

A propósito de los elixires mágicos de la eterna juventud, los pecados capitales y las sirtuinas

Dr. Juan Fernando Padín Nogueira.

El profesor Maurice Gueniot (Presidente de la Academia Médica de París) fue un científico que creía en su trabajo, y vivió convencido de que la restricción calórica (RC) aumentaba la esperanza de vida. En 1935, dando ejemplo por alejarse de este “vicio capital concupiscible”, murió a la edad de 102 años demostrando en sí mismo la hipótesis en la que creía. Ese mismo año de su muerte, McCay y colaboradores de la Universidad de Cornell publicaron el primer estudio científico en roedores, corroborando que la RC en un 40 % aumentaba la esperanza de vida (J Nutr. 1935; 10,63). Posteriormente, se replicaron estos trabajos en muchas especies animales incluido en monos, confirmándose la certeza de esta observación. Sin embargo, todavía no se ha demostrado en humanos, a pesar de que se han realizado múltiples ensayos clínicos.

Desde entonces, para dar una explicación de cómo la RC actúa, se han postulado más de 10 teorías, pero ninguna de ellas ha tenido éxito por caer en contradicción. Actualmente, la teoría más aceptada es la de la hormesis, en donde se propone que cuando se sufre estrés de baja intensidad el organismo establece una respuesta defensiva que ayuda a protegerse frente a estos factores inductores del envejecimiento. En relación con esto, Howitz y Sinclair descubrieron una proteína llamada sirtuina (SIRT) que estaba implicada en el aumento de la esperanza de vida en levaduras, lo que podría explicar los mecanismos moleculares de la RC. Centrados en su investigación, basaron su atención en la búsqueda de, por un lado, métodos de medida de la actividad de la SIRT, y por otro lado, de fármacos que pudiesen activar la SIRT.

Es lógico pensar que en una sociedad cada vez más devota de los pecados capitales, y por lo tanto sufridora de sus consecuencias, ejem-

plos sobran, sea poco probable que una persona de hábitos culinarios insanos acepte el sufrimiento de la RC en aras de la longevidad. En una sociedad así concebida, más lógico sería pensar tomar una pastilla que mimetice los efectos de la RC sin tener que hacer una dieta draconiana y pudiendo dar así rienda suelta a la gula, sobre todo cuando la pereza es otro “pecado capital irascible” cada vez más frecuente en nuestros días. En este contexto, Howitz y Sinclair podrían haber encontrado la molécula que nos librase al menos de parte de las consecuencias de nuestros pecados capitales. Basándose en un ensayo para la medida de la actividad de la SIRT1 fundaron la empresa Sirtris (Cambridge, Massachusset), que tras cuatro años de su fundación, la farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK) la compró por 720 millones de dólares. Basándose en este ensayo demostraron que el resveratrol actúa como un potente activador de la SIRT1, y por lo tanto, se erigió a esta molécula como el santo remedio. Sirtris basó su estrategia en la búsqueda de activadores de la SIRT1. El gran debate en la comunidad científica con enormes implicaciones, debido a la enorme actividad investigadora en el campo de la SIRT, surgió de las recientes dudas de la validez de este único ensayo basado en la fluorescencia para la medida de la actividad de la SIRT. Las dudas aparecieron porque varios grupos de investigación han demostrado que el resveratrol presenta actividad dependiente de la sonda fluorescente, pero no cuando la sonda no está presente en la SIRT1, y por lo tanto, esta actividad es artefactual. El debate se encendió más aun cuando un equipo de investigación de Pfizer (Groton, Connecticut) publicó un artículo demostrando que los nuevos compuestos sintetizados por Sirtris no activan a la SIRT1 si no está la sonda presente. Y no sólo eso, demostraron que dosis altas de estos compuestos producían además la muerte en ratones (Pacholec et al. J Biol Chem. 2010;

Dr. Juan Fernando Padín Nogueira.

Profesor Titular Interino del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid y miembro del Instituto Teófilo Hernando de I + D del Medicamento.

Coordinado por Dr. Cristóbal de los Ríos
Instituto Teófilo Hernando y Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León 62. 28006 Madrid.

285,8340-8351). Algunos de estos fármacos están en fase clínica I y II, y la comunidad científica espera con cautela los resultados. Quizá la esperanza sea que aunque se haya caído la fase preclínica y se ponga en duda el mecanismo, muestren eficacia y seguridad.

En espera de una respuesta a esta polémica, que sin duda el tiempo nos la dará, sabremos si todo ha sido un mal entendido, o por el contrario, se debe a la envidia de unos, o a la avaricia, vanagloria, etc. de los otros. Lo real-

mente cierto, y que no se pone en duda, es que el resveratrol presenta efectos beneficiosos sobre la esperanza de vida. La duda está en que estos efectos sean debidos a la acción sobre la SIRT1. Mientras nos dan respuesta, esperamos tomando nuestro vaso de vino tinto a diario. El resveratrol administrado en esta forma galénica es un acto de Fe, que hay que llevar en práctica toda nuestra vida, como hizo el profesor Maurice Gueniot con sus hipótesis. Esperaremos los resultados fieles en nuestra creencia y convicción.



Para ser grande, sé entero.

Para ser grande, sé entero: nada tuyo exagera o excluye.

Sé todo en cada cosa. Pon cuanto eres en lo mínimo que hagas.

Así en cada lago la luna toda brilla, porque alta vive.

Fernando Pessoa