que depende enteramente de nuestro estilo de vida. En este tipo de diabetes, los pacientes producen insulina, pero las células no responden correctamente. La llavecita ya no abre bien la puerta. Le sucede, sobre todo, a gente con sobrepeso y a los que comen alimentos procesados en grandes cantidades.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad, pero hay niveles de «sensibilidad a la insulina» incluso en las personas sanas. Es decir, que cada persona requiere una cantidad diferente de insulina para eliminar el azúcar de la sangre. La sensibilidad a la insulina se puede imaginar como una línea: en un extremo están las células de un atleta, que son muy sensibles a la insulina y solo necesitan una pequeña cantidad para encargarse del azúcar en la sangre; en el otro, las células de una persona con diabetes, que no reaccionarán ni siquiera ante niveles elevados de insulina.

Si sacamos conclusiones del *C. elegans*, las personas sensibles a la insulina deberían vivir más tiempo, porque ya sabemos que amortiguar el equivalente a la señalización de la insulina en el gusano prolonga su vida. Los científicos han descubierto que es cierto, las personas centenarias suelen ser sensibles a la insulina y tienen muy controlado el azúcar en la sangre. De la misma manera, la esperanza de vida de los ratones se puede incrementar si desactivamos la señalización de la insulina en las células grasas.

Lo malo es que la insulina y los niveles de azúcar en la sangre tienden a aumentar con los años, igual que el riesgo de diabetes. En la década de los noventa, el investigador sueco Staffan Lindeberg se planteó si esto era necesariamente así. Lindeberg estaba estudiando a los habitantes de Kitava, una exuberante isla tropical de Papúa Nueva Guinea. Su dieta tradicional se basa en las cosechas locales de ñame, malanga, fruta y coco, completada con un poco de pescado. El 69 por ciento de la dieta se compone de carbohidratos. Lo normal sería suponer que los habitantes de Kitava tienen un nivel alto de insulina y de azúcar en la sangre.

Para comprobarlo, Lindeberg tomó muestras de sangre de varios suecos promedio y las comparó con las extraídas en Kitava. Descubrió que las de Kitava tenían menos insulina que las de los suecos, pese a su dieta rica en

carbohidratos. Al mismo tiempo, los niveles de insulina subían con la edad en Suecia, pero no en Kitava. En términos generales, los polinesios gozaban de una salud excepcional. Lindeberg solo encontró a dos personas con sobrepeso en toda la isla, y las dos estaban allí de visita porque se habían mudado a tierra firme para dedicarse a los negocios.

Kitava demuestra que, en lo que se refiere a la sensibilidad a la insulina, el problema no son los carbohidratos si se goza de buena salud y estos provienen de alimentos integrales, no de golosinas. Pero no es realista esperar que vivamos como en Kitava todo el tiempo. Si, pese a todo, queremos gozar de la misma salud que sus habitantes, el enfoque ideal sería medir la sensibilidad a la insulina y los azúcares en sangre mientras experimentamos con diferentes dietas y alimentos. Sabemos que las personas pueden tener subidas de azúcar muy diferentes al comer los mismos alimentos, y esto se aplica tanto a la avena como a los caramelos. Puede que se deba en parte a la genética, pero también se puede atribuir al microbioma de los intestinos. Hay una curiosa correlación entre ciertos tipos de bacterias intestinales y los altibajos en los niveles de glucosa que provocan los diferentes alimentos.

La manera menos agotadora y más factible de parecernos a la gente de Kitava es adoptar algunos de sus hábitos. El principal es el ejercicio después de comer, o aunque sea un poco de movimiento. Los músculos son los principales destinatarios del azúcar de la sangre, y el solo hecho de utilizarlos puede contribuir a reducir las subidas de azúcar de manera sustancial. Un breve paseo o un poco de movimiento tras la comida pueden ser beneficiosos.

Pero hay enfoques más drásticos para controlar el azúcar en la sangre, y el más fascinante nos lleva a los jardines de los monasterios medievales.

En la Edad Media, si alguien empezaba a notar los síntomas de la diabetes, como sed constante, fatiga o necesidad de orinar con frecuencia, a veces lo mandaban a ver a un monje del monasterio. El monje escuchaba las quejas, iba al jardín donde crecía un arbusto de bellas flores color púrpura y le preparaba un tratamiento. No se trataba de una poción mágica. El arbusto, la lila común, contiene una sustancia que puede reducir el nivel de azúcar en la sangre y mitigar los síntomas de la diabetes. Todavía la utilizamos hoy en día, aunque se ha desarrollado un medicamento a partir de la sustancia original. Este medicamento, la metformina, se aprobó en 1957 para el tratamiento de la diabetes, y desde entonces se ha utilizado en todo el mundo.

Tras muchos años de existencia como tratamiento para la diabetes, la metformina ha cobrado una repentina fama al saltar al escenario del antienvjecimiento. En un estudio que se ha hecho muy famoso, los investigadores compararon la esperanza de vida de tres grupos de personas: sanas, diabéticos tratados con metformina y diabéticos tratados con otros medicamentos. Como era de esperar, los diabéticos tenían una esperanza de vida más baja que la media... excepto por una clamorosa excepción: los diabéticos tratados con metformina vivían más que la media de los no diabéticos. Es decir, la metformina hacía que unas personas que padecían una enfermedad que acortaba la vida vivieran más que las personas sanas. ¿Significa eso que la metformina es el primer fármaco antienvjecimiento?

Puede parecer sorprendente, pero, aunque conocemos los efectos de la metformina (reduce el nivel de azúcar en sangre y mejora la sensibilidad a la insulina), no sabemos a ciencia cierta cómo actúa, pese a que su uso se aprobó hace décadas y cada día lo toman millones de personas. La teoría más extendida es que la metformina activa una enzima denominada AMPK, que funciona como sensor de energía de las células. En condiciones normales, la AMPK se activa cuando a las células les falta energía y las pone «en reserva», como ocurre cuando una persona ayuna o sigue una dieta hipocalórica. Los entusiastas de la metformina dicen que es como una pastilla de ayuno.

Otra teoría es que la metformina no actúa sobre nosotros, sino sobre las bacterias intestinales. Al administrar metformina a los ratones, se mejora su sensibilidad a la insulina, y ese efecto se puede transferir con un trasplante de bacterias intestinales, es decir, si se toman bacterias intestinales de un ratón tratado con el medicamento y se implantan en otro ratón, el segundo también se vuelve sensible a la insulina pese a que no se le ha administrado el medicamento.

Puede que las dos cosas sean ciertas y contribuyan de manera independiente al efecto de la metformina. No es raro que un fármaco funcione en varios frentes a la vez. De hecho, nuestro organismo es tan complejo que es casi imposible crear un fármaco que no tenga múltiples efectos. Cuando los investigadores empiezan a diseñar uno, solo pueden cruzar los dedos para que ninguna de esas interacciones provoque efectos secundarios indeseables.

Una tercera teoría sobre la metformina señala que inhibe la inflamación. En mi opinión, ahí es donde entramos en terreno peligroso. Eso de inhibir la inflamación en el cuerpo suena bien, pero hay que recordar que ni la inflamación ni el daño en general son siempre perjudiciales. Sí, vale la pena aliviar unos niveles altos de inflamación debidos a una dieta a base de patatas

fritas de bolsa y refrescos con burbujas, pero la inflamación es también una parte clave de la hormesis. Por ejemplo, después del ejercicio físico nuestros niveles de inflamación se elevan, pero se trata de «indicadores de daños» que provocan una cascada de adaptaciones beneficiosas para la salud. Así que, al inhibir la inflamación, la metformina parece inhibir también parte de los efectos beneficiosos del ejercicio. Si una persona que no hace ejercicio de manera habitual toma metformina y empieza a entrenarse, no ganará tanta resistencia ni tanta masa muscular como otra que no tome la medicación.

Pese a todo, muchos investigadores y tecnólogos de gran prestigio están convencidos de que la metformina es beneficiosa y la utilizan pese a no ser diabéticos. Entre ellos hay personas sensatas, sin duda. De todos modos, yo no la recomiendo, porque la capacidad para mejorar la salud a través del ejercicio es más valiosa que el resultado de un único estudio que sugiere una limitada prolongación de la vida. Los estudios individuales pueden estar equivocados debido a coincidencias, errores, malentendidos, falta de café en el laboratorio o unas estrellas que no se alinearon a tiempo. Yo al menos necesito más datos antes de tomar una medicación contra la diabetes que puede tener efectos secundarios.

Por suerte, los defensores de la metformina van muy en serio. Ya están preparando un estudio más riguroso para probarlo en personas sanas. En este ensayo, el TAME (Targeting Aging with Metformin, o «combatir el envejecimiento con metformina»), miles de estadounidenses recibirán metformina o un placebo con el objetivo de comprobar si el medicamento puede prolongar la vida, hasta qué punto y a qué precio. Permanezcan atentos a sus pantallas.

LO QUE SE PUEDE MEDIR SE PUEDE CONTROLAR

Somos capaces de sobrevivir a lesiones en muchos órganos. ¿Perder un riñón? Sin problema. ¿La mitad del hígado? Sin problema. ¿Un miembro? Sin problema. Pero hay dos que tienen una importancia vital: el corazón y el cerebro. Si a cualquiera de ellos le pasa algo grave, la cosa pintará mal. Este hecho resulta evidente en la lista de los asesinos más buscados: en la mayoría de los países, el número uno son las enfermedades cardiovasculares, sobre todo los ataques al corazón y los accidentes cerebrovasculares.

El inconveniente es que los investigadores que se dedican a este campo padecen una enfermedad que les hace elegir la terminología más oscura e impronunciable. Pero nos interesa conservar la salud a edad avanzada, así que vamos a intentar entenderlos.

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares se deben a la aterosclerosis. Es un tipo de arterioesclerosis que no hay que confundir con la arteriolosclerosis. Sí, sí, ya lo sé.

Se podía decir que la aterosclerosis es una placa de grasa que se acumula en las paredes de las arterias, como las tuberías que se van atascando bajo el fregadero. Con el tiempo, debido al deterioro provocado por la edad, esta acumulación puede llegar a causar problemas. Se puede bloquear una arteria, o un fragmento de la placa grasa podría desprenderse, desplazarse por el torrente sanguíneo y acabar bloqueando un vaso sanguíneo más pequeño. En ambos casos, el tejido que queda corriente abajo no recibe suficiente oxígeno y sufre daños o muere. Volvemos al principio: esto es especialmente grave si se trata de tejidos del corazón (ataque al corazón) o del cerebro (accidente cerebrovascular).

Es posible envejecer sin sufrir demasiada aterosclerosis, pero el envejecimiento es un factor de riesgo importante. Las personas jóvenes no

tienen ataques al corazón. Pese a eso, los primeros síntomas de la aterosclerosis pueden aparecer a edades tempranas. Por ejemplo, durante la guerra de Corea, los médicos estadounidenses se sorprendieron al descubrir que casi el 80 por ciento de los soldados muertos mostraban síntomas de placa grasa en los vasos sanguíneos del corazón. La edad media de estos hombres era de veintidós años. Resultó que hasta los niños pueden tener indicios de placa en los vasos sanguíneos, sobre todo si viven con fumadores.

Hay problemas genéticos que aceleran mucho el avance de la aterosclerosis. Uno en concreto, la hipercolesterolemia familiar, se bautizó así para provocar pesadillas a los legos en la materia. De ahora en adelante la llamaremos HF, para abreviar. Si no se trata, las personas con HF tienen entre cinco y veinte veces más posibilidades de sufrir ataques al corazón y accidentes cerebrovasculares. La mitad de los hombres con HF sin tratar sufrieron un ataque al corazón antes de cumplir los cincuenta años, y la mitad de las mujeres sin tratar, antes de los sesenta. Sea lo que sea lo que sucede con la HF, deberíamos intentar hacer lo contrario.

Las mutaciones provocadas por la HF hacen que al hígado le cueste más eliminar el colesterol LDL de la sangre. El LDL es, técnicamente, una proteína que transporta la grasa por el organismo, pero lo más habitual es llamarlo «colesterol malo». Las personas con HF tienen niveles mucho más elevados de colesterol LDL en sangre porque su cuerpo no lo elimina bien. A veces tienen tanto que desarrollan depósitos amarillos visibles sobre los ojos. El colesterol también forma parte de la placa grasa que se acumula en las arterias, así que ya sabemos que no presagia nada bueno.

También existen personas con una disposición contraria al HF: ciertas mutaciones del gen PCSK9 hacen que el hígado elimine de manera agresiva el colesterol LDL de la sangre, con lo que los niveles son anormalmente bajos. Esto reduce enormemente el riesgo de ataques al corazón.

Queda aún más claro cuando vemos la misma pauta en personas con la configuración genética habitual: cuanto más altos sean sus niveles de colesterol LDL en sangre a lo largo de la vida, mayor será también el riesgo de que sufran ataques al corazón y accidentes cerebrovasculares. Cualquier reducción en el nivel de colesterol, ya sea con medicación o gracias a un cambio de costumbres, hace que ese riesgo disminuya, y esa disminución es proporcional a la reducción del colesterol. Todo dentro de los límites normales, claro.

Pese a lo abrumador de las pruebas, hay personas que buscan atribuir las enfermedades cardiovasculares a cualquier cosa que no sea el colesterol.

Hasta se han elaborado teorías de la conspiración muy complicadas según las cuales el colesterol es inofensivo y las malvadas farmacéuticas solo quieren robarnos el dinero. Un motivo para que existan estas teorías es que los huevos están buenísimos pero tienen mucho colesterol. Las autoridades sanitarias antes criticaban los huevos sobre la base de que tomar mucho colesterol incrementa los niveles de LDL en la sangre y provoca ataques al corazón. Pero, últimamente, se han relajado un poco. Y los aficionados a los huevos también pueden quedarse tranquilos, porque el colesterol no nos llega solo a través de los alimentos: nuestro organismo también lo fabrica. De hecho, la mayoría del colesterol que nos corre por las venas no viene de lo que comemos, sino que lo producimos nosotros. Eso quiere decir que no hay necesariamente una relación directa entre el colesterol que ingerimos y el que tenemos en la sangre. Si ingerimos más, el organismo rebajará la producción y ya está.

