

Elizabeth Blackburn

Premi Nobel de Medicina

Elissa Epel



**L A
S O L U C I Ó
T E L Ò M E R**

Com viure més
i d'una manera més saludable

edicions
62

Elizabeth Blackburn

Elissa Epel

La solució telòmer

Com viure més
i d'una manera més saludable

Traducció de Laia Font i Mateu

Edicions 62

Barcelona

Títol original: *The telomere effect: the new science of living younger*

Copyright © 2017 by Elizabeth Blackburn and Elissa Epel

Primera edició: setembre del 2017

© de la traducció: Laia Font Mateu, 2017

© d'aquesta edició: Edicions 62 s.a.,
Diagonal, 662-664 – 08034 Barcelona
www.edicions62.cat
info@edicions62.cat

Compost a Víctor Igual s.l.,
Aragó, 390, 7.^a planta – 08013 Barcelona
Imprès a Cayfosa

DIPÒSIT LEGAL: B. 18.074-2017
ISBN: 978-84-297-7614-0

Queda rigorosament prohibida sense autorització escrita de l'editor qualsevol forma de reproducció, distribució, comunicació pública o transformació d'aquesta obra, que serà sotmesa a les sancions establertes per la llei. Podeu adreçar-vos a Cedro (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necessiteu fotocopiar o escanejar algun fragment d'aquesta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 47). Tots els drets reservats.

ÍNDIX

<i>Nota de les autores: Per què hem escrit aquest llibre</i>	9
<i>Introducció: Una història de dos telòmers</i>	13

PRIMERA PART.

TELÒMERS: UN CAMÍ PER VIURE AMB MÉS JOVENTUT

1. Com les cèl·lules que envelleixen prematurament ens fan semblar i sentir més grans	31
2. El poder dels telòmers llargs	55
3. Telomerasa, l'enzim que reposa els telòmers	67
<i>Laboratoris de renovació: una guia</i>	80

SEGONA PART.

LES CÈL·LULES ESCOLTEN ELS PENSAMENTS

<i>Avaluació: Revelació de l'estil de resposta a l'estrès</i>	83
4. Revelació: com l'estrès se'ns fica a les cèl·lules	87
5. Cuidem els telòmers: pensament negatiu, pensament resilient	113
<i>Avaluació: Com influeix la personalitat en les respostes a l'estrès?</i>	138
6. Quan el blau es torna gris: depressió i ansietat	149
<i>Consells mestres per renovar-se: Tècniques per reduir l'estrès que estimulen el manteniment dels telòmers</i>	164

TERCERA PART.

AJUDEM EL COS A PROTEGIR LES CÈL·LULES

<i>Avaluació: Quina és la trajectòria dels vostres telòmers?</i>	
<i>Factors protectors i de risc</i>	173
7. Entrenem els telòmers: quant d'exercici cal?	185
8. Telòmers cansats: de l'esgotament a la reparació	201
9. Telòmers i pes: un metabolisme sa	219
10. Telòmers i alimentació: menjar per una salut cel·lular òptima	235
<i>Consells mestres per renovar-se: Sugeriments amb base científica per fer canvis que perdurin</i>	254

QUARTA PART.

DE FORA ENDINS: EL MÓN SOCIAL MODELA ELS TELÒMERS

11. Els llocs i els rostres que afavoreixen els telòmers	267
12. Embaràs: l'envelliment cel·lular comença a l'úter	293
13. La infantesa importa per a la vida: com els primers anys modelen els telòmers	307
<i>Conclusió – Enllaçats: el nostre llegat cel·lular</i>	331
<i>El Manifest Telòmer</i>	339
<i>Agraïments</i>	341
<i>Informació sobre els tests de telòmers comercials</i>	345
<i>Notes</i>	347
<i>Permisos</i>	395

COM LES CÈL·LULES QUE ENVELLEIXEN
PREMATURAMENT ENS FAN SEMBLAR I SENTIR
MÉS GRANS

Feu-vos aquestes preguntes:

1. *Quina edat aparento?*

- Semblo més jove del que soc.
- Semblo de la meva edat.
- Semblo més gran del que soc.

2. *Com valoraria la meva salut física?*

- Tinc més bona salut que la majoria de gent de la meva edat.
- Tinc més o menys la mateixa salut que la majoria de gent de la meva edat.
- Tinc més mala salut que la majoria de gent de la meva edat.

3. *Com de gran em sento?*

- Em sento més jove del que soc.
- Em sento de la meva edat.
- Em sento més gran del que soc.

Aquestes tres preguntes són senzilles, però les respostes que hi donem poden revelar tendències importants en la nostra salut i en l'envelliment. Les persones que semblen més grans del que són pot ser que, abans d'hora, tinguin els cabells blanquinosos o els problemes de pell associats amb els telòmers curts. La mala salut física es pot deure a moltes raons, però entrar aviat en el període de malaltia sovint és senyal que les cèl·lules envelleixen. I els estudis demostren que les persones que se senten més grans que la seva edat biològica també tendeixen a posar-se malaltes abans que les que se senten més joves.

Quan la gent diu que li fa por fer-se gran, el que normalment vol dir és que li fa por tenir un període de malaltia dilatat. Els fa por que els costi pujar les escales, recuperar-se d'una operació a cor obert, arrossegar un dipòsit d'oxigen; els fa por perdre massa òssia, que se'ls encorbi l'esquena i els espanta perdre memòria i el cap. I els fa por una conseqüència de tot això: perdre oportunitats de contactes socials sans i haver de substituir-ho per dependre dels altres. Però, en realitat, envellir no cal que sigui tan traumàtic.

Si les respostes que heu donat a les tres preguntes suggereixen que sembleu i us sentiu més grans del que sou, potser és perquè els vostres telòmers s'estan desgastant més de pressa del compte. Aquests telòmers curts podrien estar enviant a les cèl·lules un senyal que diu que és hora d'accelerar el procés d'envelliment. És un panorama alarmant, però no us desanimeu. Podeu fer moltes coses per combatre l'envelliment prematur allà on més importa: a nivell cel·lular.

Això sí, no podreu combatre eficaçment l'enemic fins que no l'entengueu bé.

