

DISCURSO DE INGRESO  
DE LA ACADÉMICA ELECTA EXCMA. SRA. DRA.  
D<sup>a</sup>. MÓNICA DE LA FUENTE DEL REY

Diseño y Maquetación:  
Gráficas Chile, S.A.L.  
Chile, 27  
Tel./Fax 91 359 57 55  
28016 MADRID

A mis padres, a mi hijo y a Ángel.

A todos los que a lo largo de mi vida han hecho posible de una u otra manera que fuera aprendiendo a saber “vivir”.



## ÍNDICE

Discurso de la Excma. Sra. Dra. Doña Mónica de la Fuente del Rey	
	<i>Pág.</i>
Presentación . . . . .	7
Justificación del tema elegido . . . . .	11
Introducción . . . . .	11
¿Qué es el envejecimiento? . . . . .	14
El envejecimiento desde la perspectiva biológica . . . . .	16
Cambios funcionales con el envejecimiento . . . . .	18
La consideración de la vejez a lo largo de la historia y los sistemas utilizados para evitarla . . . . .	20
El cómo, el dónde y el por qué del envejecimiento . . . . .	29
Teorías sobre el envejecimiento . . . . .	30
Teoría integradora para explicar el envejecimiento . . . . .	40
¿Cómo pasamos a ser seres mortales? . . . . .	44
Marcadores biológicos de envejecimiento . . . . .	46
El sistema inmunitario en el envejecimiento . . . . .	47
El sistema neuroinmunoendocrino . . . . .	48
El sistema inmunitario como marcador de edad biológica. Modelo de envejecimiento prematuro . . . . .	50
Participación del sistema inmunitario en el proceso de envejecimiento. Teoría de la oxidación/inflamación . . . . .	53
Sistemas revitalizadores de la función inmunitaria . . . . .	54
¿Cómo conseguir una longevidad saludable?. ¿Dónde están los límites?. . . . .	58
El arte de envejecer . . . . .	68
Conclusiones . . . . .	71
Bibliografía . . . . .	74
Discurso de contestación del Excmo. Sr. Dr. D. Amando Garrido Pertierra . . . . .	83



Excmo. Sr. Presidente  
Excmo. Sras. y Sres. Académicos  
Sras. y Sres. Doctores  
Sras. y Sres.:

Quiero que mis primeras palabras sean para expresar, con total sinceridad, las emociones y sentimientos que se han generado en mí ante este acto en el que nos encontramos y que representa uno de los momentos más importantes de mi vida. Llego aquí llena de satisfacción, no exenta de temor, de ilusión y, sobre todo, de alegría por poder formar parte de esta docta Academia. Y todo ello no puede por menos que llevarme a tener un profundo agradecimiento a la Corporación que hoy me acoge y a todos los que han hecho posible que pueda entrar a formar parte de una de las Instituciones que considero más importantes para la promoción de la cultura en nuestro país. He de confesar que, aun procediendo del mundo de lo que denominamos “ciencias”, siempre he considerado que el ser humano sólo es completo si puede desarrollarse en las múltiples facetas que nos permite abordar la maravillosa mente que poseemos. Un científico sólo lo es, a mi modesto entender, si ha sabido “crear” en la ciencia y para ello su interés y visión del mundo debe ser más polifacética e integradora que la que da el restringido virtuosismo del que es sólo un técnico de la ciencia.

Esta Real Academia de Doctores de España a la que me honro pertenecer y en la que se encuentran relevantes personalidades de las Ciencias, las Letras y las Artes, recoge ese espíritu integrador tan necesario para desarrollar el objetivo cultural que requiere nuestra sociedad, y que ya se ha visto como imprescindible por otros países. Recogiendo las palabras de nuestro querido Presidente, en el acto de inauguración del presente curso el pasado 28 de enero, nuestra Academia es la Academia de la Cultura que tan necesaria veía François Mitterrand para la República Francesa. Como asegura el filósofo y

Sols quienes siguieron facilitándome el camino, junto con un gran número de compañeros de los que aprendí de la ciencia y de la vida, algunos pasasteis a darme algo más, vuestra maravillosa amistad y aunque no os nombre sabéis que estáis presentes. También quiero dedicar un recuerdo cariñoso a todos los alumnos, tesinandos, y doctorandos que me han mostrado, y lo siguen haciendo todos los días, que la eterna juventud existe, pues ellos son siempre jóvenes, aunque por mí vayan pasando los años. Gracias al trato directo con ellos he podido conservar mejor a la “niña” que llevo dentro y que creo es importante mantener.

En este camino que es la vida yo quiero, en estos momentos, dar mi agradecimiento más completo a las personas que me pusieron en él, mis padres. Siempre he contado con su apoyo, su ánimo y su cariño a la hora de cualquier decisión, tanto personal como profesional. Me enseñaron el valor de la responsabilidad, el esfuerzo y dedicación a la vez que la necesidad de la alegría y motivación en todas las cosas que se hacen cada día. También a mi hijo Jorge, le agradezco su comprensión con el tipo de vida que he llevado y llevo tan dedicada al trabajo, y por entender tan fácilmente el valor de la intensidad y el amor en el tiempo de dedicación que ha recibido de mí, y no reclamar una mayor cantidad del mismo. Cómo no agradecer a Ángel, la persona con la que comparto mi vida, su presencia y su incuestionable amor todos estos años. El saber que siempre podría estar a mi lado, aunque fuera para confrontar conmigo una visión diferente y no muy optimista de las cosas, me ha garantizado unos maravillosos sentimientos de amor y confianza que, junto a la incansable lucha por hacerle entender mis puntos de vista, me han ayudado a saber mantenerme “viva”.

Quiero de una forma especial agradecer al Dr. Amando Garrido Pertierra no sólo que aceptara hacer la contestación de mi discurso sino toda la ayuda que me ha prestado para que pudiera hoy poder estar en este acto. El Dr. Amando Garrido reúne en su persona un cúmulo de virtudes como la inteligencia, la dedicación, la alegría, la generosidad o la bondad, entre otras, atributos que le hacen ser un fantástico representante de lo que todos deseamos encontrar en un ser humano. Si como decía Voltaire “Toda la grandeza del mundo no vale lo que un buen amigo”, yo me siento inmensamente rica al poder contar con su amistad.

Mi agradecimiento a todos los que han hecho posible que hoy me encuentre en este acto, no es consecuencia de la mera cortesía o proviene sólo del reconocimiento de actuaciones que han sido positivas para mí, nace también del conocimiento que hoy tengo, gracias a años de estudios acerca del tema

sobre el que seguidamente les voy a hablar, el proceso de envejecimiento, de que los momentos de alegría, como en el que me encuentro, son posiblemente la mejor terapia que podemos seguir para enlentecer ese proceso en el que todos estamos inmersos. Por ello, quiero agradecer a todos, los aquí presentes que me acompañan en este acto, los ya mencionados y a todos los que no he podido nombrar pero que están en mi memoria, que me hayan proporcionado esta oportunidad, pues me están haciendo envejecer más lentamente.

## JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO

Cuando por primera vez pensé en el tema que podría escoger para el presente discurso, me vino rápidamente a la cabeza la idea de hablar sobre lo que llevo estudiando desde hace más de 20 años, el proceso de envejecimiento. Además, consideré que, aunque el abordaje experimental que he hecho de este tema ha sido desde el campo de la Fisiología y más concretamente del de la Inmunología, es a través de una visión biológica más general del mismo como he conseguido aproximarme a su entendimiento. No olvidemos que los seres vivos son los que envejecen y mueren, y que comprender nuestro envejecimiento es hacerlo en base a que somos una de las especie animales que pueblan nuestro mundo. Siguiendo lo anteriormente indicado de que las ciencias y las humanidades transitan juntas para poder resolver cualquier problema de los que se plantea el ser humano, y dado el carácter multidisciplinar de la Academia a la que me incorporo, he intentado llevar este discurso por un camino fácilmente entendible para el oyente poco acostumbrado a una terminología científica muy especializada.

## INTRODUCCIÓN

El ser humano se ha planteado a lo largo de su historia toda una serie de preguntas sobre lo que es la vida, el paso del tiempo, el envejecimiento y la muerte, hechos que realmente constituyen el “todo” de nuestra existencia. Lo que hace que el hombre, a diferencia de otros animales, se plantee estas preguntas es porque, como producto de la evolución homínida, el ser humano quedó capacitado genéticamente para aprehender el medio como una realidad producto de una reflexión, naciendo así la consciencia de sí mismo. Cuando el Salmista (Salmo 8,5) se pregunta “¿qué es el hombre para que de él te acuerdes?”, la respuesta podría ser: el hombre es el que pregunta qué es el hombre. Debemos tener presente que el envejecimiento es un concepto “cultural”, que surge cuando nuestro cerebro culminó su evolución en el *Homo*

*sapiens sapiens* hace unos 120.000 años. La adquisición de la consciencia que realizó este *Homo sapiens*, mucho más evolucionada que la que se ha podido detectar en otros primates no humanos, y que ha ido viéndose influida por el efecto que la cultura ha tenido sobre nuestro cerebro, nos ha permitido plantearnos preguntas como: ¿por qué envejecemos?; ¿es necesario este proceso?; ¿podría ser evitado?. Esas cuestiones pueden hacernos llegar a la esencia de lo que es el envejecimiento. No quiero aplicar aquí el refrán que asegura “*no toda pregunta merece respuesta*”, más bién deseo acogerme al que dice “*quien pregunta no yerra si la pregunta no es necia*”. Pero esas cuestiones suelen asociarse a las que implican una idea tan relacionada con el envejecimiento como es la de la muerte, la meta final del mismo, y nuestra consciencia ha admitido siempre muy mal lo inevitable tanto del uno como de la otra. Esta obsesión por tales preguntas ha hecho al ser humano verter en numerosos escritos, y en ocasiones de forma muy bella, sus reflexiones al respecto. Así, se recoge en poesías como la de Jorge Manrique, que en el siglo XV escribió en las “Coplas a la muerte de su padre” los siguientes versos:

*Recuerde el alma dormida,  
avive el seso e despierte  
contemplando  
cómo se pasa la vida,  
cómo se viene la muerte  
tan callando;  
cuán presto se va el plazer,  
cómo después de acordado,  
da dolor;  
cómo a nuestro parecer,  
cualquiere tiempo passado  
fue mejor.*

A lo largo de la historia, en paralelo con las reflexiones sobre las preguntas enunciadas se han buscado, en ocasiones de una forma extremadamente obsesiva, “remedios” que nos permitieran alcanzar la inmortalidad. Es posible que esa necesidad de inmortalidad se haya encontrado todavía más arraigada en personas que han podido alcanzar un cierto nivel social o cultural. Como indicó Bai Juyi, poeta chino de la dinastía Tang, en su poema “Volved al campo”:

*¿A qué aspira la gente?  
El vulgo, a la riqueza,  
Y los eruditos,  
A ser inmortales.*

Posiblemente es el dolor por la finitud de la existencia lo que nos hace caer en ocasiones en la desesperanza. Como recogió la poetisa argentina Alfonsina Storni, (1892-1938) en su poema ¡Adios! de 1916 :

*Las cosas que mueren jamás resucitan,  
Las cosas que mueren no tornan jamás.  
¡Se quiebran los vasos y el vidrio que queda  
es polvo por siempre y por siempre será!*

No obstante, el ser humano ha deseado, y desea, más que esa inmortalidad, la eterna juventud. Como dijo Juvenal “*Más que la muerte es de temer la vejez*”. En otros versos del poema antes mencionado de Jorge Manrique se indica:

*Decidme: La hermosura,  
la gentil frescura y tez  
de la cara,  
la color e la blancura,  
cuando viene la vejez,  
¿cuál se para?  
Las mañas e ligereza  
e la fuerza corporal  
de juventud,  
todo se torna graveza  
cuando llega el arrabal  
de senectud.*

Recordemos también lo que recrean muchas obras literarias, como el Fausto de Goethe, escrita a primeros del siglo XIX, que recoge la leyenda medieval del doctor Fausto quien, consagrado toda la vida a la ciencia, pacta con el diablo a fin de recuperar la juventud y alcanzar el amor de Margarita. Parece, pues, evidente que nos produce más miedo la vejez incapacitante que la muerte. También en la obra de Oscar Wilde “*El retrato de Dorian Gray*” se recoge ese miedo a envejecer y, como dijo este mismo autor, “*El drama de la vejez no consiste en ser viejo, sino en haber sido joven*”. Pero, como indica un proverbio francés “*Es una pena el ser viejo, pero no lo es todo el que quiere*”, o como ha comentado el director de cine Woody Allen “*No me gusta envejecer, pero la alternativa me gusta todavía menos*”. También Charles A. Sainte-Beuve dijo: “*Envejecer es todavía el único medio que se ha descubierto para vivir mucho tiempo*”. Pero la vejez tiene también sus ventajas; Ingmar Bergman las reflejó con la frase: “*Envejecer es como escalar una gran montaña; mientras se sube las fuerzas disminuyen, pero la mirada es más libre, la*

*vista más amplia y serena*". Por tanto, es necesario conocer adecuadamente nuestro proceso de envejecimiento, y para ello se debe reflexionar sobre los datos que las investigaciones realizadas sobre este tema han ido aportando. El ir encajando las piezas que nos posibiliten completar el "puzzle" del envejecimiento para tener una visión más aproximada del mismo, nos permitirá conocerlo mejor, y por tanto aceptarlo. Pero, además, podremos disfrutar de las ventajas de la edad obviando muchas de sus desventajas, al poder tener herramientas con nuestro estilo de vida que nos hagan llegar a nuestro máximo tiempo de existencia en condiciones idóneas.

## ¿QUÉ ES EL ENVEJECIMIENTO?

El envejecimiento, es algo inherente a la vida. Como espero pueda deducirse de la información que iré exponiendo, no es un proceso programado, es una consecuencia de la propia existencia. Podría encajar perfectamente con lo que recogió el poeta Antonio Machado en sus versos:

*"Caminante, no hay camino,  
se hace camino al andar"*.

La propia vida es el camino que hacemos y que nos hace envejecer. Con los avances en los conocimientos podremos conseguir que ese camino resulte más agradable y más rico en salud, de un mayor tiempo de duración, pero el camino inexorable de la vida es lo que nos lleva también, inevitablemente, a envejecer. Sigue diciendo Antonio Machado en ese poema:

*"Al andar se hace camino,  
y al volver la vista atrás  
se ve la senda que nunca  
se ha de volver a pisar"*.

La progresión es inherente a la vida y con ello al envejecimiento. Podremos enlentecer el proceso, pero no creo que sea posible revertirlo. Como decía Gautier en su obra "El reloj" "*nacer es únicamente empezar a morir*". También Jorge Manrique, en el poema antes citado, y que parece realmente un tratado de gerontología, indica:

*Partimos cuando nascemos,  
andamos mientras vivimos,  
e llegamos  
al tiempo que fenecemos;  
así que cuando morimos  
descansamos.*

Si, como se ha indicado anteriormente, la preocupación del ser humano por el proceso de envejecimiento surgió tras alcanzarse el desarrollo evolutivo de nuestro cerebro, el hecho de que hoy en los países “desarrollados” ese proceso pueda resultar un problema se debe, a que en ellos, los avances sanitarios y sociales alcanzados están permitiendo aumentar nuestra longevidad o esperanza de vida media. Esta longevidad representa la media de años que viven los individuos de una población, y va a depender de factores de estilo de vida. En esos países, y variando de uno a otro, tal esperanza de vida es actualmente de unos 78 años en las mujeres y de unos 72 en los hombres. Por ejemplo, en España nos encontramos, en estos momentos, con una esperanza de vida al nacer de 82,5 años para las mujeres y 75,3 años para los hombres, unos valores significativamente superiores a los que tenía nuestro país a principios del siglo pasado y por supuesto mucho mayores que los existentes hace siglos. De hecho, según el último informe demográfico de la ONU de 1999, España será en el 2050 “el país más viejo del mundo”. Cada vez es mayor el número de personas que superan los 65 años. En nuestro país, por ejemplo, en el 2001 lo hacía el 18,6 % de la población. Además, el envejecimiento es la etapa más larga de nuestra vida. Como indicó el gerontólogo Kanongo, la existencia se divide en 3 etapas, la primera constituida por el desarrollo que permite el crecimiento del individuo, la segunda es la actividad reproductora y la tercera es la del envejecimiento que conduce a la muerte. Son las tres edades de la vida que todos tenemos en la mente de forma intuitiva, y que también estaban enunciadas en el enigma que, según la mitología clásica, proponía la Esfinge a los viajeros: “¿Cuál es el animal que primero anda a cuatro patas, luego con dos y finalmente con tres?”. La respuesta era el hombre, que en su primera etapa gatea, luego anda erguido y en la vejez se tiene que ayudar con un bastón. Puesto que empezamos a envejecer una vez que hemos alcanzado nuestra edad reproductora, los 18-20 años, en los países desarrollados, con una longevidad media tan larga, este período de la vida es realmente el mayor que podemos disfrutar. Muy acertadamente el biólogo Dröescher comentó: “*sólo se puede estar en dos momentos: creciendo o envejeciendo*”. No obstante ese tiempo que tenemos nos parece corto, y como dijo Montesquieu “*Es una desgracia que haya un intervalo tan pequeño entre el tiempo en que somos demasiado jóvenes y el tiempo en que somos demasiado viejos*”.

El proceso de envejecimiento culmina al cumplirse el tiempo que representa la esperanza de vida máxima o longevidad máxima, esto es, la edad máxima alcanzable por los individuos pertenecientes a una especie concreta, hecho que viene determinado genéticamente. Como miembros de la especie *Homo sapiens sapiens* podemos llegar a los, más o menos, 120 años que ya

indicaba el Génesis que podría vivir el hombre. Por ejemplo, el récord de longevidad registrado en el ser humano lo tiene Jeanne Louise Calmet que nació en Arlés (Francia) en 1875 y murió en 1997, esto es, vivió 122 años. Así, los avances sanitarios y un adecuado estilo de vida, pueden permitirnos una mayor longevidad media, pero no nos harán superar mucho esos 120 años, algo sólo posible en un todavía lejano futuro si se pudiera manipular los genes de una forma apropiada.

## **El envejecimiento desde la perspectiva biológica**

Si la ciencia ha resuelto el poder ir a la luna, ¿por qué no se ha conseguido entender el problema del envejecimiento?. Esta pregunta que nos podemos plantear a menudo, tiene una respuesta fácil que, como indica textualmente Jaime Miquel en su artículo “Envejecimiento: Ciencia y ficción” de Mundo científico, sería: *“los intrincados procesos bioquímicos responsables del envejecimiento y la muerte son mucho más difíciles de aclarar que los problemas de ingeniería que hacen posible los viajes espaciales”*.

Aunque la dimensión del hombre está basada en tres pilares que se interrelacionan -el biológico, el psicológico y el social-, el envejecimiento es un hecho biológico y, posiblemente, es desde la perspectiva de la Biología, bien con una visión molecular, celular, fisiológica (quizá ésta sea la más acertada) o conductual, como mejor podremos entenderlo y asumirlo y dar respuestas a las preguntas indicadas. Si, como decía Aristóteles, *“sólo se puede amar lo que se conoce”*, el conocimiento de nuestro proceso de envejecimiento, la comprensión del mismo, nos puede llevar a amarle, minimizando el sentimiento de indefensión que tenemos frente a lo irremediable, a aceptar mejor ese deterioro que el paso de los años produce en nuestro aspecto físico y en nuestra capacidad funcional, y evitar así que caigamos en la frustración.

Podemos consolarnos al pensar que la inmortalidad en sentido estricto no existe, aunque se habla de posibles excepciones como sucede en las bacterias, las anémonas, las esponjas o las células cancerosas. Pero a todos esos casos se les pueden poner objeciones a su supuesta inmortalidad. Así, las bacterias en medios naturales se mueren, las células tumorales sin huésped no pueden sobrevivir. Además, los organismos sin reproducción sexual desaparecen como tales en el paso a su descendencia. De este modo, el envejecimiento es un concepto que acompaña inexorablemente a la reproducción sexual. No obstante, hay autores que apuntan la falta de envejecimiento en algunos animales pluricelulares y con esa reproducción, como la langosta americana,

algunos peces como la trucha arco iris, ciertos tipos de anfibios y tortugas. Realmente en esos casos podría darse un envejecimiento, pero menos aparente que en el resto de los animales. De hecho, Finch (1990), que asume que el envejecimiento es universal, pues ocurre en todos los seres vivos, nos habla de tres categorías en las que se puede encuadrar ese proceso. Por un lado, estaría el envejecimiento rápido (sería el caso de algunos peces como el salmón). Por otro, el insignificante (típico de invertebrados y peces) y, por último, tendríamos el gradual, del que el mejor ejemplo sería el envejecimiento humano. Así, los humanos tenemos un envejecimiento lento y gradual, pero no somos los únicos. Sin embargo, como luego veremos, vivimos más de lo que nos corresponde por nuestras características corporales. Y debemos tener presente que el que los humanos podamos envejecer es un artefacto de la civilización, ya que la mayoría de los animales no sobreviven en estado salvaje el tiempo suficiente para entrar en senescencia. También, a diferencia de otros animales, el hombre ha conseguido tener consciencia del paso del tiempo y sus efectos.