Hay ejemplos muy llamativos. En un estudio de caso, los médicos examinaron a un varón de ochenta y cuatro años con demencia que comía veinticuatro huevos pasados por agua al día. Tenía esa costumbre desde hacía años, pero pese a su edad y a que ingería cantidades brutales de colesterol, sus niveles de colesterol LDL en sangre eran los normales. Si los cuidadores del anciano no se lo hubieran dicho, los médicos no habrían sabido que aquel hombre era la encarnación del conejo de Pascua.

El truco estaba en que su organismo se había adaptado a aquella dieta tan poco habitual. Los médicos descubrieron que solo absorbía una pequeña parte del colesterol que ingería y que él mismo producía muy poco. Era el sistema que tenía su cuerpo para mantener a raya el nivel de colesterol al seguir una alimentación a base de huevos.

En los años setenta y ochenta se obtuvieron resultados similares cuando los médicos emplearon una dieta de 35 huevos al día para tratar a pacientes con quemaduras graves. De nuevo, los pacientes presentaron niveles normales de colesterol en sangre a lo largo de los estudios pese a la ingesta de cantidades tan excepcionales.

No estoy recomendando una dieta así, pero los huevos son deliciosos y, además, saludables. Los estudios sobre dietas más razonables sugieren que el consumo moderado de huevos, digamos uno al día, no incrementa en absoluto el riesgo de aterosclerosis.

Eso no quiere decir que la dieta no tenga ningún efecto sobre los niveles de colesterol LDL. Espero que te hayas dado cuenta de que en este libro no he incluido demasiados consejos en plan «come esta hierba / seta / planta el resto

de tu vida por siempre jamás». Lo hago porque este tipo de afirmaciones son casi siempre falsas. Pero, en este caso, voy a hacer una excepción: hay pruebas de que el consumo de ajo, tanto fresco como en forma de suplementos, es beneficioso para la salud en varios sentidos, entre ellos la reducción de los niveles de colesterol LDL en sangre. Según los investigadores, hay efectos secundarios, como que «el grupo que recibió el tratamiento activo presentó olor a ajo en el aliento». Pero, más allá de ese inconveniente, es un alimento que no nos costará incluir en la dieta.

Un sistema aún mejor de rebajar el colesterol LDL es consumir más fibra. En el pasado comíamos mucha más fibra que hoy. Tanto los cazadores-recolectores como los campesinos medievales tenían que masticar la comida, entre otras cosas porque los alimentos tenían un mayor contenido en fibra. Los cazadores-recolectores de hoy en día que siguen viviendo de la misma manera tienen niveles de colesterol LDL mucho más bajos que nosotros, y también un riesgo muy inferior de padecer enfermedades cardiovasculares.

En las sociedades modernas también se observa esa relación entre una ingesta elevada de fibra y una vida más larga. ¿Se trata una vez más de un culto a la carga de la longevidad, es decir, que las personas ricas y con un nivel educativo elevado consumen más fibra?

No. Los ensayos controlados aleatorios demuestran que la ingesta de fibra dietética reduce los niveles de colesterol LDL. Cuando incrementamos el consumo de fibra a través de la dieta, el colesterol LDL baja siempre. Además, sabemos cómo funciona el mecanismo. La fibra no se digiere, de modo que atraviesa intacta el sistema digestivo. Por el camino, atrapa los llamados ácidos biliares, que se utilizan para digerir y absorber la grasa. El organismo suele intentar reciclar los ácidos biliares reabsorbiéndolos después de utilizarlos, pero cuando quedan atrapados por la fibra, se pierden. Eso obliga al hígado a fabricar más ácidos biliares, cuya materia prima es el colesterol, que consigue a través de la sangre. Este mecanismo explicaría por qué en la actualidad tenemos niveles más altos de colesterol LDL: nuestro organismo ha evolucionado con un consumo alto de fibra en la dieta, así que el cuerpo da por hecho que vamos a perder más ácidos biliares de los que perdemos, y los compensa con colesterol LDL en el torrente sanguíneo. Si se elimina la fibra, los niveles de colesterol LDL se disparan.

La fibra dietética se puede obtener de dos maneras. La más sencilla son los alimentos ricos en fibra. Se ha estudiado mucho la que viene de la avena (que podemos consumir en el desayuno), pero lo cierto es que vale la de cualquier otra comida. Los cereales integrales, las alubias y ciertas frutas

como la manzana o la pera son muy buenas fuentes. La otra opción son los suplementos. Es obvio que los alimentos integrales son mejores, pero nadie es perfecto. El método más popular y mejor documentado son los suplementos que contienen psyllium. La recomendación es tomar entre cinco y quince gramos al día en dosis de cinco gramos junto con una, dos o las tres comidas. Evidentemente, si la dieta y las costumbres no bastan para controlar el LDL, hay que tomar medicamentos contra el colesterol.

Otro factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares es la hipertensión, la tensión alta. La inmensa mayoría de las personas que han sufrido un ataque al corazón o un accidente cerebrovascular tenían hipertensión.

Hay una hormona muy importante en el control de la tensión arterial, la angiotensina II. Cuando esta hormona se combina con su correspondiente receptor, los vasos sanguíneos se contraen y sube la tensión. Es como apretar una manguera: si tiene que pasar la misma cantidad de agua, la presión será más alta. Cabe destacar que hay una variación genética del receptor de la angiotensina II que aparece más de lo normal en las personas centenarias. Esto implica que puede incrementar la probabilidad de una vida más larga. El mecanismo que sigue es bastante claro: esta variación genética hace que a la angiotensina II le cueste más activar el receptor, con lo que protege contra la tensión alta.

En Italia, unos investigadores han creado ratones con una versión muy radical de esta característica, desactivando por completo el receptor de la angiotensina II. Estos ratones son genéticamente inmunes a la hipertensión y viven un 26 por ciento más de lo habitual. Lo interesante es que no hace falta que la genética sea mutante: ya disponemos de medicamentos que hacen lo mismo, y las ratas tratadas con ellos también viven más de lo normal. Parece que funciona incluso con el *C. elegans*, el gusano de laboratorio, cosa muy llamativa, ya que no tiene vasos sanguíneos.

Obviamente, si queremos disfrutar de una vida larga y saludable es mejor no tener la tensión alta. Por desgracia, la tensión sube con la edad. Hay quien dice que es inevitable, pero... ¿realmente lo es?

El Gobierno venezolano, involuntariamente, ha puesto en marcha un experimento único que nos ayuda a responder a esta pregunta. En el Amazonas venezolano, en la frontera con Brasil, hay varias tribus que aún siguen el tradicional estilo de vida de los cazadores-recolectores: es decir,

cazan la carne que consumen, recogen plantas comestibles y no utilizan alta tecnología. Los miembros de la tribu hacen mucho ejercicio, pero gracias a esta forma de vida también tienen tiempo para el descanso y la interacción social.

El Gobierno venezolano ha construido una pista de aterrizaje en el territorio de una de estas tribus, los ye'kuanas, y estos han empezado a comerciar y a hacerse con deliciosos alimentos procesados gracias a los visitantes que llegan por el aire. Otras tribus, como los yanomamis, siguen viviendo en su aislamiento y con la dieta ancestral.

Unos científicos estadounidenses han viajado a Venezuela para estudiar cómo esta disparidad ha afectado a la salud de los implicados. Han descubierto que los ye'kuanas, los de la pista de aterrizaje, tienen la tensión más alta cuanto mayores son, igual que sucede en el mundo desarrollado. Pero a los yanomamis, los que continúan aislados, no les pasa lo mismo. Estas personas siguen su dieta ancestral y no sufren hipertensión con los años. Estos científicos han descubierto que lo mismo o algo muy parecido pasa con el pueblo indígena tsimané en Bolivia, que también sufre hipertensión con los años, pero solo entre los grupos que tienen acceso a alimentos procesados.

Por tanto, parece que la subida de la tensión arterial no forma necesariamente parte del envejecimiento; no es un resultado «natural» del paso de los años. De hecho, es posible impedir que suceda. Solo tenemos que irnos a vivir a la selva y cazar a lanzadas lo que comemos.

Hay alternativas algo más sencillas. Por ejemplo, ya hemos visto que la infección por citomegalovirus (CMV) hace subir la tensión arterial, y es habitual que otras infecciones virales crónicas sigan el mismo esquema, así que, de nuevo, las vacunas y la higiene son nuestras mejores aliadas.

Por suerte, muchas cosas que nos ayudan a reducir el colesterol LDL sirven también para tratar la hipertensión: comer más fibra dietética, perder peso, dejar de fumar y, sí, comer ajo también.

Pero hay un medicamento que funciona muy bien para bajar la tensión y, además, reduce los niveles de azúcar en sangre, fomenta la autofagia y mejora la función mitocondrial.

En 1991 unos científicos de Cleveland comenzaron un estudio a largo plazo con este medicamento. Eligieron a los sujetos, los repartieron en grupos y les dieron instrucciones para que tomaran diferentes dosis. Pasados más de quince años, los científicos hicieron un último seguimiento antes de publicar los resultados. Descubrieron que entre los que habían recibido las dosis más altas la mortalidad había sido nada menos que un 80 por ciento inferior que

entre los que no lo habían tomado. También resultó que las dosis más altas mejoraban la salud de los sujetos. El grupo con la dosis más alta era el que mejores datos tenía, seguido por el de la segunda dosis, y así sucesivamente, hasta llegar a los que no habían recibido el medicamento.

Vale, no era un medicamento. Era ejercicio.

Lo que hicieron los científicos de Cleveland fue poner a los sujetos en una cinta de correr y medir su capacidad cardiopulmonar y su «forma física». Tras quince años de seguimientos, descubrieron que la mortalidad era un 80 por ciento inferior entre los que estaban en mejor forma si se los comparaba con los que estaban en peor forma, y no había límites, es decir, en ningún momento se llegaba a un punto en el que una mayor cantidad de ejercicio se volvía irrelevante: hasta en el mejor grupo había diferencias a favor de los que estaban en la «élite».

No es fácil estudiar el impacto a largo plazo del ejercicio. Cambiar la dieta a largo plazo en un grupo de personas es complicado, pero no tanto como conseguir que cientos o miles de ellas adopten una nueva rutina de ejercicios y la sigan fielmente durante años. Por eso, la mayoría de los estudios son correlacionales. En algunos de ellos, como el de Cleveland, los científicos miden directamente la capacidad cardiopulmonar, pero en otros muchos se pide a los participantes un informe sobre su nivel de actividad. Y sorpresa, sorpresa, resulta que la mayoría de la gente exagera, y mucho, acerca de la cantidad de ejercicio que hace. Por lo tanto, el estudio es menos fiable, pero, para variar, en esta ocasión lo es hacia el lado positivo: el hecho de que la gente no haga tanto ejercicio como dice, pero aun así los científicos aprecien beneficios significa que el impacto del ejercicio es mejor de lo esperado. Y que hace falta menos ejercicio del que creíamos para conseguir resultados.

Es difícil llevar a cabo estudios de calidad a largo plazo sobre el tema del ejercicio, pero las intervenciones a corto plazo son más factibles. A través de ellas se ha comprobado que el ejercicio induce una serie de adaptaciones beneficiosas que sabemos que prolongan la vida: mejora la función mitocondrial y aumenta el número de mitocondrias, mejora la sensibilidad a la insulina, incrementa la autofagia y mejora el funcionamiento del sistema inmunitario, entre otras.

El ejercicio es un buen ejemplo de hormesis, y ya hemos hablado de que esos beneficios se presentan en el periodo de recuperación. Por ejemplo, durante el ejercicio sube la tensión, el azúcar en sangre, el estrés oxidativo y

la inflamación; pero, a largo plazo, reduce la tensión en reposo, mejora los niveles de azúcar en sangre y reduce la inflamación y el estrés oxidativo. Nos adaptamos al estrés del ejercicio ganando resiliencia. Sin embargo, dado que funciona a través de la hormesis, es obvio que debe de haber un punto máximo superado el cual el ejercicio deja de ser beneficioso, un momento en el que el factor de estrés resulta excesivo. La duda es si las personas normales, es decir, los que salimos a correr un par de veces a la semana, debemos preocuparnos de ese techo o si solo afecta a quienes corren maratones por el desierto o cruzan continentes en bicicleta y contrarreloj.

Según el estudio de Cleveland, no hay nada que temer. Hasta los participantes más activos tuvieron resultados excelentes, y podemos aplicar sin miedo la norma de que cuanto más ejercicio, mejor. Pero, obviamente, es una de esas cuestiones en las que conviene escuchar al cuerpo: el ejercicio, recordemos, es sano por lo que sucede mientras nos recuperamos de él.

La manera tradicional de hacer ejercicio es el llamado «estado estacionario», en el que suben las pulsaciones y se hace un esfuerzo moderado prolongado en el tiempo, como correr, montar en bicicleta, nadar o hacer senderismo. Son hábitos excelentes, pero muy vulnerables a la excusa número uno del antiejercicio: «Es que no tengo tiempo». Si alguien dice que nunca la ha utilizado, miente, seguro. Una posible solución es el llamado «entrenamiento de intervalos de alta intensidad», o HIIT por sus siglas en inglés. En el HIIT se alternan periodos breves de actividad intensa con periodos de descanso. Por ejemplo, veinte segundos de carrera a toda velocidad con veinte segundos de descanso, y así sucesivamente durante quince minutos. El objetivo es alcanzar un nivel de esfuerzo más alto que durante el ejercicio de estado estacionario. Esto puede ser beneficioso, porque la hormesis a menudo funciona mejor con estresores agudos de alta intensidad. Sus defensores creen que el HIIT es tan beneficioso como el ejercicio de estado estacionario, y los estudios lo corroboran. Entre otras cosas, un metaanálisis muy amplio ha demostrado que el ejercicio a intervalos reduce la inflamación y el estrés oxidativo más que el entrenamiento de estado estacionario, y al mismo tiempo incrementa más la sensibilidad a la insulina. Otro estudio señala que con el entrenamiento a intervalos se consigue una pérdida de peso de aproximadamente un 25 por ciento más que con el entrenamiento moderado de estado estacionario.