En aquesta secció del llibre, us donarem el coneixement que necessiteu abans de començar la batalla. El primer capítol explora què passa durant l'envelliment cel·lular prematur. Observareu en detall les cèl·lules que envelleixen i veureu per què són tan perjudicials per al cos i el cervell. També descobrireu per què moltes de les malalties que més espanten i debiliten estan relacionades amb telòmers curts i, per tant, amb l'envelliment cel·lular. Després, als capítols 2 i 3, veureu com els telòmers i el fascinant enzim telomerasa poden tant desencadenar un període de malaltia prematur com treballar per mantenir les cèl·lules sanes.

EN QUÈ ES DIFERENCIEN LES CÈL·LULES QUE ENVELLEIXEN DE MANERA PREMATURA DE LES CÈL·LULES SANES?

Penseu en el cos humà com un cabàs ple de pomes. Una cèl·lula humana sana és com una poma fresca i brillant. Però, i si hi ha una poma podrida, al cabàs? No tan sols no us la podeu menjar, sinó que, encara pitjor, també farà podrir les altres pomes. Aquesta poma podrida és com una cèl·lula envellida i senescent del vostre cos.

Abans d'explicar per què, volem tornar al fet que el cos és ple de cèl·lules que necessiten renovar-se constantment per mantenir-se sanes. Aquestes cèl·lules que es renoven, que s'anomenen cèl·lules proliferatives, viuen en llocs com ara:

- el sistema immunitari
- els intestins
- els ossos
- els pulmons
- el fetge
- la pell
- els fol·licles capil·lars
- el pàncrees
- el recobriment del sistema cardiovascular
- les cèl·lules del múscul llis del cor
- el cervell, en parts que inclouen l'hipocamp (un centre d'aprenentatge i memòria del cervell)

Perquè aquests teixits crucials del cos es mantinguin sans, les seves cèl·lules s'han d'anar renovant. El cos té sistemes ben calibrats per valorar quan cal renovar una cèl·lula; malgrat que un teixit corporal pot semblar sempre igual durant anys, es va reemplaçant constantment amb cèl·lules noves en el nombre adequat i al ritme adient. Però recordeu que algunes cèl·lules tenen un límit en les vegades que es poden dividir. Quan les cèl·lules ja no es poden renovar més, els teixits corporals que proveeixen començaran a envellir i a funcionar malament.

Les cèl·lules dels teixits s'originen en cèl·lules mare, que tenen la increïble capacitat d'esdevenir molts tipus diferents de cèl·lules especialitzades. Viuen en nínxols de cèl·lules mare, que són una mena de sales VIP on estan protegides i romanen dorments fins que se les necessita. Normalment els nínxols són als teixits mateixos que les cèl·lules mare substituiran o a la vora. Les cèl·lules mare de la pell viuen sota els fol·licles capil·lars, algunes cèl·lules mare del cor viuen a la paret del ventricle dret i les cèl·lules mare musculars viuen a la fibra del múscul. Si tot va bé, les cèl·lules mare es que-

den al nínxol. Però quan cal reposar teixits, apareixen al seu lloc. Es divideixen i produeixen cèl·lules proliferatives —de vegades anomenades cèl·lules progenitores— i part de les seves descendents es transformen en la cèl·lula especialitzada que calgui. Si us poseu malalts i necessiteu més cèl·lules del sistema immunitari (glòbuls blancs), les cèl·lules mare de la sang, acabades de dividir, que s'amaçaven a la medul·la òssia, entraran al corrent sanguini. El recobriment intestinal es desgasta constantment a causa dels processos digestius normals, i la pell es va descamant, i les cèl·lules mare van reposant aquests teixits corporals. Si aneu a córrer i us feu un esquinç al bessó, una part de les cèl·lules mare musculars es dividiran i cada una crearà dues cèl·lules noves: una substitueix la cèl·lula mare original i es queda còmodament al nínxol; l'altra es pot convertir en cèl·lula muscular i ajuda a reposar el teixit danyat. Tenir una bona reserva de cèl·lules mare que siguin capaces de renovar-se és clau per mantenir-se sa i recuperar-se de malalties i lesions.

Però quan els telòmers d'una cèl·lula es fan massa curts, envien senyals que frenen el cicle de divisió i replicació de la cèl·lula. Una cèl·lula frenada es para en sec. Ja no es pot renovar. Es fa vella; es fa senescent. Si és una cèl·lula mare, es retira permanentment i ja no sortirà de la calidesa del nínxol quan se la necessiti. Altres cèl·lules que es tornen senescentes es queden on són, incapaces de fer el que se suposa que han de fer. Les seves centrals elèctriques internes, els mitocondris, no treballen bé i provoquen una mena de crisi d'energia.

L'ADN d'una cèl·lula vella no es comunica bé amb les altres parts de la cèl·lula, i la cèl·lula no fa bé la feina. La cèl·lula vella es va omplint, amb —entre altres coses— grumolls de proteïnes que fallen i emplastres marrons de «porqueria» coneguts com a lipofuscina, que pot causar degeneració macular als ulls i algunes malalties neurològiques. Encara pitjor —perquè són com pomes podrides en un cabàs—: les cèl·lules senescentes envien falses alarmes en forma de substàncies proinflamatòries que també arriben a altres parts del cos.

Passa el mateix procés bàsic d'envelliment als diferents tipus de cèl·lules del cos, siguin cèl·lules del fetge, de la pell, dels fol·licles capil·lars o les cèl·lules que recobreixen els vasos sanguinis. Però durant el procés hi ha alguns girs que depenen del tipus de

cèl·lula i la seva ubicació en el cos. Les cèl·lules senescentes de la medul·la òssia impedeixen que les cèl·lules mare de la sang i del sistema immunitari es divideixin tal com ho han de fer, o les deformen i provoquen que facin cèl·lules de la sang en quantitats desequilibrades. Les cèl·lules senescentes del pàncrees poden no «sentir» correctament els senyals que regulen la producció d'insulina. Les cèl·lules senescentes del cervell poden secretar substàncies que fan morir les neurones. Si bé el procés d'envelliment subjacent és semblant en la majoria de les cèl·lules que s'han estudiat, la manera que té una cèl·lula d'expressar aquest procés pot ocasionar diferents tipus de lesions al cos.