No es fácil definir el envejecimiento, aunque parezca aparentemente muy sencillo reconocer más o menos la edad de las personas que vemos. De hecho, hay numerosas definiciones, pero en todas se recoge la misma idea: cambios que se van sucediendo en nuestras células y tejidos con el paso del tiempo, que suponen una pérdida progresiva de rendimiento y una incapacidad para mantener la homeostasis (ese equilibrio funcional que nos permite responder adecuadamente a las modificaciones de nuestro organismo frente a estímulos internos y externos). Todo ello hace aumentar el riesgo de enfermedades y de muerte. Shock lo definió como “*una pérdida progresiva de rendimiento, de homeostasis y de resistencia a los estreses medioambientales*”. El envejecimiento es un proceso biológico que presentan todos los organismos multicelulares, incluso en un medio ambiente óptimo. Este proceso está caracterizado, según indicó el eminente gerontólogo Strehler, por ser universal (ya que tiene lugar en todos los individuos), por ser endógeno o intrínseco (pues las causas del proceso tienen un origen interno), por ser progresivo (dichas causas están presentes a lo largo de toda la vida), y por resultar deletéreo (tiene un acusado carácter perjudicial para el individuo). De esas cuatro características es probable que la que más nos consuele es la de que es universal. Todos vamos a envejecer como recogen los magníficos versos de Jorge Manrique:

*Nuestras vidas son los ríos  
que van a dar en la mar,  
qu'es el morir;  
allí van los señorios  
derechos a se acabar*

*e consumir;  
allí los ríos caudales,  
allí los otros medianos  
e más chicos,  
allegados, son iguales  
los que viven por sus manos  
e los ricos.*

No obstante, es posible que de esas cuatro características las que más puedan ayudar a entender el proceso de envejecimiento sean las de que es “progresivo” y “endógeno”. Este carácter endógeno explica el hecho de que las especies animales tengan una esperanza de vida máxima muy diferente, aunque vivan en ambientes y condiciones muy parecidas, pues, como antes se ha comentado, en la longevidad máxima los genes son determinantes. Sin embargo, en la longevidad media de un individuo de una especie, como sucede en el ser humano, los factores ambientales y de estilo de vida influyen decisivamente. De hecho, si los genes pueden participar en un 25% de esa longevidad media, el estilo de vida puede llegar a hacerlo en un 75%. De aquí la importancia que tiene fomentar adecuados hábitos que nos permitan acercarnos lo más posible, y en las mejores condiciones de salud, a nuestra esperanza de vida máxima.

### **Cambios funcionales con el envejecimiento**

En el envejecimiento hay cambios bioquímicos, morfológicos, fisiológicos y conductuales, pero es posiblemente la perspectiva fisiológica, como antes se ha mencionado, la que mejor defina las alteraciones que se manifiestan al envejecer. De hecho, es ese aspecto de deterioro fisiológico el que aparece siempre en las definiciones de envejecimiento. En este punto, en el que se van a comentar los cambios que tienen lugar en el organismo con la edad, sería conveniente, para comprender la dificultad de cualquier aspecto del envejecimiento, por sencillo que parezca en un principio, distinguir entre lo que se puede denominar envejecimiento normal y envejecimiento patológico. El primero, que es del que nos ocuparemos, es esa última etapa de la vida de los organismos que se acompaña de una pérdida progresiva de rendimiento y de una serie de cambios. Es ese envejecimiento el objeto de estudio de la Gerontología. El otro se da junto a procesos patológicos específicos, algo para lo que se es más susceptible al aumentar la edad. De esas enfermedades, que con tanta frecuencia aquejan a los ancianos, y de los métodos de tratamiento de las mismas se ocupa la Geriátrica. Siguiendo la definición que Miller dio del

envejecimiento en 1994 *“es un proceso que convierte a adultos sanos en frágiles, a través de una disminución de las reservas en la mayoría de los sistemas fisiológicos y de un aumento exponencial de la vulnerabilidad frente a la mayoría de las enfermedades y a la muerte”*, se percibe claramente que el proceso biológico que representa el envejecimiento es diferente de las enfermedades individuales que aparecen con el mismo.

Aún considerando un envejecimiento normal, con el paso del tiempo se van percibiendo cambios en nuestras células y tejidos, los cuales no resultan nada beneficiosos para el buen funcionamiento del organismo. Se ha comprobado que, como decía el profesor Zaragoza, *“desde los treinta años perdemos progresivamente células nobles, las que constituyen el parénquima de los órganos, que se sustituyen por conjuntivo y grasa”*. Por ello, se va reduciendo la necesidad de ingesta de alimentos que requerimos. También, las fibras de ese tejido conjuntivo o de sostén del organismo, aunque aumenten en número, pierden elasticidad, se vuelven más rígidas. El organismo entero se hace más fibroso. Todo ello contribuye a que la nutrición de nuestras células sea inadecuada, reduciéndose la capacidad metabólica. Los mecanismos de reparación se enlentecen progresivamente con la edad. Por ejemplo, se sabe que las heridas cicatrizan peor al envejecer. En la primera guerra mundial se recogieron datos interesantes a este respecto: heridas en la piel de unos veinte centímetros cuadrados tardaban en curar 41 días en un adulto de treinta años, 51 días en el de cuarenta, 78 días en el de cincuenta y 100 días en el de sesenta años.

Haciendo un breve repaso sobre los cambios funcionales que tienen lugar al envejecer, en aspectos generales de nuestro organismo, nos encontramos con pérdidas y deterioros en prácticamente todos los órganos y sistemas, bien de tipo primario o secundarios a otras alteraciones. Con la edad, es evidente la pérdida de masa ósea, por lo que se va reduciendo la estatura corporal y aparece una predisposición a la osteoporosis. La masa muscular también se va perdiendo, por lo que la fuerza va siendo menor. Aparece una redistribución del tejido adiposo, dándose en mayor medida en la zona del tronco. Hay deterioro de la función digestiva, de la renal y alteraciones en la regulación electrolítica. También los pulmones no son capaces de desarrollar adecuadamente su capacidad respiratoria vital. A nivel cardiovascular, las arterias se hacen más rígidas y engrosadas y las células marcapasos, que determinan el ritmo de bombeo del corazón, se alteran, suponiendo todo ello un peor aporte de sangre a los tejidos, los cuales, consecuentemente, manifiestan pérdida funcional. De hecho, una característica del envejecimiento es la menor capacidad, de cualquier sistema, para responder a los esfuerzos. Por ello, en la vejez somos

capaces de realizar toda una serie de tareas, pero no si hay que hacerlas a un ritmo rápido o con una intensidad elevada. Los órganos de los sentidos se deterioran con la edad, y nuestro cerebro no sólo va reduciendo sus neuronas, también las conexiones sinápticas y la velocidad de conducción, lo cual se manifiesta con una peor función mental. Pero de los tres sistemas reguladores que tenemos y que mantienen nuestra homeostasis, esto es, nuestro equilibrio funcional que nos permite conservar el estado de salud, no es únicamente el sistema nervioso el que se deteriora con el paso del tiempo, también el sistema endocrino y el sistema inmunitario lo van haciendo y con ellos sus interrelaciones. Por este motivo, al envejecer no sólo se pierde específicamente capacidad mental, endocrina e inmunitaria, se va perdiendo también la posibilidad reguladora del organismo frente a cualquier cambio interno o externo. Así, se responde peor a las variaciones en nuestro medio interno, como puede suceder ante un cambio de presión arterial, de niveles de glucemia o de temperatura. También, se tiene peor respuesta a los cambios en nuestro ambiente exterior, por ejemplo, una situación novedosa que nos produce estrés. Precisamente, es una característica típica del anciano esa inapropiada capacidad de respuesta al estrés. Por tanto, al envejecer respondemos de forma desmesurada a una agresión poco intensa, tanto en nuestro medio interno como en nuestro entorno exterior, o de forma débil, y por tanto, ineficaz, ante una agresión intensa.

Los cambios que hemos enumerado se producen de forma más o menos evidente desde el momento en el que inexorablemente el envejecimiento se inicia en nosotros, esto es, a partir de los 18-20 años. Pero algunos órganos y tejidos ya manifiestan con anterioridad el inicio del deterioro. Así, el cristalino empieza a perder su poder de acomodación hacia los 10-12 años y el oído disminuye su capacidad de percepción desde los 8-10 años. Sin embargo, hay que considerar que el ritmo de envejecimiento es tan lento y la capacidad de reserva tan elevada, que se precisa un tiempo muy largo para que se presente la disminución funcional que resulte incompatible con la vida, lo cual ocurrirá hacia los 120 años.

## **LA CONSIDERACIÓN DE LA VEJEZ A LO LARGO DE LA HISTORIA Y LOS SISTEMAS UTILIZADOS PARA EVITARLA**

Es posible que hace unos 30.000 años antes de Cristo cuando el hombre de Cro-Magnon, que habitaba nuestras tierras, se haría las primeras preguntas sobre la finitud de la existencia y la trascendencia. Es en este hombre moderno, donde aparece ya un cerebro que presenta una estructura mental que

podría definirse como “*bidimensional, caracterizada por polaridades fundamentales*”, en palabras de Francisco Rubia que recoge en su libro “*El cerebro nos engaña*”. En esos momentos de nuestra historia se ha perdido la indistinción del hombre con la naturaleza que se tenía previamente y empieza un sentido rudimentario del “yo”. El hombre comienza a diferenciarse de los demás, y el lenguaje va a jugar entonces un papel determinante. Tanto el mito de la Caída del Génesis como el de Prometeo en la mitología griega reflejarían las consecuencias de nuestra separación de la naturaleza. En el Génesis se indica cómo Adán y Eva fueron expulsados del paraíso al comer del árbol prohibido del bien y del mal. Parece que Dios le está diciendo al hombre que una visión dualista, el reconocer el bien y el mal, algo que se ubica en la corteza cerebral, es incompatible con una visión paradisíaca, más propia de la zona límbica de nuestro encéfalo. Pero además, se recoge textualmente en el Génesis 3 (22): *-Y dijo Yahvéh Dios: “¡He aquí que el hombre ha venido a ser como uno de nosotros, en cuanto a conocer el bien y el mal! Ahora, pues, cuidado no alargue su mano y tome también del árbol de la vida y comiendo de él viva para siempre”*. Se indica cómo Dios no quiere que el hombre sea eterno. El mito de Prometeo es parecido al de la Caída en el paraíso terrenal, puesto que Prometeo abandona el Olimpo, desafiando a Zeus a favor de los hombres a los que según la leyenda crea modelándolos con arcilla. Prometeo robó el fuego para dárselo a los hombres y Zeus castigó a éstos enviando a Pandora con una caja repleta de males y encadenó a Prometeo mandando a un águila que le devoraba el hígado, que se regeneraba continuamente. Estos dos mitos, muy parecidos según Schajowicz, parecen apuntar a que la acción que favorece a los hombres es la que más les acaba perjudicando, y les conduce a la privación de la presencia divina. Como indica Rubia, la explicación es más biológica, representarían la salida del estado mágico para pasar a la consciencia dualista actual del ser humano.

Desde que surge la preocupación por el envejecimiento se ha mantenido, en general, una mala aceptación del mismo. No obstante, dependiendo del momento histórico han aparecido posiciones sociales diferentes sobre ese proceso y sobre el papel del anciano. Asimismo han ido surgiendo actuaciones diversas que, según la mentalidad del momento, intentaron retardar o detener el envejecimiento.

En el Génesis ya aparecen alusiones al envejecimiento. Por una parte recoge el mito de la Caída de Adán al comer del Árbol del Bien y del Mal antes comentado, pero también se habla de cuánto puede durar la existencia humana. *-“Entonces dijo Yahvéh: No permanecerá para siempre mi espíritu en el hombre, porque no es más que carne; que sus días sean ciento veinte años”-*

Genesis 6 (3). En la historia del pueblo hebreo se recogen indicaciones a personajes longevos como Abraham, Moises o Matusalén. En esos primeros tiempos había una buena aceptación de los ancianos, los cuales tenían un papel influyente en la sociedad. Años más tarde, con la llegada de la monarquía, la vejez pierde prestigio, destacándose las enfermedades y limitaciones de ese momento de la vida. No obstante, se consiguen avances al comprender que no se vive más como premio divino sino por otras circunstancias entre las que se consideran los hábitos de vida, la higiene y la alimentación. El papel del anciano, aunque se recupera en algún momento, no vuelve a ser como al principio.

En otras culturas antiguas también se tenía, en un principio, una gran consideración a los ancianos pero, posteriormente, se perdió al ir evolucionando de forma parecida a como se ha indicado lo hizo el pueblo hebreo. En la cultura mesopotámica aparece un poema, el más antiguo conocido, de Gilgamesh (S VII a. C.) en el que se recogen las aventuras de un héroe mítico en su búsqueda por el secreto de la vida eterna. Nos muestra el afán por la inmortalidad y por evitar los problemas y cargas inherentes al envejecimiento. En China se ha conservado un escrito del dignatario Lao Tse (S V a.C.) en el que se hace referencia a los problemas de la vejez. Se dice que ésta es causa directa del desajuste entre el ying y el yang, el cual acelera el mal funcionamiento de los órganos, llegando a la muerte, el límite de la vida, cuando no se puede superar la debilidad. En la India Susruta (S V a.C.), considerado el Hipócrates indio, comenta que la enfermedad es una rotura de la armonía de elementos orgánicos. Nos describe 4 tipos de enfermedades: traumáticas, corporales, mentales y naturales, y en estas últimas incluye el envejecimiento. Para retrasar la vejez indica la importancia de seguir unas determinadas normas de vida, tanto a nivel de higiene y de alimentación como de realización de ejercicio físico. En el antiguo Egipto, se han datado longevos como Agbar, sacerdote de Sahr que recogía en una oración: *“gracias a mi rectitud el dios... ha prolongado mis días, y hoy veo con mis ojos a los hijos de cuatro generaciones que lloran por mí”*. También, posteriormente, el visir Ptah-Hotep guiado por la idea imperante en la época, hace más de cuatro mil años, de que todo pensamiento no formulado carecía de realidad, escribió a sus 110 años de edad un texto en forma de máximas que se ha encontrado íntegro y en el que se da una enseñanza ética y espiritual para uso de las generaciones futuras. Este gran dignatario presume de haber vivido mucho, pero no oculta su desconsuelo ante el deterioro de la vejez diciendo: *“¡Que penoso es el fin de un viejo!, se va debilitando cada día; su vista disminuye, sus oídos se vuelven sordos; su fuerza declina, su corazón no descansa; su boca se vuelve silenciosa. Sus facultades intelectuales disminuyen y no puede acordarse de lo que sucedió ayer...La vejez es la peor de las desgracias que puede afligir al hombre”*.

En Grecia se pasa de la idea de la vejez como una maldición, típica de la etapa helénica en la que impera la belleza y perfección, a perderse la connotación negativa del anciano en la etapa helenística, en la cual se asumen los hechos tal cual son y no como se desean. Ilustres griegos nos hablan del envejecimiento. Así, Hipócrates (469-399 a.C.) es el primero en rechazar la injerencia de la magia o la religión en la enfermedad y el envejecimiento, asegurando que la naturaleza, concretamente el descenso progresivo del calor y la humedad corporal, es la única causa del mismo. Según él, la fuente de calor la proporciona el corazón izquierdo que da la energía que se necesita y que se va consumiendo. Por ello, propone luchar contra el gasto excesivo y el enfriamiento como manera de atenuar las consecuencias de la vejez. Consecuentemente, propugna, para una buena longevidad, vida moderada en la que se lleve a cabo ejercicio suave, una dieta adecuada y baños templados, entre otras pautas. Asegura que la vejez no es una enfermedad pero predispone a ella. El filósofo griego Pitágoras clasifica las etapas de la vida y las relaciona con las estaciones del año, nos habla de la infancia-adolescencia (primavera) que llega hasta los 20 años, la juventud (verano) que transcurre de los 20 a los 40, la madurez (otoño) de los 40 a los 60, y por último la vejez (invierno) a partir de los 60 años. Aristóteles (384-322 a.C.) hizo aportaciones importantes a la gerontología biológica al comparar las longevidades de diferentes especies. Pero la consideración por los ancianos cambia de una a otra generación. Así, mientras Platón (427-347 a.C.) defiende a los ancianos, su discípulo, Aristóteles los rechaza. También en las obras de Esquilo, Sófocles, Eurípides y Aristófanes se rechaza la vejez.

En Roma, durante la República se tiene una alta consideración al anciano, se valora su sabiduría y experiencia. Cicerón (106-43 a. C.) en su Libro "De Senectute" escrito a los 60 años, resalta los aspectos positivos de la vejez e indica que no hay que temer la muerte, pues sobreviene a cualquier edad. A partir del siglo I antes de Cristo, la sociedad cambia con las ideas del Imperio y se pierde la buena consideración del anciano. Podemos destacar, entre otros, a Plinio el Viejo (23-79 d. C) que describió los signos de la decrepitud. Galeno (131-201) nos habla de la vejez como una enfermedad inevitable, causada por el desecamiento de los órganos, los cuales acaban claudicando, siendo su expresión visible el adelgazamiento y las arrugas de la piel. Sus teorías, en las que indica por ejemplo que hay 6 cosas que, según como se usen, pueden incidir en la salud: el aire, la comida, el trabajo, el sueño, las secreciones y los afectos del alma, han perdurado hasta el XVII con ciertos retoques.

En la Edad Media entramos en un retroceso sociocultural, en el que lo que queda de los conocimientos anteriores se mantiene en los monasterios y aba-

días. La Iglesia hereda y transmite parcialmente la tradición grecorromana, adaptándola, y se vuelve a las ideas providencialistas. Así, la vejez suponía una recompensa o no para el cristiano, siendo buena si se habían cumplido los preceptos y no tanto si no se cumplían. De hecho, en los monasterios se solía alcanzar una larga vida. Por otra parte está el “Pueblo” que se hace más eco de leyendas sobre la eterna juventud, como la de beber o bañarse en sangre de jóvenes, que de las recomendaciones eclesiásticas. En esta época, en la que la esperanza de vida media apenas alcanzaba los 30 años, la “Alquimia” buscaba, no sólo la “piedra filosofal”, sino más ardientemente el “elixir de la eterna juventud”. Famosa fue María la Judía, uno de cuyos métodos químicos, el “Baño María” ha llegado hasta nosotros. En el mundo islámico se tiene un alto concepto del anciano. Médicos insignes se ocuparon de la vejez, como Avicena (980-1037) en su libro “Canon de Medicina”, o Maimónides (1136-1204) que recomienda dieta, ejercicio moderado, control médico, entre otras cosas para mantener la salud. También Roger Bacon (1214-1294) escribió sobre cómo la predisposición y costumbres influyen en la edad. En el siglo XIV se da un retroceso en este aspecto debido a la peste y a las guerras. En ese siglo la esperanza de vida media se queda en los 20 años.

En el Renacimiento se vuelve a los cánones griegos y romanos y se tiene un gran pesimismo en todo lo referente a la vejez, que pasa a ser una maldición. Recordemos los versos de Jorge Manrique que hemos comentado y que fueron escritos en el siglo XV. No obstante hay figuras que hicieron importantes aportaciones gerontológicas como Leonardo da Vinci (1452-1519) que llevó a cabo una serie de estudios sobre el aspecto de los vasos en los cadáveres de personas ancianas. Por ejemplo, describe con detalle los vasos ateroscleróticos, poseedores de un mayor grosor por lo que dejaban pasar un menor flujo de sangre. En medicina se hacen progresos, apareciendo nuevos tratados sobre la vejez como la Gerontocomía de Gabriele Zerbi (1440-1505) y el libro de la larga vida de Paracelso (1493-1541), los cuales son importantes precursores de la Geriatria. También en ese siglo XVI Ponce de León va a Florida a buscar la fuente de la “eterna juventud”. Shakespeare habla de la vejez como “*la última escena de la vida*”. En el siglo XVII impera el racionalismo y figuras como Thomas Harvey (1578-1657) dan explicaciones mecanicistas del envejecimiento, haciendo camino para progresos venideros. Hay un cierto pesimismo sobre la vejez como recoge Quevedo en sus versos:

*“¿Qué es la vida sino sombra  
caduca flor, humo y viento,  
una pena repetida  
y un continuo riesgo?”*

No obstante, en este siglo aparecen instituciones religiosas que se ocupan de los ancianos.

En el siglo XVIII, el “siglo de las luces”, con una industrialización incipiente y una burguesía en ascenso, desaparece la alquimia y el empirismo y se inician los estudios sobre por qué se envejece que en opinión de la época, era por disminución de “la fuerza vital inicial”. Surge la teoría del vitalismo de Théophile Bordeu (1722-1776) que atribuye a las glándulas el protagonismo de la longevidad. Se da un aumento del número de ancianos y de la vida media de las personas. En países como Francia se establecen retiros y pensiones, se da una exaltación “oficial” de los ancianos, aunque éstos se encuentren privados de poder. Jean Astruc habla de 3 estadios de la vejez: la incipiente, la confirmada y la edad decrepita. Se inicia la idea de que la vejez debe tener un tratamiento específico. Algunas de las creencias antiguas se han ido arrastrando desde el pasado e incluso han llegado casi a nuestros días. Así, la utilización del bulbo de la orquídea, que por su forma, semejante al testículo humano, se pensaba podía reafirmar la sexualidad masculina y, a la vez, ser un buen rejuvenecedor.

