

El efecto 'Benjamin Button': científicos logran revertir el envejecimiento en ratones. El objetivo es hacer lo mismo con los humanos.

(CNN) — En el laboratorio del biólogo molecular David Sinclair en la Escuela de Medicina de Harvard, los ratones viejos están volviéndose jóvenes nuevamente.

Usando proteínas que pueden convertir una célula adulta en una célula madre, Sinclair y su equipo han restablecido las células envejecidas en ratones a versiones anteriores de sí mismos. En el primer avance de su equipo, publicado a fines de 2020, los ratones viejos con mala vista y retinas dañadas pudieron volver a ver repentinamente, con una visión que a veces rivalizaba con la de sus crías.

"Es un restablecimiento permanente, hasta donde sabemos, y creemos que puede ser un proceso universal que podría aplicarse en todo el cuerpo para restablecer nuestra edad", dijo Sinclair, quien pasó los últimos 20 años estudiando formas de revertir el estragos del tiempo.

"Si revertimos el envejecimiento, estas enfermedades no deberían ocurrir. Hoy tenemos la tecnología para poder llegar a los 100 años y más sin preocuparnos de tener cáncer a los 70, enfermedades cardíacas a los 80 y alzhéimer a los 90", le dijo Sinclair a una audiencia en Life Itself, un evento de salud y bienestar presentado en asociación con CNN.

"Este es el mundo que se avecina. Es literalmente una cuestión de cuándo y para la mayoría de nosotros sucederá en nuestras vidas", dijo Sinclair a la audiencia. "Su investigación muestra que se puede cambiar el envejecimiento para que la vida sea más joven por más tiempo. Ahora él quiere cambiar el mundo y convertir el envejecimiento en una enfermedad", dijo Whitney Casey, una inversionista que se asoció con Sinclair para crear una prueba de edad biológica casera.

Si bien la medicina moderna aborda la enfermedad, no aborda la causa subyacente, "que para la mayoría de las enfermedades es el propio envejecimiento", dijo Sinclair. "Sabemos que cuando revertimos la edad de un órgano como el cerebro de un ratón, las enfermedades del envejecimiento desaparecen. La memoria vuelve; no hay más demencia. Creo que en el futuro, retrasar y revertir el envejecimiento será la mejor manera de tratar las enfermedades que aquejan a la mayoría de nosotros".

Un botón de reinicio

En el laboratorio de Sinclair, dos ratones se sientan uno al lado del otro. Una es la imagen de la juventud, la otra gris y débil. Sin embargo, son hermano y hermana, nacidos de la misma camada: solo uno ha sido alterado genéticamente para envejecer más rápido.

Si eso se pudiera hacer, preguntó Sinclair a su equipo, ¿se podría lograr lo contrario también? El investigador biomédico japonés, el Dr. Shinya Yamanaka, ya había reprogramado células de la piel de adultos humanos para que se comportaran como células madre embrionarias o pluripotentes, capaces de convertirse en cualquier célula del cuerpo. El descubrimiento de 2007 le valió al científico un premio Nobel, y sus "células madre pluripotentes inducidas" pronto se conocieron como "factores de Yamanaka".

Sin embargo, las células adultas volvieron a convertirse completamente en células madre a través de los factores de Yamanaka y pierden su identidad. Se olvidan de que son células de la sangre, del corazón y de la piel, lo que las hace perfectas para renacer como "células del día", pero pésimas para el rejuvenecimiento.

Los laboratorios de todo el mundo se lanzaron al problema. Un estudio publicado en 2016 por investigadores del Instituto Salk de Estudios Biológicos en La Jolla, California, mostró que los

signos de envejecimiento podrían eliminarse en ratones genéticamente envejecidos, expuestos por un corto tiempo a cuatro factores principales de Yamanaka, sin borrar la identidad de las células.

Pero hubo una desventaja en toda esta investigación: en ciertas situaciones, los ratones alterados desarrollaron tumores cancerosos.

En busca de una alternativa más segura, el genetista del laboratorio de Sinclair, Yuancheng Lu, eligió tres de los cuatro factores y los agregó genéticamente a un virus inofensivo. El virus fue diseñado para administrar los factores rejuvenecedores de Yamanaka a las células ganglionares de la retina dañadas en la parte posterior del ojo de un ratón anciano. Después de inyectar el virus en el ojo, los genes pluripotentes se activaron al alimentar al ratón con un antibiótico.

"El antibiótico es solo una herramienta. En realidad, podría ser cualquier químico, solo una forma de asegurarse de que los tres genes estén activados", dijo Sinclair. "Normalmente, solo están encendidos en embriones en desarrollo muy jóvenes y luego se apagan a medida que envejecemos".