L'envelliment es pot definir com «la discapacitat funcional progressiva i la capacitat reduïda de respondre adequadament als estímuls ambientals i les lesions» de la cèl·lula. Les cèl·lules envellides ja no responen als estressos amb normalitat, tant si l'estrès és físic com si és psicològic.¹ Aquest procés és un continu que sovint, a poc a poc i en silenci, flueix cap a les malalties de l'envelli-

FORA ALLÒ VELL, CAP DINS EL QUE ÉS NOU:
RETIRAR CÈL·LULES SENESCENTS EN RATOLINS REVERTEIX
L'ENVELLIMENT PREMATUR

En un estudi de laboratori es va observar ratolins que havien estat alterats genèticament perquè gran part de les seves cèl·lules fossin senescentes molt més aviat. Els ratolins van començar a envellir prematurament: van perdre dipòsits de greix, cosa que els va fer sortir arrugues; els músculs se'ls van atrofiar; el cor se'ls va debilitar, i van contraure cataractes. Alguns van morir aviat d'una fallada cardíaca. Aleshores, en una jugada genètica experimental que no és possible replicar en humans, els investigadors van extreure les cèl·lules senescentes dels ratolins. Retirar les cèl·lules senescentes va revertir molts dels símptomes d'envelliment prematur. Se'ls van curar les cataractes i van recuperar els músculs esgotats, van mantenir els dipòsits de greix (cosa que els va reduir les arrugues) i el període de salut se'ls va allargar.²

Les cèl·lules senescentes controlen el procés d'envelliment!

ment, malalties que tenen l'origen, en part, en telòmers més curts i cèl·lules que envelleixen. Per entendre una mica millor l'envelliment i els telòmers, tornem a les tres preguntes que us hem fet al principi del capítol:

Quina edat aparenteu?

Com valoraríeu la vostra salut física?

Com de grans us sentiu?

CÈL·LULES QUE ENVELLEIXEN PREMATURAMENT:

QUINA EDAT APARENTEU?

Tàques a la pell. Cabells blanquinosos. La postura encongida o encorbada que resulta de la pèrdua de massa òssia. Aquests canvis els experimentem tots, però si fa poc heu anat a una trobada d'exalumnes de l'institut, deveu haver comprovat que no es donen per a tothom alhora ni de la mateixa manera.

Aneu a la desena trobada d'exalumnes, quan tots tenen encara vint-i-tants anys, i veureu companys amb roba cara... i d'altres amb un vestit de festa un pèl esparracat. Alguns companys fan gala d'èxits professionals, d'empreses emergents o de productivitat en la descendència, i d'altres es prenen whisky rere whisky compadint-se de penes d'amor. Potser no és just. Però respecte als signes físics d'envelliment, tothom està en igualtat de condicions. Gairebé tothom de la sala —tant és si són rics, pobres, triomfadors, fracassats, feliços o tristos— aparentarà que té vint-i-tants anys. Tenen els cabells sans, la pell neta, i uns quants són un parell de centímetres més alts que quan la classe es va graduar deu anys enrere. Són al punt de màxima esplendor dels adults joves.

Però aneu a una trobada cinc o deu anys més tard i us trobareu un altre panorama. Veureu que uns quants vells companys de classe comencen a semblar companys de classe *vells*. Els cabells ja blanquegen al voltant de les orelles o fan més front. Tenen la pell tacada i més tèrbola; les potes de gall del voltant dels ulls potser es marquen profundament. Potser fan una bona panxa i fins i tot s'encorben una mica. Aquesta gent experimenta un inici ràpid de l'envelliment físic extern.

En canvi, altres companys es beneficien d'una trajectòria d'envelliment més lenta. Amb els anys, quan van passant les trobades al cap de vint, trenta, quaranta, cinquanta i seixanta anys, és evident que els cabells, les cares i els cossos d'aquests companys més afortunats canvien, però aquests canvis passen a poc a poc i gradualment, amb elegància. Els telòmers, com veureu, tenen si més no un petit paper en la rapidesa amb què desenvolupem un aspecte envellit, i en si ens convertim en una d'aquelles persones que «envelleixen bé».

Envelliment de la pell

La capa externa de la pell, l'epidermis, consta de cèl·lules proliferatives que es reposen constantment. Algunes d'aquestes cèl·lules epitelials (els queratinòcits) produeixen telomerasa, de manera que no es deterioren ni es tornen senescents, però a la majoria sí que se'ls alenteix la capacitat de reposar-se.³ Sota aquesta capa visible de pell hi ha la dermis, una capa de cèl·lules epitelials (fibroblasts de la pell) que dona fonament a una epidermis sana i plena, tot produint col·lagen, elastina i factors promotors del creixement, per exemple.

Amb l'edat, aquests fibroblasts secreten menys col·lagen i elastina, cosa que fa que la capa exterior de la pell visible sembli vella i flàccida. Capes epitelials amunt, aquest efecte es tradueix creant una aparença més envellida. La pell vella es torna més prima, ja que perd coixinets adiposos i àcid hialurònic (que actua com a hidratant natural de la pell i les articulacions). Es fa més permeable als elements.⁴ Els melanòcits envellits comporten l'aparició de taques, però també pallidesa. En definitiva, la pell que envelleix té l'aspecte tan conegut de taques, arrugues, pallidesa i flacciditat, sobretot a causa dels fibroblasts que envelleixen i deixen de donar suport a les cèl·lules externes.

En la gent més gran, les cèl·lules epitelials sovint perden la capacitat de dividir-se. Algunes persones més grans sí que en tenen que es continuen dividint. Quan els investigadors es miren atentament les seves cèl·lules, veuen que són millors a l'hora d'esquivar l'estrès oxidatiu i que tenen telòmers més llargs.⁵

Malgrat que uns telòmers curts no provoquen necessàriament que la pell envelleixi, sí que tenen importància, sobretot quan es tracta d'envelliment per efecte del sol (també anomenat fotoenvelliment). Els raigs ultraviolats de l'exposició solar poden malmetre els telòmers.⁶ Petra Boukamp, investigadora dels telòmers de la pell del centre alemany de recerca del càncer a Heidelberg, i els seus companys han comparat la pell d'una zona exposada al sol —el coll— amb la d'una de protegida del sol —el cul—. Les cèl·lules externes del coll mostraven un desgast telomèric degut al sol, mentre que els telòmers de les cèl·lules del cul protegides pràcticament no mostraven desgast amb l'edat! Les cèl·lules de la pell, si es protegeixen del sol, poden resistir l'envelliment molt de temps.

