

Corazón joven con un joven cerebro

La esperanza de vida del *Homo sapiens sapiens* es de 89.4 años en el Principado de Mónaco y de 49.07 años en Chad¹. La máxima longevidad fehaciente la alcanzó Jeanne Calment (1875-1997), quien vivió exactamente 122 años y 164 días². En longevidad, entre los mamíferos, nos gana la ballena boreal que vive hasta 200 años³. Ni los casi 90 años nos satisfacen, queremos vivir más, y aun la inmortalidad, pero sin las consecuencias inevitables del envejecimiento⁴. Y estamos dispuestos a probar de todo para evitarlas. No queremos que nos pase como a Titono a quien Zeus, por pedido de Eos (Aurora), le concedió la inmortalidad pero no la juventud eterna, que Eos se olvidó de pedir: “y Titono fue envejeciendo día a día, su voz se volvió estridente y cuando Eos se cansó de cuidarlo, se convirtió en cigarra”⁵.

Una de las fuentes de juventud a la que los humanos hemos recurrido es la sangre. Mejor si es humana y mejor aún si proviene de jóvenes. La ingestión (o la transfusión) de sangre persiste gloriosa como el remedio rejuvenecedor a través de las culturas y los siglos. Con y sin las horripilantes malas costumbres, reales y ficticias, de los reales Vlad Draculea III, príncipe de Valaquia, llamado también Vlad el Empalador y Drácula (1431-1476), y Elizabeth Bathory, la Condesa Sangrienta (1560-1614), o del ficticio Conde Drácula de Bram Stoker y sus incontables vampiros literarios, teatrales, cinematográficos y televisivos.

¿Y si los vampiros tenían y tienen razón? ¿Y si la creencia tiene fundamento? ¿Si además de las proteínas y el hierro la sangre ingerida o transfundida tiene un ingrediente vital y rejuvenecedor?

Un artículo que requirió el trabajo de 20 autores de seis instituciones de Boston, de ardua lectura, publicado en *Cell*, revista con un factor de impacto (IF) de 32.43 (2011), sostiene que la hipertrofia ventricular izquierda de los ratones viejos puede revertirse con la sangre de ratones jóvenes. Los autores unieron en parabiosis pares de ratones, de 23 meses, viejos, (los ratones pueden vivir hasta 48 meses, cuatro años), con jóvenes, de 2 meses. La parabiosis es una operación que une a los ratones por el tejido que crece en heridas hechas en un flanco de cada uno, conectadas entre sí por suturas, se anastomosan así ambas circulaciones. A las cuatro semanas de la unión quirúrgica los corazones de los viejos pesaban menos y los cardiomiocitos tenían menor tamaño en el par de ratón viejo con ratón joven (parabiosis heterocrónica) que en los controles: par de ratones viejos (parabiosis isocrónica) (Figura). Y la expresión de los marcadores moleculares de hipertrofia de cardiomiocitos: el péptido atrial natriurético (ANP), el péptido natriurético cerebral (BNP), estuvieron significativamente reducidos en los corazones de las parabiosis heterocrónicas (viejo-joven), comparados con las isocrónicas (viejo-viejo y joven-joven) mientras que estuvo aumentada la expresión de SERCA-2 (*Sarcoplasmic Reticulum Calcium ATPase*), enzima de importancia para la relajación diastólica, en los pares viejo-joven, y joven-joven. Ni la presión arterial, la conducta, o el sexo de los ratones tuvieron que ver con esta respuesta. Buscaron por análisis proteómico y encontraron niveles sanguíneos del *Growth Differentiation Factor 11 [GDF11]* más altos en los ratones jóvenes que en los viejos y más altos en los pares joven-joven y viejo-joven, que en los pares viejo-viejo. Probaron el efecto de inyecciones intraperitoneales de *GDF11* en ratones viejos con resultados igualmente satisfactorios para sostener la conjetura inicial: la sangre joven tiene en abundancia lo que poco tiene la sangre vieja y es capaz de revertir la hipertrofia cardíaca relacionada a la edad: “Pero no excluye la participación de otros factores ni tenemos evidencia directa que indique el rol de GDF 11 en el desarrollo de la hipertrofia cardíaca relacionada con la edad en los humanos, [...]”. Las inyecciones de *GDF11* no previnieron la hipertrofia cardíaca por sobrecarga inducida por una estenosis aórtica supralvalvular, pero *GDF11* previno, *in vitro*, la hipertrofia de miocitos inducida por fe-