En el siglo XIX la industrialización y el proletariado urbano son crecientes en Europa y la burguesía es la clase social dirigente. El romanticismo exalta la juventud, aunque también se recupera un poco la valoración social del anciano. De hecho, hay una gerontocracia en la política (Metternich, Wellington, el emperador Francisco-José, la reina Victoria), en la literatura (Víctor Hugo, 1808-1885), en la música (Verdi, 1813-1901), entre el papado, la administración, la banca, etc. La vejez es tratada en escritos como los de Goethe (1749-1832), con su obra Fausto antes comentada, los de Chateaubrian (1768-1848) o los de Malthus (1766-1834). Se abandonan los enfoques greco-latinos para iniciar aproximaciones más experimentales. Se tienen Instituciones para cuidar ancianos y se crea la Ley de Beneficencia (1822). En varios países aparecen la jubilación y las pensiones. Se describe el deterioro funcional de las células, no todas envejecen igual, por ejemplo lo hacen de forma muy distinta las neuronas y las espermatogonias. Se estudian las variaciones que aparecen con la edad en órganos y sistemas, y se dan normas de higiene y dietéticas. A finales de este siglo XIX se inician los primeros experimentos, más o menos científicos, en esa eterna búsqueda del rejuvenecimiento. Figuras como Virchow, Metchnikoff, Brown-Séquard, Weissman, Steinach o Voronoff, entre otros, hicieron aportaciones importantes en ese campo, algunas de las cuales son publicadas ya en el siglo XX. Virchow (1821-1902) nos habla del envejecimiento como un deterioro funcional con afectación de las células, pero indicando que no todas envejecen

igual. De las aportaciones del biólogo alemán Weissman (1834-1914) se hablará más tarde, dada su relevancia para entender la base biológica del envejecimiento.

Elie Metchnikoff (1845-1916), fue uno de los primeros investigadores que estudió el tema del envejecimiento. Comprobó, que los animales de intestino largo (como los rumiantes) tenían una longevidad menor (la vaca, unos 10-12 años) que los de intestino corto (los carnívoros). Esto le hizo pensar que algo había en el intestino que acortaba la vida de los primeros, y llegó a la conclusión de que era la presencia de bacterias patógenas en mayor número que las saprófitas. Las primeras generan toxinas que envenenan, siendo la vejez un proceso de autointoxicación. La solución que encontró fue reponer la flora bacteriana “buena”, las saprófitas, con yogur. Él mismo fue un apasionado consumidor de este producto, con gran valor dietético, que permite renovar la flora intestinal, eliminando los bacilos patógenos. En 1901 Metchnikoff publica un libro “*La naturaleza del hombre: estudios de una filosofía optimista*” en el que introdujo el término “Gerontología”.

Brown-Sequard (1817-1894), era fisiólogo en París y siguió la idea ya recogida desde el principio de la humanidad de que tanto en el hombre como en la mujer el envejecimiento se acentúa cuando decaen las funciones sexuales (a partir de la menopausia en la mujer y de la andropausia en el hombre). Esta idea llevó a creer que, consecuentemente, todo lo que potencia la capacidad sexual detiene el envejecimiento y, por tanto, rejuvenece. De aquí el gran papel dado siempre a los afrodisíacos y a toda actuación que mejore el apetito sexual decaído. Con esa idea de que el decaimiento sexual era el inicio del orgánico y que si se revertía el primero lo haría el segundo Brown-Sequard a los 70 años, muy preocupado de su envejecimiento, preparó extractos de testículos de cobaya que se iba inyectando subcutáneamente. A la tercera inyección se sintió notablemente rejuvenecido y, pocos días después de completado el tratamiento, el 1 de junio de 1889, expuso su descubrimiento en una sesión de la *Société de Biologie de Paris*. Su comunicación produjo expectación y reacciones de muy diverso signo. Sin embargo, la polémica Brown-Sequard y su enfoque endocrino para rejuvenecerse, dejó de tener interés al aparecer otra técnica de tratamiento del envejecimiento, la cirugía.

Como indica Zaragoza en su libro “Una vida larga y sana” de 1990, “... en principio podemos llegar a aceptar que la administración de determinadas sustancias alarguen la vida. Pero ¿es posible alargar la vida con una operación quirúrgica?, ¿existe una cirugía de la longevidad?, Steinach demostró que sí”. Steinach fue un notable médico, con amplia práctica profesional en

Austria, que utilizó la ligadura del conducto deferente en ratas machos envejecidas para mejorar al animal y a su potencia sexual. Este método no sólo era curativo de los síntomas corporales y sexuales del envejecimiento, sino preventivo de su aparición. La base biológica de esos resultados era que la ligadura efectuada impedía la secreción externa del testículo, potenciando la secreción interna de testosterona. Steinach siempre se mantuvo en el terreno de la experimentación produciendo sus mayores aportaciones de 1914 a 1919. Sin embargo, uno de sus discípulos, Robert Lichtenstern, que colaboraba con él y que era urólogo de profesión, se propuso realizar una aplicación en humanos de la técnica de su maestro. Lo llevó a cabo el 1 de noviembre de 1918 y el aumento de vitalidad obtenido popularizó la operación de Steinach, pero de nuevo surgió la polémica.

A pesar de esas aportaciones previas, fue el ruso afincado en Francia, Serge Voronoff, el auténtico protagonista de los métodos quirúrgicos anti-envejecimiento. Este cirujano de vida aventurera había sido, en Egipto, médico de los eunucos que custodiaban los harenes. Comprobó que la extirpación de los testículos producía un decaimiento físico comparable a un cuadro de envejecimiento. En base a ello, pensó que el trasplante de un testículo funcionante podría ser un tratamiento adecuado para rejuvenecer. De vuelta a Francia, y tras intentar infructuosamente encontrar donantes humanos de un testículo, decidió utilizar los provenientes de los animales más cercanos al hombre, los monos. En 1920, concretamente el 13 de junio, realizó el primer trasplante testicular de mono a hombre. Con un montaje publicitario espectacular, durante los dos años siguientes llevó a cabo 162 trasplantes. Un incidente no controlado marcó el fin del sistema: los monos africanos de las últimas remesas estaban infectados de sífilis, con lo que se transmitió la enfermedad al receptor, en un momento en el que no había tratamiento para esta enfermedad. Esto supuso un descrédito de este tratamiento y de todos los que se hicieran en el marco del “anti-envejecimiento”. Como se indica en el libro de Trimmer “Rejuvenecimiento. La historia de una idea”: *“aunque en algunos países es posible hoy en día encontrar médicos de reputación que siguen practicando activamente el rejuvenecimiento con métodos análogos a los examinados, el entusiasmo profesional es actualmente mínimo”*.

Ante esos fracasos descritos para enlentecer el deterioro del envejecimiento, hubo que pasar algún tiempo para que se pusieran en práctica otros dos nuevos tratamientos, los cuales tuvieron alguna consideración, que no aceptación, por parte de la medicina oficial. Éstos fueron los de el Dr. Paul Niehans y los de la Dra. Ana Aslan. Paul Niehans, cirujano suizo, desarrolló una línea

experimental de tratamiento con células vivas de embriones de oveja. Creó en Ginebra, gracias a una afortunada herencia, un centro para poder aplicar ese tratamiento, y su éxito con figuras como el Papa Pío XII le dieron fama mundial. La doctora Aslan, que ejerció en Bucarest, aplicó inyecciones de novocaína, un anestésico, para las articulaciones en enfermos reumáticos. Viendo la notable mejoría que sus pacientes experimentaban también a nivel general, hizo un preparado, que denominó Gerovital, como sistema de rejuvenecimiento, el cual tuvo mucho éxito.

La lista de científicos que se han aproximado al tema del envejecimiento a lo largo del siglo XX es larga y sería imposible enumerarla de forma completa. Se pueden mencionar algunos investigadores, otros lo serán más adelante, y una serie de hechos de relevancia a la Gerontología. Así, Nascher en 1914 publicó un libro sobre "Geriatría: las enfermedades de la vejez y su tratamiento". Fundadores de la gerontología moderna podrían ser Shock, fisiólogo que desde 1941 se dedicó a la gerontología, y dirigió, hasta su muerte en 1989, el primer estudio sobre envejecimiento del NIH de EEUU. Llevó a cabo estudios longitudinales de funciones fisiológicas en cientos de voluntarios e indicó: *"Incluso los sujetos que conservan la salud muestran al envejecer una pérdida progresiva de la resistencia al estrés y del rendimiento de diversos sistemas y órganos, una disminución de homeostasis"*. Verzar, en Suiza, fundó el Instituto de Gerontología, Chebotarev fue director del Instituto de Gerontología de la URS y Bourlière lo fue del de París. En España Grande Covián creó la "Sociedad Española de Geriatría y Gerontología" (SEGG) en 1948, mientras la Sociedad Internacional de Gerontología se creó en 1950. En 1957, en el Congreso sobre Biología del Envejecimiento realizado en Tennessee se dijo: *"Una descripción del envejecimiento no es posible por el momento. En un sistema tan integrado como son las células vivas no es fácil distinguir entre causas y efectos..."*. Lewis Thomas indicó en 1974: *"Si no somos eliminados prematuramente por una u otra de las enfermedades actuales, vivimos durante cierto tiempo y luego morimos, y yo dudo que la medicina pueda algún día modificar esto considerablemente. No veo ninguna razón para intentarlo, ni ninguna expectativa de éxito"*. Sin embargo, este mismo científico en 1984 indicó, refiriéndose a los estudios sobre el envejecimiento: *"Aquí se encuentra la mayor oportunidad de la ciencia médica: mejorar la condición humana en los últimos años de vida. Pero sobre todo, si queremos evitar un desastre demográfico, una acumulación de personas débiles y enfermas, necesitamos investigar"*. En 1982 la OMS elige como tema del año: "Remozar la vejez". En 1998 la OMS adscribe el 1 de octubre como "Día de las personas mayores" y el 1999 queda como el año dedicado a los ancianos.

## EL CÓMO, EL DÓNDE Y EL PORQUÉ DEL ENVEJECIMIENTO

Para poder entender el proceso de envejecimiento hay que encontrar respuestas apropiadas a tres preguntas sobre el mismo: ¿cómo se envejece?; ¿dónde se inicia y desarrolla el proceso de envejecimiento?; ¿por qué tiene lugar este proceso?. En ocasiones las respuestas científicas que se han dado a algunas de estas preguntas, en muchos casos ni siquiera bien planteadas por muchos gerontólogos, han sido incorrectas y, lo que es peor, oportunistas e interesadas. Precisamente, un problema con el que nos encontramos en la actualidad es que, dado el interés por el envejecimiento que se está creando en la sociedad, las publicaciones de los estudios y teorías que aparecen sobre este tema han aumentado considerablemente, y una excesiva información, mal interpretada y divulgada, puede resultar incluso negativa a la hora de avanzar en el conocimiento de este proceso. Como decía Ramiro de Maeztu, en su artículo de “En vísperas de la tragedia”: *“Nada hay más peligroso que una tontería cuando la profiere persona de prestigio”*. No obstante, hemos de tener presente que es sólo con las aportaciones científicas desde donde tenemos que partir para llegar a responder las preguntas indicadas.

Conseguir una respuesta razonable a las preguntas del cómo, dónde y por qué del proceso de envejecimiento pasa por esbozar una breve revisión de las teorías emitidas sobre el mismo, para así, centrándonos con una cierta mayor extensión en la del “estrés oxidativo”, pero aunando sobre ella otras aportaciones más clásicas y otras más modernas, poder llegar a una teoría integradora que satisfaga científicamente nuestra curiosidad sobre este proceso. Con tal información será posible reflexionar sobre la necesidad biológica del envejecimiento, sobre por qué existe a nuestro pesar y asumir la idea de que envejecer no es más que el precio a pagar por tener una existencia con todas las posibilidades de estar llena de “vida”.

Se ha comentado que la preocupación por entender las causas del envejecimiento es algo inherente a la cultura humana, pero el análisis de los mecanismos que determinan la duración de la vida de los animales, incluido el ser humano, se inicia cuando el desarrollo de las ciencias experimentales permite abordar adecuadamente esta cuestión, hecho que sucede en el siglo XIX. Con el avance de los conocimientos científicos van apareciendo hipótesis que intentan explicar, aunque lo hagan muy parcialmente, las causas del proceso de envejecimiento. En cada época, tales explicaciones se han elaborado en el marco de los aspectos científicos de la biología y la medicina que estuviesen en ese momento de mayor actualidad. De este modo, se ha ido pasando de los análisis estadísticos de la longevidad de las poblaciones, a la pérdida de rendimiento de diferentes sistemas fisiológicos, llegando al auge actual de la bio-

logía molecular y la genética. A lo largo de todo este tiempo, el abordaje de los científicos al problema que supone conocer las causas del envejecimiento ha sido, como inevitablemente lo es todo lo que hace el ser humano, tremendamente subjetivo. Así, cada investigador se ha centrado y aislado en su campo de conocimiento, obviando una visión integradora y que supusiera la cooperación con otras áreas científicas. Al igual que en la historia de los ciegos que tenían que describir al elefante tras palpar cada uno diferentes partes del animal, los gerontólogos también han llegado a descripciones sobre el envejecimiento tan parciales y alejadas de una realidad más objetiva como las emitidas por aquellos invidentes. Sólo la visión integrada de las diferentes apreciaciones que, como las piezas de un “puzzle”, sean colocadas en la situación que les corresponde, puede dar una idea más aproximada de lo que realmente se quiere describir. Durante mucho tiempo, y por desgracia aún continúa, cada vez que los investigadores se acercan a estudiar el envejecimiento lo hacen desde la perspectiva de su campo de experiencia. Así, el genetista se ha obsesionado con los genes como únicos responsables del envejecimiento; el conocedor de las membranas celulares con esta parte de la célula; el neurólogo se ha centrado en el sistema nervioso, etc. De esta manera, cada uno ha propuesto una teoría diferente para explicar ese proceso. Por ello, no es de extrañar que, cuando en 1990 Medvedev se puso a recopilar las teorías existentes hasta ese momento sobre el envejecimiento, le salieran cerca de 300. Es evidente que el envejecimiento es multifactorial, que tiene lugar a todos los niveles de organización biológica (desde los genes hasta las células, los tejidos, los sistemas y el organismo completo), pero esto no justifica que se hayan emitido un número tan elevado de teorías. Actualmente, muchas de ellas ya sólo tienen valor histórico; incluso conceptos tan populares hace unos años como el del “reloj mitótico” de Hayflick están perdiendo apoyo. Un hecho importante y que ha ayudado a entender el envejecimiento humano es la comprobación de que los mecanismos celulares fundamentales del mismo son similares en todas las especies animales, por lo que lo observado en los animales de experimentación se puede extrapolar a la especie humana. Por ello, se encuentra muy justificado el uso de diferentes especies animales, desde invertebrados como el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, o la mosca *Drosophila melanogaster*, hasta vertebrados, fundamentalmente mamíferos como los ratones (*Mus musculus*) o las ratas (*Rattus norvegicus*), para efectuar los estudios biológicos sobre el proceso de envejecimiento.

### **Teorías biológicas sobre el envejecimiento**

Hacer una relación de las casi 300 teorías que hay sobre el envejecimiento resultaría pesado e inútil. No obstante, se pueden establecer clasificaciones

de las mismas, que también son algo diferentes según el autor que las realice. Una que, a mi entender, es bastante clara es la que agrupa las teorías más relevantes en dos grandes apartados. En uno de ellos, el que se ha denominado de “Teorías deterministas”, se pueden incluir todas las que consideran a los genes como únicos responsables del envejecimiento. En el otro gran grupo, el de las “Teorías estocásticas” o “epigenéticas”, quedan incluidas todas las que, teniendo en cuenta la participación de los genes, otorgan también un papel relevante a los factores ambientales.

Entre las primeras es muy conocida, por ejemplo, la teoría del límite mitótico de Hayflick, cuyos inicios fueron publicados en 1961. Según esta teoría las células tendrían un reloj endógeno que marcaría el número de divisiones, de mitosis, que son capaces de tener. Esta teoría, como muchas otras de las emitidas sobre el envejecimiento, se centra en las células como componentes fundamentales de los organismos. Así, la citogerontología tomó relevancia en la moderna gerontología biológica, sobre todo al observarse que, en contra del “dogma” de la inmortalidad de las células mantenidas *in vitro*, los fibroblastos eran incapaces de seguir dividiéndose una vez que habían llevado a cabo un número determinado de mitosis en un medio de cultivo. Los resultados publicados por Moorhead y Hayflick (1961) supusieron la base experimental de la teoría del “reloj mitótico”. Según estos datos, los fibroblastos de embriones humanos pierden su capacidad mitótica tras 50 divisiones *in vitro*. Este número de divisiones de los fibroblastos dependía de la edad del sujeto de procedencia, siendo menores a medida que el mismo tenía mayor edad. Por otra parte, la capacidad replicativa de estos fibroblastos *in vitro* se relacionaba directamente con la longevidad de la especie de procedencia, siendo mayor en los fibroblastos de tortuga que en los de humanos y en éstos mayores que en los de pollo o ratón. La hipótesis inicial mantenía que la pérdida de capacidad mitótica equivalía a *envejecimiento celular*, y este error dificultó el llegar a definir mecanismos de senescencia a nivel de las células que tuviesen una aplicación general, esto es, no sólo *in vitro* sino también *in vivo*. Es difícil explicar en base a ese límite mitótico, el envejecimiento de nuestras neuronas o el de nuestras espermatogonias, dada la escasa o nula división que experimentan las primeras y la que siguen teniendo las segundas en individuos muy viejos. Como concluye el prestigioso gerontólogo Bernard L. Strehler (2000): “*No existe ninguna razón para creer que el envejecimiento clonal o pérdida de capacidad mitótica es causa importante del envejecimiento del organismo ni de sus importantes poblaciones de células germinales, tales como las que proporcionan su capacidad regeneradora a la piel, el intestino y la médula ósea... Si se forma una nueva capa de piel aproximadamente cada 4 días y si millones de hematíes se producen cada 3 meses, no parece razonable que el límite de Hayflick se aplique a células normales en el cuer-*

po". Se podría aceptar que las células en cultivo experimenten una diferenciación terminal *in vitro* semejante a la que se observa en muchos tipos de células *in vivo*, como las hematopoyéticas o los mioblastos. Esa diferenciación irreversible supondría el fin de la capacidad de división, por lo que esos experimentos *in vitro* de senescencia de las células estarían realmente investigando mecanismos de diferenciación celular, como ya indicó Miquel en el año 1990.

Los mismos inconvenientes apuntados para la teoría del límite mitótico de Hayflick tiene la tan renombrada teoría de los telómeros y la telomerasa. Según Olovinok (1971), el acortamiento en cada división celular de los extremos de los cromosomas -los telómeros- estaría relacionado con la tasa de envejecimiento, de manera que el fin de la división celular se produciría cuando se llegara al total acortamiento de los mismos. Basándose en ese hecho, la administración de la telomerasa, la enzima encargada de reponer los telómeros, permitiría preservar la capacidad mitótica celular. De hecho, el mantenimiento de una actividad telomérica alta durante el período embrionario-fetal garantizaría el crecimiento celular durante el desarrollo. La pérdida de actividad telomérica desencadenaría un acortamiento telomérico, el cual lleva a la senescencia replicativa, es decir, a la parada celular. Así, manteniendo telómeros de tamaño constante se preserva la capacidad mitótica *in vitro*, de acuerdo con el hecho de que, si se introduce telomerasa en fibroblastos humanos mantenidos en cultivo, aumenta la longevidad de dichos cultivos, como ya publicaron Bodnar y colaboradores en 1998 en la revista Science. En una reciente revisión, Goyns (2002) resume de la siguiente manera el papel de la telomerasa y los telómeros en los diversos tipos celulares que forman los tejidos de los metazoos: A) En las células postmitóticas (de escasa o nula proliferación), los telómeros no se acortan significativamente durante la vida del animal. B) Las células germinales (que proliferan muy frecuentemente) muestran una gran actividad de la telomerasa, lo que asegura la preservación de su capacidad mitótica. C) Los fibroblastos, las células epiteliales y otras células intermitóticas (que experimentan un número relativamente escaso de divisiones a lo largo de la vida en el organismo adulto) carecen de telomerasa, probablemente porque no la necesitan, ya que no llegan a agotar su capacidad mitótica *in vivo*. A pesar de lo indicado, se ha podido comprobar que el acortamiento del telómero puede estar asociado también a una pérdida de la función telomérica, independiente de la pérdida de la actividad telomerasa. De hecho, se ha observado que el acortamiento telomérico podría deberse a lesiones en una sola cadena de ADN, las cuales pueden ser producidas por radicales libres de oxígeno, independientemente del acortamiento por replicación celular. En resumen, se puede decir que resulta evidente el interés de los telómeros y la telomerasa en relación con los mecanismos, normales y patológi-

cos, de la mitosis y diferenciación celular, pero, como indicara Carlson y Riley (1998), “*no hay pruebas de que las relaciones entre los telómeros y la mortalidad in vitro de las células en cultivo sean relevantes para comprender el envejecimiento del organismo, pues los mamíferos no mueren como resultado del agotamiento de su potencial mitótico*”.