Pèrdua de massa òssia

El teixit ossi es remodela al llarg de la vida, i es té un nivell sa de densitat òssia quan hi ha un equilibri entre les cèl·lules constructores d'os (osteoblasts) i les cèl·lules destructores d'os (osteoclasts). Els osteoblasts necessiten telòmers sans per continuar dividint-se i reposant-se, i quan els telòmers són curts, els osteoblasts es fan vells i no poden seguir el ritme dels osteoclasts. L'equilibri es perd i els osteoclasts van rosegant els ossos.⁷ No hi ajuda que quan els telòmers d'una persona es desgasten, les cèl·lules òssies velles es tornen inflamatòries. Els ratolins de laboratori criats per tenir telòmers extracurts pateixen d'osteoporosi i pèrdua de massa òssia prematures,⁸ igual que les persones que han nascut amb un trastorn genètic que provoca que tinguin uns telòmers extraordinàriament curts.

Cabells blancs

Segons com, tots naixem amb els cabells tenyits. Cada cabell comença a l'interior del seu propi fol·licle i està fet de queratina, que produeix un cabell blanc. Però dins del fol·licle hi ha unes cèl·lules especials —els melanòcits, els mateixos tipus de cèl·lules responsables del color de la pell— que injecten pigment al cabell. Sense aquestes cèl·lules de tint natural, el color dels cabells es perd. Les

cèl·lules mare del fol·licle produeixen els melanòcits. Quan els telòmers d'aquestes cèl·lules mare es desgasten, les cèl·lules no es poden reposar prou de pressa per seguir el ritme del creixement dels cabells, i els cabells blancs en són el resultat. En última instància, quan ja han mort tots els melanòcits, els cabells es tornen d'un blanc pur. Els melanòcits també són sensibles als estressors químics i a la radiació ultraviolada, i en un estudi publicat a la revista *Cell*, els ratolins que eren sotmesos a raigs X desenvolupaven melanòcits danyats i pèl blanquinós.⁹ Els ratolins amb una mutació genètica que provoca telòmers extremament curts també desenvolupen pèl blanquinós de manera precoç, i recuperar la telomerasa els el fa tornar altre cop fosc.¹⁰

Quan és normal que surtin cabells blancs? A qui menys en surten és als afroamericans i als asiàtics, i a qui més, als rossos.¹¹ Almenys a la meitat de les persones els surten els primers cabells blancs quan passen llargament dels quaranta anys, i en començar la seixantena ja en tenen gairebé el noranta per cent. La gran majoria de casos de cabells blanquinosos precoços és força normal; molt poca gent que ja té cabells blancs de jove, cap als trenta, té una mutació genètica que provoqui telòmers curts.

Què diu l'aparença de la salut?

Potser penseu: «Home, no m'amoïna gaire tenir uns quants cabells blancs abans d'hora. I tan gros és, tenir un parell de taques de l'edat al voltant dels ulls? Voleu dir que no ens equivoquem, valorant més una aparença jove que no la salut?». Són molt bones preguntes. Això no és cap competició: el que compta és la salut. Però, fins a quin punt una aparença envellida reflecteix la salut interior? Els investigadors han demanat a «avaluadors» formats especialment que calculin l'edat d'una persona mirant-ne només una fotografia.¹² I resulta que, de mitjana, la gent que sembla més gran té telòmers més curts. No sorprèn, tenint en compte el paper que sembla que tenen els telòmers en l'envelliment de la pell i els cabells blancs. Semblar més gran s'associa, potser mínimament però amb preocupació, amb signes de mala salut física. Les persones que semblen grans tendeixen a ser més dèbils, a fer més

mal paper en un examen mental que posi a prova la memòria, a tenir uns nivells més alts de cortisol i de glucosa en dejú i a mostrar signes prematurs de malaltia cardiovascular.¹³ La bona notícia és que aquests són *efectes molt petits*. El que més importa és el que hi ha a l'interior del cos, però semblar més gran del que s'és —un aspecte demacrat— és un signe al qual val la pena parar atenció. Pot ser un indicador que els telòmers necessiten més protecció.



Recordeu què heu de fer quan veieu aquesta imatge? Vegeu les pàgines 26-27.

ENVELLIMENT CEL·LULAR PREMATUR: COM ESTEU DE SALUT FÍSICA?

Es pot veure el poder real dels telòmers curts per danyar les cèl·lules i la salut quan ens plantegem la pregunta següent: *com valoraríeu la vostra salut física?*

Pensem un cop més en les trobades d'exalumnes. Quan arribeu a la vintena o trentena trobada, veureu que molts dels vostres companys comencen a patir les malalties habituals de l'envelliment. I això que només tenen quaranta o cinquanta anys. Encara no són cronològicament vells. Així doncs, per què els seus cossos *es comporten* com si ho fossin? Per què entren en el període de malaltia tan joves?

Inflamació per envelliment

Oi que seria interessant, donar un cop d'ull a les cèl·lules de cada persona de la trobada i mesurar-los la longitud dels telòmers? Si ho poguéssiu fer, veuríeu que els que els tenen més curts són, en general, els que estan més malalts, més dèbils, o aquells les cares dels quals mostren la tensió de fer front a problemes de salut com ara diabetis, una malaltia cardiovascular, un sistema immunitari debilitat i malalties pulmonars. Segurament també trobaríeu que els que tenen els telòmers més curts pateixen inflamació crònica. L'observació que la inflamació augmenta amb l'edat i que és una causa de les malalties de l'envelliment és tan important que els científics hi han donat nom: *inflamm-aging*, o 'la inflamació per envelliment'. És una inflamació persistent, lleugera, que pot augmentar amb l'edat. Hi ha molts motius pels quals passa això, com ara que les proteïnes es facin malbé. Una altra causa habitual de la inflamació per envelliment té a veure amb el dany als telòmers.

