

MICHAEL R. ROSE

ENVELLIMENT, IMMORTALITAT I EVOLUCIÓ

Rosario Gil García

Michael R. Rose, professor de Biologia de la Universitat de Califòrnia, Irvine, ens va visitar recentment dins del seu «tour peninsular». Com a director del Programa d'Investigació sobre Evolució Experimental de la seua Universitat, ha visitat Lisboa, Barcelona i València per tractar de connectar el seu treball de trenta anys amb investigadors d'Espanya i Portugal, dos dels països europeus que ell considera capdavanters en l'àrea de l'evolució experimental.

Després de molts anys de treball en l'evolució de l'envelliment i la fisiologia evolutiva en la mosca de la fruita, *Drosophila melanogaster* (un dels organismes model preferits pels genetistes), el seu interès se centra actualment en l'estudi de l'evolució en la fase tardana de la vida anomenada «immortalitat biològica», un fenomen que es dona quan l'envelliment s'atura i la taxa de mortalitat s'estabilitza. Aquest va ser el tema de la seua conferència, «Aging and immortality» («Envelliment i immortalitat»), que ens va oferir al campus de Burjassot de la Universitat de València.

D'on naix el seu interès pel tema de l'envelliment, o més concretament, per la biologia evolutiva de l'envelliment?

El meu director de tesi, Brian Charlesworth, em va dir que treballara en el tema. No vaig tenir cap altra motivació. De fet, sincerament, quan em va fer el suggeriment vaig pensar que era una idea terrible. Jo no podia creure que hi haguera una teoria general de l'envelliment, pensava que el procés d'envelliment depenia totalment de l'organisme. Però estava equivocacat.

Vostè ha treballat durant anys corroborant les prediccions de la teoria evolutiva de l'envelliment. Pot explicar breument el significat d'aquesta teoria?

La teoria evolutiva de l'envelliment es basa en les equacions de Hamilton, presentades al seu article de 1966 «*The moulding of senescence by natural selection*» («La modulació de la senescència per selecció natural»). Bàsicament, hi ha dues forces de selecció natural que actuen sobre la supervivència i la fecunditat respectivament, i les dues canvien amb l'edat. La força de la selecció natural que actua sobre la mortalitat



© Fotos entrevista: Ester Desfills

«PODEM DEFINIR L'ENVELLIMENT COM EL PERÍODE DE LA VIDA EN QUÈ LES DUES FORCES DE LA SELECCIÓ NATURAL QUE ACTUEN SOBRE LA SUPERVIVÈNCIA I LA FECUNDITAT DISMINUEIXEN»

comença sent molt intensa i disminueix durant l'edat adulta. La força de la selecció natural que actua sobre la fecunditat pot augmentar lleugerament al principi de la vida, però eventualment també tendeix a disminuir. I ambdues forces tendeixen a zero. Per tant, podem definir l'envelliment com el període de la vida en què les dues forces de la selecció natural disminueixen.

Disposem de moltes dades sobre el procés d'envelliment en humans. Observant aquestes dades, trobem que l'etapa reproductiva s'inicia en humans al voltant dels dotze o els catorze anys, el moment de mínima mortalitat. A partir d'aquest punt, la mortalitat augmenta de manera continuada, exponencialment. I això és el que Hamilton va predir. Però Hamilton no es va ocupar del fet que, d'acord amb les seues equacions, la disminució de les forces de selecció natural que actuen sobre la fecunditat i la mortalitat arriba a zero, i es manté a zero a partir d'aquest moment. I ningú va fer menció d'aquesta part de les seues prediccions fins a començament dels anys noranta, quan es va comprovar que, efectivament, el procés d'envelliment s'atura a partir d'un moment en la vida. I aquesta ha estat la segona part de la meua recerca. Durant vint anys em vaig dedicar a l'estudi de l'envelliment, però he dedicat els darrers deu anys a l'estudi de l'atur del procés d'envelliment, el darrer període vital en què la taxa de mortalitat ja no augmenta i la taxa de fecunditat ja no disminueix, la fase d'immortalitat biològica.

Quina importància tenen els seus descobriments per a la comunitat científica?

Jo crec que la teoria general de l'envelliment es fonamenta en la teoria evolutiva de Hamilton, de la mateixa manera que la teoria dels enllaços químics és el fonament de la química. Però conèixer els fonaments no ens permet conèixer tot el que està construït sobre ells. Vull dir que, encara que la base de la química es troba en l'estructura de l'àtom i les relacions entre els àtoms, no es pot saber tot sobre química estudiant només els enllaços químics. De la mateixa manera, estic segur que els fonaments per comprendre el procés d'envelliment d'un organisme són bàsicament evolutius. Aquest és el meu punt de vista, però la majoria dels biòlegs cel·lulars americans no hi estan d'acord. Ells pensen que la base fonamental de l'envelliment es

troba a la cèl·lula. Jo rebutge completament el seu plantejament, perquè hi ha animals i plantes que no envelleixen, però són formats pel mateix tipus de cèl·lules eucariotes que els que sí que envelleixen. Per tant, no hi ha res inherent a la cèl·lula eucariota que requeresca l'existència de l'envelliment.