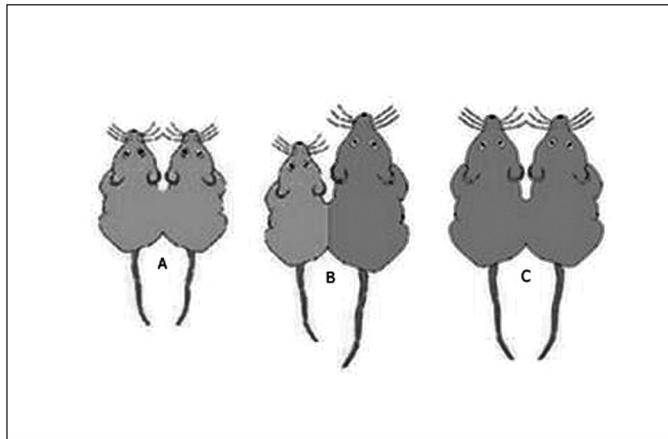


Figura: Parabiosis. A: isocrónica, (joven-joven); B: heterocrónica (joven-viejo); C: isocrónica (viejo-viejo).

nilefrina⁶. El texto del resumen, la introducción y la discusión tiende a equiparar esta hipertrofia cardíaca de los ratones viejos a la todavía mal conocida insuficiencia cardíaca diastólica de los humanos viejos. El artículo fue comentado en el mismo número de la revista donde se publicó. Los autores convocaron a una conferencia de prensa y los resultados difundidos con entusiasmo por las agencias que propagan noticias científicas y por los periódicos.

Pero ¿de qué sirve tener el corazón joven y el cerebro viejo? Para solucionar esa discordia ya abrigábamos una esperanza.

Una carta en *Nature*, revista que tiene factor de impacto (IF) de 36.28 (2011), comunica el trabajo de 23 autores en 12 instituciones de EE. UU., Suiza y Austria, complejo y de difícil lectura; se titula: *The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function*. En el título la esperanza del rejuvenecimiento está oculta, aparece en el texto. Con los años, declinan a la vez la génesis de nuevas neuronas y la capacidad cognitiva. Este empobrecimiento puede mejorarse con “perturbaciones sistémicas como el ejercicio”, extrínsecas al sistema nervioso central. Por estas razones los autores del trabajo parten de la hipótesis que deben haber factores llevados por la sangre que intervienen en la neurogénesis. Recurren, como en el trabajo antes comentado, a la parabiosis heterocrónica (ratón viejo, 18-20 meses; ratón joven, 3-4 meses) e isocrónica (joven-joven y viejo-viejo) para probar la hipótesis. La descripción de los muchos métodos que emplearon, desde la inmunohistoquímica, hasta la proteómica y conductuales, ocupa una página y media de letra pequeña y apretada. Y llegan a los resultados: en la sangre de los ratones viejos está aumentado un factor que disminuye la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo de los jóvenes; en la sangre de los jóvenes tiene niveles más bajos. El plasma de ratones viejos inyectado por vía endovenosa a ratones jóvenes disminuye la neurogénesis y afecta la cognición. El factor, identificado por análisis proteómico, es una quimioquina, CCL11 o eotaxin-1. De esta quimioquina se conoce que induce la quimiotaxis de los eosinófilos, interviene en las reacciones alérgicas. La neurogénesis, al parecer, nada tiene que ver con los eosinófilos o la alergia. A los autores, prudentes, no se les ocurre trasladar los resultados a una interpretación del envejecimiento humano⁷. El artículo, como el anterior, fue destacado en una nota del mismo número y sus resultados difundidos con entusiasmo por las agencias de noticias científicas y periódicos.

¿En los humanos adultos, hay neurogénesis en el hipocampo? Sí, la hay. En un artículo de la revista *Cell*, la misma donde apareció el artículo comentado primero, los autores afirman que es de una magnitud apreciable e inesperada. Son 14 autores de ocho instituciones de Suecia, Francia, Alemania y EE. UU. Basados en la relación entre ¹⁴C y ¹²C (datación por radiocarbono) del ADN en las neuronas del

giro dentado del hipocampo de los cerebros de 55 individuos de 19 a 92 años; el equipo ideó un modelo matemático para estimar la tasa de renovación de esas neuronas. Estimaron que un tercio se renueva regularmente durante la vida, y que se incorporan alrededor de 700 neuronas nuevas por día, índice que declina ligeramente con la edad⁸. El artículo fue destacado en el mismo número de la revista y difundido por las agencias de noticias científicas y los periódicos con igual entusiasmo que los anteriores.