Sorprendentemente, las neuronas dañadas en los ojos de los ratones inyectados con las tres células se rejuvenecieron, incluso desarrollaron nuevos axones o proyecciones desde el ojo hacia el cerebro. Desde ese estudio original, Sinclair dijo que su laboratorio ha revertido el envejecimiento en los músculos y el cerebro de los ratones y ahora está trabajando para rejuvenecer todo el cuerpo de un ratón.

"De alguna manera, las células saben que el cuerpo puede reiniciarse y aún saben qué genes deberían estar activos cuando eran jóvenes", dijo Sinclair. "Creemos que estamos aprovechando un antiguo sistema de regeneración que usan algunos animales: cuando cortas la extremidad de una salamandra, la extremidad vuelve a crecer. La cola de un pez volverá a crecer; un dedo de un ratón volverá a crecer".

Ese descubrimiento indica que hay una "copia de seguridad" de la información sobre la juventud almacenada en el cuerpo, agregó.

"Lo llamo la teoría de la información del envejecimiento", dijo. "Es una pérdida de información lo que lleva a las células envejecidas a olvidar cómo funcionar, a olvidar qué tipo de célula son. Y ahora podemos aprovechar un interruptor de reinicio que restaura la capacidad de la célula para leer el genoma correctamente nuevamente, como si fuera joven".

Si bien los cambios han durado meses en ratones, las células renovadas no se congelan en el tiempo y nunca envejecen (como, por ejemplo, los vampiros o los superhéroes), dijo Sinclair. "Es tan permanente como el envejecimiento. Es un reinicio, y luego vemos que los ratones envejecen nuevamente, así que simplemente repetimos el proceso".

"Creemos que hemos encontrado el interruptor de control maestro, una forma de rebobinar el reloj", agregó. "Entonces el cuerpo se despertará, recordará cómo comportarse, recordará cómo regenerarse y volverá a ser joven, incluso si ya eLa ciencia ya sabe cómo retrasar el envejecimiento humano

Los estudios sobre si la intervención genética que revitalizó a los ratones hará lo mismo con las personas se encuentran en etapas iniciales, dijo Sinclair. Pasarán años antes de que los ensayos en humanos se terminen, analicen y, si son seguros y exitosos, se escalen a la masa necesaria para obtener un sello de aprobación federal.

Mientras esperamos que la ciencia determine si nosotros también podemos restablecer nuestros genes, hay muchas otras formas de retrasar el proceso de envejecimiento y restablecer nuestros relojes biológicos, dijo Sinclair.

"Los mejores consejos son simplemente: concéntrese en las plantas como alimento, coma con menos frecuencia, duerma lo suficiente, haga ejercicio durante 10 minutos tres veces a la


semana para mantener su masa muscular, no se preocupe por las cosas pequeñas y tenga un buen grupo social", dijo Sinclair. res viejo y tienes una enfermedad".

Todos estos comportamientos afectan nuestro epigenoma, proteínas y sustancias químicas que se sientan como pecas en cada gen, esperando decirle al gen "qué hacer, dónde hacerlo y cuándo hacerlo", según el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano. El epigenoma literalmente enciende y apaga los genes.

¿Qué controla el epigenoma? El comportamiento humano y el entorno juegan un papel clave. Digamos que nació con una predisposición genética a las enfermedades cardíacas y la diabetes. Pero debido a que hizo ejercicio, comió una dieta centrada en las plantas, durmió bien y controló su estrés durante la mayor parte de su vida, es posible que esos genes nunca se activen. Así, dicen los expertos, es cómo podemos tomar parte de nuestro destino genético en nuestras propias manos.

El impacto positivo en nuestra salud de comer una dieta basada en plantas, tener relaciones cercanas y amorosas y hacer ejercicio y dormir lo suficiente está bien documentado. Sin embargo, la restricción calórica es una forma más controvertida de agregar años a la vida, dicen los expertos.

Reducir el consumo de alimentos, sin inducir la desnutrición, ha sido una forma científicamente conocida de prolongar la vida durante casi un siglo. Los estudios sobre gusanos, cangrejos, caracoles, moscas de la fruta y roedores han encontrado que restringir las calorías "retrasa la aparición de trastornos relacionados con la edad", como el cáncer, las enfermedades cardíacas y la diabetes, según el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento. Algunos estudios también han encontrado extensiones en la vida útil: en un estudio de 1986, los ratones alimentados con solo un tercio de las calorías de un día típico vivieron hasta los 53 meses; un ratón mantenido como mascota puede vivir hasta los 24 meses.



Los estudios en personas, sin embargo, han sido menos esclarecedores, en parte porque muchos se han centrado en la pérdida de peso en lugar de la longevidad. Para Sinclair, sin embargo, reducir las comidas fue un factor importante para reiniciar su reloj personal: pruebas recientes muestran que tiene una edad biológica de 42 años en un cuerpo nacido hace 53 años.