Todas estas teorías, que son muy útiles para entender la senescencia celular replicativa, no sólo no han permitido dar respuesta a la pregunta de cómo envejecemos, sino que han oscurecido la visión que permite llegar claramente a dicha respuesta. Hoy en día, todavía hay muchos científicos que cuando hablan de envejecimiento están sólo contemplando este aspecto tan parcial de lo que es ese proceso. Una serie de hechos evidentes sustentan esa incondicionalidad a la teoría de la programación genética del envejecimiento. Así, ya ha sido comentado que la duración máxima de la vida, que varía considerablemente entre las diferentes especies, tiene una base genética. Además, como indicaron Hekimi y colaboradores en 2001, la selección de cepas de nemátodos, moscas y ratones de distinta longevidad máxima muestra que, incluso dentro de una misma especie, puede haber grandes diferencias, genéticamente controladas, en esa longevidad. Para toda una serie de investigadores, dado el papel clave del ADN nuclear, era lógico pensar que las alteraciones que ocurren en las células que envejecen podrían derivar de las que experimenta la información que reside en esas moléculas. De este modo, una mutación de dicho ADN nuclear alteraría la síntesis de proteínas, lo que supondría una pérdida funcional. En esta línea, Orgel había propuesto en 1963 que el envejecimiento podría derivar de errores en los mecanismos de transcripción del ARN que llevarían a la síntesis de proteínas anormales, idea que se designó como “teoría del error catastrófico”. Sin embargo, estas teorías han sido abandonadas al no cumplirse que el envejecimiento de un animal se acelere en relación directa al número de mutaciones causadas por las radiaciones ionizantes o sustancias mutagénicas, para el primer caso, y estar en desacuerdo con los datos experimentales, al no aparecer proteínas anormales en los tejidos al envejecer, para el segundo, como ya indicara Strehler en 1977. Actualmente se sigue intentando elucidar el papel del genoma en el envejecimiento de los mamíferos y Vijg (1999) ha comprobado que sólo un 1,8 % de los genes investigados muestran cambios en su expresión durante el envejecimiento. Además, como pone de manifiesto Martin (2002), los genes no controlan el proceso de envejecimiento de forma directa, lo hacen indirectamente a través de múltiples mecanismos protectores o destructores de la organización biológica inicial del organismo adulto. No obstante, seleccionando mutantes, fundamentalmente en el nemátodo *C. elegans*, se han conseguido algunos con una longevidad mayor que la normal. Lo que resulta curioso, como pusieron de manifiesto Bernard y Hekimi en 2002, es que casi todos los organismos

que, a causa de las mutaciones, tienen una mayor longevidad, muestran otros cambios fenotípicos marcadamente nocivos, o sea que el aumento de la duración de la vida se compensa con una disminución del rendimiento funcional y la menor capacidad de supervivencia de los animales en su hábitat natural. Por ahora, los datos de que disponemos demuestran que sólo con los “gerontogenes”, no resulta fácil explicar el envejecimiento del ser humano, como ya indicara Vijg en 1999.

En el otro gran grupo de teorías sobre el envejecimiento, **las estocásticas**, los factores del medio ambiente tienen un papel fundamental en la desorganización que ocurre al envejecer. Hay que tener presente que, aunque el envejecimiento sea intrínseco o endógeno (término que indica que es fisiológico), las alteraciones que aparecen con el paso del tiempo, son siempre el resultado del intercambio de materia y energía del organismo con el medio ambiente. De las teorías incluidas en este apartado se pueden destacar, entre otras, las basadas en el **envejecimiento de los sistemas fisiológicos**, dado la demostrada disminución del rendimiento funcional que tiene lugar al envejecer. Pero teniendo presente que, como ya se ha indicado, una característica del envejecimiento es la menor capacidad para mantener la homeostasis corporal, han sido los sistemas fisiológicos que intervienen en su mantenimiento, el sistema nervioso, el endocrino y el inmunitario, en los que se ha focalizado más el interés. Al sistema endocrino, fundamentalmente a las gónadas, se le atribuyó, ya desde hace tiempo, un papel clave en el envejecimiento, lo que justificó los tratamientos “rejuvenecedores” ya comentados de Brown-Sequard y Voronoff, basados en la inyección de extractos de testículo y en la implantación de esta glándula, respectivamente. Lo mismo sucedió con el sistema nervioso, al que se le ha asignado un papel regulador del envejecimiento de *todo* el organismo. También la teoría inmunológica del envejecimiento, propuesta por varios autores (Makinodan y Kay en 1980, Walford en 1987) en los años ochenta, hacía responsable del mismo al deterioro que experimenta el sistema inmunitario con la edad. Más recientemente, una vez establecida científicamente la comunicación existente entre los tres sistemas reguladores del organismo, constituyendo lo que se ha denominado “sistema neuroinmunoendocrino”, también Fabris (1991) estableció el deterioro de dicha comunicación como base de otra teoría de envejecimiento. Es evidente que, por importantes que sean estos sistemas, su alteración no puede explicar el proceso de envejecimiento y, como ya indicó Hayflick (1985), estas teorías carecen de universalidad, pues no todos los organismos que envejecen tienen complejos sistemas neuroendocrinos o inmunitarios. Además, los déficits en estos sistemas al envejecer pueden ser simplemente el resultado de las alteraciones básicas que se producen en todas las células viejas. Es un hecho que todos los sistemas

envejecen, aunque lo hagan a diferente velocidad, y por tanto tenemos que distinguir claramente entre causa y efecto del envejecimiento.

Otro grupo de teorías, entre las estocásticas, se centra más en los mecanismos celulares. Así, dada la relevancia que para el funcionamiento de las células tienen las membranas citoplásmicas y organelares, fue propuesto por Nagy en 1979 que las alteraciones que manifiestan las mismas con el paso del tiempo son fundamentales en el proceso de envejecimiento. Esta **teoría de la membrana** tampoco ofrece una explicación lógica de los mecanismos fundamentales del envejecimiento, ya que los componentes de esas partes de las células se renuevan continuamente.

Las **teorías metabólicas**, que se centran en las alteraciones que el metabolismo experimenta con el paso del tiempo, constituyen también otro grupo relevante. Por ejemplo, la teoría de la “Acumulación de productos de desecho” se basa en que todas las células postmitóticas van acumulando con el tiempo productos del metabolismo que no pueden ser renovados. De entre esos productos el más característico corresponde a los gránulos de lipofuscina, perfectamente visibles al microscopio óptico en el interior de las células de animales viejos. Tales gránulos están compuestos de lípidos y proteínas en alto grado de degradación, son insolubles y probablemente oxidados, como ya describiera Trombly y colaboradores en 1975. Han sido denominados “pigmentos de envejecimiento” y parecen provenir de lisosomas o de mitocondrias destruidas. Al no resultar esos pigmentos dañinos para la célula, en contra de lo que se creía en un principio, se les ha pasado a considerar más que una causa de envejecimiento, un buen marcador del mismo. Otra teoría relevante, dentro de las metabólicas, es la del “*rate-of-living*” de Pearl (1928). Según ésta, la longevidad máxima de las distintas especies animales es inversamente proporcional a la disipación de energía o metabolismo basal característicos de cada especie. Esta teoría se relaciona con un factor ambiental importante, como es la temperatura, y también con la nutrición, además de con el oxígeno (que se comentará con mayor detalle más adelante). En este contexto puede incluirse también la teoría de la “restricción calórica”, según la cual esa reducción permite un aumento de la esperanza de vida, tanto de la media como de la máxima. Este hecho, demostrado desde los trabajos de McCay y colaboradores en 1935, ha seguido siendo comprobado por toda una serie de investigadores, como Weindruch o como Yu, entre otros, fundamentalmente con los trabajos realizados a lo largo de la década de los ochenta, y más recientemente por Barja en nuestro país. Actualmente se tiene ya un abundante cúmulo de datos, aportados por todos ellos, favorables a esta teoría. No obstante, a la luz de una revisión crítica, se comprende cómo el efec-

to que ejerce sobre la esperanza de vida media es entendible al incidir en un menor metabolismo y ser su efecto una consecuencia lógica de la teoría oxidativa que luego se comentará. Respecto a la incidencia en la esperanza de vida máxima, los experimentos pueden ser cuestionados por cuanto se utilizan especies experimentales en cautividad que, normalmente, ingieren un exceso de alimento energético. Por ello, posiblemente lo que permita la restricción es crear una situación más parecida a la que tienen esos animales en su estado natural. También, en este grupo de teorías metabólicas-moleculares podemos incluir la de “los entrecruzamientos”. Fue propuesta por Björkstén en 1974 y se basa en que en el metabolismo celular se producen sustancias que favorecen la unión de macromoléculas, como el ADN o las proteínas. Este proceso aumenta la resistencia de las mismas a su degradación y, en el caso del ADN puede dar lugar a mutaciones. Además, se produce una pérdida de solubilidad de las macromoléculas y disminuye la permeabilidad y elasticidad de las membranas, al tiempo que aumenta la viscosidad de los tejidos. El estudio más extensivo sobre el fenómeno del entrecruzamiento fue realizado en el colágeno, molécula presente en la matriz extracelular de prácticamente todos los tejidos. El número de puentes cruzados que se establecen en el colágeno aumenta con la edad, lo que favorece su insolubilidad, su rigidez, y son la base de las lesiones arteroscleróticas. Sin embargo, este fenómeno sólo es relevante en las macromoléculas de vida larga como el mencionado colágeno, pues las otras se renuevan con tal rapidez que su entrecruzamiento carecería de importancia. Recientemente, los científicos han centrado sus investigaciones en la glicosilación de las proteínas u otras moléculas. Se ha demostrado que este fenómeno se da en individuos de edad avanzada y en patologías como la Diabetes mellitus, la cual supone un modelo de envejecimiento prematuro, como ya indicara Monnier y colaboradores en 1984. Los complejos formados por la glucosa con otros compuestos comienzan cuando un grupo aldehído de la glucosa reacciona con un amino de la otra molécula formándose una base de Schiff, que es inestable y da lugar al denominado producto de Amadori reversible. Tales productos dan finalmente unos compuestos glicosilados irreversibles, denominados “AGE”, siglas del inglés que indican son “productos finales de glicosilación avanzada”, con gran reactividad que, actuando como auténticos “cepos”, crean más uniones y entrecruzamientos. Estos dan rigidez a las moléculas y explica los cambios que, en este sentido, experimentan las paredes de los vasos a medida que envejecemos, situación que es agravada cuando se tienen altos niveles de glucosa circulante.

En este grupo de teorías epigenéticas o estocásticas habría que incluir la que se ha demostrado más útil, para explicar a todos los niveles de organización, el proceso de envejecimiento: “la teoría de los radicales libres o de la

oxidación”. En la actualidad ya es popularmente conocido que envejecemos porque nos oxidamos pero, como otras teorías, la de los radicales libres ha tenido sus seguidores y sus detractores. Ya hace bastantes años en la película “Nunca digas nunca jamás” James Bond protagonizaba una conversación de este tipo: “Demasiados radicales libres, ese es su problema”/“¿Radicales libres, señor?”/“Sí, ellos son toxinas que destruyen el cuerpo y el cerebro, causados por comer demasiada carne roja y pan blanco y también por demasiados Martinis secos”/“Entonces, dejaré de tomar pan blanco, señor”.

Rebeca Gerschman, y de forma más claramente aceptada Denham Harman, trabajando independientemente, publicaron en las décadas de los cincuenta y los sesenta una serie de trabajos en los que se indicaba la implicación de los radicales libres de oxígeno en el envejecimiento celular. Los radicales libres, especies químicas derivadas del oxígeno, que pueden existir independientemente y que contienen uno o más electrones desapareados, se producen continuamente en el metabolismo celular como consecuencia de la inevitable utilización del oxígeno. Los radicales libres no sólo pueden causar el envejecimiento, sino también lo hacen de muchos otros procesos degenerativos como el cáncer, la arteriosclerosis, la amiloidosis o la inmunodeficiencia. Dada la gran reactividad de estas especies químicas, al intentar aparear el electrón que tienen desapareado tomándolo de otra molécula cercana, reaccionan con todo tipo de biomoléculas: lípidos, proteínas, glúcidos y ácidos nucleicos. Este hecho supone la alteración de las mismas y, consecuentemente, la pérdida de su funcionalidad y, con ella, de la función celular. Un hecho a resaltar es que no sólo el oxígeno es necesario para la vida; los radicales libres, o mejor, utilizando el término más amplio de “especies reactivas de oxígeno” (ROS, siguiendo las siglas inglesas), esto es, todas las moléculas derivadas del oxígeno que contienen grupos reactivos aunque no se acojan a la definición indicada para un radical libre, en determinadas concentraciones son necesarios para muchos procesos fisiológicos. Por tanto, el funcionamiento de nuestro organismo se basa en un perfecto equilibrio entre los niveles de oxidantes que producimos y los de defensas antioxidantes de que dispongamos para neutralizarlos. Es la pérdida de este equilibrio, por un exceso en la producción de los primeros o por una menor disponibilidad o control de los segundos, lo que lleva al estrés oxidativo que subyace a la enfermedad y al envejecimiento. Ya indicó Gerschman en 1962, siguiendo su teoría general sobre los efectos tóxicos del oxígeno, que asociaba al aumento en la concentración intracelular de los radicales libres, que el envejecimiento era debido a que las defensas antioxidantes del organismo (diseñadas para neutralizar a los radicales libres) no contrarrestaban el ataque oxidativo. Textualmente Gerschman comentó “*las oxidaciones incontroladas, que derivan de una*

*pequeña insuficiencia del sistema de defensa antioxidante, podrían ser un factor crucial en el proceso de envejecimiento y en la duración de la vida”.*

Así, el estrés oxidativo permite explicar lo que sucede en el organismo al envejecer, a saber, mayor producción de ROS y menor presencia y acción de las defensas antioxidantes, lo que lleva al daño en las biomoléculas y a la consecuente falta de función celular. De este modo se entienden muchos de los datos que sustentan otras teorías antes comentadas, como la correlación inversa entre esperanza de vida y tasa metabólica, el que la restricción calórica, al originar menos producción de radicales libres, aumente la longevidad, la alteración de las membranas con la edad, el daño al ADN, el papel protector de las defensas antioxidantes y cómo la mayor expresión de las mismas puede aumentar la longevidad media. No es de extrañar, por tanto, que esta teoría sobre el papel de los radicales libres en el envejecimiento sea la que esté ganando más aceptación. Como indican Vijg y Müller en el año 2000: *“La teoría gerontológica de los radicales libres propuesta por Harman en 1956 aún ofrece la explicación más atractiva de un mecanismo general responsable del envejecimiento”*. Sin embargo, esta teoría, tal cual fue enunciada, aunque nos aproxima a entender **cómo** se envejece, no responde al **dónde** y al **porqué** tiene lugar este proceso de envejecimiento. Así, no es capaz de dar respuesta a la siguiente pregunta : ¿por qué las células de los metazoos, a diferencia de ciertos organismos unicelulares que no muestran envejecimiento en un medio óptimo, son incapaces de contrarrestar la involución senil causada por los radicales libres?. Tampoco esa teoría puede aclarar el por qué surgieron en el curso de la evolución biológica células destinadas a envejecer.

Dada la complejidad del envejecimiento, ninguna teoría aislada puede ofrecer una explicación satisfactoria de todos sus aspectos. Tenemos que recurrir a integrar la teoría oxidativa con otras anteriores y posteriores para terminar de responder a las preguntas enunciadas y saber dónde se inicia el envejecimiento y por qué tiene lugar. Una primera aproximación para dar alguna respuesta a las preguntas antes realizadas la tenemos en la “teoría mitocondrial del envejecimiento” propuesta por Harman y de forma más perfilada por Miquel. Este investigador, además de implicar a la mitocondria (organela en la que tiene lugar la mayor producción de ROS, al ser la localización de la respiración celular) como primera diana de los radicales libres, idea ya apuntada por Harman, focaliza el proceso en el genoma mitocondrial y en las células diferenciadas (con escasa o nula capacidad para dividirse). El envejecimiento quedaba ligado, de forma prioritaria, al daño oxidativo que los radicales producen en el genoma de las mitocondrias, lo que supone una desorganización progresiva de estas organelas, hecho que es más apreciable cuando las mismas

no pueden regenerarse por división celular, al carecer la célula de mitosis por ser una célula diferenciada. El deterioro mitocondrial tiene como consecuencia una pérdida de la capacidad de síntesis de ATP que se genera en esas organelas y que proporciona la capacidad bioenergética celular. De este modo, como ya indicó Miquel en 1991, con el paso del tiempo, esas células irían perdiendo rendimiento y resistencia al estrés, lo que sustenta la base del deterioro funcional que se produce al envejecer. Más recientemente, Barja (2002) ha completado este panorama al comprobar que la tasa de generación de radicales de oxígeno en las mitocondrias, más baja en los animales con elevadas esperanzas máximas de vida, es la causa primera de la longevidad. Este hecho se complementa en estos animales más longevos con un consecuente menor daño oxidativo en sus biomoléculas, fundamentalmente en el ADN mitocondrial y en los lípidos, y con una menor presencia de ácidos grasos insaturados (esto es, con dobles enlaces, que son más fácilmente oxidables). Con esta aportación ya sabemos **dónde** se inicia el envejecimiento: en las mitocondrias de las células diferenciadas.

Para entender adecuadamente el **porqué** del proceso de envejecimiento es conveniente tener en cuenta toda una serie de teorías evolutivas que se han emitido sobre el mismo.

## TEORÍAS EVOLUTIVAS DEL ENVEJECIMIENTO

Entre las teorías que se acogen a la denominación de evolutivas, y que son las que teorizan sobre por qué cada especie animal tiene una determinada esperanza de vida máxima o velocidad de envejecimiento, en lugar de abordar el cómo tiene lugar el mismo, se pueden comentar algunas de las más populares. Posiblemente una de las teorías evolutivas con más interés puede ser la que nos habla de la distribución de energía entre esfuerzo reproductor y mantenimiento de los órganos corporales, ya que se ha comprobado existe una relación inversa entre potencial reproductor y longevidad. Esto, que será comentado más adelante, nos pone de manifiesto el hecho de que los animales que más se reproducen viven menos y los que tienen menor capacidad reproductiva manifiestan mayor longevidad máxima. Otra teoría es la de la “Presión de predación”, desarrollada por Steven Austad en la década pasada (1997), la cual hace referencia a la relación inversa que se ha detectado existe entre la posibilidad de que una especie pueda ser atacada por depredadores y su longevidad. Si una especie sufre pocos ataques mortales por parte de depredadores, la selección natural actuaría haciendo que pudiese tener mayor longevidad. En relación con la teoría comentada es posible nombrar la que

relaciona el peso del cuerpo del animal con su longevidad. Aunque en muchas ocasiones a más peso se asocia mayor longevidad, este hecho no se cumple en todos los casos. Así, un elefante puede alcanzar los 70-80 años y un hipopótamo, con un peso parecido, no llega a los 20. Por ello se perfiló la teoría, concretándose en vertebrados a la relación entre el peso del cerebro y el peso promedio del animal. Friedenthal estableció en 1910 que una especie vive tanto más cuanto mayor sea su exceso de peso cerebral respecto del corporal. Esto ha resultado ser correcto en las setenta y tres especies de mamíferos que fueron estudiadas como base de la proposición de la idea. No deja de ser interesante que la tendencia de los mamíferos durante la evolución hacia cerebros cada vez más grandes, haya ido acompañada de la tendencia de dichos animales a ser cada vez más longevos. Esto tiene mayor fuerza en el caso de los primates, como señaló Dani en 1997. Sin embargo, la especie humana, en la que realmente su longevidad ha aumentado al desarrollar más el cerebro en su historia evolutiva, al menos en la última parte de la misma, tiene una longevidad máxima superior a la que se deduce de la simple aplicación de esa fórmula. Sin embargo, muchas de estas teorías se han cuestionado desde la perspectiva de las denominadas “pleiotrópicas”, las cuales hacen ver que la longevidad no puede ser seleccionada ¿pues cómo pueden transmitirse los genes para aumentar la longevidad entre las generaciones, si los individuos viejos se reproducen en menor grado que los jóvenes?. Ya indicó Willians en 1957: *“Los más longevos no pasan más genes que los menos longevos”*. El envejecimiento, según este investigador, y como luego se comentará en mayor extensión, es consecuencia de caracteres seleccionados en la evolución por ser ventajosos para los jóvenes, aunque fuesen luego esos mismos caracteres, desfavorables para los viejos. Parece evidente que la selección actúa antes de la edad adulta.

### **Teoría integradora para explicar el envejecimiento**

El proceso de envejecimiento es complejo. Por ello es evidente que ninguna teoría aislada, basada en un mecanismo único, puede ofrecer una explicación satisfactoria sobre las causas moleculares y celulares de este proceso. Por este motivo hay que plantear una integración de diversas teorías siguiendo las recomendaciones de Medvedev (1990): *“Una teoría moderna del envejecimiento debe explicar no sólo por qué los organismos envejecen y mueren con el paso del tiempo, sino también las diferencias causadas por la evolución y la razón de que los procesos de envejecimiento muestren un ritmo tan distinto en diferentes especies, tejidos, órganos y células”*. Además, es necesario que la teoría que se plantee, explique las bases bioquímicas de las dife-

rencias entre los organismos jóvenes y viejos, la distinta longevidad de las especies y el mecanismo de cómo determinados agentes acortan o aumentan la vida media. Los autores Vijn y Müller, antes citados por su adhesión a la teoría de los radicales libres de Harman, comentan también en su artículo del año 2000: *“algunas hipótesis antiguas emitidas en los comienzos de la gerontología biológica hicieron posible la gran revolución científica en nuestra comprensión del envejecimiento que ahora presenciamos”*.