¿Qué tal si nos inyectamos GDF 11 de la sangre de personas jóvenes? ¿Y si nos libramos de CCL11 de alguna manera? ¿Mantendríamos la renovación de las neuronas del giro dentado con transfusiones de sangre joven? ¿Mejoraríamos así la reducción de la masa muscular, la sensibilidad reducida a la insulina, la osteopenia, y otras indignantes consecuencias de la vejez?

Seguimos buscando la juventud en las publicaciones y nuestras esperanzas se enfrían. Un artículo publicado en *Nature* en enero del 2010 sostenía que señales sistémicas llevadas por la sangre regulaban el envejecer y rejuvenecer de los nichos de *stem cells* en la médula ósea. Eran experimentos con ratones en parabiosis y tres de los cuatro autores lo eran del primer trabajo que comentamos. Y dimos con que estos tres autores, en octubre del 2010, solicitaron a *Nature* retractar el artículo por falta de confianza en las conclusiones. El autor restante, el cuarto, a la cabeza de la lista de autores, mantenía que los resultados eran válidos⁹. La última noticia que conseguimos es que el cuarto autor, la solitaria Shane R. Mayack fue la única sancionada por mala conducta en la investigación en setiembre del 2012 por la *Office of Research Integrity (ORI)*¹⁰.

El anónimo autor de la columna Minerva del *British Medical Journal*, que comenta el contenido de las publicaciones relacionadas con la medicina, dice que a menudo escarba en revistas que comunican emocionantes estudios en animales pero que no los incluye en su columna porque si llegaran a ser verdaderos para los humanos estaríamos libres del cáncer, nos auto-repararíamos, no envejeceríamos, brillaríamos en la oscuridad, y nada le quedaría por hacer a la medicina¹¹.

Aunque sepamos que los modelos animales pueden extraviarnos y descubramos que los investigadores son seres humanos falibles presionados a producir trabajos para sobrevivir, intentemos ser sólo cautos y prevenidos, no duros escépticos. No es imprescindible que esos estudios aporten poco o mucho a la medicina humana, aportan al conocimiento, y esa es una razón suficiente. Sin curiosos no hay conocimiento, aunque a veces después de sus incursiones en la investigación nos presenten resultados que nos suenan ridículos como el ejemplo incluido en la nota de Minerva¹².

Juan Antonio Barcat

e-mail: jabarcat@yahoo.com.ar

1. CIA, World Fact Book, 2013. En: www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2102rank.html; consultado el 14/6/2013.
2. Epstein L. The oldest human beings. Latest update: 2 May 2013. En: <http://www.recordholders.org/en/list/oldest.html>; consultado el 14/6/2013.
3. Rozell N. Bowhead whales may be the the world's oldest mammals. Alaska Science Forum, February 15, 2001 Article # 1529. En: <http://www2.gi.alaska.edu/Science-Forum/ASF15/1529.html>; consultado el 14/6/2013.
4. Shapin S, Martín C. How to live forever: lessons of history. *BMJ* 2000; 321:1580-2.
5. Graves R. Los mitos griegos. Traducción castellana de Lucía Graves de *The Greek Myths (Abridged edition)*. Buenos Aires: Hyspamérica, 1985, p 62-3.
6. Loffredo FS, Steinhäuser ML, Jay SM, et al. Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy. *Cell* 2013; 153: 828-39.
7. Villeda SA, Luo J, Mosher KL, et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 2013; 477: 90-4. doi:10.1038/nature10357.
8. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, et al. Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans. *Cell* 2013; 153, 1219-27.
9. RETRACTION doi: 10.1038/nature09474. Systemic signals regulate ageing and rejuvenation of blood stem cell niches. Shane R. Mayack, Jennifer L. Shadrach, Francis S. Kim & Amy J. Wagers. *Nature* 2010; 463: 495-500.
10. Findings of Research Misconduct. En: <http://grants2.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-12-147.html>; consultado el 14/6/2013.
11. Minerva. *BMJ* 2013; 346:f3017.
12. Horn CC, Kimball BA, Wang H, et al. (2013) Why Can't Rodents Vomit? A Comparative Behavioral, Anatomical, and Physiological Study. *PLoS ONE* 8(4): e60537. doi:10.1371/journal.pone.0060537; consultado el 14/6/2013.