El régimen de ejercicio ideal podría incluir tanto entrenamiento de estado estacionario como entrenamiento a intervalos. Por ejemplo, se puede correr a velocidad moderada e incluir momentos de *sprint*. Pero no conviene dejar que

lo perfecto se interponga en el camino de lo bueno: no hay duda de que cualquier actividad es mejor que nada, y lo mejor es hacer ejercicio de manera regular, cosa que resulta más sencilla si elegimos algo que nos apetezca.

Existen unos roedores a los que podríamos llamar «superratones». Tienen el doble de masa muscular que los ratones normales y también menos grasa. Son todo lo que querría lograr un culturista sin tener que vivir en el gimnasio ni alimentarse a golpe de pollo cocido. Estos ratones musculosos deben su característica a un defecto en un gen, la miostatina. La miostatina inhibe el crecimiento de los músculos, así que adivina lo que pasa si deja de funcionar. También hemos visto defectos en la miostatina en otros animales: vacas, perros, ovejas y, sí, también humanos. Por ejemplo, en 2004 nació en Alemania un niño con mutaciones en ambas copias de la miostatina. Según los médicos, hasta recién nacido era «extremadamente musculoso». Su madre era atleta.

La miostatina nos interesa no solo porque los superratones sean muy musculosos. Es que, encima, viven más que los ratones normales. La miostatina funciona de manera similar en casi todos los mamíferos, así que sería cosa de reducir nuestros niveles. Seguro que, tarde o temprano, alguien dará con la manera de hacerlo sin efectos secundarios, y entrará en la lista Forbes a la altura de los tipos esos de Silicon Valley. Pero, por ahora, la mejor opción es la tradicional: levantar pesas. Sí, una de las razones por las que levantar pesas hace que los músculos se desarrollen con el tiempo es porque reduce los niveles de miostatina.

Con los años, tendemos a perder masa muscular. Como media, las personas de ochenta años ya han perdido la mitad de las fibras musculares. Por eso nos debilitamos con la edad, y por eso tenemos menos resistencia a las enfermedades. Las personas con menos masa muscular y una fuerza de agarre inferior tienen tendencia a morir más jóvenes, pero levantar pesas nos puede ayudar a mejorar de dos maneras: en primer lugar, si se parte de una masa muscular desarrollada, se tarda más tiempo en llegar a un punto en que ese declive muscular resulta problemático; y, además, levantar pesas contrarresta, gracias a la hormesis, la pérdida de masa muscular. El esfuerzo obliga al organismo a invertir en la conservación y el fortalecimiento del músculo, y también ayuda a contrarrestar la pérdida de masa ósea debida a la edad. Muchas personas mayores, sobre todo las mujeres, tienen problemas de osteoporosis, de huesos frágiles. Pues también esto puede combatirse

ejercitando los huesos mediante el levantamiento de pesas. De modo que la conclusión es evidente: el ejercicio aeróbico es el más importante para la longevidad, pero también resulta muy beneficioso incluir una rutina de levantamiento de pesas. El programa perfecto para quien se lo pueda permitir incluye entrenamiento de intervalos, entrenamiento moderado de estado estacionario y levantamiento de pesas.

LA MENTE CONTROLA LA MATERIA

Imagina que somos un par de médicos y nuestro amigo John viene a vernos. John dice que le duele la cabeza, y nosotros, claro, le ofrecemos una pastilla. Pero, en vez de darle un analgésico, lo engañamos. Le decimos a John que va a tomar una medicina, pero en realidad le hemos dado una píldora de azúcar. John nos da las gracias y se la traga con un vaso de agua.

La píldora de azúcar no debería tener ningún efecto médico, ¿verdad? Sin embargo, John empieza a animarse y nos da las gracias porque se le ha pasado el dolor de cabeza. ¿Nos está mintiendo?

No. John ha experimentado un clásico de la medicina, el efecto placebo. Se trata de un fenómeno que logra que las expectativas tengan un impacto médico real. En otras palabras, cuando una medicina no funciona debido a razones moleculares de alta tecnología, sino porque el paciente cree que funciona. Hay muchos indicios de que el efecto placebo es parte importante de la mayoría de los tratamientos, sobre todo si tienen un componente mental. Por tanto, este efecto placebo puede aumentar en proporción a la fe que tenga el paciente, y funciona todavía mejor si este cree que se trata de un medicamento novedoso, si es muy caro, si la píldora es muy grande y, no sabemos por qué, si es rojo.

Tratar un dolor de cabeza con píldoras de azúcar tiene su interés, pero hay ejemplos aún más extraños: existe también la cirugía placebo. En un estudio, un grupo de investigadores estaban tratando a pacientes con osteoartritis en la rodilla. Es un problema muy doloroso y de difícil tratamiento, pero a veces se puede aliviar en el quirófano. Los médicos anestesiaron a los pacientes de osteoartritis y les hicieron incisiones en la rodilla a todos, pero solo les practicaron la operación en sí a unos pocos. Al resto, los volvieron a coser, de modo que el corte original fue la única intervención. No les dijeron nada a los

pacientes, de modo que estos dieron por supuesto que habían sido operados. Y, por increíble que parezca, en los meses siguientes los pacientes que habían recibido el placebo evolucionaron igual que los otros, y ambos grupos informaron de una reducción similar del dolor.

Incluso hay estudios en que los médicos declaran abiertamente que van a utilizar placebos. Dicen a los pacientes: «Esto es un tratamiento placebo, en realidad no vamos a hacer nada, pero existen estudios previos que han demostrado que los tratamientos placebo también funcionan». Y los tratamientos funcionan. Se hizo un estudio con píldoras de azúcar y pacientes con síndrome de colon irritable en el cual se les explicó a estos con toda claridad lo que se iba a hacer. Pese a todo, los pacientes percibieron una mejora de los síntomas.

Supongo que la parte buena de todo esto es que los consejos de este libro te ayudarán a vivir más tiempo siempre que yo haya logrado ser convincente. Bueno, vale, una vida más larga tal vez requiera algo más que «un poco de fe», pero los estudios demuestran que las personas que se sienten más jóvenes de lo que son tienden a vivir más tiempo. De la misma manera, también sabemos que la vida de los optimistas es más larga.

El efecto placebo demuestra que nuestro estado mental va en el asiento del pasajero del organismo. Hasta puede afectar a cómo reaccionamos a la comida. En un estudio fascinante, los científicos dieron a los participantes una bebida azucarada. A unos les dijeron que era muy alta en azúcar, y a los otros, lo contrario. Luego, aunque ambos grupos habían recibido exactamente la misma bebida, sus cuerpos reaccionaron de manera diferente: los que creían que era una bebida con mucho azúcar tuvieron niveles de azúcar en sangre más altos que los que pensaron que era una bebida sin azúcar.

Y ahí nos encontramos con la otra cara de la moneda del placebo, su gemelo malvado, el efecto nocebo: las expectativas negativas también se cumplen. Otro buen ejemplo de ello sería un estudio en el que los investigadores pretendían medir el potencial genético para estar en buena forma física. A unos participantes les dijeron que tenían una predisposición negativa, aunque era mentira, y estas personas tuvieron peores resultados en las pruebas físicas que aquellas a las que les dijeron lo contrario.

Tener perro suele asociarse a una vida más larga. Lo mismo se aplica a las relaciones familiares y los amigos. En un estudio, los investigadores examinaron textos autobiográficos y compararon el número de veces que

aparecían en ellos palabras relacionadas con roles sociales, como padre, madre, hermano, vecino... Los autores que más utilizaban estas palabras vivían de media seis años más que los que las usaban menos.

Estamos hablando de estas conexiones porque las ideas y sugerencias que aparecen en este libro no bastan. Una dieta saludable, ejercicio físico y unas costumbres sanas nos servirán de mucho, pero se puede ir más lejos.

El ingrediente final que nos faltaba son las relaciones sociales. Ahora sabemos lo importante que es nuestro estado mental para la salud física, y como seres humanos necesitamos de nuestro entorno social. Por eso, la soledad es uno de los factores que se relacionan con mayor frecuencia con una muerte prematura, más incluso que el sobrepeso. La necesidad de relaciones estrechas es tan antigua que la compartimos con nuestros parientes lejanos: entre los babuinos, los individuos con relaciones sociales más sólidas viven más que los individuos con relaciones sociales débiles o inestables.

Estar con otros nos hace felices, y además extraemos un fuerte sentido del deber de estas relaciones sociales. Los estudios de campo sobre la longevidad han comprobado una y otra vez que las personas longevas buscan un sentido, una meta, así que mantienen su relación con el mundo a cualquier edad. En lugar de dividir su vida entre «trabajo» y «jubilación», asumen tareas y responsabilidades durante toda la vida, aunque estas se reduzcan a «cocinar para mis nietos todos los domingos» o, sencillamente, «barrer la escalera todos los días». Es curioso, pero el índice de mortalidad subió justo tras el cambio de milenio, como si la expectativa de verlo hubiera mantenido vivas a muchas personas hasta que lo consiguieron.

EPÍLOGO

La búsqueda de los secretos de una vida larga y saludable nos ha llevado por todo el mundo, desde el mar de Groenlandia y la isla de Pascua hasta los túneles de la rata topo desnuda en África. Por el camino hemos conocido a aventureros a la antigua, personas que experimentaron en ellas mismas y, por supuesto, a muchos de los mejores científicos del mundo. Lector, seas quien seas y estés donde estés, espero que te haya gustado el viaje.

La investigación sobre el envejecimiento aún está en pañales, pero ya hemos visto que hemos llevado a cabo importantes avances. Es una bola de nieve que seguirá rodando y creciendo en los próximos años. La pregunta de por qué envejecemos, y más importante aún, qué hacer al respecto, está entre las más antiguas de la humanidad. Es más antigua que la civilización. Y, como demuestra este libro, seguimos interesados en la respuesta.

Los pesimistas de siempre despreciarán ese deseo de tener una vida más larga, pero vale la pena luchar contra el envejecimiento. En este mundo hay muchas cosas que nos separan, y hemos aprendido por las malas que, para unir a los pueblos, no hay nada como un enemigo común. Por una vez, tenemos la oportunidad de convertir este hecho en algo positivo. Todo el mundo envejece, sea cual sea su etnia, nacionalidad, sexo, nivel de ingresos o de educación. Estamos juntos en esto, así que cualquier avance nos puede beneficiar a todos.

Si la ciencia médica sigue progresando, no me cabe duda de que acabaremos por ganar la batalla contra el envejecimiento. Solo queda saber cuándo. Espero que alguien encuentre este libro dentro de cincuenta años, sonría ante su ingenuidad y dé gracias por todo lo que se ha descubierto desde su publicación. Nuestra lucha contra el envejecimiento podría durar cincuenta años, quinientos o cinco mil, pero en algún momento habrá una generación que ya no tenga que sufrir sus embates. Ojalá fuéramos nosotros, pero probablemente no tendremos tanta suerte.

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a Izzy Everington, mi maravillosa editora, así como al resto del equipo de Hodder Studio, que tanto han trabajado para hacer posible este libro. Gracias a ellos ha superado mis mejores expectativas. Gracias también a Elizabeth deNoma, que ha ayudado a traducirlo al inglés; a Tara O'Sullivan, que me ha corregido la redacción; a Lydia Blagden, por el precioso diseño de la cubierta; y a Purvi Gadia, por su ayuda en las últimas etapas de la creación del libro.

También estoy en deuda con mis agentes, Paul Sebes, Rik Kleuver y el resto del equipo de Sebes & Bisseling Literary Agency. Gracias a su brillante esfuerzo, el libro se ha convertido en un fenómeno verdaderamente global. Ya se ha traducido a veintidós idiomas y el número va en aumento. Siempre es emocionante recibir una llamada de Paul y Rik, pero les agradezco sobre todo que hicieran posible su traducción al inglés, el idioma del mundo y el idioma de la ciencia.

Tengo que mencionar a mis queridas editoras en Dinamarca, Louise Vind y Marianne Kiertzner, de Forlaget Grønningen 1. Lo crean o no, todas y cada una de las editoriales grandes de mi país rechazaron este libro. De hecho, me costó más publicarlo que escribirlo. Tuve la suerte de acabar dando con Louise y Marianne, que enseguida se decidieron a publicarlo. El resto es historia: la primera edición se agotó el día del lanzamiento, y *La medusa inmortal* se convirtió en el libro de no ficción más vendido del año en Dinamarca.

Por último, me gustaría dar las gracias a todas las personas que quiero, y dedicarles este libro. Si aspiro a seguir en este mundo mucho tiempo es para que hagamos muchas cosas juntos y podamos recordarlas.

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN. LA FUENTE DE LA JUVENTUD

- Conese, M., Carbone, A., Beccia, E., y Angiolillo, A., «The Fountain of Youth: A tale of parabiosis, stem cells, and rejuvenation», *Open Medicine*, 12 (2017), pp. 376-383.
- Grundhauser, E., «The True Story of Dr. Voronoff's Plan to Use Monkey Testicles to Make Us Immortal», atlasobscura.com, 13 de octubre de 2015, disponible en: atlasobscura.com/articles/the-true-story-of-dr-voronoffs-plan-to-use-monkey-testicles-to-make-us-immortal.