Ya en 1891 Weissman reflexionó sobre las diferencias entre células que muestran una longevidad ilimitada, como es el caso de las germinales, y otras que envejecen, como las somáticas. Este gerontólogo apuntó que la causa del envejecimiento fue la división del trabajo que acometieron las células de los organismos pluricelulares. Las células somáticas, que superaron en número a las reproductoras, se distribuyeron los diferentes trabajos del organismo y se crearon así sistemas de tejidos claramente diferenciados. De este modo se perdió el poder regenerativo de partes considerables del organismo, centrándose en las células sexuales la capacidad de reproducir el organismo entero. Igualmente Minot en 1907 propuso que el envejecimiento es el *“precio pagado por la diferenciación celular”*, y Pearl añadió que envejecer es efecto secundario del metabolismo.

Así, si se retoman conceptos clásicos como los de Weissman, Minot y Pearl (recogidos en la Tabla I), y se añan con los de Willians y con las hipótesis comentadas del estrés oxidativo y la vulnerabilidad del genoma mitocondrial, se podría llegar a la conclusión de que el envejecimiento derivaría de la diferenciación celular (ligada a la aparición de mitocondrias con muy altos niveles de consumo de oxígeno) y la alteración progresiva de estas organelas a través del daño en su ADN que antes se ha comentado. Ya en 1891 las diferencias entre células que muestran una longevidad ilimitada y otras que envejecen habían inspirado el siguiente comentario de Weissman: *“Consideremos qué sucedió para que los animales y plantas multicelulares, que surgieron de formas de vida unicelulares e inmortales, perdieran su capacidad de vivir para siempre. La explicación deriva del principio de la división del trabajo que apareció en los organismos multicelulares en una temprana etapa evolutiva y ha producido estructuras cada vez más complejas.... Pronto las células somáticas sobrepasaron en número a las reproductoras y se subdividieron, a causa del principio de la división del trabajo, en sistemas de tejidos claramente diferenciados. Simultáneamente se perdió el poder regenerativo de partes considerables del organismo, mientras se centraba en las células sexuales la capacidad de reproducir el organismo entero”*. Como se planteaba Williams en 1957 *“después del hecho milagroso de la morfogéne-*

*sis, un metazoo complejo es incapaz de realizar la tarea aparentemente más fácil de preservar lo que ya está formado*". Es posible que la causa fundamental de esa paradoja sea que el objetivo prioritario de la evolución no es la longevidad individual, sino la supervivencia de la especie, que en los animales se asegura a través de la reproducción sexual. Esta idea ha sido tratada con gran amplitud por Klarsfeld y Revah en su libro "The Biology of Death" (2004), en el que se recoge cómo la muerte del individuo es necesaria para rejuvenecer la especie, y cómo esa muerte y la reproducción sexual están necesariamente unidas. Esta supervivencia de la especie se consigue, en la evolución, a través de dos estrategias. Una sería la producción de individuos de desarrollo rápido y alta fertilidad, como sucede con los insectos, que al mantener un nivel elevado de actividad metabólica y funcional tendrían una vida corta. Otra estrategia seguiría la vía opuesta, un desarrollo lento y menor potencial reproductor, y es la que culmina en mamíferos y más claramente en el hombre y otros primates. Además, estos últimos animales al tener un metabolismo menos intenso y, consecuentemente, producir menos oxidación, el ejemplo más típico estaría en el hombre con su baja tasa de producción de radicales libres mitocondriales, tendrían un envejecimiento más enlentecido y una mayor longevidad máxima. De hecho, otra teoría del envejecimiento, la del "*disposable soma*" o del "*soma desechable*", emitida de forma más clara por Kirkwood y Holliday en 1979, indica que la longevidad de las distintas especies animales depende de un equilibrio entre su capacidad reproductora y la eficacia de sus mecanismos de mantenimiento y reparación de las células diferenciadas del soma, destinadas a "*desecharse*" una vez que se ha asegurado la supervivencia de la especie a través de la reproducción. Se hace evidente que lo que nos permite tener más capacidad funcional en la edad reproductiva, como es la utilización del oxígeno para la obtención de energía en nuestras células, es lo que más directamente causa el deterioro y la muerte tras ese período de la vida del individuo. Como ya se ha comentado, Williams indicó que el envejecimiento sería consecuencia de los efectos secundarios del producto de genes en principio beneficiosos para conseguir el máximo rendimiento funcional en la edad de la reproducción, pero que resultarían nocivos después. Por tanto, un organismo podría tener unos genes que permitieran aumentar su capacidad de supervivencia mientras fuera apto para la reproducción, esto es, cuando fuera joven, y que permitieran la exterminación del mismo cuando dejara de serlo. Son las necesidades de mantenimiento de la especie, y no las del individuo, las que imperan biológicamente. Esa idea, que recoge Medina en su libro "El reloj de la edad" de 2003, también fue desarrollada por Medawar, quien destacó la poca importancia que tiene el que un desastre "*golpee*" a un individuo que ya ha dejado atrás su edad adecuada para reproducirse. De hecho ya apuntó cómo en la naturaleza no tiene interés alar-

gar la longevidad, diciendo textualmente: “*La muerte por envejecimiento ocurre tan tarde, comparado con lo que sucede por accidente, predación, falta de alimento, etc. en el medio natural, que el retrasar el envejecimiento tendría un impacto mínimo para la supervivencia de la especie*”.

Siguiendo el razonamiento apuntado y simplificando mucho, se podría indicar que, en relación a **cómo** se produce el envejecimiento, la respuesta estaría en el estrés oxidativo. En cuanto al **dónde** se inicia este proceso, habría que decir que tiene lugar, en un principio, en las mitocondrias de las células diferenciadas, con altos niveles de respiración mitocondrial y un insuficiente potencial regenerador por la pérdida de su capacidad mitótica. El **por qué** tiene lugar el envejecimiento, sería la consecuencia de mantener una adecuada actividad vital que permita la reproducción y el mantenimiento de la especie.

Por lo indicado, no parece probable que el envejecimiento esté directamente controlado por los genes. Si bien las células forman los tejidos somáticos y funcionan como consecuencia de un programa, genéticamente controlado, que lleva a los diferentes estadios de diferenciación celular, la posterior desorganización que constituye el envejecimiento parece ser más un efecto secundario, no programado, del alto grado de estrés oxidativo en las células diferenciadas.

TABLA I. Teorías “clásicas” y modernas que intentan explicar el proceso de envejecimiento a diversos niveles de organización biológica y que son la base de la teoría integradora del envejecimiento.

Autor	Año de publicación	Concepto clave/causa del envejecimiento
WEISSMAN	1891	División del trabajo fisiológico entre células germinales (inmortales) y somáticas (que envejecen).
MINOT	1907	Envejecer es el precio por la diferenciación.
PEARL	1928	Envejecer es efecto secundario del metabolismo.
HARMAN	1956	Lesiones causadas por los radicales libres de oxígeno.
WILLIAMS	1957	Efectos secundarios de genes beneficiosos para el máximo rendimiento funcional en la edad de reproducción y nocivos después.
GERSCHMAN	1962	Efecto de la toxicidad del oxígeno, por insuficiencia de las defensas antioxidantes.
MIQUEL	1980	Pérdida progresiva de mitocondrias por el estrés oxidativo en las células diferenciadas postmitóticas.

## ¿CÓMO PASAMOS A SER SERES MORTALES?

Si analizamos, desde una perspectiva evolutiva, por qué se ha implantado el envejecimiento, podríamos decir que éste se inició cuando en nuestro planeta apareció el oxígeno y los primeros microorganismos anaeróbicos dieron paso a los aeróbicos, los cuales aprendieron a aprovechar esta nueva molécula para obtener energía que les permitía una vida más activa. Resulta curioso el hecho de que las mitocondrias, las organelas que posibilitan la utilización del oxígeno en las células y la obtención de mayor cantidad de la molécula energética, el ATP, provengan de bacterias aeróbicas que se introdujeron en las células anaeróbicas para crear una simbiosis que resultó ser muy beneficiosa a ambas. Gracias a dichas bacterias -luego mitocondrias-, las células pudieron tener una mayor capacidad energética y por tanto una mayor actividad. La cooperación entre dos organismos propició así una mejor perspectiva vital. Como indicó Ivan Wallin en su libro *“Symbiointicism and the origin of species”* publicado en 1927, la simbiosis, la colaboración, es la base del origen de las especies y de la evolución de los organismos. Pero toda ventaja lleva apareado un “coste”, una “renuncia”; en este caso fue disponer de la maquinaria productora de radicales libres que permitía la oxidación que conduce al envejecimiento. No olvidemos que el oxígeno es, lo mismo que los propios radicales libres que produce y como prácticamente todo en la vida, necesario y a la vez deletéreo. El oxígeno es como el dios Jano, uno de los más antiguos de la mitología romana, que está representado con dos rostros que se oponen, y que significa el origen de todo. Vemos que lo que da vida produce la muerte. También, irónicamente, indicaba Rosin en un libro de los años setenta sobre la toxicidad del oxígeno: *“El oxígeno contribuye aparentemente a un proceso complejo llamado envejecimiento, del que se sabe muy poco, pero que es fatal siempre...El oxígeno es especialmente peligroso porque no se huele, no se ve y no tiene sabor, de forma que su presencia no puede detectarse antes de que sea demasiado tarde. Además, una bocanada de oxígeno es suficiente para producir una adicción al mismo que dura toda la vida del individuo y que termina invariablemente con la muerte”*.

La siguiente etapa en este proceso evolutivo lo podríamos situar en el paso de los organismos unicelulares a pluricelulares, y en el hecho de que el cúmulo de células de los nuevos seres comenzaran a repartirse el trabajo para el mejor y más preciso funcionamiento del organismo. Ya en ese momento se distinguieron las células germinales, que conservaron la inmortalidad al mantener su capacidad de división, y las que se especializaron en diferentes tipos de trabajos. Estas últimas, a medida que fueron alcanzando mayor especialización y, consecuentemente, mayor diferenciación, fueron perdiendo su capacidad de dividirse, su propiedad replicativa. El ejemplo más típico de estas

células muy especializadas puede ser la neurona, célula fundamental de nuestro sistema nervioso, que realmente constituye el “yo” de cada individuo. Esa mayor especialización daba paso a un organismo con superior capacidad para llevar a cabo funciones diversas y de mayor “finura” biológica, lo que hacía que la especie mejorara y se asegurara su supervivencia, al quedar las células germinales bien “protegidas” y dedicadas únicamente a la misión reproductora. De nuevo se producía una colaboración biológica, en este caso entre diferentes tipos celulares que hacían de cada individuo una “colonia celular”. Pero este beneficio biológico lleva apareado un coste: las células diferenciadas son más susceptibles al daño de los radicales libres que se inicia en sus mitocondrias.

En otra etapa tendríamos la cooperación mutua entre individuos de una especie, que, como indicó Richard Dawkins en su libro “El gen egoísta”, hizo prosperar de forma importante a los animales sociales, teniendo su culminación en el hombre. Pero ya indicó Ornstein (1994) que si la inteligencia social es una herencia inagotable, con enormes ventajas frente a depredadores, en el cuidado de las crías y la obtención de alimentos, también tiene inconvenientes como la competencia entre grupos por el territorio, las hembras y la comida. Al igual que el organismo se mantiene con un número determinado de células, que es el resultado del equilibrio entre proliferación y muerte de las mismas, siendo este un proceso programado que se denomina apoptosis, las especies deben conseguir ese número idóneo a través del equilibrio entre reproducción y muerte. Si bien la apoptosis no es un fenómeno que explique el envejecimiento, sí es un excelente símil a nivel celular de lo que representa el envejecimiento y la muerte en cada especie. Tan necesaria para la supervivencia de una especie es la muerte de sus individuos, como para un individuo la de aquellas células que no sirven o están dañadas. En este contexto, y teniendo presente que a la selección natural no le importa en absoluto el envejecimiento, las especies eligieron entre las dos estrategias antes comentadas para su mantenimiento. Unas optaron, posiblemente por su debilidad frente a los depredadores, por una capacidad de reproducción mayor y una longevidad máxima menor. Otras, dotadas de mayores defensas frente a los depredadores por sus características, tamaño o habilidades, optaron por una menor tasa reproductiva con una longevidad máxima mayor que compensaba aquélla. Los genes de estas especies, entre las que se encuentra la humana, hacen que la tasa de producción de radicales libres en sus mitocondrias sea baja, el daño al ADN mitocondrial sea menor y sus ácidos grasos sean menos susceptibles a la oxidación, lo que asegura su mayor longevidad. En este punto se puede establecer una confrontación, más bien semántica que biológica, entre quienes dicen que el envejecimiento está genéticamente programado y que existen “gerontogenes”, y quienes aseguran que no parece probable que el envejeci-

miento esté directamente controlado por los genes. Estos últimos, no obstante, indican que existe una base genética para el proceso de envejecimiento, pero que el mismo parece ser más un efecto secundario, no programado, del alto grado de estrés oxidativo en las células diferenciadas. Como ya indicó Bidder en 1932: *“El envejecimiento de los mamíferos es una consecuencia no planificada y sin relevancia desde el punto de vista evolutivo, de una adaptación positiva, la fijación de un tamaño máximo para los miembros de una especie”*.

## MARCADORES BIOLÓGICOS DE ENVEJECIMIENTO

Asumiendo nuestra mortalidad y el proceso de envejecimiento al que nos vemos sometidos, relativamente lento en relación con el de otras especies animales, pero progresivo, pasemos a considerar un hecho que es evidente en este proceso, su enorme heterogeneidad. El envejecimiento se asocia con una gran variedad de alteraciones a todos los niveles de organización biológica, que van afectando de forma diferente a los diversos sistemas de cada individuo y a los distintos individuos de una especie. Por tanto, no sólo hay una distinta tasa o velocidad de envejecimiento en nuestros órganos y sistemas, también se aprecia una diferente celeridad en los cambios fisiológicos que acompañan al paso del tiempo en cada uno de los miembros de una población con la misma edad cronológica. Así, se hace evidente que el “tiempo biológico” que se manifiesta en los organismos no siempre coincide con el “tiempo cronológico” que miden los relojes, no tiene lugar al mismo ritmo. Este hecho se empezó a estudiar en los años cincuenta del pasado siglo, y fue, en principio, introducido por las compañías de seguros de EEUU. MacFarland en 1953 estableció el término de “Edad funcional”, utilizando este concepto en los pilotos de las líneas aéreas para decidir la edad de jubilación. La OMS aceptó esa idea en 1963 como criterio de jubilación, al encontrar que la edad funcional era más equitativa para ello que la edad cronológica. El concepto de “edad biológica” fue desarrollado por Alex Comfort en 1969, siendo más amplio que el de “edad funcional” al incluir, no sólo parámetros funcionales, sino también no funcionales. A lo largo de los años setenta, una serie de estudios, algunos llevados a cabo con un gran número de individuos y de forma longitudinal, como el estudio de Baltimore dirigido por Shock y seguido por Borkan, van a ir acreditando el valor predictivo de la “edad biológica” como indicador de longevidad. Este tema se sigue en los años ochenta con otra serie de estudios como el de Hawai dirigido por Befonte y colaboradores, o el llevado a cabo por Miquel y su grupo en España. Estos últimos establecieron un útil “Biograma” o “Gerograma” para detectar esa edad biológica en nuestro país. Los resultados obtenidos se han manifestado fundamentales, como ya

indicaron Borkan y Norris en 1980, para conocer el grado de envejecimiento que ha experimentado cada individuo analizado y consecuentemente su esperanza de vida. Para determinar esa "edad biológica" es necesario la utilización de "biomarcadores", los cuales son una serie de parámetros bioquímicos, fisiológicos y psicológicos que cambian con la edad y que pueden ser sometidos a análisis estadísticos para poner de manifiesto las relaciones entre edad biológica, edad cronológica, pérdida de salud y expectativas de longevidad. La investigación más exhaustiva al respecto ha sido la comentada de Borkan y Norris de 1980, realizada con más de mil varones participantes en el estudio de envejecimiento humano del *Centro Gerontológico* de Baltimore. Este estudio demostró que no se puede hablar de una edad biológica integrada para un individuo, ya que cada sistema fisiológico puede tener su determinada "edad biológica", diferente de la de los otros sistemas. No obstante, la presencia de ciertos parámetros "más envejecidos" que los de la mayoría de las personas de su misma edad cronológica suponen una tendencia a morir prematuramente. Entre ellos se incluían los de capacidad respiratoria, tensión arterial y tiempo de reacción en pruebas psicológicas. Donde el análisis de "edad biológica" se manifiesta de gran utilidad, es en conocer la eficacia de estrategias basadas en el estilo de vida, las cuales van a permitir al ser humano aumentar su longevidad media y acercarla a la máxima en excelentes condiciones de salud. La utilización de parámetros que indiquen la auténtica "edad biológica" de cada individuo nos permite saber si los tratamientos o cambios en los estilos de vida han sido eficaces a la hora de conseguir algún rejuvenecimiento.

## EL SISTEMA INMUNITARIO Y EL ENVEJECIMIENTO

Me van a permitir que dedique, en este momento de mi discurso, una atención especial al papel del sistema inmunitario en nuestro proceso de envejecimiento. Es éste el tema central de mis investigaciones desde hace más de veinte años y a través del cual me introduje en el interés que hoy tengo por el conocimiento más general de ese proceso. Resulta curioso que me iniciara en este camino científico por una casualidad, como supongo sucede con cierta frecuencia en las aproximaciones que muchos hacemos a temas que luego van a ser relevantes para nosotros. Me encontraba en el año 1982 llevando a cabo un proyecto de investigación que nos habían concedido, en el cual tenía que comprobar los cambios inmunitarios que experimentaban unos ratones de la cepa AKR/J, caracterizados por manifestar una leucemia cuando llegaban a una cierta edad. Introduje en el diseño experimental un estudio paralelo en ratones de una cepa normal, en el sentido de no manifestar ninguna patología específica al avanzar su edad, y se eligió a la cepa BALB/c. Analizando los

resultados aparecían lógicas diferencias en las funciones inmunitarias entre los AKR/J jóvenes, y por tanto todavía sanos, y los que ya tenían la edad de manifestar la leucemia. Pero lo que me sorprendió, en aquel momento de mi vida científica, fue encontrar variaciones entre los BALB/c de una y otra edad. Empecé a buscar publicaciones previas que trataran ese tema, es decir, los posibles cambios en la función inmunitaria con la edad, y me encontré con que no había muchos trabajos al respecto y los existentes eran muy puntuales. Por otra parte, no localicé ningún trabajo que procediera de algún grupo español. Me animé a publicar los resultados en una revista científica que, aunque no era de muy alto índice de impacto, me pareció apropiada. Así, en 1985 salió publicado el trabajo que con el título de “*Changes in the macrophage function with aging*” resultó ser mi primera aproximación al tema del envejecimiento en el sistema inmunitario y el primer artículo sobre este aspecto científico publicado desde España. Además, casualmente, es de los pocos artículos que, no siendo revisión, firmo en solitario. Posteriormente, cuando en 1986 obtuve la cátedra en la Universidad de Extremadura, esta línea de estudio ya pasó a ser central en mis investigaciones.

El sistema inmunitario, encargado de reconocer “lo propio” a cada individuo y en consecuencia eliminar lo que le es extraño, como los microorganismos que le invaden y las células que se transforman continuamente en tumorales, es un claro marcador del estado de salud, como ya indicara Wayne y colaboradores en 1990. Nuestro grupo ha comprobado que el estado funcional del sistema inmunitario puede ser un excelente marcador de “edad biológica”. Es un hecho demostrado que este sistema se deteriora con la edad; tengamos presente que el mayor porcentaje de muertes en la vejez se debe a procesos infecciosos. Pero esto no significa que todas sus capacidades funcionales de las células inmunitarias disminuyan, las hay que se encuentran incluso estimuladas, por lo que se ha sugerido, como recoge Pawelec y colaboradores (2002), que lo que se produce al envejecer es una “reestructuración” del sistema inmunitario.