Quan els gens d'una cèl·lula es malmeten o els telòmers són massa curts, aquesta cèl·lula sap que el seu preuat ADN està en perill, i es reprograma per emetre molècules que puguin viatjar a altres cèl·lules i demanar ajuda. Aquestes molècules, que en conjunt s'anomenen fenotip secretor associat a senescència (SASP), poden ser útils. Si una cèl·lula s'ha tornat senescent perquè s'ha lesionat, pot enviar senyals a les cèl·lules immunitàries veïnes i altres cèl·lules amb funcions reparadores perquè avisin les brigades que poden engegar el procés de curació.

I aquí és on les coses es torcen del tot. Els telòmers tenen una resposta anormal a l'ADN danyat. El telòmer està tan ocupat protegint-se a si mateix que, encara que la cèl·lula hagi demanat ajuda, no deixarà entrar aquesta ajuda. És com les persones que, tossudes, rebutgen assistència davant l'adversitat perquè els fa por abaixar la guàrdia. Un telòmer escurçat es pot estar durant mesos dins d'una cèl·lula que envelleix demanant ajuda una vegada i una altra, però sense deixar que la cèl·lula faci cap acció per resoldre el dany. Tots aquests senyals incessants però inútils tenen conseqüències devastadores, perquè ara aquesta cèl·lula és com la poma podrida del cabàs: comença a afectar tots els teixits del voltant. El

procés SASP implica substàncies químiques com ara les citocines proinflamatòries que, amb el temps, viatgen pel cos i comporten una inflamació crònica de tot l'organisme. Judith Campisi, del Buck Institute of Aging, va descobrir el SASP i ha demostrat que aquestes cèl·lules creen un territori propici per al creixement del càncer.

La dècada passada, els científics van arribar a reconèixer que la inflamació crònica (deguda al SASP o a altres causes) és una peça crucial a l'hora de provocar moltes malalties. La inflamació aguda, de curt termini, cura les cèl·lules lesionades, però una inflamació a llarg termini interfereix en el funcionament normal dels teixits corporals. Per exemple, la inflamació crònica pot provocar que les cèl·lules del pàncrees no funcionin bé i no regulin la producció d'insulina adequadament, cosa que prepara el camí per a la diabetis. Pot fer que esclati la placa en una paret arterial. Pot causar que la resposta immunitària del cos es giri en contra seva i ataquí els propis teixits.



Figura 5: Una poma podrida en un cabàs de pomes. Penseu en un cabàs de pomes. La salut d'un cabàs de pomes depèn de cada poma. Una poma podrida emet gasos que podreixen les altres. Una cèl·lula senescent envia senyals a les cèl·lules del voltant, cosa que afavoreix la inflamació i factors que propicien el que podríem anomenar «podriment cel·lular».

Aquests només són uns quants dels exemples més horrorosos del poder destructor de la inflamació, però la llista continua amb un redoble mortal. La inflamació crònica també és un factor en malalties cardíaques, cerebrals, de la geniva, en la malaltia de Crohn, la celiàquia, l'artritis reumatoide, l'asma, l'hepatitis i càncers, entre d'altres. Per això els científics parlen d'inflamació per envelliment. És real.

Si voleu alentir la inflamació per envelliment, si voleu mantenir-vos en el període de salut tant com sigui possible, heu de prevenir la inflamació crònica. I, en gran part, controlar la inflamació significa protegir els telòmers. Com que les cèl·lules amb telòmers molt curts envien senyals d'inflamació constants, convé mantenir una longitud sana d'aquests telòmers.

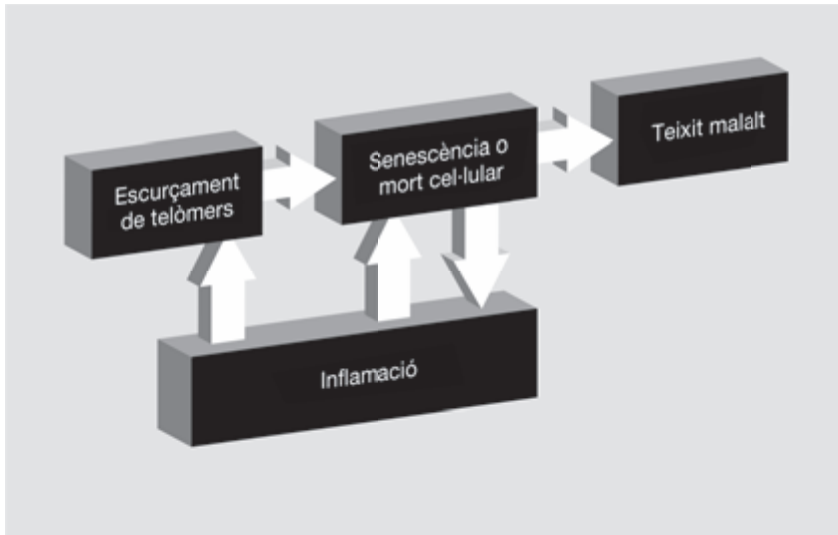


Figura 6: Un camí que va dels telòmers curts a la malaltia. Un camí ràpid cap a la malaltia és l'escurçament dels telòmers. Els telòmers escurçats porten a cèl·lules senescentes que o bé es queden on són o bé —si tenim sort— són eliminades de l'escenari aviat. Malgrat que hi ha molts factors que poden provocar senescència, un d'habitual en humans és el dany telomèric. Quan les cèl·lules senescentes velles s'acumulen durant dècades fins a ser una massa crítica, esdevenen el fonament del teixit malalt. La inflamació és una causa tant de l'escurçament telomèric com de les cèl·lules senescentes, i les cèl·lules senescentes, al seu torn, creen més inflamació.

Malaltia cardíaca i telòmers curts

Cadascuna de les nostres artèries, des de les grosses fins a les petites, està recoberta de capes de cèl·lules, l'endoteli. Si volem que el sistema cardiovascular es mantingui sa, les cèl·lules de l'endoteli s'han de reposar, han de protegir el revestiment i evitar que les cèl·lules del sistema immunitari travessin la paret arterial.