1. EL LIBRO DE LOS RÉCORDS DE LA LONGEVIDAD

- Nielsen, J. *et al.*, «Eye lens radiocarbon reveals centuries of longevity in the Greenland shark (*Somniosus microcephalus*)», *Science*, 353 (6300) (2016), pp. 702-704.
- Keane, M. *et al.*, «Insights into the evolution of longevity from the bowhead whale genome», *Cell Reports*, 10 (1) (2015), pp. 112-122.
- Bailey, D. K., «*Pinus Longaeva*», *The Gymnosperm Database*, disponible en: conifers.org/pi/Pinus_longaeva.
- Rogers, P., y McAvoy, D., «Mule deer impede Pando's recovery: Implications for aspen resilience from a single-genotype forest», *PLOS ONE*, 13 (10) (2017).
- Robb, J., y Turbott, E., «*Tu'i Malila*, "Cook's Tortoise"», *Records of the Auckland Institute and Museum*, 8, 17 de diciembre de 1971, pp. 229-233.
- Morbey, Y., Brassil, C., y Hendry, A., «Rapid Senescence in Pacific Salmon», *The American Naturalist*, 166 (5) (2005), pp. 556-568.
- Wang, Z., y Ragsdale, C., «Multiple optic gland signaling pathways implicated in octopus maternal behaviors and death», *Journal of Experimental Biology*, 221 (19) (2018).
- Bradley, A., McDonald, I., y Lee, A., «Stress and mortality in a small marsupial (*Antechinus stuartii*, Macleay)», *General and Comparative*

- Endocrinology*, 40 (2) (1980), pp. 188-200.
- White, J., y Lloyd, M., «17-Year Cicadas Emerging After 18 Years: A New Brood?», *Evolution*, 33 (4) (1979), pp. 1193-1199.
- Sweeney, B., y Vannote, R., «Population Synchrony in Mayflies: A Predator Satiation Hypothesis», *Evolution*, 36 (4) (1982), pp. 810-821.
- «Century plant», *Encyclopaedia Britannica*, disponible en: britannica.com/plant/century-plant-Agave-genus, 2020.
- Bavestrello, G., Sommer, C., y Sarà, M., «Bi-directional conversion in *Turritopsis nutricula* (Hydrozoa)», *Scientia Marina*, 56 (2-3) (1992), pp. 137-140.
- Carla, E., Pagliara, P., Piraino, S., Boero, F., y Dini, L., «Morphological and ultrastructural analysis of *Turritopsis nutricula* during life cycle reversal», *Tissue and Cell*, 35 (3) (2003), pp. 213-222.
- Kubota, S., «Repeating rejuvenation in *Turritopsis*, an immortal hydrozoan (Cnidaria, Hydrozoa)», *Biogeography*, 13 (2011), pp. 101-103.
- Bowen, I., Ryder, T., y Dark, C., «The effects of starvation on the planarian worm *Polycelis tenuis iijima*», *Cell and Tissue Research*, 169 (2) (1976), pp. 193-209.
- Bidle, K., Lee, S., Marchant, D., y Falkowski, P., «Fossil genes and microbes in the oldest ice on Earth», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104 (33) (2007), pp. 13455-13460.
- Austad, S., «Retarded senescence in an insular population of Virginia opossums (*Didelphis virginiana*)», *Journal of Zoology*, 229 (4) (1993), pp. 695-708.
- Austad, S., y Fischer, K., «Mammalian Aging, Metabolism, and Ecology: Evidence From the Bats and Marsupials», *Journal of Gerontology*, 46 (2) (1991), pp. B47-B53.
- Wodinsky, J., «Hormonal Inhibition of Feeding and Death in Octopus: Control by Optic Gland Secretion», *Science*, 198 (4320) (1977), pp. 948-951.
- Lewis, K., y Buffenstein, R., «The Naked Mole-Rat: A Resilient Rodent Model of Aging, Longevity, and Healthspan», *Handbook of the Biology of Aging: Eighth Edition*, Elsevier Inc., 2015, pp. 179-204.
- Buffenstein, R., «Naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) longevity, ageing, and life history», *An Age: The Animal and Longevity Database*, disponible en: genomics.senescence.info.
- Sahm, A. *et al.*, «Long-lived rodents reveal signatures of positive selection in genes associated with lifespan», *PLOS Genetics*, 14 (3) (2018).

2. SOL, PALMERAS Y UNA VIDA LARGA

- Buettner, D., *The Blue Zones: 9 lessons for living longer from the people who've lived the longest*, National Geographic Books, 2008. Versión castellana: *El secreto de las zonas azules: Comer y vivir como la gente más sana del mundo*, Grijalbo, Madrid, 2016.
- Poulain, M., Herm, A., y Pes, G., «The Blue Zones: areas of exceptional longevity around the world», *Vienna Yearbook of Population Research*, 11 (2013), pp. 87-108.
- Rosero-Bixby, L., Dow, W., y Rehkopf, D., «The Nicoya region of Costa Rica: A high longevity Island for elderly males», *Vienna Yearbook of Population Research*, 11 (1) (2013), pp. 109-136.
- Hokama, T., y Binns, C., «Declining longevity advantage and low birthweight in Okinawa», *Asia-Pacific Journal of Public Health*, 20, octubre de 2008, supl., pp. 95-101.
- Newman, S. J., «Supercentenarians and the oldest-old are concentrated into regions with no birth certificates and short lifespans», *bioRxiv*, 704080, mayo de 2020, doi: <doi.org/10.1101/704080>.
- «2019 Human Development Report», United Nations Development Program, 2019.
- «Life expectancy at birth, total (years)», The World Bank, 2020, disponible en: data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN.
- «More than 230,000 Japanese centenarians “missing”», *BBC*, septiembre de 2010.

3. LA GENÉTICA ESTÁ SOBREVALORADA

- Segal, N., «Twins: A window into human nature», TEDx, Manhattan Beach, 2017, disponible en: [ted.com/talks/nancy_segal_twins_a_window_into_human_nature](https://www.ted.com/talks/nancy_segal_twins_a_window_into_human_nature).
- Herskind, A., McGue, M., Holm, N., Sørensen, T., Harvald, B., y Vaupel, J., «The heritability of human longevity: A population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900», *Human Genetics*, 97 (3) (1996), pp. 319-323.
- Mitchell, B., Hsueh, W., King, T., Pollin, T., Sorkin, J., Agarwala, R., Schäffer, A., y Shuldiner, A., «Heritability of life span in the Old Order Amish», *American Journal of Medical Genetics*, 102 (4) (2001), pp. 346-352.
- Kerber, R., O'Brien, E., Smith, K., y Cawthon, R., «Familial excess longevity in Utah genealogies», *Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56 (3) (2001), pp. B130-B139.
- Ljungquist, B., Berg, S., Lanke, J., McClearn, G., y Pedersen, N., «The effect of genetic factors for longevity: A comparison of identical and fraternal twins in the Swedish Twin Registry», *Journals of Gerontology, Series A:*

- Biological Sciences and Medical Sciences*, 53 (6) (1998), pp. M441-M446.
- Graham Ruby, J. *et al.*, «Estimates of the heritability of human longevity are substantially inflated due to assortative mating», *Genetics*, 210 (3) (2018), pp. 1109-1124.
- Melzer, D., Pilling, L. C., y Ferrucci, L., «The genetics of human ageing», *Nature Reviews Genetics*, 21 (2020), pp. 88-101.
- Timmers, P. *et al.*, «Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances», *eLife*, 8 (2019).
- Lio, D., Pes, G., Carru, C., Listi, F., Ferlazzo, V., Candore, G., Colonna-Romano, G., Ferrucci, L., Deiana, L., Baggio, G., Franceschi, C., y Caruso, C., «Association between the HLA-DR alleles and longevity: A study in Sardinian population», *Experimental Gerontology*, 38 (3) (2003), pp. 313-318.
- Sun, X., Chen, W., y Wang, Y., «DAF-16/FOXO transcription factor in aging and longevity», *Frontiers in Pharmacology*, 8 (2017).
- Raygani, A., Zahrai, M., Raygani, A., Doosti, M., Javadi, E., Rezaei, M. y Pourmotabbed, T., «Association between apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease in Tehran, Iran», *Neuroscience Letters*, 375 (1) (2005), pp. 1-6.
- Liu, S., Liu, J., Weng, R., Gu, X., y Zhong, Z., «Apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes», *BMC Cardiovascular Disorders*, 19 (1) (2019), p. 213.
- Zook, N., y Yoder, S., «Twelve Largest Amish Settlements, 2017», Center for Anabaptist and Pietist Studies, Elizabethtown College (2017), disponible en: groups.etsu.edu/amishstudies/statistics/largest-settlements.
- Khan, S., Shah, S. *et al.*, «A null mutation in SERPINE1 protects against biological aging in humans», *Science Advances*, 3 (11) (2017).

4. LAS DESVENTAJAS DE LA INMORTALIDAD

- Shklovskii, B. I., «A simple derivation of the Gompertz law for human mortality», *Theory in Biosciences*, 123 (2005), pp. 431-433.
- Christensen, K., McGue, M., Peterson, I., Jeune, B., y Vaupel, J. W., «Exceptional longevity does not result in excessive levels of disability», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105 (36) (2008), pp. 13274-13279, doi: <10.1073/pnas.0804931105>.
- Heron, M., «Deaths: Leading Causes for 2019», *National Vital Statistics Report*, National Center for Health Statistics, 70 (9) (2021), doi: <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:107021>.

- Arias, E., Heron, M., y Tejada-Vera, B., *National Vital Statistics Reports*, 61 (9), 31 de mayo de 2013.
- Arancio, W., Pizzolanti, G., Genovese, S., Pitrone, M., y Giordano, C., «Epigenetic Involvement in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Mini-Review», *Gerontology*, 60 (3) (2014), pp. 197-203.
- Medawar, P., *An Unsolved Problem of Biology*, H. K. Lewis, 1952.
- Fabian, D., «The evolution of aging», *Nature Education Knowledge*, 3 (2011), pp. 1-10.
- Loison, A. *et al.*, «Age specific survival in five populations of ungulates: evidence of senescence», *Ecology*, 80 (8) (1999), pp. 2539-2554.
- Williams, G., «Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence», *Evolution*, 11 (4) (1957), pp. 398-411.
- Friedman, D., y Johnson, T., «A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility», *Genetics*, 118 (1) (1988).

5. LO QUE NO MATA...

- Denham, H., «Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry», *Journal of Gerontology*, 11 (3) (1956), pp. 298-300, doi: <doi.org/10.1093/geronj/11.3.298>.
- Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L. L., Simonetti, R. G., y Gluud, C., «Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis», *JAMA*, 297 (8) (2007), pp. 842-857, doi: <10.1001/jama.297.8.842>.
- Yang, W., y Hekimi, S., «A Mitochondrial Superoxide Signal Triggers Increased Longevity in *Caenorhabditis elegans*», *PLOS Biology*, 8 (12) (2010).
- Hwang, S., Guo, H. *et al.*, «Cancer risks in a population with prolonged low dose-rate Y-radiation exposure in radio-contaminated buildings, 1983-2002», *International Journal of Radiation Biology*, 82 (12) (2006), pp. 849-858.
- Sponsler, R., y Cameron, J., «Nuclear shipyard worker study (1980-1988): a large cohort exposed to low-dose-rate gamma radiation», *International Journal of Low Radiation*, 1 (4) (2005), pp. 463-478.
- David, E., Wolfson, M., y Fraifeld, V., «Background radiation impacts human longevity and cancer mortality: Reconsidering the linear no-threshold paradigm», *Biogerontology*, 22 (2) (2021), pp. 189-195.
- Berrington, A., Darby, S., Weiss, H., y Doll, R., «100 years of observation on British radiologists: Mortality from cancer and other causes 1897-1997», *British Journal of Radiology*, 74 (882) (2001), pp. 507-519.

- McDonald, J. *et al.*, «Ionizing radiation activates the Nrf2 antioxidant response», *Cancer Research*, 70 (21) (2010), pp. 8886-8895.
- Nabavi, S. F., Barber, A. J. *et al.*, «Nrf2 as molecular target for polyphenols: A novel therapeutic strategy in diabetic retinopathy», *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 53 (5) (2016), doi: <doi.org/10.3109/10408363.2015.1129530>.
- Chaurasiya, R., Sakhare, P., Bhaskar, N., y Hebbar, H., «Efficacy of reverse micellar extracted fruit bromelain in meat tenderization», *Journal of Food Science and Technology*, 52 (6) (2015), pp. 3870-3880.
- Montgomery, M., Hulbert, A., y Buttemer, W., «Does the oxidative stress theory of aging explain longevity differences in birds? I. Mitochondrial ROS production», *Experimental Gerontology*, 47 (3) (2012), pp. 203-210.
- Lewis, K., Andziak, B., Yang, T., y Buffenstein, R., «The naked mole-rat response to oxidative stress: Just deal with it», *Antioxidants and Redox Signaling*, 19 (12) (2013), pp. 1388-1399.
- Burtscher, M., «Lower mortality rates in those living at moderate altitude», *Aging*, 8 (100) (2016), pp. 2603-2604.
- Faeh, D., Gutzwiller, F., y Bopp, M., «Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland», *Circulation*, 120 (6) (2009), pp. 495-501.
- Baibas, N., Trichopoulou, A., Voriadis, E., y Trichopoulos, D., «Residence in mountainous compared with lowland areas in relation to total and coronary mortality. A study in rural Greece», *Journal of Epidemiology and Community Health*, 59 (4) (2005), pp. 274-278.
- Thielke, S., Slatore, C., y Banks, W., «Association between Alzheimer, dementia, mortality rate and altitude in California counties», *JAMA Psychiatry*, 72 (12) (2015), pp. 1253-1254.
- Laukkanen, J., Laukkanen, T., y Kunutsor, S., «Cardiovascular and Other Health Benefits of Sauna Bathing: A Review of the Evidence», *Mayo Clinic Proceedings*, 93 (8) (2018), pp. 1111-1121.
- Darcy, J., y Tseng, Y., «ComBATing aging — does increased brown adipose tissue activity confer longevity?», *GeroScience*, 41 (3) (2019), pp. 285-296.
- Schmeisser, S., Schmeisser, K. *et al.*, «Mitochondrial hormesis links low-dose arsenite exposure to lifespan extension», *Aging Cell*, 12 (3) (2013), pp. 508-517.
- Oelrichs, P., MacLeod, J., Seawright, A., y Ng, J., «Isolation and characterisation of urushiol components from the Australian native cashew (*Semecarpus australiensis*)», *Natural Toxins*, 5 (3) (1998), pp. 96-98.
- Jonak, C., Klosner, G., y Trautinger, F., «Significance of heat shock proteins in the skin upon UV exposure», *Frontiers in Bioscience*, 14 (12) (2009),

pp. 4758-4768.