### **El sistema neuroinmunoendocrino**

Merece la pena destacar, en este momento, que el sistema inmunitario no trabaja aisladamente, sino que lo hace en conexión con los otros sistemas reguladores del organismo: el sistema nervioso y el sistema endocrino. La comunicación bidireccional entre estos sistemas homeostáticos, se confirmó científicamente en los años setenta con los trabajos de Besedovsky y sus colaboradores, al observar cómo los niveles de glucocorticoides se elevaban

durante la respuesta inmunitaria produciendo un efecto supresor sobre la misma. Posteriormente, éstos y otros investigadores confirmaron esa conexión. De este modo, se estableció que el sistema inmunitario es el receptor de los estímulos que podemos llamar “no cognocitivos”, esto es, de infecciones, células malignizadas o extrañas, que aparecen en el organismo. Este sistema responde a los mismos y comunica dicha información, a través de las citoquinas que produce, al sistema neuroendocrino con el que así se conecta. Por su parte el sistema neuroendocrino es receptor de estímulos “cognitivos”, como luz, sonido, situación de estrés, etc., a los que responde, y sus mediadores (neurotransmisores y hormonas) llegan al sistema inmunitario informándole de la situación. Por tanto, poseemos un gran sistema neuroinmunoendocrino que permite el mantenimiento de la homeostasis corporal y consecuentemente, la salud de los individuos. En este sistema de integración las células inmunitarias, por su capacidad de moverse y llegar a cualquier parte del organismo, constituyen nuestra “mente corporal”. La demostración científica de esa comunicación ha permitido comprender, en base a los datos experimentales, toda una serie de hechos observados en la vida cotidiana. Es evidente que las situaciones de depresión, estrés emocional o ansiedad, provocadas por ejemplo por la pérdida de trabajo o de un ser querido, entre otras, se acompañan de una mayor propensión a padecer desde procesos infecciosos hasta cánceres o enfermedades autoinmunes. Esto supone que el sistema inmunitario se encuentra deteriorado y, por tanto, hay una peor salud y menor longevidad. Por el contrario, situaciones agradables o una “visión optimista” de la vida nos ayuda a superar enfermedades que tienen una base inmunitaria y, en general, a tener mejor salud. Por otra parte se ha confirmado que alteraciones relevantes del sistema inmunitario, como puede suceder en un proceso infeccioso fuerte, modifican la funcionalidad del sistema nervioso pudiéndose llegar, en algunas situaciones extremas, a estados psicóticos. Hoy se sabe que las células de los tres sistemas comparten receptores para los mediadores típicos de los otros y pueden sintetizar dichos mediadores. Se ha comprobado que los leucocitos producen neurotransmisores y hormonas y que las células nerviosas pueden producir citoquinas típicas de los leucocitos. Así, cualquier incidencia que podamos ejercer en el sistema inmunitario repercutirá en los sistemas nervioso y endocrino, y a la inversa. Hoy la psiconeuroinmunología, como han recogido Ader y colaboradores en su libro “*Psychoneuroimmunology*” (2001) está ganando adeptos. Es precisamente en el control de las respuestas a las múltiples situaciones de estrés emocional con las que nos enfrentamos en nuestra vida cotidiana, donde parece tener mayor futuro las investigaciones y las terapias que se están llevando a cabo. Una inadecuada respuesta al estrés va a repercutir en una mala salud inmunitaria y, en general, en la de los otros sistemas fisiológicos.

## **El sistema inmunitario como marcador de edad biológica. Modelo de envejecimiento prematuro**

Nuestro grupo ha conseguido estandarizar, tanto en ratones, animales de experimentación típicamente utilizados en los estudios inmunológicos, como en humanos, una serie de parámetros funcionales de las células inmunitarias que se modifican con la edad. Hemos podido comprobar cómo en las dos especies tiene lugar una evolución semejante de dichos parámetros a lo largo de la vida, los dos años en los ratones y los ciento y poco años en el ser humano. Al envejecer, disminuyen las capacidades funcionales que son más beneficiosas, como pueden ser la respuesta linfoproliferativa a los antígenos o la actividad *natural killer* (NK) que nos defiende frente a las células tumorales. Sin embargo, se activan aquellas funciones que podrían resultar perjudiciales si lo hacen en exceso, como es el caso, por ejemplo, de la expresión de moléculas de adhesión que favorecen la adherencia de los leucocitos a los tejidos, impidiéndoles cumplir llegar al sitio donde tienen que llevar a cabo su misión. También, aumenta con la edad la liberación extracelular de radicales libres de oxígeno o la de citoquinas proinflamatorias, como el TNF $\alpha$ , que, en cantidades elevadas, causan la destrucción de las estructuras celulares. De forma breve, estos cambios funcionales con la edad, en los tres tipos más representativos de células inmunitarias (fagocitos, linfocitos y células citotóxicas naturales o NK) se recogen en la Tabla II. Un hecho que demuestra el importante papel del sistema inmunitario en la salud y la longevidad de los individuos, es que los centenarios que llegan a esas edades en buenas condiciones son los que mantienen una funcionalidad de sus leucocitos semejante a la de los adultos. Todo ésto ha quedado recogido, con mayor detalle, en el capítulo sobre “Inmunosenescencia” que escribí para el libro que, con el título de “Bioquímica y Fisiopatología del envejecimiento”, editó el Instituto de España y la Real Academia Nacional de Farmacia el pasado 2003. Pero, la acreditación de los parámetros inmunológicos estudiados como marcadores de “edad biológica” y, consecuentemente, de longevidad se ha conseguido gracias a un modelo de envejecimiento prematuro que hemos caracterizado en ratones. Este modelo, que es una prueba más de la relación entre el sistema nervioso y el inmunitario, se basa en la diferente realización de una prueba conductual en un laberinto en T simple por ratones del mismo sexo y edad cronológica. Los animales que realizan peor la prueba tienen una mayor edad biológica, esto es un envejecimiento prematuro. Esto se detectó, en primer lugar, por tener dichos animales un sistema inmunitario más envejecido, mostrando los diferentes parámetros funcionales estudiados, tanto a nivel de las células fagocíticas como de las NK y los infocitos, las características propias

de los de animales con mayor edad cronológica (Tabla II). También mostraron estos ratones, prematuramente envejecidos, unos niveles de ansiedad e hiperemocionalidad mayores y una neuroquímica cerebral correspondiente a animales más viejos. Lo que definitivamente aseguró tales parámetros como biomarcadores de “edad biológica” es que esos animales, que no sabían responder a la situación novedosa y estresante que era el laberinto, tenían una significativamente menor longevidad. Dada la idéntica evolución de los parámetros estandarizados en ratones y en el hombre, los resultados en estos animales de experimentación nos permiten extrapolar al ser humano la idea de que cuando un individuo presenta valores típicos de una edad mayor en esos parámetros, tiene una esperanza de vida más limitada.

Una vez comprobados los cambios de las funciones inmunitarias con la edad y habiendo podido relacionar los valores de las mismas con la longevidad de cada individuo, lo oportuno era preguntarse por qué se produce la inmunosenescencia, por qué se dan esos cambios en la funcionalidad inmunitaria con el envejecimiento. Los experimentos realizados en los últimos años nos permiten responder que las células inmunitarias envejecen por lo mismo que lo hacen las demás células del organismo, es decir, por el estrés oxidativo que experimentan. Como se recoge en la Tabla II, toda una serie de parámetros de oxidación aumentan con la edad, mientras disminuyen las defensas antioxidantes. Como consecuencia de esta situación de estrés oxidativo se produce un aumento del daño a biomoléculas en las células inmunitarias, tanto a nivel de lípidos como del ADN nuclear.

TABLA II. Cambios de la edad adulta a la vejez en diferentes funciones y parámetros de estrés oxidativo y daño a lípidos y ADN nuclear, en células inmunitarias. Papel de la ingestión de antioxidantes.

Célula	Función	Vejez	Antioxidantes en vejez
1. Fagocitos	Adherencia	↑	↓ (= adulto)
	Migración	↓	↑ (= adulto)
	Fagocitosis	↓	↑ (= adulto)
	Niveles de RL In.	↓	↑ (= adulto)
2. Linfocitos	Adherencia	↑	↓ (= adulto)
	Migración	↓	↑ (= adulto)
	Proliferación	↓	↑ (= adulto)
	Producción de IL-2	↓	↑ (= adulto)
3. NK	Citotoxicidad	↓	↑ (= adulto)

En Leucocitos	Parámetro	Vejez	Antioxidantes en vejez
1. Oxidantes	Anión superóxido Ex	↑	↓ (= adulto)
	PGE <sub>2</sub>	↑	↓ (= adulto)
	Liberación TNFα	↑	↓ (= adulto)
	GSSG	↑	↓ (= adulto)
2. Antioxidantes	GSH	↓	↑ (= adulto)
	SOD	↓	↑ (= adulto)
	CAT	↓	↑ (= adulto)
	GPx	↓	↑ (= adulto)
	Gr	↓	↑ (= adulto)
3. Daño Lípidos Daño ADN	MDA	↑	↓ (= adulto)
	8-oxodG/dG	↑	↓ (= adulto)

In: Intracelular. Ex: Extracelular. RL: Radicales Libres. PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E<sub>2</sub>. TNFα: factor de necrosis tumoral alfa. GSSG: glutation oxidado. GSH: glutation reducido. SOD: superóxido dismutasa. CAT: catalasa. GPx: Glutation peroxidasa. Gr: glutation reductasa. MDA: malondialdehído. 8-oxodG: deoxiguanosina oxidada.

Además, un hecho que debemos tener presente es que las células inmunitarias necesitan producir radicales libres y compuestos oxidantes e inflamatorios para llevar a cabo muchas de sus funciones, como ya han indicado diversos autores y recogieron Cascales en 1999 y Knight en 2000. También, hay que tener en consideración que las células inmunitarias son particularmente sensibles a la oxidación dado el alto porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados que tienen en sus membranas, el papel crítico de la señalización intracelular relacionada con esas membranas y la expresión génica que requieren en su labor defensiva. Por todo ello, si en cualquier célula del organismo es importante preservar el mencionado equilibrio entre producción de oxidantes y niveles de defensas antioxidantes, más lo es en las células de nuestro sistema defensivo, en las que dicho equilibrio puede determinar su capacidad funcional y con ello, la del organismo en general. Se puede asegurar, por tanto, a la vista de nuestras últimas investigaciones, que los cambios que se producen en la funcionalidad de las células inmunitarias con el envejecimiento se deben al “estrés oxidativo crónico” que experimentan las mismas con el paso del tiempo. Este hecho lo hemos podido ratificar al llevar a cabo un estudio de la evolución de las mismas funciones analizadas a lo largo de los meses de vida de los ratones, las recogidas en la Tabla II, durante las horas que sobreviven estos animales con un “estrés oxidativo agudo”, el producido por una septicemia. Así, en animales a los que se les produce un “shock endotóxico” por inyección de lipopolisacárido (LPS) bacteriano (*E. coli*), y que mueren en su totalidad a las 30 horas de haberles provocado la infección, la cinética de las

funciones estudiadas básicamente es la misma que la apreciada en el estudio de envejecimiento. Es conocido que en el shock endotóxico, una de las principales causas de muerte en las unidades de cuidados intensivos, es el estrés oxidativo que producen las células inmunitarias, en su intento de defendernos de la infección, lo que conduce a la muerte del individuo. Además, estudios recientes de nuestro grupo han ampliado este paralelismo no sólo a las funciones inmunitarias, sino también a los niveles de compuestos oxidantes y proinflamatorios, así como de antioxidantes en las células del sistema defensivo, y del daño a macromoléculas en las células del mismo. Esos parámetros evolucionan de la misma manera en las siguientes horas tras la inyección de LPS que en meses en el proceso de envejecimiento. Con todo ello, se hace evidente que el paso del tiempo cronológico produce una situación de “estrés oxidativo crónico” que se detecta en las células de nuestro sistema defensivo.

### **Participación del sistema inmunitario en el proceso de envejecimiento: Teoría de la oxidación/inflamación**

Una pregunta que podemos hacernos, conocido el papel del sistema inmunitario, sus modificaciones con el envejecimiento y lo que subyace a esas alteraciones, un “estrés oxidativo crónico”, es si tales cambios son, únicamente, una consecuencia más de los procesos oxidativos que tienen lugar con el paso del tiempo o pueden contribuir a la celeridad de los mismos.

Como ya se ha indicado, las células inmunitarias en el ejercicio de su función defensiva llevan a cabo una respuesta inflamatoria, produciendo factores, citoquinas proinflamatorias (como el TNF $\alpha$ ), radicales libres de oxígeno y de nitrógeno, los cuales sustentan la inflamación y oxidación que permite la eliminación de lo extraño. No debemos olvidar que la oxidación e inflamación son procesos coincidentes en lo que respecta a los factores y mecanismos implicados en los mismos. Dado que tales factores proinflamatorios se encuentran aumentados al envejecer, se está elaborando una nueva teoría del envejecimiento: “la teoría inflamatoria”. De hecho, un factor de transcripción tan ubicuo como el NF-kB, el cual está implicado en la expresión de genes de compuestos oxidantes e inflamatorios, manifiesta una gran activación en las células inmunitarias en procesos de estrés oxidativo, como el antes mencionado por septicemia o el que nos ocupa, el envejecimiento. De este modo, se podría establecer un “círculo vicioso” que fomentaría aún más el estrés oxidativo. Si bien no estoy de acuerdo con “la teoría inmunitaria” que proponía como base del envejecimiento el deterioro del sistema defensivo, sí estoy convencida de que este sistema juega un papel trascendente en la oxidación que

subyace al envejecimiento. Así, mi planteamiento personal en relación a los acontecimientos que sustentan esta teoría inflamatoria/oxidativa, podría ser que, con el paso del tiempo, nuestro sistema inmunitario se ha tenido que ir enfrentando a numerosos agentes extraños, y para defendernos de los mismos ha ido liberando compuestos oxidantes e inflamatorios, lo que ha creado un desgaste de su equilibrio oxidantes/antioxidantes a favor de los primeros, dándose un “estrés oxidativo crónico”. De este modo, aunque el estrés oxidativo vaya teniendo lugar en todas las células del organismo, sería más exagerado en las inmunitarias, dado su peculiar papel productor de factores oxidantes e inflamatorios en su trabajo cotidiano. Ese aumento de tales factores afectaría, con el tiempo, a todas las células del organismo, siendo las más sensibles las diferenciadas postmitóticas, como antes se ha comentado.

Por otra parte, una consecuencia de los cambios que con la edad establece el estrés oxidativo en las células inmunitarias sería una señalización intracelular alterada en las mismas, lo que las puede hacer responder de forma inadecuada a los estímulos que les llegan. Nuestro grupo ha comprobado cómo el deterioro funcional que experimentan las células inmunitarias con el envejecimiento las hace “sordas” a los mensajes que recibe del sistema nervioso. En este contexto, se explicaría el deterioro de la comunicación entre los sistemas reguladores. Así, al envejecer, y teniendo como base el estrés oxidativo, no sólo se altera la respuesta del sistema nervioso, la del endocrino y la del inmunitario, sino también la capacidad de comunicación entre ellos, lo que conduce inexorablemente al fallo homeostático que conlleva el aumento en morbilidad y mortalidad que tiene lugar con la edad.

### **Sistemas de revitalización de la función inmunitaria en el envejecimiento: la nutrición y el ejercicio físico**

Una vez establecido que el estrés oxidativo es el mecanismo que subyace a la inmunosenescencia, se pueden proponer estrategias que, incidiendo en el mismo, permitan el mantenimiento de una mejor función inmunológica al envejecer. Además, dado el carácter de marcador de edad biológica que hemos comprobado tiene el estado funcional de las células inmunitarias, dichas intervenciones podrían proporcionar una mayor longevidad a los individuos. En este contexto una de las estrategias que parecen más evidentes hace referencia a la utilización de compuestos antioxidantes. En la actualidad está claramente sustentado, con abundantes datos experimentales, el hecho de que la administración de antioxidantes, muchos de los cuales tienen también un carácter antiinflamatorio, puede equilibrar el balance celular entre niveles de

oxidación e inflamación con los de las defensas antioxidantes, reduciendo el estrés oxidativo. Los compuestos antioxidantes pueden ser endógenos o exógenos, encontrándose los primeros en nuestro organismo para salvaguardar la existencia de unos niveles de especies reactivas de oxígeno necesarios para el funcionamiento corporal, pero evitando la superproducción o acumulo de las mismas y consecuentemente los procesos patológicos que desencadenan. La disminución de los niveles de antioxidantes endógenos, hecho que manifiesta un gasto de estos compuestos en la neutralización del exceso de oxidantes, se pueden solventar mediante su incorporación a nuestro organismo, a través de la dieta o mediante la suplementación de cantidades apropiadas, de antioxidantes exógenos. Dentro de estos antioxidantes exógenos, son posiblemente los más conocidos la vitamina C, la E, los carotenos o los polifenoles, aunque otros muchos, entre los que se puede mencionar a aquellos de tipo tiólico (que aumentan los niveles intracelulares de glutathion), se están incorporando a la ya larga lista que hoy se tiene de estos compuestos. La base del efecto beneficioso en la vejez de los antioxidantes, es precisamente su capacidad de aumentar el poder reductor, protegiendo frente al daño oxidativo asociado al envejecimiento. Toda una serie de grupos, incluido el nuestro, han comprobado que esos antioxidantes son necesarios y se utilizan para llevar a cabo una adecuada función de nuestro sistema defensivo. Así, durante la actuación de las células inmunitarias éstas van consumiendo sus reservas de antioxidantes. Esto puede explicar, tanto en animales de experimentación como en el ser humano, la mejoría de la capacidad funcional del sistema inmunitario en la edad adulta, tras la incorporación *in vitro* o la suplementación *in vivo* con diferentes antioxidantes exógenos como la vitamina C, la vitamina E, el glutathion y tioles como la tioprolina o la N-acetilcisteina. Si consideramos que al envejecer se producen mayores niveles de oxidantes junto a frecuentes estados de malnutrición que conllevan una clara disminución de los niveles de defensas antioxidantes, parece evidente que la suplementación con este tipo de compuestos podría tener un efecto beneficioso en la neutralización de dicho estrés oxidativo, consiguiéndose el equilibrio oxidante/antioxidante perdido. Tanto en sujetos humanos como en animales de experimentación, se ha comprobado que esa ingestión de antioxidantes por individuos viejos modifica los parámetros funcionales de los leucocitos, dejándolos en niveles similares a los de los adultos (Tabla II). Pero lo más importante es que este "rejuvenecimiento" inmunitario se manifiesta, en los animales de experimentación, concretamente en los que muestran un envejecimiento prematuro, con una mayor longevidad. Este descubrimiento, realizado por nuestro grupo de investigación, es un apoyo importante a la teoría oxidativa/inflamatoria del envejecimiento y al papel de marcador de salud y esperanza de vida que tienen las funciones leucocitarias estudiadas. Otros datos que apoyan el hecho de que el estrés oxida-

tivo subyace a la inmunosenescencia, es que los niveles de compuestos oxidantes y de defensas antioxidantes, valorados en individuos viejos que ingieren antioxidantes exógenos, se modificaron, alcanzando los niveles de los adultos (Tabla II). También está el hecho de que, en los animales con el modelo de shock endotóxico letal antes comentado, la administración de un antioxidante tiólico como la N-acetilcisteína, a una dosis adecuada, mejoró la función inmunitaria y equilibró los niveles de oxidantes y antioxidantes en estas células, obteniéndose, consecuentemente, un aumento de la supervivencia de los animales.

Puesto que la mejoría que ejercen los antioxidantes en la función inmunitaria, supone aumentar las funciones que están disminuidas y reducir las que están muy estimuladas, estos compuestos no se manifiestan como estimuladores inmunitarios indiscriminados, sino más bien como inmunomoduladores, restaurando los niveles más apropiados para cada función. Esta capacidad moduladora parece ser ejercida a nivel de factores intracelulares ubicuos e implicados en la oxidación e inflamación como el NF- $\kappa$ B. El papel regulador de los antioxidantes afectaría, no sólo al sistema inmunitario sino también a los otros sistemas reguladores, como el sistema nervioso, lo cual ha sido comprobado por diversos investigadores. De hecho, en los ratones prematuramente envejecidos ya comentados, la ingestión de antioxidantes mejora la respuesta conductual, lo que prueba que el estrés oxidativo que subyace al deterioro del sistema inmunitario, pero también al del sistema nervioso, se neutraliza con la administración de antioxidantes. Por lo indicado podemos plantear a los antioxidantes como una herramienta útil para neutralizar o enlentecer el deterioro homeostático que tiene lugar en el envejecimiento, explicando así su papel en la reducción de la morbilidad y mortalidad que acontecen al avanzar la edad, y al sistema inmunitario como un marcador útil para estudiar y detectar estos procesos.

La otra herramienta nutricional que se ha visto puede ser efectiva en el proceso de envejecimiento, al limitar la oxidación celular, es la restricción calórica. Esta restricción protege a los animales de experimentación frente a un estrés agudo, atenuando la inducción asociada a la edad de genes que codifican productos proinflamatorios y de estrés, aumentando las defensas antioxidantes y reduciendo la oxidación de macromoléculas. La restricción calórica mejora la funcionalidad de las células inmunitarias en el envejecimiento, como indicó Pahlavani en el año 2000. Este papel atenuador de la inmunosenescencia parece llevarse a cabo a través del mismo mecanismo que se ha comprobado tiene lugar en otras células, la modulación que la restricción calórica ejerce sobre la expresión de una serie de genes, muchos de ellos son

precisamente los implicados en la expresión de factores oxidantes/antioxidantes. En este sentido, se ha comprobado que la restricción calórica incide sobre factores de transcripción, como el NF-kB antes mencionado, reduciendo la activación que tiene lugar en los mismos con la edad.

Otra estrategia para llegar a resultados similares de mejora de la función inmunitaria en la vejez, es la realización de ejercicio físico moderado. Hay numerosos estudios que han comprobado el importante papel que tiene el ejercicio físico sobre el sistema inmunológico. No obstante, la actividad física que resulta beneficiosa para nuestro sistema defensivo es la que se lleva a cabo de forma moderada y de manera más o menos habitual, siendo, por el contrario, bastante perjudicial la que se hace de forma exhaustiva, puntual o con dilatadas sesiones. Este ejercicio intenso, como el que llevan a cabo muchos deportistas de alta competición, puede suponer un estrés añadido que hace envejecer nuestras defensas y nuestro organismo. Aunque los estudios sobre los efectos del ejercicio físico en la vejez son bastante escasos, nosotros hemos podido comprobar que la realización de ejercicios moderados conlleva un mejor estado inmunitario a cualquier edad, pero de forma más evidente al envejecer. En individuos viejos, tanto en animales de experimentación como en humanos, ese ejercicio moderado restaura la función inmunitaria deteriorada, asemejándola a la de adultos. Concretamente, en un estudio reciente en humanos, el cual ha sido objeto del Premio Nacional de Investigación en Medicina Deportiva, hemos comprobado como en hombres y mujeres de setenta años que llevan a cabo un programa de ejercicio, basado en el desarrollo de la fuerza muscular, que mejora la función inmunitaria ya a los dos meses de iniciar el programa, y el “rejuvenecimiento” de este sistema es más evidente al finalizar el mismo, estos es, a los seis meses. En ese momento los parámetros inmunitarios son similares a los que presentan hombres y mujeres de treinta años. Tras seis meses sin realizar actividad física, algunas funciones recuperan sus valores iniciales. Además, el efecto positivo del ejercicio resulta aun más evidente en individuos que se encuentran con un mayor deterioro fisiológico como el que presentan los hipertensos.