Però en les persones amb telòmers curts als glòbuls blancs, augmenta el risc de malaltia cardiovascular. (Normalment, tenir telòmers curts a la sang revela tenir telòmers curts en altres teixits, com l'endoteli.) La gent amb variants genètiques habituals que comporten telòmers més curts també és més propensa a patir problemes cardiovasculars.¹⁴ Només per ser de la tercera part de la població que té els telòmers de la sang més curts ja teniu un quaranta per cent més de probabilitats que en el futur desenvolupeu una malaltia cardiovascular.¹⁵ Per què? No coneixem tots els mecanismes, però la senescència vascular n'és un: quan els telòmers curts diuen a les cèl·lules que envelleixin prematurament, l'endoteli no es pot renovar per fer revestiments de vasos sanguinis llisos i forts; esdevé més dèbil i més vulnerable a la malaltia. Quan s'examina el teixit vascular amb plaques, s'hi observen, en efecte, telòmers curts.

A més, els telòmers curts en cèl·lules sanguínies també poden desencadenar inflamació, cosa que prepara el terreny per a malalties cardiovasculars. Les cèl·lules inflamatòries s'enganxen als costats de les artèries, atrapen el colesterol i formen plaques o fan inestables les plaques existents. Si una placa es trenca, es pot formar un coàgul sobre la placa i bloquejar l'artèria. I si aquesta artèria és coronària, talla l'aportació de sang al cor i provoca un atac de cor.

Malalties pulmonars i telòmers curts

Les persones amb asma, la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) i fibrosi pulmonar (una malaltia molt greu i irreversible en què el teixit del pulmó cicatritzat dificulta la respiració) tenen telòmers més curts a les cèl·lules del sistema immunitari i a les pulmonars que la gent sana. La fibrosi pulmonar en concret és

conseqüència, clarament, de no tenir un bon manteniment telomèric; n'és la prova que s'ha observat fibrosi pulmonar en les persones que, per mala sort, tenen mutacions rares i heretades en el gen del manteniment telomèric. A més d'aquest fet revelador, també hi ha diverses evidències més que, en conjunt, acusen amb fermesa el manteniment telomèric inadequat de ser el problema subjacent que contribueix a la MPOC, l'asma, les infeccions pulmonars i el mal funcionament dels pulmons; i això serveix per a tothom, no només per a les persones amb una mutació rara en un gen del manteniment telomèric. Quan no hi ha un bon manteniment dels telòmers, les cèl·lules mare pulmonars i els vasos sanguinis dels pulmons es tornen senescents. No poden continuar reposant teixits pulmonars ni satisfer-los les necessitats. La senescència de les cèl·lules del sistema immunitari crea un entorn proinflamatori que passa encara més factura als pulmons, amb la qual cosa funcionen cada cop pitjor.

ENVELLIMENT CEL·LULAR PREMATUR: COM DE GRANS US SENTIU?

Tornem a la trobada d'exalumnes. Aquest cop, anem a la que fa quaranta, quan els vostres companys ja s'acosten als seixanta anys. Aquí és quan veureu els primers casos de companys que comencen a mostrar signes d'alentiment cognitiu. Costa de dir què tenen de diferent dels altres, però us fixareu que semblen una mica més vagues, una mica dispersos, un pèl menys centrats i menys atents als senyals socials normals. Potser triguen uns quants segons de més a recordar com us dieu. Aquesta pèrdua mental, més que qualsevol altra cosa, és el que ens fa sentir realment, veritablement vells.

Alentiment cognitiu i malaltia d'Alzheimer

No us sorprendrà saber que les persones que tenen problemes cognitius aviat també tendeixen a tenir els telòmers més curts. Aquest efecte pot persistir quan es van fent grans. En un estudi de persones de setanta anys que, si no fos per això, estarien molt bé de salut, els telòmers més curts predeïen una davallada cognitiva general anys més tard.¹⁶ En adults joves, no hi havia relació

entre telòmers i funció cognitiva, però si els telòmers s'escurçaven més durant aproximadament deu anys es podia predir més mala funció cognitiva.¹⁷ Als investigadors els fascina la possibilitat que hi hagi relació entre la longitud telomèrica i l'agudesesa de pensament. Els telòmers curts poden predir demència o la malaltia d'Alzheimer?

A Texas es va dur a terme un ampli i impressionant estudi per ajudar a contestar aquesta pregunta.¹⁸ Els investigadors van captar la imatge dels cervells de quasi dos mil adults del comtat de Dallas. L'estudi tenia en compte l'edat i també altres factors que afecten el cervell, com ara el tabaquisme, el sexe i l'estat d'un gen, l'APOE-epsilon 4 (generalment anomenat APOE). Una variant normal de l'APOE augmenta el risc d'una persona de patir Alzheimer. Tal com s'esperava, el cervell de gairebé tothom mostrava signes d'encongiment amb l'edat. Però llavors els investigadors van examinar les parts del cervell que tenen a veure específicament amb les emocions i la memòria. L'hipocamp, per exemple, és una part del cervell que ajuda a formar, organitzar i emmagatzemar records, i també a relacionar aquests records amb les emocions i els sentits. L'hipocamp és una raó per la qual l'olor d'una capsula nova de gomes d'esborrar ens transporta al primer dia d'escola; és una raó per la qual recordem l'escola. Sorprenentment, els investigadors de Texas van observar que quan la gent tenia telòmers curts als glòbuls blancs (cosa que serveix de finestra de la longitud telomèrica de tot el cos), tenien l'hipocamp més petit que les persones amb telòmers més llargs. L'hipocamp consta de cèl·lules que necessiten regenerar-se, i si voleu tenir bona memòria, és essencial que el cos sigui capaç de reposar les cèl·lules de l'hipocamp.