6. EL TAMAÑO NO IMPORTA (¿O SÍ?)

- Laron, Z., Lilos, P., y Klinger, B., «Growth curves for Laron syndrome», *Archives of Disease in Childhood*, 68 (6) (1993), pp. 768-770.
- Guevara-Aguirre, J. *et al.*, «Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans», *Science Translational Medicine*, 3 (70) (2011).
- Bartke, A., y Brown-Borg, H., «Life Extension in the Dwarf Mouse», *Current Topics in Developmental Biology*, 63 (2004), pp. 189-225.
- Salaris, L., Poulain, M., y Samaras, T., «Height and survival at older ages among men born in an inland village in Sardinia (Italy), 1866-2006», *Biodemography and Social Biology*, 58 (1) (2012), pp. 1-13.
- Samaras, T., Elrick, H., y Storms, L., «Is height related to longevity?», *Life Sciences*, 72 (16) (2003), pp. 1781-1802.
- Kurosu, H. *et al.*, «Physiology: Suppression of aging in mice by the hormone Klotho», *Science*, 309 (5742) (2005), pp. 1829-1833.
- Vitale, G. *et al.*, «Low circulating IGF-I bioactivity is associated with human longevity: Findings in centenarians' offspring», *Aging*, 4 (9) (2012), pp. 580-589.
- Zarse, K. *et al.*, «Impaired insulin/IGF1 signaling extends life span by promoting mitochondrial L-proline catabolism to induce a transient ROS signal», *Cell Metabolism*, 15 (4) (2012), pp. 451-465.
- Zoledziewska, M. *et al.*, «Height-reducing variants and selection for short stature in Sardinia», *Nature Genetics*, 47 (11) (2015), pp. 1352-1356.
- Wolkow, C., Kimura, K., Lee, M., y Ruvkun, G., «Regulation of *C. elegans* life span by insulin-like signaling in the nervous system», *Science*, 290 (5489) (2000), pp. 147-150.

7. LOS SECRETOS DE LA ISLA DE PASCUA

- Halford, B., «Rapamycin's secrets unearthed», *C&EN Global Enterprise*, 94 (29) (2016), pp. 26-30.
- Dominick, G. *et al.*, «Regulation of mTOR Activity in Snell Dwarf and GH Receptor Gene-Disrupted Mice», *Endocrinology*, 156 (2) (2015), pp. 565-75.
- Sharp, Z., y Bartke, A., «Evidence for Down-Regulation of Phosphoinositide 3-Kinase/Akt/Mammalian Target of Rapamycin (PI3K/Akt/mTOR)-Dependent Translation Regulatory Signaling Pathways in Ames Dwarf Mice», *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60 (3) (2005), pp. 293-300.

- Bitto, A. *et al.*, «Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice», *eLife*, 5 (2016).
- Zhang, Y. *et al.*, «Rapamycin Extends Life and Health in C57BL/6 Mice», *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 69A (2) (2014).
- Mannick, J. *et al.*, «TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly», *Science Translational Medicine*, 10 (449) (2018), p. 1564.
- Arriola Apelo, S., y Lamming, D., «Rapamycin: An InhibiTOR of aging emerges from the soil of Easter Island», *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 71 (7) (2016), pp. 841-849.
- Leidal, A., Levine, B., y Debnath, J., «Autophagy and the cell biology of age-related disease», *Nature Cell Biology*, 20 (2018), pp. 1338-1348.
- Dai, D. *et al.*, «Altered proteome turnover and remodeling by short-term caloric restriction or rapamycin rejuvenate the aging heart», *Aging Cell*, 13 (3) (2014), pp. 529-539.
- Bitto, A. *et al.*, «Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice», *eLife*, 5 (2016).

8. UNO PARA GOBERNARLOS A TODOS

- Mujahid N. *et al.*, «A UV-Independent Topical Small-Molecule Approach for Melanin Production in Human Skin», *CellReports*, 19 (2017), pp. 2177-2184.
- «The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016», NobelPrize.org, 2020.
- Kumsta, C., Chang, J., Schmalz, J., y Hansen, M. «Hormetic heat stress and HSF-1 induce autophagy to improve survival and proteostasis in *C. Elegans*», *Nature Communications*, 8 (1) (2017), pp. 1-12.
- Rodriguez, K. *et al.*, «Walking the Oxidative Stress Tightrope: A Perspective from the Naked Mole-Rat, the Longest-Living Rodent», *Current Pharmaceutical Design*, 17 (22) (2011), pp. 2290-2307.
- Kacprzyk, J., y Locatelli, A. *et al.*, «Evolution of mammalian longevity: age-related increase in autophagy in bats compared to other mammals», *Aging*, 13 (6) (2021), pp. 7998-8025.
- Pugin, B. *et al.*, «A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines», *Microbial Ecology in Health and Disease*, 28 (1) (2017).
- Eisenberg, T. *et al.*, «Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine», *Nature Medicine*, 22 (12) (2016), pp. 1428-1438.
- Kiechl, S. *et al.*, «Higher spermidine intake is linked to lower mortality: A prospective population-based study», *American Journal of Clinical*

Nutrition, 108 (2) (2018), pp. 371-380.

Nishimura, K., Shiina, R., Kashiwagi, K., e Igarashi, K., «Decrease in Polyamines with Aging and Their Ingestion from Food and Drink», *The Journal of Biochemistry*, 139 (1) (2006), pp. 81-90.

9. EL TERROR DE LA BIOLOGÍA DE SECUNDARIA

Crane, J., Devries, M., Safdar, A., Hamadeh, M., y Tarnopolsky, M., «The effect of aging on human skeletal muscle mitochondrial and intramyocellular lipid ultrastructure», *Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 65 (2) (2010), pp. 119-128.

Conley, K., Jubrias, S., y Esselman, P. «Oxidative capacity and ageing in human muscle», *Journal of Physiology*, 526 (1) (2000), pp. 203-210.

Picca, A. *et al.*, «Update on mitochondria and muscle aging: All wrong roads lead to sarcopenia», *Biological Chemistry*, 399 (5) (2018), pp. 421-436.

Sun, N. *et al.*, «Measuring In Vivo Mitophagy», *Molecular Cell*, 60 (4) (2015), pp. 685-696.

Oliveira, A., y Hood, D. «Exercise is mitochondrial medicine for muscle», *Sports Medicine and Health Science*, 1 (1) (2019), pp. 11-18.

Van Remmen, H. *et al.*, «Life-long reduction in MnSOD activity results in increased DNA damage and higher incidence of cancer but does not accelerate aging», *Physiological Genomics*, 16 (1) (2004), pp. 29-37.

Zhang, Y. *et al.*, «Mice deficient in both Mn superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 have increased oxidative damage and a greater incidence of pathology but no reduction in longevity», *Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 64 (12) (2009), pp. 1212-1220.

Andreux, P. A. *et al.*, «The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health in humans», *Nature Metabolism*, 1 (6) (2019), pp. 595-603.

10. LAS AVENTURAS DE LA INMORTALIDAD

M. Funk, «Liz Parrish Wants to Live Forever», [outsideonline.com](https://www.outsideonline.com/health/wellness/liz-parrish-live-forever), 18 de julio de 2018, disponible en [outsideonline.com/health/wellness/liz-parrish-live-forever](https://www.outsideonline.com/health/wellness/liz-parrish-live-forever).

Okuda, K., Bardeguet, A. *et al.*, «Telomere Length in the Newborn», *Pediatric Research*, 52 (3) (2002), pp. 377-381.

Armanios, M., y Blackburn, E., «The telomere syndromes», *Nature Reviews Genetics*, 13 (10) (2012), pp. 693-704.

Arai, Y. *et al.*, «Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal Study of Semi-

- supercentenarians», *eBio Medicine*, 2 (10) (2015), pp. 1549-1558.
- Hayflick, L., y Moorhead, P., «The serial cultivation of human diploid cell strains», *Experimental Cell Research*, 25 (3) (1961), pp. 585-621.
- «The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009», [NobelPrize.org](https://www.nobelprize.org) (2020).
- Cawthon, R., Smith, K., O'Brien, E., Sivatchenko, A., y Kerber, R., «Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older», *Lancet*, 361 (9355) (2003), pp. 393-395.
- Shay, J., y Bacchetti, S., «A survey of telomerase activity in human cancer», *European Journal of Cancer Part A*, 33 (5) (1997), pp. 787-791.
- Rode, L., Nordestgaard, B., y Bojesen, S., «Long telomeres and cancer risk among 95,568 individuals from the general population», *International Journal of Epidemiology*, 45 (5) (2016).
- Pellatt, A. *et al.*, «Telomere length, telomere-related genes, and breast cancer risk: The breast cancer health disparities study», *Genes, Chromosomes and Cancer*, 52 (7) (2013).
- Nan, H., Du, M. *et al.*, «Shorter telomeres associate with a reduced risk of melanoma development», *Cancer Research*, 71 (21) (2011), pp. 6758-6763.
- Kuo, C., Pilling, L., Kuchel, G., Ferrucci, L., y Melzer, D., «Telomere length and aging-related outcomes in humans: A Mendelian randomization study in 261,000 older participants», *Aging Cell*, 18 (6) (2019).
- Garrett-Bakelman, F. *et al.*, «The NASA twins study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight», *Science*, 364 (6436) (2019).

11. CÉLULAS ZOMBIS Y CÓMO LIBRARSE DE ELLAS

- «The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016», [NobelPrize.org](https://www.nobelprize.org), 2020.
- Takahashi, K., y Yamanaka, S., «Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors», *Cell*, 126 (4) (2006), pp. 663-676.
- Ocampo, A. *et al.*, «In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming», *Cell*, 167 (7) (2016), pp. 1719-1733.
- Shen, J., Tsai, Y., Dimarco, N., Long, M., Sun, X., y Tang, L., «Transplantation of mesenchymal stem cells from young donors delays aging in mice», *Scientific Reports*, 1 (67) (2011).
- Charles-de-Sá, L. *et al.*, «Photoaged Skin Therapy with Adipose-Derived Stem Cells», *Plastic & Reconstructive Surgery*, 145 (6) (2020), pp. 1037e-1049e.
- Xu, M. *et al.*, «Transplanted Senescent Cells Induce an Osteoarthritis-Like Condition in Mice», *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 72 (6) (2017), pp. 780-785.

- Baker, D. *et al.*, «Naturally occurring p16 Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan», *Nature*, 530 (7589) (2016), pp. 184-189.
- Xu, M., Pirtskhalava, T., y Farr, J. N., «Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age», *Nature Medicine*, 24 (2018), pp. 1246-1256.
- Coppé, J., Patil, C. *et al.*, «Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor», *PLOS Biology*, 6 (12) (2008).
- Muñoz-Espín, D. *et al.*, «Programmed cell senescence during mammalian embryonic development», *Cell*, 155 (5) (2013), p. 1104.
- Demaria, M. *et al.*, «An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA», *Developmental Cell*, 31 (6) (2014), pp. 722-733.
- Cole, L., y Kramer P., «Apoptosis, Growth, and Aging», *Human Physiology, Biochemistry and Basic Medicine*, Elsevier, Ámsterdam, 2016, pp. 63-66.
- Spindler, S., Mote, P., Flegal, J., y Teter, B., «Influence on Longevity of Blueberry, Cinnamon, Green and Black Tea, Pomegranate, Sesame, Curcumin, Morin, Pycnogenol, Quercetin, and Taxifolin Fed Iso-Calorically to Long-Lived, F1 Hybrid Mice», *Rejuvenation Research*, 16 (2) (2013), pp. 143-151.
- Yousefzadeh, M. *et al.*, «Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan», *eBio Medicine*, 36 (2018), pp. 18-28.
- Xu, Q. *et al.*, «The flavonoid procyanidin C1 has senotherapeutic activity and increases lifespan in mice», *Nature Metabolism*, 3 (2021), pp. 1706-1726.
- Latorre, E., Torregrossa, R., Wood, M., Whiteman, M., y Harries, L. «Mitochondria-targeted hydrogen sulfide attenuates endothelial senescence by selective induction of splicing factors HNRNPD and SRSF2», *Aging*, 10 (7) (2018), pp. 1666-1681.
- «Unity biotechnology announces positive data from phase 1 clinical trial of ubx1325 in patients with advanced vascular eye disease», Unity Biotechnology Inc., 2021.
- Wu, W., Li, R., Li, X., He, J., Jiang, S., Liu, S., y Yang, J., «Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza a virus (IAV) Entry», *Viruses*, 8 (1) (2015).

12. CÓMO DAR CUERDA AL RELOJ BIOLÓGICO

- Horvath, S., «DNA methylation age of human tissues and cell types», *Genome Biology*, 14 (10) (2013), pp. 1-20.
- Christiansen, L., Lenart, A., Tan, Q., Vaupel, J., Aviv, A., McGue, M., y Christensen, K., «DNA methylation age is associated with mortality in a longitudinal Danish twin study», *Aging Cell*, 15 (1) (2016), pp. 149-154.