Creu que part de l'èxit dels seus plantejaments és degut a la seua habilitat per «vendre» la seua investigació bàsica sobre evolució experimental en *Drosophila* a la comunitat mèdica dedicada als estudis gerontològics, ara que les societats avançades estan tan preocupades per l'envelliment?

[El Dr. Rose somriu amb el meu suggeriment.] «Vendre-ho? En absolut! Només hi ha dues raons per les quals la comunitat científica preocupada per l'estudi de l'envelliment no ha tingut més remei que escoltar-me.

En primer lloc (i aquesta és la principal raó), totes les teories que han tractat d'explicar el procés d'envelliment sense tenir en compte l'evolució han fracassat. Al llarg dels anys se n'han proposat unes quantes, com ara la teoria de Bidder, que proposava que l'envelliment és conseqüència de l'atur del creixement i, per tant, un organisme que poguera créixer de forma indefinida no envelliria. També tenim la teoria de l'error catastròfic, basada en la fidelitat dels processos de replicació del DNA i la transcripció. Cap d'aquestes teories

no funciona. Si els biòlegs cel·lulars hagueren tingut èxit en només una de les seues teories, estic ben segur que seria de l'única cosa de què parlarien.

Però, en segon lloc, a pesar que els biòlegs moleculars i cel·lulars consideren que ells són els qui han d'estudiar el procés d'envelliment, han hagut d'admetre que aquesta és una d'aquelles àrees en què la teoria i els experiments evolutius funcionen i concorden millor que qualsevol altre tipus de teoria i experiments en combinació.

Per tant, queda clar que les seues teories no funcionen, però la teoria evolutiva sí. Nosaltres podem fer experiment rere d'experiment i tots quadren amb la teoria evolutiva, com ha de ser en ciència. Als gerontòlegs no els agrada l'èxit de la teoria evolutiva de l'envelliment, però no han tingut més opció que acceptar-la a causa dels fracassos de les seues aproximacions favorites al problema.

**«ES PODRIA COMPARAR
LA TEORIA EVOLUTIVA DEL
DARRER PERÍODE DE LA VIDA
AMB LA TEORIA ESPECIAL
DE LA RELATIVITAT, JA QUE
AMB DUES SÓN EXTREMES,
ARRIBEN A LLOCS ON NOMÉS
UNS POCOS ORGANISMES
PODEN ARRIBAR»**

Per tant, vostè suggereix que el canvi en la forma com està orientada la investigació gerontològica, de la biologia cel·lular a l'evolutiva, permetrà un avanç accelerat en aquesta àrea d'investigació.

N'estic absolutament segur.

Quins serien els resultats esperats d'aquest canvi?

Bé, ara que els resultats de la genòmica comencen a poder aplicar-se, sabem que l'envelliment està controlat per centenars de gens, que és exactament el que els biòlegs evolutius diem des de fa cinquanta anys, encara que els biòlegs cel·lulars no volgueren escoltar el missatge.

Hi ha molts aspectes de la biologia que van poder ser esbrinats amb èxit emprant eines genètiques clàssiques (com ara el coneixement del control del cicle cel·lular, la determinació cromosòmica del sexe o els aspectes genètics de l'aprenentatge). Aquests són processos que poden ser definits amb un nombre menut de gens i vies metabòliques, però no és el cas de l'envelliment. La genòmica és l'eina perfecta per a implementar els estudis evolutius sobre l'envelliment. Després de molts anys, ara per fi els biòlegs evolutius podem explicar als biòlegs cel·lulars, en termes que ells poden entendre, que hi ha un munt de gens que donen forma i orquestran el procés d'envelliment, i no com a conseqüència d'un control central mitjançant un regulador hormonal o bioquímic. El darrer controlador del procés és la força de la selecció natural.

Tenen els seus descobriments una aplicació directa en la societat?

Els humans estem duent a terme experiments evolutius com els meus, en el sentit que estem retardant l'edat reproductora. Per tant, seria esperable que al llarg del temps evolutiu (que en humans seria al llarg de centenars d'anys) es doni un canvi progressiu en els patrons de fecunditat i mortalitat en funció de l'edat, que eventualment conduirà a allargar la vida. Però en el mateix període de temps és esperable que es produeixi un progrés mèdic més ràpid i que, per tant, els factors genètics implicats en l'envelliment esdevinguin menys importants.

Creu que la gent està prou informada sobre els progressos científics en la seua àrea d'investigació?