No només l'hipocamp és més petit en les persones amb telòmers curts, també ho són altres àrees del sistema límbic del cervell, com ara l'amígdala i els lòbuls temporal i parietal. Aquestes àrees, juntament amb l'hipocamp, ajuden a regular la memòria, l'emoció i l'estrès, i són les mateixes que s'atrofien amb l'Alzheimer. L'estudi de Dallas suggereix que *els telòmers curts a la sang indiquen a grans trets envelliment cerebral*. És possible que l'envelliment cel·lular, potser només a l'hipocamp o potser a tot el cos,

sigui la base d'una important via de demència. Mantenir sans els telòmers pot ser especialment crucial per a les persones que tenen la variant del gen APOE que els col·loca en un risc més alt de patir Alzheimer precoç. En un estudi es va observar que si es té aquesta variant del gen i també telòmers curts, el risc de morir abans d'hora és nou vegades més elevat que si es té la mateixa variant però els telòmers llargs.¹⁹

Els telòmers curts poden ajudar a provocar Alzheimer directament. Hi ha variants gèniques habituals (als gens anomenats TERT i OBFC1) que poden comportar telòmers curts. Cal destacar que les persones que tenen ni que sigui un gen amb aquestes variants són estadísticament més propenses a desenvolupar Alzheimer.²⁰ No és cap gran efecte, però prou per demostrar que hi ha una relació causal: els telòmers no són només l'indicador d'una altra cosa, o un epifenomen, sinó que més aviat provoquen part de l'envelliment del cervell i, per tant, ens posen en un risc més alt de patir processos de malalties neurodegeneratives. TERT i OBFC1 serveixen directament per mantenir els telòmers. L'evidència va creixent. Si voleu mantenir el cervell espavilat, penseu en els telòmers. A les notes del final del llibre trobareu una oportunitat de participar en una recerca sobre l'envelliment cerebral.²¹

Una «edat sentida» saludable

Si anéssiu a la trobada d'exalumnes número quaranta, pugéssiu a l'escenari i demanéssiu a aquest grup de gent de seixanta anys que aixequés la mà qui se *sentís* de seixanta anys, en trauríeu un resultat interessant. Una majoria de persones —el setanta-cinc per cent— diria que se senten més joves del que són. Fins i tot quan passen els anys, i fins i tot quan la data de naixement del document d'identitat ens diu que ens fem grans, molts de nosaltres encara ens *sentim* joves.²² Aquesta resposta a l'envelliment és molt adaptable. Tenir una «edat sentida» més jove s'associa amb més satisfacció vital, creixement personal i contactes socials amb altres.²³

Sentir-se més jove és diferent de voler *ser* més jove. Les perso-

nes que anhelan ser cronològicament més joves (per exemple, un home de cinquanta que diu que tant de bo en tingués trenta un altre cop) tendeixen a ser més infelices i a estar més insatisfetes amb les seves vides. Voler i desitjar joventut és ben bé el contrari de la tasca de desenvolupament més important que tenim quan enveïllem, que és acceptar-nos tal com som, fins i tot mentre treballem per mantenir la bona forma física i mental.

PER UNA VELLESA MÉS SANA,
CANVIEM LA MANERA DE PENSAR-HI

Compte amb com pensem en la gent gran. Les persones que interioritzen i accepten estereotips d'edat negatius poden convertir-se en aquests estereotips: poden desenvolupar més complicacions de salut. Aquest fenomen, anomenat encarnació de l'estereotip, el va identificar Becca Levy, psicòloga social de la Universitat de Yale. Fins i tot tenint en compte el seu estat de salut actual, les persones amb creences negatives sobre l'envelliment actuen de manera diferent que les que tenen una visió de la vellesa més alegre.²⁴ Creuen que controlen menys si desenvolupen malalties o no, i no s'esforcen tant en les conductes de salut, com ara prendre les medicacions receptades. Tenen el doble de probabilitats de morir d'un atac de cor, i a mesura que passen les dècades, experimenten un declivi de la memòria més pronunciat. Quan es fan mal o estan malalts, es recuperen més a poc a poc.²⁵ En un altre estudi, la gent gran a qui es recordava els estereotips de l'edat treien tan mal resultat en un test que era equivalent a si tinguessin demència.²⁶

Si teniu una visió negativa de l'envelliment, podeu fer un esforç conscient per contrarestar-la. Aquí teniu una llista d'estereotips que hem adaptat de l'escala de la imatge de l'envelliment de Levy.²⁷ Us podeu visualitzar entrant en la vellesa, encarnant alguns d'aquests trets positius. Quan us trobeu pensant en la vellesa de manera negativa, recordeu-vos del costat positiu d'envellir:

Quina imatge teniu de l'envelliment?	
malhumorat	optimista
dependent	capaç
lent	ple de vitalitat
delicat	autosuficient
solitari	forta voluntat de viure
confós	savi
nostàlgic	emocionalment complex
desconfiat	relacions properes
amargat	amorós

Quin és el perfil de la nostra vida emocional quan envellim? Malgrat la imatge de rondinaires o de ressentits amb els joves que té la gent més gran, Laura Carstensen, investigadora de l'envelliment de la Universitat de Stanford, mostra que l'experiència emocional diària millora amb l'edat. Típicament, la gent més gran experimenta més emocions positives que negatives en la vida quotidiana. L'experiència no és purament «feliç»; més aviat les emocions es fan més riques i més complexes amb el temps. Experimentem més co-ocurrència d'emocions positives i negatives, com ara aquelles ocasions commovedores en què et ve la llagrimeta alhora que estàs content, o sents orgull alhora que t'enfades,²⁸ una capacitat que anomenem «complexitat emocional». Aquests estats emocionals barrejats ens ajuden a evitar els alts i baixos bruscos que pateix la gent més jove, i també ens ajuden a exercir més control sobre el que sentim. Les emocions barrejades són més fàcils de gestionar que les purament positives o les purament negatives. Per tant, emocionalment parlant, la vida fa sentir millor. Un més bon control de les emocions i una complexitat millorada vol dir experiències diàries més riques. La gent amb més complexitat emocional també té un període de salut més llarg.²⁹

Els investigadors de gerontologia també saben que, quan envellim, mantenim l'interès en la intimitat i el sexe. Els cercles socials

es fan més petits, però això, en gran part, ho triem. Amb el temps, modelem els cercles socials per incloure-hi les relacions més significatives i ens desfem de les més molestes. Això comporta dies amb sentiments més positius i menys estrès. Prioritzem millor i dediquem el temps a les coses que ens importen més. Potser aquesta és una manera de descriure la saviesa de l'edat.

Val la pena esforçar-se per imaginar una vellesa millor, més sana i més enèrgica. Levy recordava a la gent més gran els beneficis d'envellir —com ara veure les coses clares i aconseguir-les— i després els donava tasques estressants per fer. Va observar que responien a l'estrès amb menys reactivitat (ritme cardíac i pressió sanguínia més baixos) que un grup de control.³⁰ Tal com diu la dita, «Age is an issue of mind over matter. If you don't mind, it doesn't matter».*

DOS CAMINS

Atureu-vos un moment. Imagineu-vos com seria el vostre futur si els telòmers se us escurcessin massa de pressa i les vostres cèl·lules comencessin a envellir prematurament. Aquest exercici mental pretén fer-vos vívid i real l'envelliment cel·lular prematur. Penseu en la mena d'envelliment que *no* voleu experimentar a quaranta anys, a cinquanta, a seixanta i a setanta. Us fan por situacions com aquestes?