- Marioni, R. *et al.*, «The epigenetic clock is correlated with physical and cognitive fitness in the Lothian Birth Cohort 1936», *International Journal of Epidemiology*, 44 (4) (2015), pp. 1388-1396.
- Horvath, S. *et al.*, «Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring», *Aging*, 7 (12) (2015), pp. 1159-1170.
- Lu, A. T. *et al.*, «Universal DNA methylation age across mammalian tissues», *bioRxiv*, 2021. doi: <doi.org/10.1101/2021.01.18.426733>.
- Horvath, S. *et al.*, «An epigenetic clock analysis of race/ethnicity, sex, and coronary heart disease», *Genome Biology*, 17 (1) (2016), p. 171310.
- Sehl, M., Henry, J., Storniolo, A., Ganz, P., y Horvath, S., «DNA methylation age is elevated in breast tissue of healthy women», *Breast Cancer Research and Treatment*, 164 (1) (2017), pp. 209-219.
- Kresovich, J., Xu, Z., O'Brien, K., Weinberg, C., Sandler, D., y Taylor, J., «Methylation-Based Biological Age and Breast Cancer Risk», *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 111 (10) (2019), pp. 1051-1058.
- Horvath, S. *et al.*, «The cerebellum ages slowly according to the epigenetic clock», *Aging*, 7 (5) (2017), pp. 294-306.
- Dosi, R., Bhatt, N., Shah, P., y Patell, R., «Cardiovascular disease and menopause», *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8 (2) (2014), pp. 62-64.
- Ossewaarde, M. *et al.*, «Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy», *Epidemiology*, 16 (4) (2005), pp. 556-562.
- «The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016», [NobelPrize.org](https://www.nobelprize.org), 2020.
- Takahashi, K., y Yamanaka, S., «Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors», *Cell*, 126 (4) (2006), pp. 663-676.
- Ocampo, A. *et al.*, «In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming», *Cell*, 167 (7) (2016), pp. 1719-1733.
- Lu, Y., Brommer, B., y Tian, X. *et al.*, «Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision», *Nature*, 588 (2020), pp. 124-129. doi: <doi.org/10.1038/s41586-020-2975-4>.
- Shen, J., Tsai, Y., Dimarco, N., Long, M., Sun, X., y Tang, L., «Transplantation of mesenchymal stem cells from young donors delays aging in mice», *Scientific Reports*, 1 (67) (2011).
- Charles-de-Sá, L. *et al.*, «Photoaged Skin Therapy with Adipose-Derived Stem Cells», *Plastic & Reconstructive Surgery*, 145 (6) (2020), pp. 1037e-1049e.
- Kolata, G., «A Cure for Type 1 Diabetes? For One Man, It Seems to Have Worked», *New York Times*, 2021.

- Huestis, D., «Alexander Bogdanov: The Forgotten Pioneer of Blood Transfusion», *Transfusion Medicine Reviews*, 21 (4) (2007), pp. 337-340.
- Conboy, M., Conboy, I., y Rando, T., «Heterochronic parabiosis: Historical perspective and methodological considerations for studies of aging and longevity», *Aging Cell*, 12 (3) (2013), pp. 525-530.
- McCay, C., Pope, F., Lunsford, W., Sperling, G., y Sambhavaphol, P., «Parabiosis between Old and Young Rats», *Gerontology*, 1 (1) (1957), pp. 7-17.
- Conboy, I., Conboy, M., Wagers, A., Girma, E., Weismann, I., y Rando, T., «Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment», *Nature*, 433 (7027) (2005), pp. 760-764.
- Villeda, S. *et al.*, «The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function», *Nature*, 477 (7362) (2011), pp. 90-96.
- Mehdipour, M. *et al.*, «Rejuvenation of three germ layers tissues by exchanging old blood plasma with saline-albumin», *Aging*, 12 (10) (2020), pp. 8790-8819.
- Ullum, H. *et al.*, «Blood donation and blood donor mortality after adjustment for a healthy donor effect», *Transfusion*, 55 (10) (2015), pp. 2479-2485.
- Timmers, P. *et al.*, «Multivariate genomic scan implicates novel loci and haem metabolism in human ageing», *Nature Communications*, 11 (3570) (2020).
- Daghlas, I., y Gill, D., «Genetically predicted iron status and life expectancy», *Clinical Nutrition*, 40 (4) (2020), pp. 2456-2459.
- Kadoglou, N., Biddulph, J., Rafnsson, S., Trivella, M., Nihoyannopoulos, P., y Demakakos, P., «The association of ferritin with cardiovascular and all-cause mortality in community-dwellers: The English longitudinal study of ageing», *PLOS ONE*, 12 (6) (2017).
- Forte, G. *et al.*, «Metals in plasma of nonagenarians and centenarians living in a key area of longevity», *Experimental Gerontology*, 60 (2014), pp. 197-206.
- Ford, E., y Cogswell, M., «Diabetes and serum ferritin concentration among U. S. adults», *Diabetes Care*, 22 (12) (1999), pp. 1978-1983.
- Tuomainen, T. *et al.*, «Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations: Population study in 1,013 eastern Finnish men», *Diabetes Care*, 20 (3) (1997), pp. 426-428.
- Bonfils, L. *et al.*, «Fasting serum levels of ferritin are associated with impaired pancreatic beta cell function and decreased insulin sensitivity: a population-based study», *Diabetologia*, 58, 3 (2015), pp. 523-533.
- Zacharski, L. *et al.*, «Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: Results from a randomized trial», *Journal of the National Cancer Institute*, 100 (14) (2008), pp. 996-1002.

- Mursu, J., Robien, K., Harnack, L., Park, K., y Jacobs, D., «Dietary supplements and mortality rate in older women: The Iowa Women's Health Study», *Archives of Internal Medicine*, 171 (18) (2011), pp. 1625-1633.
- Kell, D., y Pretorius, E., «No effects without causes: the Iron Dysregulation and Dormant Microbes hypothesis for chronic, inflammatory diseases», *Biological Reviews*, 93 (3) (2018), pp. 1518-1557.
- Parmanand, B., Kellingray, L. *et al.*, «A decrease in iron availability to human gut microbiome reduces the growth of potentially pathogenic gut bacteria; an in vitro colonic fermentation study», *Journal of Nutritional Biochemistry*, 67 (2019), pp. 20-22.
- Ayton, S. *et al.*, «Brain iron is associated with accelerated cognitive decline in people with Alzheimer pathology», *Molecular Psychiatry*, 25 (2020), pp. 2932-2941.
- Cross, J. *et al.*, «Oral iron acutely elevates bacterial growth in human serum», *Scientific Reports*, 5 (16670) (2015).
- Semenova, E. A. *et al.*, «The association of HFE gene H63D polymorphism with endurance athlete status and aerobic capacity: novel findings and a meta-analysis», *European Journal of Applied Physiology*, 120 (3) (2020), pp. 665-673. doi: <10.1007/s00421-020-04306-8>.
- Thakkar, D., Sicova, M., Guest, N. S., García-Bailo, B., y El-Sohemy, A., «HFE Genotype and Endurance Performance in Competitive Male Athletes», *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 53 (7), pp. 1385-1390 (2021). doi: <10.1249/MSS.0000000000002595>.

14. GRANDES PROBLEMAS MICROSCÓPICOS

- Zoltán, I., «Ignaz Semmelweis», *Encyclopaedia Britannica*, 2020, [britannica.com/biography/Ignaz-Semmelweis](https://www.britannica.com/biography/Ignaz-Semmelweis).
- Levy, C., «De nyeste Forsøg i Födelsstiftelsen i Wien til Oplysning om Barselsfeberens Ætiologie», *Hospitals-Meddelelser, Tidsskrift for praktisk Lægevidenskab*, 1 (1848).
- Kidd, M., y Modlin, I., «A Century of *Helicobacter pylori*», *Digestion*, 59 (1998), pp. 1-15.
- Phillips, M., «John Lykoudis and peptic ulcer disease», *Lancet*, 255 (9198) (2000).
- «The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005», [NobelPrize.org](https://www.nobelprize.org), 2020.
- Sender, R., Fuchs, S., y Milo, R., «Are we really outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans», *Cell*, 164 (3) (2016), pp. 337-340.
- Scheiman, J. *et al.*, «Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism»,

- Nature Medicine*, 25 (2019), pp. 1104-1109.
- Damgaard, C. *et al.*, «Viable bacteria associated with red blood cells and plasma in freshly drawn blood donations», *PLOS ONE*, 10 (3) (2015).
- Servick, K., «Do gut bacteria make a second home in our brains?», www.science.org, 9 de noviembre de 2018, disponible en: science.org/content/article/do-gut-bacteria-make-second-home-our-brains.
- Beros, S., Lenhart, A., Scharf, I., Negroni, M. A., Menzel, F., y Foitzik, S., «Extreme lifespan extension in tapeworm-infected ant workers», *Royal Society Open Science*, 8 (5) (2021), doi: <doi.org/10.1098/rsos.202118>.

15. ESCONDERSE A PLENA LUZ

- Mina, M., Metcalf, C., De Swart, R., Osterhaus, A., y Grenfell, B., «Infectious Disease Mortality», *Science*, 348 (6235) (2015), pp. 694-699.
- Powell, M. *et al.*, «Opportunistic infections in HIV-infected patients differ strongly in frequencies and spectra between patients with low CD4+ cell counts examined postmortem and compensated patients examined antemortem irrespective of the HAART Era», *PLOS ONE*, 11 (9) (2016).
- Horvath, S., y Levine, A., «HIV-1 Infection Accelerates Age According to the Epigenetic Clock», *Journal of Infectious Diseases*, 212 (10) (2015), pp. 1563-1571.
- Fülöp, T., Larbi, A., y Pawelec, G., «Human T-cell aging and the impact of persistent viral infections», *Frontiers in Immunology*, 4 (2013), p. 271.
- Sylwester, A. *et al.*, «Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T-cells dominate the memory compartments of exposed subjects», *Journal of Experimental Medicine*, 202 (5) (2005), pp. 673-685.
- Cheng, J., Ke, Q. *et al.*, «Cytomegalovirus infection causes an increase of arterial blood pressure», *PLOS Pathogens*, 5 (5) (2009), p. 1000427.
- Goldmacher, V., «Cell death suppression by cytomegaloviruses», *Apoptosis*, 10 (2), marzo de 2005, pp. 251-265.
- Aguilera, M., Delgui, L., Romano, P., y Colombo, M., «Chronic Infections: A Possible Scenario for Autophagy and Senescence Cross-Talk», *Cells*, 7 (10) (2018), p. 162.
- Revello, M., y Gerna, G., «Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant», *Clinical Microbiology Reviews*, 15 (4) (2002), pp. 680-715.
- Bjornevik, K., Cortese, M. *et al.*, «Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis», *Science*, 375 (6578) (2022), pp. 296-301.
- Harvey, E. M., McNeer, E., McDonald, M. F. *et al.*, «Association of Preterm Birth Rate With COVID-19 Statewide Stay-at-Home Orders in

- Tennessee», *JAMA Pediatrics*, 175 (6) (2021), pp.635-637, doi: <10.1001/jamapediatrics.2020.6512>.
- Crist, C., «COVID-19 May Raise Risk of Diabetes in Children», *WebMD*, 2022, disponible en: [webmd.com/lung/news/20220110/covid-19-may-raise-risk-of-diabetes-in-children](https://www.webmd.com/lung/news/20220110/covid-19-may-raise-risk-of-diabetes-in-children).

16. HILO DENTAL PARA VIVIR MÁS AÑOS

- Soscia, S. *et al.*, «The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein Is an Antimicrobial Peptide», *PLOS ONE*, 5 (3) (2010), p. e9505.
- Kumar, D. *et al.*, «Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease», *Science Translational Medicine*, 8 (340) (2016).
- Lambert, J. *et al.*, «Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease», *Nature Genetics*, 45 (12) (2013), pp. 1452-1458.
- Itzhaki, R., «Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer's Disease», *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10 (324) (2018).
- Tzeng, N. *et al.*, «Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections-a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan», *Neurotherapeutics*, 15 (2) (2018), pp. 417-429.
- Wozniak, M., Itzhaki, R., Shipley, S., y Dobson, C., «Herpes simplex virus infection causes cellular β -amyloid accumulation and secretase upregulation», *Neuroscience Letters*, 429 (2-3) (2007), pp. 95-100.
- Wozniak, M., Frost, A., Preston, C., e Itzhaki, R., «Antivirals reduce the formation of key Alzheimer's disease molecules in cell cultures acutely infected with herpes simplex virus type 1», *PLOS ONE*, 6 (10) (2011).
- Wozniak, M., Mee, A., e Itzhaki, R., «Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques», *Journal of Pathology*, 217 (1) (2009), pp. 131-138.
- Dominy, S. *et al.*, «*Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors», *Science Advances*, 5 (1) (2019).
- Demmer, R. *et al.*, «Periodontal disease and incident dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)», *Neurology*, 95 (12) (2020), pp. e1660-e1671.
- Bui, F. *et al.*, «Association between periodontal pathogens and systemic disease», *Biomedical Journal*, 42 (1) (2019), pp. 27-35.
- Balin, B. *et al.*, «*Chlamydia pneumoniae* and the etiology of late-onset Alzheimer's disease», *Journal of Alzheimer's Disease*, 13 (4) (2008),

- pp. 371-380.
- , «Identification and localization of *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's brain», *Medical Microbiology and Immunology*, 187 (1) (1998), pp. 23-42.
- Pisa, D., Alonso, R., Rábano, A., Rodal, I., y Carrasco, L., «Different Brain Regions are Infected with Fungi in Alzheimer's Disease», *Scientific Reports*, 5 (1) (2015), pp. 1-13.
- Wu, Y., «Microglia and amyloid precursor protein coordinate control of transient *Candida cerebritis* with memory deficits», *Nature Communications*, 10 (58) (2019).
- Edrey, Y., Medina, D. *et al.*, «Amyloid beta and the longest-lived rodent: The naked mole-rat as a model for natural protection from Alzheimer's disease», *Neurobiology of Aging*, 34 (10) (2013), pp. 2352-2360.
- Steinmann, G., Klaus, B., y Müller-Hermelink, H., «The Involution of the Ageing Human Thymic Epithelium is Independent of Puberty: A Morphometric Study», *Scandinavian Journal of Immunology*, 22 (5) (1985), pp. 563-575.
- Kulikov, A., Arkhipova, L., Kulikov, D., Smirnova, G., y Kulikova, P., «The increase of the average and maximum span of life by the allogenic thymic cells transplantation in the animals' anterior chamber of eye», *Advances in Gerontology*, 4 (3) (2014), pp. 197-200.
- Oh, J., Wang, W., Thomas, R., y Su, D. «Thymic rejuvenation via induced thymic epithelial cells (iTECs) from FOXN1 -overexpressing fibroblasts to counteract inflammaging», *BioRxiv* (2020).
- Weiss, R., y Vogt, P., «100 years of Rous sarcoma virus», *Journal of Experimental Medicine*, 208 (12) (2011), pp. 2351-2355.
- «The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1966», [NobelPrize.org](https://www.nobelprize.org) (2020).
- White, M., Pagano, J., y Khalili, K., «Viruses and human cancers: A long road of discovery of molecular paradigms», *Clinical Microbiology Reviews*, 27 (3) (2014), pp. 463-471.
- Gillison, M., «Human Papillomavirus-Related Diseases: Oropharynx Cancers and Potential Implications for Adolescent HPV Vaccination», *Journal of Adolescent Health*, 43 (4) (2008), pp. S52-S60.
- Bzhalava, D., Guan, P., Franceschi, S., Dillner, J., y Clifford, G., «A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous Human Papillomavirus types», *Virology*, 445 (1-2) (2013), pp. 224-231.
- Nejman, D. *et al.*, «The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria», *Science*, 368 (6494) (2020), pp. 973-980.
- Bullman, S. *et al.*, «Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer», *Science*, 358 (6369) (2017), pp. 1443-1448.