"He estado haciendo una prueba biológica durante 10 años y me he vuelto cada vez más joven durante la última década", dijo Sinclair. "El mayor cambio en mi reloj biológico ocurrió cuando comí con menos frecuencia; ahora solo como una comida al día. Eso marcó la mayor diferencia en mi bioquímica".

Formas adicionales de hacer retroceder el reloj

Sinclair incorpora otras herramientas a su vida, según la investigación de su laboratorio y otros. En su libro "Lifespan: Why We Age and Why We Don't Have To", escribe que poco de lo que hace ha pasado por el tipo de "pruebas clínicas rigurosas a largo plazo" necesarias para tener una "comprensión completa de la amplia gama de posibles resultados". De hecho, agregó, "no tengo idea si esto es lo correcto para mí".

Con esa advertencia, Sinclair está dispuesto a compartir sus consejos: mantiene sus almidones y azúcares al mínimo y dejó los postres a los 40 años (aunque admite que en ocasiones se da un gusto). Come una buena cantidad de plantas, evita comer otros mamíferos y mantiene su peso corporal en el extremo inferior del óptimo.

Hace ejercicio dando muchos pasos todos los días, sube las escaleras en lugar de tomar un ascensor y visita el gimnasio con su hijo para levantar pesas y trotar antes de tomar un sauna y darse un chapuzón en una piscina helada. "Recuperé mi cuerpo de 20 años", dijo con una sonrisa.



Hablando de frío, la ciencia ha pensado durante mucho tiempo que las temperaturas más bajas aumentan la longevidad en muchas especies, pero si es cierto o no puede depender del genoma de uno, según un estudio de 2018. De todos modos, parece que el frío puede aumentar la grasa parda en los humanos, que es el tipo de grasa que usan los osos para mantenerse calientes durante la hibernación. Se ha demostrado que la grasa parda mejora el metabolismo y combate la obesidad.


Sinclair toma vitaminas D y K2 y aspirina para bebés todos los días, junto con suplementos que se han mostrado prometedores para prolongar la longevidad en levaduras, ratones y células humanas en tubos de ensayo.

Un suplemento que toma después de descubrir sus beneficios es 1 gramo de resveratrol, la sustancia similar a un antioxidante que se encuentra en la piel de las uvas, los arándanos, las frambuesas, las moras y los cacahuates.

También toma 1 gramo de metformina, un medicamento básico en el arsenal de medicamentos que se usan para reducir el azúcar en sangre en personas con diabetes. Lo agregó después de que los estudios demostraran que podría reducir la inflamación, el daño oxidativo y la senescencia celular, en la que las células se dañan pero se niegan a morir, permaneciendo en el cuerpo como un tipo de "célula zombi" que funciona mal.

Sin embargo, algunos científicos cuestionan el uso de metformina, señalando casos raros de acumulación de ácido láctico y falta de conocimiento sobre cómo funciona en el cuerpo.

Sinclair también toma 1 gramo de NMN, o mononucleótido de nicotinamida, que en el cuerpo se convierte en NAD+, o dinucleótido de nicotinamida y adenina. Una coenzima que existe en todas las células vivas, NAD+ juega un papel central en los procesos biológicos del cuerpo,



como regular la energía celular, aumentar la sensibilidad a la insulina y revertir la disfunción mitocondrial.

Cuando el cuerpo envejece, los niveles de NAD⁺ disminuyen significativamente, cayendo en la mediana edad a aproximadamente la mitad de los niveles de la juventud, lo que contribuye a las enfermedades metabólicas y los trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad. Numerosos estudios han demostrado que la restauración de los niveles de NAD⁺ mejora de forma segura la salud general y aumenta la esperanza de vida en levaduras, ratones y perros. Los ensayos clínicos que prueban la molécula en humanos han estado en marcha durante tres años, dijo Sinclair.

"Estos suplementos, y el estilo de vida que llevo, están diseñados para activar nuestras defensas contra el envejecimiento", dijo. "Ahora, si haces eso, no necesariamente harás retroceder el reloj. Estas son solo cosas que ralentizan el daño epigenético y estas otras características horribles del envejecimiento.

"Pero el verdadero avance, desde mi punto de vista, fue la capacidad de decirle al cuerpo: 'Olvídate de todo eso. Vuelve a ser joven', simplemente accionando un interruptor. No estoy diciendo que todos vamos a ser 20 años otra vez", dijo Sinclair.

"Pero soy optimista de que podemos duplicar este proceso tan fundamental que existe en todo, desde un murciélago hasta una oveja, una ballena y un ser humano. Lo hemos hecho en un ratón. No hay ninguna razón por la que pueda pensar por qué no debería funcionar en una persona".