La relación entre las dos “terapias inmuno-revitalizadoras” estudiadas, da una posible explicación al efecto beneficioso del ejercicio en la vejez, ya que el ejercicio moderado favorece, entre otras cosas, el aumento de los niveles de antioxidantes intracelulares en las células inmunitarias y, por consiguiente, de su función. Por su parte, un ejercicio con sobreentrenamiento produce una disminución de esos niveles intracelulares, con una consecuente menor actividad inmunitaria. De este modo, la realización de ejercicio físico de forma adecuada, tanto *per se* como por su capacidad de aumentar los niveles de antioxi-

dantes celulares, permitirá recuperar el balance oxidantes/antioxidantes que se ha perdido al envejecer, y de este modo puede incidir positivamente en la función del sistema inmunitario. Pero, además, también lo hará en la del sistema nervioso y en la del endocrino, así como en la comunicación entre los tres sistemas reguladores. Todo ello evitará el deterioro homeostático que por el estrés oxidativo va teniendo lugar con la edad, y, consecuentemente, se disminuirá la morbilidad y se mejorará la supervivencia de los individuos. Se puede concluir diciendo que en la vejez un ejercicio moderado y la ingestión de cantidades apropiadas de antioxidantes producen una revitalización del sistema inmunitario y por consiguiente de la homeostasis corporal, lo que supone una mejora en la salud del individuo y en su calidad de vida.

La actividad mental y la superación del estrés emocional también mejoran la función inmunitaria. Es este un campo en el que se está empezando a incidir con estudios científicos bien diseñados. Por tanto, basándonos en el valor de marcador de “edad biológica” del sistema inmunitario, podemos asegurar que todas esas estrategias resultan útiles para aumentar nuestra longevidad media. De hecho, se comentarán seguidamente como sistemas de estilo de vida que se pueden utilizar para alargar esa longevidad.

**¿CÓMO CONSEGUIR UNA LONGEVIDAD SALUDABLE?  
¿DÓNDE ESTAN LOS LÍMITES?. EL ARTE DE ENVEJECER.  
Vemos cuán pocas cosas son precisas/para ahuyentar del cuerpo los dolores,/y bañarle en delicias abundantes,/que en la naturaleza economiza. Lucrecio, poeta romano epicúreo (siglo I)**

La idea de la vejez y la muerte son las que más claramente nos muestran el valor de la salud y la vida. Es el saber que tiene lugar la muerte lo que nos coloca frente a nuestra responsabilidad, que es la de hacer de la vida el sentido mismo de la existencia. Asumiendo como inevitable el proceso de envejecimiento que nos ocupa, también hemos de tener presente que el paso de los años proporciona una serie de ventajas, como la acumulación de experiencia y de cierta sabiduría, las cuales deben ser disfrutadas y utilizadas. Como indicó Marie vonEbner-Eschenbach “*En la juventud aprendemos, en la vejez entendemos*”. El ser humano es perfectible, puede por tanto mejorarse, y como decía Todorov, recogiendo las ideas de la Ilustración: “*Aprendiendo, el hombre se convierte en un ser humano mejor*”. Al poder envejecer disponemos de ese tiempo para aprender, para hacernos mejores personas y para poder transmitir los conocimientos a los que son más jóvenes y no han tenido tanta oportunidad de tener experiencias y de reflexionar sobre ellas. No todo es positivo

en la juventud y negativo en la vejez. Dice un proverbio español *“El fuego de la leña verde proporciona más humo que calor”*. Pero, aunque se puede estar de acuerdo, y yo lo estoy, con lo que decía G.K. Chesterton de que *“la mera existencia, reducida a sus límites más primarios, es lo bastante extraordinaria como para ser emocionante”*, la realidad es que, cuando nos vamos acercando a la vejez y se empiezan a comprobar los efectos del paso del tiempo en nuestro cuerpo, se agudiza el deseo de si no es posible vivir muchos años, si disfrutar de los más posibles en las mejores condiciones de salud. Muchas personas sospechan lo que supone el envejecer; la mayoría, sin embargo, amparadas en esa especie de negación masiva del envejecimiento que ejerce la sociedad moderna, no se preparan para esta realidad. *“Prepararnos para envejecer bién no sólo es posible, sino deseable”*, dice Luis Rojas Marcos en su libro *“Nuestra felicidad”*. De la misma forma que a los niños y a los adolescentes se les educa, o se debería hacer, durante años para afrontar lo mejor posible las vicisitudes de la edad adulta, durante esta edad deberíamos aprender a superar los avatares de nuestra vejez.

En el deseo que ha tenido el hombre a lo largo de la historia por entretener o detener su envejecimiento, se han utilizado estrategias de lo más diversas, algunas comentadas, y que nos indican que queda mucho por hacer. Las aproximaciones al *“anti-envejecimiento”* de científicos famosos como Metchnikoff con sus bacilos del yogur o Voronoff con sus glándulas de mono, entre otras, han demostrado que es necesario ser más precavidos a la hora de dar soluciones al problema del envejecimiento. Es necesario disponer de más información científica, bien contrastada y meditada para indicar, con cierta seguridad, los niveles de eficacia de lo que se propugna. Hay que tener presente que sólo desde el conocimiento científico de la biología del proceso de envejecimiento, podremos llegar a comprender mejor los cambios que experimentamos en la vejez y, hasta cierto punto, permitirnos ejercer un control personal mayor de dicho proceso. Como indica Kirkwood en su libro *“El fin del envejecimiento. Ciencia y Longevidad”* publicado en el año 2000 en España: *“El hecho de que la duración de nuestra vida no esté programada desde el instante de nuestra concepción y pueda depender, en alguna medida, de nuestras opciones vitales nos proporciona a la vez poder y responsabilidad”*. Por tanto, tenemos la posibilidad de desarrollar la mayoría de nuestro potencial biológico a través de la elaboración de estrategias que nos permitan alcanzar una vejez más saludable, así como comprender dónde están los límites que pueden tener los, cada vez más frecuentes, intentos de incrementar nuestra longevidad. Pero, siempre hay que ser prudente a la hora de hablar de un *“elixir de la eterna juventud”*, buscado por el ser humano desde hace siglos y que, lógicamente, todavía no ha conseguido. Decía ya Jaime Miquel en su

artículo de “Mundo Científico” de 1981: *“A menudo se publican en la prensa no científica artículos sensacionalistas sobre la inminente posibilidad de conseguir un aumento dramático en la duración de la vida e incluso la inmortalidad. Por otra parte, muchos científicos consideran que pretender controlar el envejecimiento es una empresa utópica y tan poco respetable como los esfuerzos pasados para descubrir la piedra filosofal o el movimiento continuo. Como suele acontecer cuando hay ideas tan opuestas, la verdad posiblemente está en el terreno intermedio”*. Estas palabras, publicadas hace más de veinte años, siguen con una vigencia extraordinaria. De hecho, el propio Dr. Miquel, que me honra con su amistad, me repetía esa idea en una conversación que tuvimos recientemente.

En ese terreno intermedio, donde podemos encontrar soluciones, hay que asumir como una realidad que, si el límite de la vida humana se sitúa hacia los 120 años, es posible llegar al mismo siguiendo un correcto programa vital. Pero, si esto es así, ¿por qué no somos longevos?. La respuesta puede ser simplemente, según el Dr. Zaragoza, porque no nos proponemos serlo. Esta afirmación es posiblemente algo exagerada, pero, como en toda descripción esperpéntica se transmite una verdad. Podemos poner de nuestra parte muchas actuaciones que nos permitan alcanzar esa longevidad saludable. A todos se nos ocurre, sin necesidad de realizar grandes estudios ni profundas reflexiones que, por ejemplo, más fácil que buscar técnicas que alarguen la vida—muchas de ellas aún no comprobadas científicamente— hay que suprimir todo lo que la acorta. En este sentido hay muchas cosas que ya tenemos claramente establecidas: sabemos que el tabaco perjudica, que determinados alimentos también lo hacen, incluso asumimos que el sedentarismo es negativo. Quizá, nos cueste más añadir a esa lista que también ciertas emociones pueden sernos perjudiciales, pero somos capaces de entenderlo.

Los métodos que actualmente se manifiestan más efectivos para aumentar nuestra longevidad media, al propiciar un envejecimiento saludable, se pueden centrar, básicamente, en tres pilares: la nutrición, la actividad física y mental, y el control del estrés emocional que favorezca una adecuada “actitud ante las situaciones de la vida”, un “enfoque positivo de la vida”, que indicó el Dr. Zaragoza. A estos tres núcleos de estrategias se suman otros, entre los que destaca el obviar hábitos nocivos como el tabaco o la ingestión elevada de alcohol, aspectos que a la larga repercuten en el mismo objetivo: mantener un mejor estado de salud. Junto a estas aproximaciones relativamente fáciles de asumir por una mayoría de la población, se han desarrollado otras más sofisticadas que propugnan la manipulación genética o la utilización de células madre para enlentecer el envejecimiento. Estas estrategias que, posiblemente,

nos permitirían aumentar nuestra longevidad máxima, se vislumbran como más inalcanzables y acompañadas de efectos secundarios indeseables. Como indica José Luis Pinillos en el libro “Perspectivas en Gerontología y Salud”, *“aunque se crea que en el siglo XX se han desechado totalmente los mitos, la verdad es que nuestro mundo moderno, al igual que el antiguo, está plagado de ellos”*. Esto ha hecho que hoy también, al igual que lo que sucedió en los siglos pasados en los que la ciencia todavía no podía dar respuestas más apropiadas para controlar el envejecimiento, se sigan indicando terapias, avaladas por un marco científico, fuera del alcance de la inmensa mayoría de la población. Es lamentable que no se divulguen apropiadamente otras alternativas, bien cimentadas en trabajos científicos, que pueden ser alcanzadas por todas las personas. Seguidamente se comentarán, brevemente, esas aproximaciones al “antienvejecimiento”, haciendo un balance de las ventajas e inconvenientes de las mismas, para poder llegar a algunas conclusiones de cómo se encuentra el tema en la actualidad.

## LA NUTRICIÓN

La nutrición es uno de los sistemas de intervención más efectivos ya que puede garantizar un adecuado envejecimiento. No obstante, hasta muy recientemente este aspecto no ha sido considerado con la atención necesaria por los gerontólogos ni por los expertos en nutrición. De hecho, la malnutrición es un problema muy común en sujetos de edad avanzada, y se encuentra claramente relacionada con el aumento en la morbilidad y mortalidad que tiene lugar en estos momentos de la vida. Además, los problemas nutricionales en la vejez no sólo son debidos a defectos en la ingestión, digestión y absorción de los nutrientes, sino también a un mayor requerimiento de algunos de los mismos. Muchos nutrientes se han relacionado, por su exceso, falta de calidad o defecto, con patologías o un inadecuado funcionamiento corporal al envejecer. No obstante, son posiblemente los nutrientes con carácter antioxidante los que están recibiendo mayor atención, dado el conocido estrés oxidativo que subyace al envejecimiento. Gracias a la ingestión de compuestos antioxidantes, bien en la dieta o con suplementos específicos, se ha podido potenciar el estado de salud y se han evitado muchas de las patologías derivadas del estrés oxidativo, hechos que se sustentan ya en numerosos resultados experimentales. No obstante, hay en este tema cierto escepticismo por parte de algunos investigadores, el cual ha sido transmitido a otros ámbitos sociales. Esto puede deberse a varias causas. Por una parte, la confusión que algunos científicos han creado al no especificar adecuadamente si hacían referencia a la relación de los antioxidantes con la longevidad máxima o con la longevidad media. Es cierto que el contenido de antioxidantes que tengan los individuos de una

especie no condiciona su longevidad máxima. De hecho, el hombre tiene menos antioxidantes que otros animales que viven menos. Lo que va a determinar esa longevidad máxima es la tasa de producción de radicales libres de oxígeno mitocondriales, como demostrara el Dr. Barja, y ésta es más reducida en la especie humana que en otras de menor esperanza de vida máxima. Por tanto, ¿para qué se quiere tener más antioxidantes si no son necesarios?. Esto desilusionó a los que habían propuesto a los niveles de estos compuestos en el organismo como determinantes de esa longevidad máxima. El planteamiento que estamos haciendo al respecto del papel de los antioxidantes, no es ése. Se centra en si son capaces de mejorar nuestra salud al poder controlar el estrés oxidativo y consecuentemente aumentar nuestra longevidad media. Por otra parte, hay algunos estudios en los que, determinadas fórmulas de suplementación con antioxidantes, no han sido capaces de mostrarse útiles a la hora de aumentar significativamente la esperanza de vida media de los individuos. Esto ha sido muy posiblemente debido al elevado número y cantidad de compuestos utilizados en las mismas. Un hecho que hay que tener presente es que un exceso de antioxidantes puede dar como resultado un estado de oxidación, algo que no ha podido comprobarse *in vivo*, pero sí en varios experimentos *in vitro*. No obstante hay estudios, algunos provenientes de nuestro laboratorio, que han permitido comprobar el aumento de esa longevidad media en animales de laboratorio, tras la ingestión de cantidades apropiadas de ciertos antioxidantes incorporados en la dieta. Este hecho, además, acredita la teoría oxidativa del envejecimiento. Por tanto, una ingestión adecuada de antioxidantes no va a hacernos vivir más de 120 años, pero sí puede ayudarnos a acercarnos a esa edad al permitirnos mantener mejor nuestra salud. Por el mismo motivo, una ingestión moderada de alimentos, sobre todo de los de alto contenido calórico, lo que no quiere decir entrar en malnutrición, permitirá producir menos radicales libres, y la menor oxidación enlentecerá nuestro proceso de envejecimiento.

## EL EJERCICIO FÍSICO

Haciendo una revisión de la bibliografía sobre el efecto del ejercicio físico en la longevidad, se puede deducir que la realización de actividad física supone un freno para la pérdida de función que se produce con el envejecimiento. Al hablar del efecto beneficioso del ejercicio no debemos pensar en el que se realiza de forma exhaustiva, tanto llevado a cabo puntualmente (las típicas “carreras” del ejecutivo en el fin de semana), como de forma continuada (el que pueden realizar algunos deportistas de alta competición, con innumerables horas de entrenamiento diario). Es una vida activa, muy diferente de la tan habitual de nuestra sociedad, con gran cantidad de horas senta-

dos en el despacho y luego frente al televisor, la que resulta saludable. Así, teniendo en cuenta funciones que, entre otras, se deterioran al envejecer y que están establecidas como parámetros de edad biológica: la función respiratoria, la circulación, la tensión arterial, la función inmunitaria, la masa y fuerza muscular, la capacidad mental o el tiempo de reacción ante estímulos, todas ellas mejoran con la práctica regular de ejercicio físico. Por tanto, la actividad física es un factor clave del estilo de vida que tiene un efecto beneficioso sobre la longevidad funcional, previniendo algunas enfermedades degenerativas ligadas al envejecimiento, y concretamente “rejuveneciendo” la edad biológica. De hecho, se ha comprobado que el ejercicio que consume unas 2000 Kcal/semana disminuye el riesgo de muerte en un 40%. El efecto beneficioso del ejercicio en el proceso de envejecimiento se encuentra muy relacionado con lo tratado en el apartado anterior, la nutrición. Dicho efecto es un apoyo más a la teoría de la oxidación/inflamación del envejecimiento, ya que se ha comprobado que el ejercicio mejora la función mitocondrial de las células, con lo que disminuye la liberación de radicales libres de oxígeno y aumenta las defensas antioxidantes intracelulares.

## EL EJERCICIO MENTAL

Lo indicado para el ejercicio físico se puede aplicar para el mental. Si no movemos los músculos, éstos se atrofian, todo lo que no se usa lo hace. Lo mismo sucede con nuestra capacidad intelectual, si no utilizamos el cerebro, se nos deteriorará más rápidamente. No hace mucho, en “The Wall Street Journal”, Bernard Wysocki firma un artículo que aborda un tema muy debatido en la sociedad científica norteamericana: la relación entre la actividad mental y la conservación de la memoria en personas mayores. Se destaca en este artículo el poder beneficioso que puede tener el jugar al Ajedrez en la conservación de una mente joven. El Instituto Nacional de Envejecimiento de los Estados Unidos ha utilizado ya lo que se denomina “Gimnasia Mental” para mejorar la capacidad de memoria de los ancianos, obteniendo resultados muy prometedores. Es un hecho comprobado que las personas con estudios viven más, en general, que las que no los tienen. En este sentido, la investigación llevada a cabo por David Snowdon en las monjas de Notre Dame, demostró que aquellas que tuvieron una educación universitaria y se mantuvieron dedicadas a la enseñanza hasta bien entrados los 90 años, fueron más longevas y tuvieron menos trastornos mentales que las monjas sin estudios y que sólo se habían dedicado a menesteres de mantenimiento del convento. También debemos recordar, que uno de los factores de riesgo en la enfermedad de Alzheimer es un grado bajo de educación. Como propone el Dr. Mora en su libro “El sueño de la inmortalidad”, para mantener un cerebro activo se debe

aprender un idioma nuevo a partir de los cincuenta, o empezar cualquier otro tipo de aprendizaje, aquel para el que cada persona se encuentre más motivada.

## EL CONTROL DEL ESTRÉS EMOCIONAL. LA ORIENTACIÓN VITAL

El control del estrés emocional es otra de las aproximaciones para disponer de un buen estilo de vida. Es difícil cambiar la reacción de los individuos ante las situaciones que suponen estrés, y sabemos que una de las características de la vejez es la peor adaptación fisiológica y psicológica a los cambios internos y externos. Sin embargo, es posible modificar, en un cierto grado, algunas pautas de conducta poco beneficiosas. De hecho, se sabe que la forma de reaccionar a las situaciones novedosas en la juventud es un factor predictor del deterioro cognitivo en la vejez. En el modelo de envejecimiento prematuro en ratón, anteriormente comentado, se ejemplariza cómo una inadecuada reacción a una situación novedosa que produce estrés, supone tener mayor edad biológica, inmunosenescencia y menor esperanza de vida.

Pero además de ese control del estrés emocional que podemos llegar a aprender y ejercitar, hay toda una serie de actitudes que constituyen lo que se ha denominado “la orientación vital”. Aquí podemos incluir conceptos que, para muchos científicos, suenan a charlatanería de tertulia, pero que hoy se va conociendo, de forma cada vez más evidente, tienen una efectividad que se explica a la luz de la ciencia. La aceptación de uno mismo, el enfoque positivo de la vida, el poder del entusiasmo y la esperanza, las relaciones con los demás, y todo con una gran dosis de alegría, son actitudes que nos facilitan llegar a ser más felices y consecuentemente a estar más sanos y tener mayor longevidad. Recordemos los estudios científicos, antes comentados, que demuestran inequívocamente cómo las emociones “positivas” mejoran el sistema inmunitario y, por tanto, nuestra salud y nuestra esperanza de vida media. Animándonos en este aspecto, señala Rita Levi-Montalcini, textualmente: *“Esta visión optimista no depende de méritos ni facultades intelectuales por encima del promedio... la vejez se puede vivir de modo positivo, pues ello depara una visión más amplia y distanciada de la vida que la de los años de actividad laboral plena”*.

## OTROS FACTORES DE ESTILO DE VIDA

Es evidente que hay toda otra serie de factores del estilo de vida, además de los ya comentados, que van a poder incidir en el proceso de envejecimiento. El evitar los factores nocivos y promocionar los beneficiosos ayudará a

mantener una vida saludable y a retrasar dicho proceso. Es conocido el papel del tabaco como factor de riesgo de numerosas patologías. De hecho, los fumadores tienen una situación de estrés oxidativo, lo que supone un envejecimiento prematuro. El alcohol presenta connotaciones parecidas, aunque no hay que igualar todas las bebidas que tienen alcohol y hay que considerar la cantidad que se ingiera de las mismas. En contraste con los efectos nocivos del consumo elevado de bebidas alcohólicas (vino, cerveza o licores), numerosos estudios clínicos han obtenido evidencia de que ingestión moderada de las mismas puede contribuir a una mayor longevidad y a proteger contra algunas de las más frecuentes enfermedades degenerativas. Es importante tener en cuenta que algunas bebidas alcohólicas, como es el caso del vino tinto, además del alcohol presenta otros componentes como el resveratrol, con características antioxidantes que permiten enlentecer el proceso de envejecimiento. Por tanto, una moderada ingestión de vino tinto o de cerveza no suponen un factor de riesgo sino más bien puede proteger frente a los procesos oxidantes del envejecimiento como indicara Gronbaek y colaboradores en el 2001. El sueño reparador es también un factor a tener en cuenta para conservar la salud en la vejez, y algo sobre lo que ya se va teniendo importantes resultados científicos.