- Ayikut, B., «The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL», *Nature*, 574 (7777) (2019), pp. 264-267.
- Michalek, A., Mettlin, C., y Priore, R., «Prostate cancer mortality among Catholic priests», *Journal of Surgical Oncology*, 17 (2) (1981), pp. 129-133.
- Shah, P., «Link between infection and atherosclerosis: Who are the culprits: Viruses, bacteria, both, or neither?», *Circulation*, 103 (2001), pp. 5-6.
- Haraszthy, V., Zambon, J., Trevisan, M., Zeid, M. y Genco, R., «Identification of Periodontal Pathogens in Atheromatous Plaques», *Journal of Periodontology*, 71 (10) (2000), pp. 1554-1560.
- Warren-Gash, C., Blackburn, R., Whitaker, H., McMEnamin, J. y Hayward, A., «Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: A self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland», *European Respiratory Journal*, 51 (3) (2018).
- Anand, S., y Tikoo, S., «Viruses as modulators of mitochondrial functions», *Advances in Virology*, 2013 (2013), p. 738-794.
- Wang, C., y Youle, R., «The role of mitochondria in apoptosis», *Annual Review of Genetics*, 43 (2009), pp. 95-118.
- Choi, Y., Bowman, J., y Jung, J., «Autophagy during viral infection — A double-edged sword», *Nature Reviews Microbiology*, 16 (2018), pp. 341-354.
- Sudhakar, P. *et al.*, «Targeted interplay between bacterial pathogens and host autophagy», *Autophagy*, 15 (9) (2019), pp. 1620-1633.
- Li, M., y MacDonald, M., «Polyamines: Small Molecules with a Big Role in Promoting Virus Infection», *Cell Host & Microbe*, 20 (2) (2016), pp. 123-124.
- Altindis, E. *et al.*, «Viral insulin-like peptides activate human insulin and IGF-1 receptor signaling: A paradigm shift for host-microbe interactions», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115 (10) (2018), pp. 2461-2466.
- Liu, Y. *et al.*, «The extracellular domain of Staphylococcus aureus LtaS binds insulin and induces insulin resistance during infection», *Nature Microbiology*, 3 (2018), pp. 622-631.
- Chang, F. Y., Siuti, P., Laurent, S. *et al.*, «Gut-inhabiting Clostridia build human GPCR ligands by conjugating neurotransmitters with diet—and human—derived fatty acids», *Nature Microbiology*, 6 (2021), pp. 792-805, doi: <doi.org/10.1038/s41564-021-00887-y>.

17. REJUVENECIMIENTO INMUNITARIO

- Smith, P., Willemsen, D. *et al.*, «Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish», *eLife*, 6 (2017).
- Kundu, P. *et al.*, «Neurogenesis and longevity signaling in young germ-free mice transplanted with the gut microbiota of old mice», *Science Translational Medicine*, 11 (518) (2019), p. 4760.
- Aleman, F., y Valenzano, D., «Microbiome evolution during host aging», *PLOS Pathogens*, 15 (7) (2019).
- Yousefzadeh, M. J., Flores, R. R., Zhu, Y. *et al.*, «An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs», *Nature*, 594 (2021), pp. 100-105, doi: <doi.org/10.1038/s41586-021-03547-7>.
- Campinoti, S., Gjinovci, A., Ragazzini, R. *et al.*, «Reconstitution of a functional human thymus by postnatal stromal progenitor cells and natural whole-organ scaffolds», *Nature Communications*, 11 (6372) (2020), doi: <doi.org/10.1038/s41467-020-20082-7>.
- Franceschi, C. *et al.*, «Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans», *Mechanisms of Ageing and Development*, 128 (1) (2007), pp. 92-105.

18. PASAR HAMBRE ES DIVERTIDO

- McCay, C., Crowell, M., y Maynard, L., «The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size», *The Journal of Nutrition*, 10 (1) (julio de 1935), pp. 63-79.
- Schäfer, D., «Aging, Longevity, and Diet: Historical Remarks on Calorie Intake Reduction», *Gerontology*, 51 (2) (2005), pp. 126-130.
- McDonald, R., y Ramsey, J., «Honoring Clive McCay and 75 years of calorie restriction research», *Journal of Nutrition*, 140 (7) (2010), pp. 1205-1210.
- Weindruch, R., y Walford, R., «Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: Effect on life span and spontaneous cancer incidence», *Science*, 215 (4538) (1982), pp. 1415-1418.
- Weindruch, R., Walford, R., Fligiel, S., y Guthrie, D., «The retardation of aging in mice by dietary restriction: Longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake», *Journal of Nutrition*, 116 (4) (1986), pp. 641-654.
- Walford, R., Mock, D., Verdery, R., y MacCallum, T. J., «Calorie restriction in Biosphere 2: Alterations in physiologic, hematologic, hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period», *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 57 (6) (2002), pp. B211-B224.
- Mattison, J. *et al.*, «Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys», *Nature Communications*, 8 (14063) (2017).
- Colman, R., Anderson, R. *et al.*, «Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys», *Science*, 325 (5937) (2009), pp. 201-204.

- Mattison, J. *et al.*, «Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study», *Nature*, 489 (7415) (2012), pp. 318-321.
- Kraus, W. *et al.*, «2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial», *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 7 (9) (2019), pp. 673-683.
- Jia, K., y Levine, B., «Autophagy is required for dietary restriction-mediated life span extension in *C. elegans*», *Autophagy*, 3 (6) (2007), pp. 597-599.
- Saxton, R., y Sabatini, D., «mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease», *Cell*, 168 (6) (2017), pp. 960-976.

19. VIEJAS COSTUMBRES CON CARAS NUEVAS

- Di Francesco, A., Di Germanio, C., Bernier, M., y De Cabo, R., «A time to fast», *Science*, 3626 (416) (2018), pp. 770-775.
- Michael Anson, R. *et al.*, «Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100 (10) (2003), pp. 6216-6220.
- Mitchell, S. *et al.*, «Daily Fasting Improves Health and Survival in Male Mice Independent of Diet Composition and Calories», *Cell Metabolism*, 29 (1) (2019), pp. 221-228.
- Woodie, L., Luo, Y. *et al.*, «Restricted feeding for 9 h in the active period partially abrogates the detrimental metabolic effects of a Western diet with liquid sugar consumption in mice», *Metabolism: Clinical and Experimental*, 82 (2018), pp. 1-13.
- Carlson, A., y Hoelzel, F., «Apparent prolongation of the life span of rats by intermittent fasting», *The Journal of Nutrition*, 31 (3) (1946), pp. 363-375.
- Wei, M. *et al.*, «Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease», *Science Translational Medicine*, 9 (377) (2017).
- Stewart, W., y Fleming, L., «Features of a successful therapeutic fast of 382 days' duration», *Postgraduate Medical Journal*, 49 (569) (1973), pp. 203-209.
- Heilbronn, L., Smith, S., Martin, C., Anton, S., y Ravussin, E., «Alternate-day fasting in non-obese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism», *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81 (1) (2005), pp. 69-73.
- Tinsley, G., Forsse, J. *et al.*, «Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial», *European Journal of Sport Science*, 17 (2) (2017), pp. 200-207.

- Fillmore, K., Stockwell, T., Chikritzhs, T., Bostrom, A., y Kerr, W., «Moderate Alcohol Use and Reduced Mortality Risk: Systematic Error in Prospective Studies and New Hypotheses», *Annals of Epidemiology*, 17 (5) (2007), pp. S16-S23.
- Burton, R., y Sheron, N., «No level of alcohol consumption improves health», *Lancet*, 392 (10152) (2018), pp. 987-988.
- Kim, Y., Je, Y., y Giovannucci, E., «Coffee consumption and all-cause and cause-specific mortality: a meta-analysis by potential modifiers», *European Journal of Epidemiology*, 34 (2019), pp. 731-752.
- Freedman, N., Park, Y., Abnet, C., Hollenbeck, A., y Sinha, R., «Association of Coffee Drinking with Total and Cause-Specific Mortality», *New England Journal of Medicine*, 366 (2012), pp. 1891-1904.

20. LAS SUPERSTICIONES DE LA NUTRICIÓN

- Bianconi, E. *et al.*, «An estimation of the number of cells in the human body», *Annals of Human Biology*, 40 (6) (2013), pp. 463-471.
- OECDm, «Life expectancy by sex and education level», *Health at a Glance 2017: OECD Indicators*, OECD Publishing (2017), doi: <doi.org/10.1787/health_glance-2017-7-en>.
- Brønnum-Hansen, H., y Baadsgaard, M., «Widening social inequality in life expectancy in Denmark. A register-based study on social composition and mortality trends for the Danish population», *BMC Public Health*, 12, p. 994 (2012).
- Hummer, R. A., y Hernandez, E. M., «The Effect of Educational Attainment on Adult Mortality in the United States», *Popul. Bull.*, 68 (1), pp. 1-16 (2013).
- Fraser, G., «Vegetarian diets: What do we know of their effects on common chronic diseases?», *American Journal of Clinical Nutrition*, 89 (5) (2009), pp. 1607S-1612S.
- Mihrshahi, S., Ding, D. *et al.*, «Vegetarian diet and all-cause mortality: Evidence from a large population-based Australian cohort — the 45 and Up Study», *Preventive Medicine*, 97 (2017), pp. 1-7.
- Zhao, L. G., Sun, J. W., Yang, Y. *et al.*, «Fish consumption and all-cause mortality: a meta-analysis of cohort studies», *European Journal of Clinical Nutrition*, 70 (2016), pp. 155-161.
- Zhang, Y., Zhuang, P., He, W. *et al.*, «Association of fish and long-chain omega-3 fatty acids intakes with total and cause-specific mortality: prospective analysis of 421 309 individuals», *Journal of Internal Medicine*, 284 (4) (2018), pp. 399-417.
- McBurney, M. I., Tintle, N., Ramachandran, S. V., Sala-Vila, A., y Harris, W. S., «Using an erythrocyte fatty acid fingerprint to predict risk of all-

- cause mortality: the Framingham Offspring Cohort», *The American Journal of Clinical Nutrition*, 114 (4) (2021), pp. 1447-1454.
- Harris, W. S., Tintle, N. L. *et al.*, «Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies», *Nature Communications*, 12 (2021), p. 2329.
- Bernasconi, A. A., Wiest, M. M., Lavie, C. J., Milani, R. V., y Laukkanen, J. A., «Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials», *Mayo Clinic Proceedings*, 96 (2) (2021), pp. 304-313.
- Cawthorn, D.-M., Baillie, C., y Mariani, S., «Generic names and mislabelling conceal high species diversity in global fisheries markets», *Conservation Letters*, 11 (5) (2018), p. e12573.
- Willette, D. A., Simmonds, S. E., Cheng, S. H. *et al.*, «Using DNA barcoding to track seafood mislabelling in Los Angeles restaurants», *Conservation Biology*, 31 (5) (2017), pp. 1076-1085.
- Ho, J.K.I., Puniamorthy, J., Srivathsan, A., y Meier, R., «MinION sequencing of seafood in Singapore reveals creatively labelled flatfishes, confused roe, pig DNA in squid balls, and phantom crustacean», *Food Control*, 112 (2020), p. 107-144.
- Autier, P., Boniol, M., Pizot, C., y Mullie, P., «Vitamin D status and ill health: a systematic review», *The Lancet: Diabetes & Endocrinology*, 2 (1) (2014), pp. 76-90.
- Lin, S., Jiang, L., Zhang, Y., Chai, J., Li, J., Song, X., y Pei, L., «Socioeconomic status and vitamin D deficiency among women of childbearing age: a population-based, case-control study in rural northern China», *BMJ Open*, 11 (2021), p. e042227.
- Zhang, Y., Fang, F., Tang, J., Jia, L., Feng, Y., Xu, P. *et al.*, «Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis», *BMJ*, 366 (2019), p. 14673, doi: <10.1136/bmj.14673>.

