

El genoma de los centenarios

*El mundo entero es un teatro;
y los humanos, simplemente actores
con sus entradas y con sus salidas.
Cada hombre a lo largo de los años
hace varios papeles, y conforman
sus actos siete edades. Es primero
el bebé, que berrea y que vomita
en brazos de la nana. Luego el niño
con su radiante cara matinal:
apático, cargando su mochila,
se arrastra receloso hacia el colegio
como si fuera un caracol. Después
es el amante, que resopla como
una fragua caliente y le compone
una canción patética a las cejas
de su novia. Después es el soldado:
lleno de palabrotas y barbudo
como un oso, celoso del honor,
veloz, siempre dispuesto a pelearse,
buscando la burbuja de la fama
hasta en la boca misma del cañón.
Luego es el magistrado: la barriga
redonda y firme a fuerza de capones,
la barba recortada, severísimos
los ojos, todo lleno de sensatos
proverbios y de ideas novedosas.
Va cumpliendo su rol. La sexta edad
nos trae un arlequín enflaquecido
con ojeras y anteojos y en pantuflas;
su juvenil colgante, bien guardado,
no va con este cuerpo que se achica,
y su voz ronca de varón va haciéndose
de nuevo la de un niño, y chilla y falla
cuando trata de hablar. La última escena,
con la que acaba esta confusa historia,
es la de otra niñez y el puro olvido,
sin ojos, diente o gusto, ya sin nada.*

WILLIAM SHAKESPEARE (1564-1616)

Cómo les guste

As you like it (Act 2/Scene 7)

En el Siglo XVI, William Shakespeare trazó un “escenario del mundo entero donde cada cual hace varios papeles y siete épocas representan”. Remarcando las etapas como décadas, todo empieza con el niño de un año, luego el escolar de 10, el adolescente de 20, el soldado de 30, el magistrado de 40, el viejo de 60 y el anciano de 70 años; esta “última escena, es la segunda infancia y el olvido, sin dientes, sin vista, sin gusto, sin nada” -una triste figura. A esta séptima etapa era difícil llegar en aquel entonces debido a que el promedio de vida rondaba los 35 años, como consecuencia de la temprana mortalidad materno-infantil –por infecciones y desnutrición– e importante baja de soldados en las prolongadas guerras.

Por suerte, hoy el panorama es diferente. Vivimos mucho más y mucho mejor que nuestros antepasados, esto es indiscutible. En el siglo XX los adelantos tecnológicos y farmacológicos fueron tan

importantes que el dentista, el oftalmólogo y los demás especialistas hoy tienen muchas herramientas a su disposición para el que llegue a los 70 años y, por qué no, hasta los cien años, en buen aspecto físico y mental. De hecho, aumenta el número de centenarios con buena calidad de vida.

Según datos recientes¹, el promedio de supervivencia llegó a los 85 años para la mujer en países del Primer Mundo, como el Japón, y 1 de 20 de estas mujeres llegaría a los 100 años. Para el hombre, la curva de supervivencia es paralela pero con cifras menores en 4 a 6 años: el actual promedio de vida es de 79 años. Esto representa un aumento de supervivencia de 2.5 años por década durante el pasado siglo y medio: en 1840, la cifra promedio era de 45, en 1900 de 60 y en 1960 de 70 años. Vale decir que durante los últimos 160 años el promedio de vida aumentó 3 meses por año. A nivel mundial se espera que la proporción de individuos de más de 60 años aumente de 10 a 21% en las próximas 5 décadas.

En su libro *El fin del envejecimiento*, Tom Kirkwood², profesor de gerontología en la Universidad de Manchester, discute ampliamente el tema. Señala que el *Récord de longevidad* lo alcanzó la difunta Jeanne Louise Calment, nacida en 1875 –en Arles, Francia– y fallecida en 1997, a los 122 años. Y añade,

“la señora Calment conoció el gobierno de 17 Presidentes de la República Francesa, y como niña no conoció la luz eléctrica por la sencilla razón de que la lamparita eléctrica no había sido inventada todavía, pero su muerte activó millones de conexiones en Internet y la noticia apareció en las pantallas de computación de todo el mundo... A lo largo de esos años turbulentos, el cuerpo de Jeanne Calment siguió funcionando sin desmayo, a base -en su opinión- de una dieta rica en aceite de oliva, algunas copitas de vino Oporto, mucho ejercicio y un buen sentido de humor... El record de la Sra. Calment es impresionante, pero será superado en algún momento ...”.

Se ambiciona como desiderátum, *The healthy ageing phenotype*, el sueño de los gerontólogos³.