- «He perdut agudesia. Quan parlo, el meu company de feina, més jove, badalla perquè estic dispers i descentrat».
- «Sempre estic fent llit per una infecció respiratòria o altra; sembla que agafi tots els virus».
- «Em costa respirar».
- «Em noto les cames adormides».
- «No em sento estable. Em fa por caure».
- «Estic massa cansat per fer res; només vull estar-me al sofà i mirar la tele tot el dia».

* Una traducció més o menys lliure podria ser: «L'edat és qüestió de cap: si no t'hi capfiques, no et dona maldecaps». (*N. de la t.*)

- «Ja sento els meus fills dient: “A qui li toca cuidar la mama?”».
- «No puc viatjar com voldria perquè no em vull allunyar dels metges».

Aquestes afirmacions revelen aspectes de la vida amb un període de malaltia prematur, la mena de vida que volem evitar. Potser teniu pares o avis que creien en el vell mite que tothom té unes quantes dècades bones i després toca posar-se malalt o plegar. Tots coneixem algú que, en fer-ne seixanta o setanta, deia en veu baixa que la vida s’havia acabat. Aquests són els que es posen el xandall, s’asseuen a la butaca reclinable i miren la televisió fins que arriba la malaltia.

Ara imagineu-vos un futur diferent, un amb telòmers llargs i sans i amb cèl·lules que es renoven. Com són aquestes dècades de bona salut? Teniu un model que pugueu descriure?

Sovint es representa l’envelliment de maneres tan negatives que la majoria de nosaltres procurem ni tan sols pensar-hi. Si els vostres pares o avis es van posar malalts aviat, o simplement es van abandonar quan van arribar a certa edat, potser us costarà imaginar-vos que és possible ser gran i estar sa i energèticament compromesos amb la vida. Però si us podeu formar una imatge clara i positiva de com us agradaria envellir, de sobte teniu un objectiu pel qual treballar mentre us feu grans, i una raó convincent per mantenir els telòmers i les cèl·lules sans. Si penseu en l’envelliment de manera positiva, és molt probable que visqueu set anys i mig més que algú que no ho fa, o almenys això diu un estudi!³¹

Un dels nostres exemples preferits de persona que es renova constantment d’esperit és una amiga meva (de la Liz), la Marie-Jeanne, una biòloga molecular encantadora que viu a París. Té uns vuitanta anys; té els cabells blancs i arrugues, i l’esquena lleugerament encorbada, però el rostre alegre i intel·ligent. La Marie-Jeanne i jo vam quedar fa poc per passar la tarda plegades. Vam anar a dinar. Vam visitar el museu d’art Petit Palais, pujant escales amunt i avall i buscant la majoria de les exposicions. Vam recórrer el Barri Llatí a peu i vam passar per llibreries. Al cap de sis hores,

la Marie-Jeanne estava fresca com una rosa, sense cap senyal d'abaixar el ritme. Jo estava a punt de caure esgotada. Vaig proposar que tornéssim («perquè la Marie-Jeanne pogués descansar»). Quan ella em va proposar de visitar un altre lloc, jo, que em feia vergonya haver d'admetre que estava desesperada per posar els peus enlaire, que em feien un mal terrible, em vaig treure de la màniga que havia quedat, i així les meves cames cansades pogues-sin arribar a casa i desplomar-se.

La Marie-Jeanne compleix molts dels punts que defineixen l'envelliment saludable:

- Ha continuat interessada en la seva feina durant molts anys. Tot i que oficialment ha passat l'edat de jubilació, encara va a l'oficina del seu centre de recerca.
- Socialitza amb tota mena de gent. Organitza sopars de debat mensuals (en què es parlen moltes llengües) per als seus col·legues més joves.
- Viu en un cinquè pis sense ascensor. De vegades, els seus amics més joves han de deixar d'anar a un sopar que faci perquè estan massa adolorits o cansats per pujar tantes escales, però la Marie-Jeanne les enfila amb la mateixa habilitat amb què ho ha fet durant molts anys.
- Sempre està interessada en experiències noves, com ara visitar les exposicions que arriben a la ciutat.

Potser teniu el vostre propi model, o els vostres propis objectius per fer-vos grans. Aquests en són alguns altres que hem sentit:

- «Quan sigui gran, vull ser com l'actriu Judi Dench, sobretot quan feia de M a les pel·lícules de James Bond: cabells blancs però amb el control de tot, i la persona més llesta de la sala».
- «M'inspira la idea del "tercer acte" de la vida. El primer acte de la meua vida va ser formar-me; el segon va estar dedicat a fer créixer la carrera de mestre, i per al tercer acte, tinc previst treballar sense ànim de lucre per ajudar els pares adolescents a no deixar l'escola i acabar els estudis».

- «El meu avi ens portava a fer esquí de travessa quan passava dels setanta i ens ensenyava a fer foc a la neu. Jo vull fer el mateix amb els meus nets».
- «Quan penso a fer-me gran, m'imagino que els nens ja són adults i ja no viuen a casa. Els trobo a faltar, però jo tinc més temps. Finalment puc acceptar l'oferta de dirigir el meu departament».
- «Si encara soc intel·lectualment curiós, i treballo activament escrivint projectes o en un projecte filantròpic, seré feliç. Vull retornar el que he rebut de més d'una manera, apreciànt el nostre bonic planeta i el millor que tenen els altres, incloent-m'hi a mi».

Les vostres cèl·lules envelliran. Però no cal que sigui abans d'hora. El que la majoria volem realment és una vida llarga i satisfactòria, amb un envelliment cel·lular avançat ben cap al final.

El capítol que acabeu de llegir us ha mostrat com poden perjudicar-vos les cèl·lules envellides prematurament. A continuació, us explicarem exactament què són els telòmers i com us poden donar la millor empenta cap a una bona i llarga vida.