21. PENSANDO LO QUE COMEMOS

- Perry, G. *et al.*, «Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation», *Nature Genetics*, 39 (10) (2007), pp. 1256-1260.
- Arendt, M., Cairns, K., Ballard, J., Savolainen, P. y Axelsson, E., «Diet adaptation in dog reflects spread of prehistoric agriculture», *Heredity*, 117 (5) (2016), pp. 301-306.
- Ségurel, L., y Bon, C., «On the Evolution of Lactase Persistence in Humans», *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 18 (2017), pp. 297-319.
- Gross, M., «How our diet changed our evolution», *Current Biology*, 27 (15) (2017), pp. 731-733.

22. DE LOS MONJES MEDIEVALES A LA CIENCIA MODERNA

- Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A. y Tabtiang, R., «A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type», *Nature*, 366 (6454) (1993), pp. 461-464.
- Wijsman, C. *et al.*, «Familial longevity is marked by enhanced insulin sensitivity», *Aging Cell*, 10 (1) (2011), pp. 114-121.
- Yashin, A., Arbeev, K. *et al.*, «Exceptional survivors have lower age trajectories of blood glucose: Lessons from longitudinal data», *Biogerontology*, 11 (3) (2010), pp. 257-265.
- Kurosu, H. *et al.*, «Physiology: Suppression of aging in mice by the hormone Klotho», *Science*, 309 (5742) (2005), pp. 1829-1833.
- Lindeberg, S., Eliasson, M., Lindahl, B., y Ahrén, B., «Low serum insulin in traditional Pacific islanders — The Kitava study», *Metabolism: Clinical and Experimental*, 48 (10) (1999), pp. 1216-1219.
- Li, H., Gao, Z. *et al.*, «Sodium butyrate stimulates expression of fibroblast growth factor 21 in liver by inhibition of histone deacetylase 3», *Diabetes*, 61 (4) (2012), pp. 797-806.
- Zhang, Y. *et al.*, «The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice», *eLife*, 2012 (1) (2012).
- Reynolds, A., Mann, J., Cummings, J., Winter, N., Mete, E., y Te Morenga, L., «Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses», *The Lancet*, 393 (10170) (2019), pp. 434-445.
- Buffenstein, R., y Yahav, S., «The effect of diet on microfaunal population and function in the caecum of a subterranean naked mole-rat, *Heterocephalus glaber*», *British Journal of Nutrition*, 65 (2) (1991), pp. 249-258.
- Al-Regaiey, K., Masternak, M., Bonkowski, M., Sun, L., y Bartke, A., «Long-Lived Growth Hormone Receptor Knockout Mice: Interaction of Reduced Insulin-Like Growth Factor I/Insulin Signaling and Caloric Restriction», *Endocrinology*, 146 (2) (2005), pp. 851-860.
- Zeevi, D., Korem, T., Zmora, N. *et al.*, «Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses», *Cell*, 163 (5) (2015), pp. 2069-1094.
- Frampton, J., Cobbold, B., Nozdrin, M. *et al.*, «The Effect of a Single Bout of Continuous Aerobic Exercise on Glucose, Insulin and Glucagon Concentrations Compared to resting Conditions in Healthy Adults: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression», *Sports Medicine*, 51 (2021), pp. 1949-1966.
- Solomon, T.P.J., Tarry, E., Hudson, C.O., Fitt, A.I., y Laye, M.J., «Immediate post-breakfast physical activity improves interstitial postprandial glycemia: a comparison of different activity-meal timings»,

Pflugers Archiv — European Journal of Physiology, 572 (2020), pp. 271-280.

- Bannister, C. *et al.*, «Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls», *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16 (11) (2014), pp. 1165-1173.
- Konopka, A. *et al.*, «Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults», *Aging Cell*, 18 (1) (2019), p. 12880.
- Walton, R. *et al.*, «Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: The MASTERS trial», *Aging Cell*, 18 (6) (2019).

23. LO QUE SE PUEDE MEDIR SE PUEDE CONTROLAR

- Stary, H. C., Chandler, A. B., Glagov, S. *et al.*, «A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association», *Circulation*, 89 (5) (1994), pp. 2462-2478.
- Enos, W. F., Holmes, R. H., y Beyer, J., «Coronary disease among united states soldiers killed in action in korea», *JAMA*, 152 (12) (1953), pp. 1090-1093. doi: <10.1001/jama.1953.03690120006002>.
- Velican, D., y Velican, C., «Study of fibrous plaques occurring in the coronary arteries of children», *atherosclerosis*, 33 (2) (1979), pp. 201-215.
- Cohen, J., Pertsemlidis, A., Kotowski, I. K., Graham, R., Garcia, C. K., y Hobbs, H. H., «Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9», *Nature Genetics*, 37 (2005), pp. 161-165.
- Kathiresan, S., «A PCSK9 Missense Variant Associated with a Reduced Risk of Early-Onset Myocardial Infarction», *The New England Journal of Medicine*, 358 (2008), pp. 2299-2300, doi: <10.1056/NEJMc0707445>.
- Kent, S. T., Rosenson, R. S., Avery, C. L. *et al.*, «PCSK9 Loss-of-Function Variants, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke», *Circulation*, 10 (4) (2017).
- Ference, B. A. *et al.*, «Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel», *European Heart Journal*, 38 (32) (2017), pp. 2459-2472.
- Kern, F. Jr., «Normal Plasma Cholesterol in an 88-Year-Old Man Who Eats 25 Eggs a Day — Mechanisms of Adaptation», *The New England Journal*

- of Medicine*, 324 (1991), pp. 896-899, doi: <10.1056/NEJM199103283241306>.
- Hirshowitz, B., Brook, J. G., Kaufman, T., Titelman, U. y Mahler, D., «35 eggs per day in the treatment of severe burns», *British Journal of Plastic Surgery*, 28 (3) (1975), pp. 185-188.
- Kaufman, T., Hirshowitz, B., Moscona, R., y Brook, G. J., «Early enteral nutrition for mass burn injury: The revised egg-rich diet», *Burns*, 12 (4) (1986), pp. 260-263.
- Drouin-Chartier, J., Chen, S., Li, Y., Schwab, A. L., Stampfer, M. J., Sacks, F. M. *et al.*, «Egg consumption and risk of cardiovascular disease: three large prospective US cohort studies, systematic review, and updated meta-analysis», *BMJ*, 368 (2020), p. m513, doi: <10.1136/bmj.m513>.
- Jones, P., Pappu, A., Hatcher, L., Li, Z., Illingworth, D., y Connor, W., «Dietary cholesterol feeding suppresses human cholesterol synthesis measured by deuterium incorporation and urinary mevalonic acid levels», *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 16 (10) (1996), pp. 1222-1228.
- Steiner, M., Khan, A. H., Holbert, D., y Lin, R. I., «A double-blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men that compared the effect of aged garlic extract and placebo administration on blood lipids», *The American Journal of Clinical Nutrition*, 64 (6) (1996), pp. 866-870, doi: <10.1093/ajcn/65.6.866>.
- Sobenin, I. A., Andrianova, I. V., Demidova, O. N., Gorchakova, T., y Orekhov, A. N., «Lipid-lowering effects of time-released garlic powder tablets in double-blinded placebo-controlled randomized study», *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 15 (6), pp. 334-338, 2008, doi: 10.5551/jat.e550.
- McRae, M. P. «Dietary Fiber is Beneficial for the Prevention of Cardiovascular Disease: An Umbrella Review of Meta-analyses», *Journal of Chiropractic Medicine*, 16 (4) (2017), pp. 289-299.
- Franco, O., Peeters, A., Bonneux, L. y De Laet, C., «Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: Life course analysis», *Hypertension*, 46 (2) (2005), pp. 280-286.
- Benigni, A. *et al.*, «Variations of the angiotensin II type 1 receptor gene are associated with extreme human longevity», *Age*, 35 (3) (2013), pp. 993-1005.
- Benigni, A. *et al.*, «Disruption of the Ang II type 1 receptor promotes longevity in mice», *Journal of Clinical Investigation*, 119 (3) (2009), p. 52.
- Basso, N., Cini, R., Pietrelli, A., Ferder, L., Terragno, N., e Inserra, F., «Protective effect of long-term angiotensin II inhibition», *American*

- Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*, 293 (3) (2007), pp. 1351-1358.
- Kumar, S., Dietrich, N. y Kornfeld, K., «Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor Extends *Caenorhabditis elegans* Life Span», *PLOS Genetics*, 12 (2) (2016).
- Mueller, N., Noya-Alarcon, O., Contreras, M., Appel, L. y Dominguez-Bello, M., «Association of Age with Blood Pressure Across the Lifespan in Isolated Yanomami and Yekwana Villages», *JAMA Cardiology*, 3 (12) (2018), pp. 1247-1249.
- Lindeberg, S., *Food and Western Disease*, Wiley (2009).
- Gurven, M. *et al.*, «Does blood pressure inevitably rise with age? Longitudinal evidence among forager-horticulturalists», *Hypertension*, 60 (1) (2012), pp. 25-33, doi: <10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189100>.
- Nystoriak, M., y Bhatnagar, A., «Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise», *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 5 (135) (2018).
- Mandsager, K., Harb, S., Cremer, P., Phelan, D., Nissen, S., y Jaber, W., «Association of Cardiorespiratory Fitness with Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing», *JAMA Network Open*, 1 (6) (2018).
- Gill, J. M. R., «Linking volume and intensity of physical activity to mortality», *Nature Medicine*, 26 (2020), pp. 1332-1334, doi: <10.1038/s41591-020-1019-9>.
- Egan, B., y Zierath, J. R., «Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation», *Cell Metabolism*, 17 (2) (2013), pp. 162-184, doi: <10.1016/j.cmet.2012.12.012>.
- Ramos, J., Dalleck, L., Tjonna, A., Beetham, K., y Coombes, J., «The Impact of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training on Vascular Function: a Systematic Review and Meta-Analysis», *Sports Medicine*, 45 (2015), pp. 679-692.
- Viana, R., Naves, J., Coswig, V., De Lira, C., Steele, J., Fisher, J., y Gentil, P., «Is interval training the magic bullet for fat loss? A systematic review and meta-analysis comparing moderate-intensity continuous training with high-intensity interval training (HIIT)», *British Journal of Sports Medicine*, 53 (10) (2018).
- Boudoulas, K., Borer, J. y Boudoulas, H., «Heart Rate, Life Expectancy and the Cardiovascular System: Therapeutic Considerations», *Cardiology*, 132 (4) (2015), pp. 199-212.
- Zhao, M., Veeranki, S., Magnussen, C., y Xi, B., «Recommended physical activity and all-cause and cause-specific mortality in US adults: Prospective cohort study», *British Medical Journal*, 370 (2020).

- Faulkner, J., Larkin, L., Claflin, D., y Brooks, S., «Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles», *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34 (11) (2007), pp. 1091-1096.
- Srikanthan, P., y Karlamangla, A., «Muscle mass index as a predictor of longevity in older adults», *American Journal of Medicine*, 127 (6) (2014), pp. 547-553.
- Rantanen, T., Harris, T. *et al.*, «Muscle Strength and Body Mass Index as Long-Term Predictors of Mortality in Initially Healthy Men», *Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 55 (3) (2000), pp. M168-M173.
- Schuelke, M. *et al.*, «Myostatin Mutation Associated with Gross Muscle Hypertrophy in a Child», *New England Journal of Medicine*, 350 (2004), pp. 2682-2688.
- Walker, K., Kambadur, R., Sharma, M. y Smith, H., «Resistance Training Alters Plasma Myostatin but not IGF-1 in Healthy Men», *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36 (5) (2004), pp. 787-793.
- Nash, S., Liao, L., Harris, T., y Freedman, N., «Cigarette Smoking and Mortality in Adults Aged 70 Years and Older: Results From the NIH-AARP Cohort», *American Journal of Preventive Medicine*, 52 (3) (2017), pp. 276-283.

24. LA MENTE CONTROLA LA MATERIA

- Moseley, J. *et al.*, «A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee», *New England Journal of Medicine*, 347 (2002), pp. 81-88.
- Guevarra, D. *et al.*, «Placebos without deception reduce self-report and neural measures of emotional distress», *Nature Communications*, 11 (3785) (2020).
- Kaptchuk, T. *et al.*, «Placebos without deception: A randomized controlled trial in irritable bowel syndrome», *PLOS ONE*, 5 (12) (2010).
- Park, C., Pagnini, F., y Langer, E., «Glucose metabolism responds to perceived sugar intake more than actual sugar intake», *Scientific Reports*, 10 (2020), p. 15633, doi: <10.1038/s41598-020-72501-w>.
- Westerhof, G., Miche, M. *et al.*, «The influence of subjective aging on health and longevity: A meta-analysis of longitudinal data», *Psychology and Aging*, 29 (4) (2014), pp. 793-802.
- John, A., Patel, U., Rusted, J., Richards, M., y Gaysina, D., «Affective problems and decline in cognitive state in older adults: A systematic review and meta-analysis», *Psychological Medicine*, 49 (3) (2019), pp. 353-365.
- Turnwald, B. *et al.*, «Learning one's genetic risk changes physiology independent of actual genetic risk», *Nature Human Behaviour*, 3 (2019),

pp. 48-56.

Kramer, C., Mehmood, S., y Suen, R., «Dog ownership and survival: A systematic review and meta-analysis», *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 12 (10) (2019).

Pressman, S., y Cohen, S., «Use of social words in autobiographies and longevity», *Psychosomatic Medicine*, 69 (3) (2007), pp. 262-269.

Headey, B., y Yong, J., «Happiness and Longevity: Unhappy People Die Young, Otherwise Happiness Probably Makes No Difference», *Social Indicators Research*, 142 (2) (2019), pp. 713-732.

Silk, J. *et al.*, «Strong and consistent social bonds enhance the longevity of female baboons», *Current Biology*, 20 (15) (2010), pp. 1359-1361.



Nicklas Brendborg (Dinamarca, 1996), estudiante posdoctoral de Biología Molecular en la Universidad de Copenhague, es uno de los científicos investigadores más prometedores de su campo.