Estic convençut que no, en absolut! [Riu una altra volta.]

Per tant, seria interessant fer divulgació científica... Treballa vostè activament en aquest camp?

Vol dir per popularitzar-lo? Bé, ho he fet des de 1984, quan vaig escriure un article popular sobre l'envelliment per tractar de fer arribar a la gent les meues idees



«EL PROCÉS D'ENVELLIMENT S'ATURA A PARTIR D'UN MOMENT EN LA VIDA»

sobre el tema. Però, ja sap, hi ha tants biòlegs cel·lulars empenyant les seues idees respecte a la relació entre l'envelliment i la biologia de la cèl·lula; n'hi ha centenars, mentre que no hi ha més d'una dotzena de gent com jo... Els biòlegs cel·lulars tenen els avantatges del nombre, els diners, la moda, l'autoritat i el poder acadèmic. L'únic problema és que no tenen la veritat. Nosaltres tenim l'únic avantatge de saber que tenim raó... però ells encara ens veuen com un problema en lloc de com una solució.

Parlant de poder i de diners... Em va sorprendre, en visitar la seua pàgina web, que actualment treballa vostè amb un grup molt menut de gent. Creu que té prou personal i diners per dur a terme els seus projectes investigadors?



Un grup menut? Bé, això és cert en aquest moment, però es pot explicar fàcilment. En primer lloc, he dedicat una part important dels darrers set anys a escriure un llibre de text general. I, en segon lloc, fa uns anys vaig prendre la decisió d'abandonar els estudis sobre envelliment per dedicar-me a l'estudi de la immortalitat. Malgrat la baixa popularitat dels treballs sobre envelliment, els treballs sobre immortalitat són encara menys populars. Es tracta d'una recerca totalment quantitativa, i per tant és més difícil d'entendre per a la majoria del biòlegs cel·lulars. Es podria comparar la teoria evolutiva del darrer període de la vida amb la teoria especial de la relativitat, ja que ambdues són extremes, arriben a llocs on només uns pocs organismes poden arribar. Per tant, l'única manera d'estudiar la immortalitat és fent just el contrari del tipus d'investigació que normalment obté subvenció econòmica. No em donen diners perquè aquesta és una investigació completament nova i diferent.

Tenim alguns diners per dur a terme els projectes, i en un moment donat sol haver-hi entre trenta i quaranta persones treballant al meu laboratori, però són normalment estudiants i llicenciats voluntaris. En qualsevol cas, no fem grans màquines, i treballem directament amb els organismes. Només necessitem milions de mosques, i les mosques són barates. Per això el treball ha estat possible. No l'hauríem pogut fer amb qualsevol altre organisme o sistema cel·lular.

El títol d'un dels seus llibres potser reflecteix una de les principals qüestions socials: «*Can human aging be postponed?*» («Podem retardar l'envelliment humà?»).

Podem? És clar que sí! Ningú no dubta en aquest camp que tard o d'hora ho podrem fer realitat. La qüestió real és «Ho farem?».

Per posar un exemple: vam començar a estudiar genètica amb *Drosophila* fa cent anys. El fet que les conclusions genètiques obtingudes podien ser aplicables als humans va ser evident després de trenta anys de treballs: el que s'havia descobert ens podia ajudar a comprendre les malalties genètiques en humans, la bioquímica dels organismes en base als seus fona-

ments genètics. Llavors la pregunta era «Aplicarem els descobriments que hem fet a l'estudi genètic de la biologia i les malalties en humans?» La resposta és sí, ho hem fet.

El mateix és aplicable respecte a la recerca sobre envelliment. Jo vaig començar els meus estudis en aquest tema en els anys setanta. Ara, trenta anys després, és absolutament obvi que l'envelliment actua des del punt de vista de la genètica evolutiva. Si volem aplicar-lo als humans des d'un punt de vista mèdic, només necessitem conèixer els detalls. Però podríem decidir no aplicar-lo si considerem que no és una bona idea... Això, en realitat, no em preocupa. Jo no vaig pel món tractant de convèncer la gent que ha de retardar el seu envelliment, només els dic: «Podeu fer-ho si voleu.»

«SI ES REDUEIX LA INGESTA CALÒRICA, MANTENINT UN ADEQUAT NIVELL DE VITAMINES, MINERALS I ANTIOXIDANTS EN LA DIETA, ES POT VIURE UN POC MÉS... PERÒ A CANVI DEL RISC DE PATIR DEPRESSIONS, TENIR MENOR FERTILITAT, UNA LIBIDO BAIXA, MENOR SOCIABILITAT I POC ENERGIA VITAL. CADASCÚ TÉ LA POSSIBILITAT D'ELEGIR»

Creu que els canvis en la dieta, com ara la disminució de la ingesta calòrica o l'augment d'antioxidants poden incrementar l'esperança de vida en els humans?