¿A qué se debe este asombroso aumento en longevidad? Según James Watson, el descubridor de la doble hélice de ADN, “Nuestro destino no está en las estrellas sino en nuestros genes”. Por otro lado, Charles Darwin, autor de “El origen de las especies” y de la teoría de la evolución, afirma que, en la selección natural, “No es ni el más fuerte ni el mejor el que sobrevive, sino el que mejor se adapte al ambiente, el más apto” –*not the best but the fittest*–. Como en todo lo que concierne a la biología, tanto los genes como el micro y macro ambiente estarían en juego. El evidente aumento de longevidad en el hombre, ¿estará relacionado con cambios genéticos y epigenéticos? ¿Habrá un gen de la muerte o uno de la longevidad? Estas son las preguntas del momento, las que tratan de resolver los secuenciadores del genoma.

Los primeros investigadores que secuenciaron el genoma se sorprendieron al encontrar tan pocos genes que codifican para proteínas a lo largo de los 3 billones de bases de ADN. En lugar de los 100 000 o más genes que esperaban, los análisis iniciales arrojaron alrededor de 35 000 y este número ha bajado hasta alrededor de 21 000. Entremedio están las megabases o “junk” -basura. El proyecto ENCODE⁴ o *Enciclopedia of DNA elements*, encontró que el 80% del genoma humano no tiene función. ENCODE ha revelado que la regulación de los genes es mucho más compleja que lo esperado: *What we found is how beautifully complex the biology really is*.

El propósito central es descubrir cuantas bases de ADN son activas y eventualmente relacionarlas con las funciones normales y con las enfermedades. Y además ¿por qué tanto ADN sin función aparente? Esta es una pregunta que requiere contestación.

Mientras tanto, es tal el interés por encontrar una participación de las bases de ADN del genoma en el aumento de la longevidad humana, que una fundación norteamericana –*The X Prize Foundation of Playa Vista, California*– ha instituido un premio de diez millones de dólares al primer *team* que logre mapear o secuenciar el genoma de 100 individuos de 100 o más años. El original *poster* anunciando dicho Premio –reproducido en *Nature*⁵– es una cara de mujer con el pelo blanco, atractiva, señalando con el dedo índice:

I WANT YOU AND YOUR DNA
All centenarians report to
GENOMICS.XPRIZE.ORG

En Oxford, UK, *The Oxford Nanopore Technologies* es un potencial rival ya que declara que pronto podrá secuenciar un genoma humano en 15 minutos, pasando “el hilo de ADN a través de un nano-agujero” capaz de censar cada base entrante. Según Craig Venter, el *co-chairman* de la competición, si bien el Premio recompensará la destreza tecnológica, el mayor desafío no es amasar secuencias sino entender qué significan para la biología y la medicina⁵.

En la actualidad, el grupo de los que tienen más de 85 años es el sector de la población que crece más rápidamente en la mayoría de los países desarrollados. El desafío consiste en envejecer lo mejor posible para alcanzar una edad avanzada con la mejor salud posible y desarrollar los recursos y actitudes que mantengan la independencia y la calidad de vida durante el mayor tiempo posible.

Como ejemplo, vale la pena mencionar que, entre nosotros, Eugenia Sacerdote de Lustig⁶, Investigadora Emérita del CONICET, falleció en el 2011 a los 101 años mientras que su prima y compañera de estudios, Rita Levi-Montalcini^{7,8}, Premio Nobel 1986, sigue trabajando activamente en Roma, a los 103 años. Rita escribió varios libros y sigue insistiendo en que, *El cerebro no se jubila ... y en lugar de añadir años a la vida es mejor añadir vida a los años*.

Christiane Dosne Pasqualini
e-mail: chdosne@hotmail.com

1. Oeppen J, Vaupel JW. Broken limits to life expectancy. *Nature* 2002; 296: 1029-30.
2. Kirkwood T. El fin del envejecimiento. Barcelona: Tusquets Editores, 2000.
3. Shroufi A, Chowdhury R, Aston LM, Pashayan N, Franco OD. Measuring health: A practical challenge with a philosophical solution? *Maturitas* 2011; 68: 210-6
4. Pennisi E. ENCODE Project writes eulogy for junk DNA. *Science* 2012; 337: 1159-69.
5. Baker M. Contest to sequence centenarians kicks off. *Nature* 2012; 487: 417.
6. Pasqualini CD. Recuerdos de Eugenia Sacerdote de Lustig (1911-2012). *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 187.
7. Battro A, Rita Levi-Montalcini. 100 años de una vida dedicada a la ciencia y a la educación. *CRITERIO* 2009; VI: 298-301.
8. Levi-Montalcini R. In Praise of Imperfection. My life and work. New York: Basic Books, 1988.

Il n'y a pas de méthode facile pour apprendre les choses difficiles. L'unique méthode, c'est de fermer sa porte, de faire dire qu'on n'y est pas, et de travailler.

No hay método fácil para aprender cosas difíciles. El único método existente es cerrar su puerta, dejar dicho que uno no está, y trabajar.

Joseph de Maistre (1754-1821)