Hi ha bones evidències circumstancials que una disminució en la quantitat de calories en la dieta augmenta l'esperança de vida. Però les proves també mostren un parell de coses addicionals: D'una banda, l'increment no serà excessivament gran; i, d'una altra, el petit augment de la longevitat va acompanyat d'un munt de proble-

mes en l'estil de vida, com ara una reducció en l'activitat sexual, reducció de l'afectivitat (és a dir, un augment en la possibilitat de patir depressió), manca d'energia... Per tant, si es redueix la ingesta calòrica, mantenint un adequat nivell de vitamines, minerals i antioxidants en la dieta, es pot viure un poc més, mantenir una bona salut cardiovascular, baixos nivells de colesterol... però a canvi del risc de patir depressions, tenir menor fertilitat, una libido baixa, menor sociabilitat i poca energia vital. Cadascú té la possibilitat d'elegir.

Què l'ha mantingut treballant durant tants anys en la teoria evolutiva de l'envelliment?

Em divertia. Pel que fa a la meua recerca, no trie el tema que em dona més diners, sinó el que més m'interessa en un determinat moment. A vegades això

m'ha permès aconseguir importants quantitats de diners. Per exemple, fa deu anys tenia milions de dòlars en fons de recerca, i més de 200 persones treballaven en la meua organització, incloent-hi investigadors de plantilla, postdoctorats, estudiants de doctorat i tècnics. Ara no és així, però el que faig actualment em diverteix més que fer el mateix que feia fa deu anys.

És curiós... li diverteix fer recerca sobre els mateixos temes que interessen a Woody Allen: sexe, envelliment, mort i immortalitat...

[Riu de nou.] Per descomptat que m'agrada Woody Allen! He vist les seues pel·lícules des de molt abans de fer recerca sobre envelliment... No hi té res a veure. Però és curiós: he fet servir Woody Allen com a punt de referència en un llibre en què he estat treballant, *The Long Tomorrow* («El llarg demà»), que eixirà al setembre, almenys als Estats Units.

Al final, tot convergeix al mateix punt: «En biologia res no té sentit si no és a la llum de l'evolució», com va dir Theodosius Dobzansky...

En realitat, la frase es queda curta... Si només diem «a la llum de l'evolució», no vol dir res realment. Però és cert que res en biologia té sentit si no comprem l'estructura teòrica de l'evolució, és a dir, la teoria matemàtica de l'evolució i com dissenyar els experiments d'una forma quantitativa. És necessari comprendre el significat matemàtic de les equacions i els experiments basats en aquestes equacions. Aquest és el sentit real que tot biòleg hauria de comprendre... I molts no ho fan.

La qüestió és que, si realment volem comprendre el procés d'envelliment hem de comprendre les matemàtiques implicades. Desgraciadament, la tradició dels biòlegs és verbal. Però ara que sabem que hi ha centenars de gens implicats en el procés d'envelliment, les antigues aproximacions verbals no són suficients. Els biòlegs han de ser més quantitius. Per comprendre l'envelliment necessitem, en certa manera, les mateixes aptituds que tenen els físics: ser capaços de plantejar models matemàtics, dissenyar experiments apropiats per comprovar els models i, finalment, analitzar grans quantitats de dades experimentals.

La biologia molecular i cel·lular ens aporta algunes teories específiques, però totes han d'ajustar-se al marc de la gran teoria de la biologia, la teoria de l'evolució per selecció natural en un entorn ecològic. Els biòlegs cel·lulars han tractat d'explicar el fenomen de l'envelliment durant tot un segle sense grans progressos. L'evolució ens dóna el marc explicatiu per a l'en-



«PER AVANÇAR EN EL CONEIXEMENT DE L'ENVELLIMENT HEM D'ESTAR PREPARATS PER TREBALLAR AMB TEORIES I EXPERIMENTS MOLT QUANTITATIUS»

velliment, malgrat la falta d'interès mostrat pels biòlegs sense formació matemàtica. Per avançar en el coneixement de l'envelliment hem d'estar preparats per treballar amb teories i experiments molt quantitius.

Però l'interès en l'estudi de les matemàtiques ha disminuït a les universitats. Molts estudiants prefereixen matricular-se de matèries menys complicades i amb una aplicació més directa...

Per descomptat, és més fàcil fer biologia cel·lular que mecànica quàntica... Si els estudiants no volen fer ciència, la ciència no es farà. Jo crec que això resumeix la història completa de la biologia... Al llarg de la història en el meu camp d'investigació, la majoria de biòlegs han preferit arrebregar informació sobre fets dubtosos, de manera que tenim molta informació sobre cèl·lules i organismes, però sense cap coherència científica. I aquest és el gran problema. ☺

M. Rosario Gil García. Investigadora del Programa Ramón y Cajal, Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva (UV).