## OTRAS TERAPIAS

### UNAS PALABRAS SOBRE LA TERAPIA HORMONAL

Nuestras hormonas regulan procesos diversos e importantes como, entre otros, la composición corporal, el peso, la masa esquelética, la fuerza muscular o el metabolismo, participando de forma relevante en nuestro bienestar físico. En base a ello, se entiende que la utilización de hormonas que se van perdiendo con la edad, como la hormona del crecimiento (GH), la testosterona, los estrógenos, la dehidroepiandrosterona (DHEA) o la melatonina, hayan dado en muchos casos resultados espectaculares. No obstante, para cada una de ellas han surgido también trabajos científicos indicando prudencia en estos tratamientos, dados los efectos secundarios que podían derivarse en muchos casos.

A partir de los trabajos de Rudman y colaboradores de los años noventa, se han empezado a estudiar los efectos beneficiosos de la administración sustitutiva con GH en ancianos. Estos efectos se han comprobado a nivel cardiovascular, sobre el hueso, la piel o el sistema inmunitario. Sin embargo, hay estudios que cuestionan la utilización de esta hormona en los ancianos, argumentando que su disminución en el envejecimiento podría ser un proceso

adaptativo para evitar el riesgo de cáncer y la resistencia a la insulina, como ha indicado Bartke en una revisión del pasado año. Por su parte, la melatonina es una hormona que no sólo actúa como tal, también tiene carácter antioxidante e incide en la función mitocondrial. Dado que se produce una clara disminución de la melatonina en la edad media de la vida, se ha relacionado dicha pérdida con el deterioro orgánico que se experimenta a partir de ese momento. No obstante, los resultados al respecto no permiten establecer una causa-efecto de manera definitiva. Sin embargo, dadas las numerosas funciones de la melatonina sí parece apuntarse, en determinadas cantidades, como positiva a la hora de facilitar un envejecimiento satisfactorio. En lo referente a la utilización de la DHEA, ante sus importantes funciones y a que es la hormona que más disminuye con la edad, ha habido mucho interés en administrarla en la vejez para retrasar los efectos nocivos de su falta. En este sentido, aunque hay datos relevantes que apuntan a aspectos positivos de su administración, otros muchos estudios no han indicado mejorías significativas tras la misma o incluso, a dosis elevadas, se ha visto que puede producir efectos metabólicos indeseables. Algo parecido a lo apuntado, para las hormonas comentadas, se puede indicar para las sexuales, tanto la testosterona como, principalmente, los estrógenos. La terapia hormonal sustitutiva tras la menopausia sigue levantando polémicas. Es evidente que los estrógenos tienen un importante papel funcional y que además son antioxidantes y actúan aumentando los niveles de compuestos antioxidantes endógenos. Sin embargo, también han quedado patentes, en estudios de tipo epidemiológico, algunos efectos secundarios indeseables que han hecho suspender los ensayos clínicos que se llevaban a cabo. Por todo lo indicado, parece conveniente que si una persona decide hacer algunos de los tratamientos hormonales indicados, antes de iniciarlos debe tener en cuenta sus propias características fisiológicas y, por descontado, estar siempre bajo un riguroso control médico.

## LAS CÉLULAS MADRE

Actualmente se está difundiendo toda otra serie de terapias “antienvjecimiento”; se puede destacar entre ellas la utilización de células madres. Es evidente que gracias a los avances en esta metodología, se están reponiendo corazones infartados y páncreas no productores de insulina, entre otros avances. Pero si todo ello puede ser útil para mantener y mejorar nuestra salud ¿servirá para aumentar nuestra longevidad más allá de los límites biológicos?. Quizás debamos plantearnos qué sucederá con nuestras neuronas, punto importante del envejecimiento como típicas células postmitóticas. ¿Podrán cambiarse las neuronas dañadas con el paso del tiempo mediante la utilización de células madre?, y si esto se hace posible ¿seguiremos siendo nosotros mis-

mos al modificar nuestros circuitos neuronales que encierran nuestra percepción de la realidad, nuestras emociones, nuestra memoria?. —Se puede querer no envejecer, pero lo que sí se desea es seguir siendo uno mismo y ser consciente de ese rejuvenecimiento—. Por otra parte, aunque se puedan recambiar las células que envejecen y mueren, ¿qué pasará con los componentes extracelulares, como por ejemplo el colágeno, que se deterioran de forma evidente al envejecer?. No es fácil, por tanto, poder asegurar la eficacia de las células madre como panacea universal para frenar el envejecimiento.

## LA MANIPULACIÓN GENÉTICA

Los avances en la genética están permitiendo llegar a conseguir animales de experimentación capaces de modificar significativamente su longevidad. Se ha producido una gran expectación ante los trabajos científicos publicados en los últimos años, en los que se ha comprobado cómo una mutación, por ejemplo, en el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, le permite duplicar su esperanza de vida máxima. Lo mismo le sucede a la mosca del vinagre, la *Drosophila melanogaster*, al modificársele el gen que expresa la enzima superóxido dismutasa, un importante antioxidante celular. A nivel de mamíferos se han obtenido ratones deficientes en el gen de esa enzima, los cuales viven menos, y ratones que lo sobreexpresan y viven más. Los avances en este campo son incuestionables. De hecho, como indica Sánchez Ron en su libro “El siglo de la Ciencia” hay una serie de aspectos de la biología que han representado lo que ya se denomina “la última revolución científica del siglo XX”. Se apunta, en ese libro, a un futuro cercano en el que se puedan aplicar técnicas para manipular genes y con ello, como se dice textualmente, “*la posibilidad de introducir cambios evolutivos programados en todos los aspectos de nuestra propia naturaleza... En ese momento*”, continúa diciendo Sánchez Ron, “*nuestra especie se encontrará en el inicio de otra nueva era, aún más radicalmente diferente a las anteriores, en lo que a su relación con la evolución biológica se refiere... con semejante dominio sobre nuestro propio futuro, ¿qué elegiremos?, ¿permaneceremos como estamos o nos tentará la idea de ser no sólo más fuertes, más resistentes a las enfermedades, a la muerte incluso, sino también la de conseguir una inteligencia y creatividad superiores, acompañadas, tal vez, por una mayor -o menor- capacidad para las respuestas emocionales?*”. Ante esto no debemos olvidar que un individuo es el resultado tanto de los genes que posee como del entorno en el que se desarrolla. Se pregunta, por ejemplo, James D. Watson en su obra “ADN, el secreto de la vida”, “*¿Le debo más lo que soy a una secuencia de bases heredada de mis padres, o a las experiencias que he tenido desde que el espermatozoide de*

*mi padre y el óvulo de mi madre se fusionaron hace muchos años?”*, y a lo largo del último capítulo de ese libro deja claro el papel relevante de la educación, del entorno social en el que estemos, incluso del que tengamos en nuestro período prenatal, a la hora de determinar quiénes somos. Pero esto no impide que los seres humanos, amparados en los avances genéticos y con su imaginación, quieran jugar a ser dioses de sí mismos. Recuerdo ahora la película *Gattaca* de Andrew Niccols realizada en 1997, en la que se plantea las repercusiones personales de una sociedad futura obsesionada con la perfección genética. En ella, el héroe “no válido” por haber sido engendrado de forma natural, consigue lograr sus sueños mientras no lo hace su hermano concebido tras la debida manipulación de los genes para estar dotado de los mejores atributos genéticos. Aunque puede ser tentador llegar a vivir los 400 o más años que algunos científicos aseguran, debemos plantearnos, con profunda reflexión, los riesgos que supone la manipulación genética y todas las consecuencias que esto podría desencadenar. No obstante, lo dicho no significa que debamos detener las investigaciones en este campo. El tema es tratado por Sánchez Ron, en el libro antes mencionado, planteándose si se debe repudiar la actividad científica, de la que tanto hemos recibido, ante los riesgos que en ocasiones pueda acarrear, y su respuesta es un rotundo no. Como indica textualmente: *“hace nada, por ejemplo, la idea de los trasplantes era para algunos una locura; hoy es una práctica extendida a la que muchos deben la vida”*. En este mismo sentido se pronuncia Watson diciendo: *“El conocimiento, incluso aquel que pueda perturbarnos, es seguramente preferible a la ignorancia, por muy dichosa que esta última pueda ser a corto plazo”*.

### **El arte de envejecer**

**“Saber envejecer es una obra maestra de la sabiduría, y una de las partes más difíciles del gran arte de vivir”. Henri Frédéric Amiel.**

Si como sabemos, y ya se ha comentado, en nuestra salud y longevidad participan en un 25% los genes y en un 75% el estilo de vida, hagamos lo que recomendó el gran filósofo y escritor del siglo XVII Baltasar Gracián en su obra *“Oráculo manual y arte de la prudencia”*. En ella, equiparó la situación humana a un juego de naipes en el que la habilidad y el talante del jugador resultan factores importantes a la hora de decidir el resultado de la aventura de la vida. El jugador victorioso y feliz es aquél que saca el mayor provecho a las cartas que le sirve la historia, o a las oportunidades que el azar pone a su disposición. Nacemos con los genes que nos han tocado en suerte, como las cartas en el juego, pero podemos aprender a jugarlas lo mejor posible, esto es, a tener pautas de estilo de vida que nos permitan ganar salud y longevidad.

Las técnicas que han sido comprobadas científicamente, y que ya se han comentado con anterioridad, nos pueden ayudar a conseguir esa longevidad saludable y se centran fundamentalmente en mantener unas adecuadas pautas de nutrición, actividad física y mental y orientación vital o actitud ante la vida. Esto es tan evidente, que en ello, no sólo coinciden muchos científicos, sino también muchos otros que simplemente han reflexionado sobre el tema. De hecho, puede resultar curioso que los avances científicos sólo hayan conseguido demostrar con datos experimentales lo que el saber popular ha tenido muy claro desde hace siglos a la hora de mantener una adecuada salud. Así, en la editorial de la revista Science de 1976 Philip H. Abelson indicaba: “*Diversos estudios parecen demostrar que la longevidad depende de una combinación de factores. Destacan entre ellos la buena nutrición, el control del peso, la abstención de excesos en la ingestión de alcohol y en fumar cigarrillos, hacer bastante ejercicio y dormir suficientemente*”. Pero, ya a finales del siglo VIII, en una poesía un tanto rupestre pero con sabios consejos, recogida en “La Salud. Higiene dogmática. Un volumen de diez líneas”, decía Francisco Gregorio:

*Vida honesta y arreglada  
Usar de pocos remedios  
Y poner todos los medios,  
De no alterarse por nada.  
La comida moderada,  
Ejercicio y diversión,  
No tener nunca aprensión,  
Salir al campo algún rato  
Poco encierro, mucho trato,  
Y continua ocupación.*

Ante esa aparente evidencia de lo que tenemos que hacer para llegar a una saludable longevidad, surge la pregunta ¿por qué no practicamos esas pautas de estilo de vida que nos permitan vivir más y mejor?, ¿por qué nos es tan difícil hacerlo?. La respuesta podría estar en que una mayoría no aprendemos a saber vivir. Si la sabiduría es el arte de saber vivir, y esto nos va a permitir una mejor longevidad, sigamos los consejos de Epicuro : “*Buscad la sabiduría, beberéis de una fuente inagotable para la salud... la sabiduría es germen de la felicidad... Así pues, han de amar la sabiduría... tanto el joven como el viejo... ...Éste, para que, aun sintiéndose anciano rejuvenezca...*”. También decía Epicuro “*El arte de morir bien y el arte del bien vivir son uno*”. Pero, si no lo aprendemos, difícilmente vamos a ponerlo en práctica, y eso que, como indicó Jean-Jaques Rousseau: “*La juventud es el momento de estudiar la sabiduría; la vejez, el de practicarla*”. La ciencia, y más concretamente la biología, nos puede ayudar a conseguir esa sabiduría, enseñándonos la posible efi-

cacia de una serie de estrategias que nos permitan vivir con mejor salud y alcanzar mayor longevidad. Unas nos resultarán algo más costosas dadas nuestras características personales, aunque siempre se puede intentar llevarlas a cabo, otras son más fácilmente alcanzables. Por tanto, no hay que esperar a soluciones extremas proporcionadas por la futura tecnología. Asumiendo que el envejecimiento y la muerte forman parte de la existencia, podemos aplicar los conocimientos biológicos que hoy se tienen para conseguir esa calidad de vida que todos añoramos al envejecer. Y podemos empezar a practicarlo desde ahora mismo, pues nunca es tarde para iniciar y disfrutar de un largo envejecimiento saludable. Y digo disfrutar, pues como indica Zaragoza en el capítulo “La longevidad es posible” de su libro “Una vida larga y sana”: *“no sólo es necesario conseguir una vida larga y sana, hay que disfrutar del hecho de vivir, desarrollando, con entusiasmo y alegría, un proyecto vital realizable, útil para nosotros y para los demás”*.

Además, debemos tener presente que un buen estilo de vida que conlleva un estado saludable tiene, muy frecuentemente, asociado el sentimiento de felicidad, el cual, en ese “círculo vicioso” que suponen todos los hechos biológicos, va a incidir también favoreciendo el mantenimiento de la salud. Por tanto, como indica Jorge Bucay en su libro “El camino de la felicidad” —*“La búsqueda de la felicidad no es sólo un derecho de algunos, es una obligación natural de todos”*. Este mismo autor, médico entre otras ocupaciones, continúa diciendo: *“nuestra posibilidad de ser felices está mucho más relacionada con nuestra filosofía de la vida que con la bioquímica de los neurotransmisores que heredamos”*. Una de las máximas del famoso duque parisino del siglo XVII La Rochefoucauld proclama que la felicidad y la miseria dependen tanto de la suerte como de la personalidad de cada uno. El achacar a la diosa Fortuna (la hija primogénita de Júpiter, y una de las deidades más adoradas) todo lo que nos va sucediendo a lo largo de nuestra existencia es una idea atractiva por la aparente naturaleza democrática de la suerte y la comodidad que representa a la hora de exigirnos una determinada actuación. Si como indica Luis Rojas Marcos, tres son las características de la personalidad feliz —*“Una autoestima favorable unida al sentido de controlar razonablemente la propia vida, un talante optimista y comunicativo, y una buena capacidad para adaptarse a los cambios y superar los retos que impone periódicamente la existencia”*, pensemos que podemos y debemos alcanzar esa felicidad y con ella, una mejor longevidad.

Quizá, muchos piensen que por carácter esta tarea, aunque deseable, les va a resultar imposible. Evitemos esas “arrugas del cerebro” que decía irónicamente Don Santiago Ramón y Cajal, son *“a las que debemos temer más que a las del rostro”*. Hoy sabemos que somos capaces de cambiar continuamente

te, de recomponer las conexiones nerviosas cerebrales a la vez que vamos teniendo nuevos pensamientos y experiencias, a la vez que aprendemos. Y esto nos permite modificar y ampliar las “consecuencias” de cada nuevo aprendizaje y multiplicar los efectos del desarrollo del individuo. Realmente, no somos los mismos, pues nuestro cerebro se modifica en el sentido indicado, tras la lectura de un nuevo libro, la visión de una película, la charla con unos amigos, la reflexión frente a una pintura, un paisaje, o la creación de un pensamiento. Todos esos actos nos modifican y tenemos que saber cómo utilizarlos para mejorar nuestra existencia. Y debemos tener “esperanza” en que eso es posible. Ésta, con lo que conlleva de motivación, podría ser una de las mejores terapias para afrontar, en condiciones idóneas, el proceso de envejecimiento. Parece ejemplar la Tesis Doctoral que presentó H.G. Wells a los 78 años sobre “La cualidad de la ilusión en la continuidad de la vida individual”, dando una hermosa muestra de ánimo frente a la muerte. Es posible que, a diferencia de lo que creía Dante sobre que “*se pierde la esperanza por entrar en el infierno*”, lo que sucede es que se entra en el infierno por haber perdido la esperanza. También André Maurois dijo: “*El arte de envejecer es el arte de conservar alguna esperanza*”.

Un hermoso ejemplo del arte de envejecer lo podemos tener en Joan Riudavets, el menorquín que falleció la noche del viernes 5 de marzo de este año 2004, a la edad de 114 años y casi tres meses. Este hombre, considerado, en este momento, el más viejo del mundo, murió como consecuencia de un catarro que desencadenó su fin. Joan tuvo una vejez larga y feliz, pues gozaba de una excelente calidad de vida, sin dolores, como él mismo decía, valiéndose por sí mismo para vestirse y asearse. Perteneciente a una familia de longevos, era frugal en las comidas, constituídas básicamente por verduras y legumbres, lo que más le gustaba. Hasta los 102 años trabajó en el huerto y se desplazaba en bicicleta. Siguió leyendo los diarios todos los días y dormía quince horas en estos últimos años. Este zapatero tradicional, que empezó a trabajar a los ocho años y acudió a la escuela nocturna, que afirmaba ser “de izquierdas, tolerante y respetuoso con las ideas de todo el mundo”, ha tenido una muerte “tranquila, guapa, despidiéndose de toda la familia porque veía venir su adiós”, según palabras de un familiar. Realmente, una longevidad envidiable.

## CONCLUSIONES

Si como decía Richard Dawkins al iniciar su libro “El gen egoísta” “*La vida inteligente sobre un planeta alcanza su mayoría de edad cuando resuelve el problema de su propia existencia*”, nos podemos preguntar ahora ¿hemos

alcanzado esa mayoría de edad los seres humanos?. Si Dawkins se refería a la evolución, aquí nos hemos planteado el proceso que conduce al fin de nuestra existencia como individuos. Por lo que se ha ido indicando, se hace evidente que el envejecimiento forma parte de la vida, pero que el deterioro corporal que experimentamos con el paso del tiempo es un hecho que los seres humanos aceptamos mal. Aparentemente, en todas las civilizaciones se observa una preocupación por el envejecimiento, con sus secuelas de disminución de atractivo y rendimiento físico y aumento de la probabilidad de pérdida de la salud y de la calidad de vida. A lo largo de la historia ha habido quienes han realizado estudios sobre el proceso de envejecimiento, figuras más o menos eminentes que han ido llegando a ideas, algunas sorprendentemente acertadas, sobre este proceso. No obstante, la ignorancia sobre las causas de la desorganización progresiva que sufren los animales con el paso del tiempo, fue casi total hasta el desarrollo de las ciencias biomédicas. Así, hubo que esperar hasta finales del siglo XIX y primeros del XX para que se iniciaran las investigaciones científicas sobre el envejecimiento y se propusieran las primeras teorías para explicar sus causas y las razones de su aparición en la escena biológica. En paralelo con la preocupación por el hecho de envejecer y como consecuencia de ello, se han ido desarrollando métodos “rejuvenecedores” algunos comentados, como las inyecciones de extractos de órganos o los trasplantes de testículos que, aunque gozaron de popularidad en su momento, terminaron por ser desacreditados.

En la actualidad, el enorme aumento en la duración de la vida en los países desarrollados, supone un gran problema para dar asistencia sanitaria a un número creciente de personas, muchas de las cuales sufren procesos degenerativos crónicos. Pero esa mayor longevidad media de la población, ha despertado el interés en los temas gerontológicos y ha hecho aumentar el número de científicos que investigan las causas y efectos del envejecimiento, desde diferentes perspectivas. Aunque todavía no se tienen todas las piezas del rompecabezas que nos permitan tener una visión completa del cómo, el dónde y el por qué del envejecimiento, se poseen ya indicios muy fundamentados para responder a esas cuestiones. La involución corporal puede ser consecuencia del daño sufrido por los corpúsculos celulares productores de energía, las mitocondrias, a causa de la oxidación progresiva de sus genes y membranas por los radicales libres que se forman en la necesaria respiración celular. Este hecho sería más evidente en las células que no tienen capacidad de dividirse.

Desgraciadamente, estos avances en la comprensión de los mecanismos del envejecimiento, aún no han abierto el camino en nuestra sociedad a medidas farmacológicas eficaces para conseguir una mayor salud en los mayores, pero sí se está prestando un interés creciente por parte de muchos gerontólo-

gos a métodos que, basados en un apropiado estilo de vida, puedan prevenir el envejecimiento prematuro o patológico. Un hecho importante para acreditar el valor objetivo de estas actuaciones, es analizar la edad biológica o funcional de los individuos que, en ocasiones, no coincide con la cronológica, algo que ya se está iniciando. Debemos tener presente que esas medidas de estilo de vida pueden ayudarnos a aumentar nuestra longevidad media, haciéndola más saludable, pero que habrá que esperar a mayores avances en la genética y biología molecular para poder aumentar la esperanza de vida máxima de las personas, algo que podría ser posible en un período de tiempo no muy largo, pero que pueden traer consigo muchos otros problemas.

Llegando al final de este discurso, debo decir que me sentiría muy satisfecha si algo de lo comentado en el mismo pudiera servir para que algunos, mejor muchos, de los que lo han oído o lo han leído pudieran, al modificar y mejorar su estilo de vida, alcanzar una longevidad saludable que les acerque felizmente a los 120 años. De acuerdo con lo que dijo Eubie Blake, al cumplir 100 años "*De haber sabido que iba a vivir tanto tiempo, me habría cuidado más*"; les pido, por favor, empiecen a poner en práctica las aprovechables recomendaciones que nos proporcionan los estudios biológicos, para así, conseguir esa longevidad feliz que me permita disfrutar durante mucho más tiempo de la satisfactoria compañía de todos ustedes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACUÑA-CASTROVIEJO, D., ESCAMES, G., CARAZO, A., LEÓN, J., REITER, R.J. (2002) Melatonin, mitochondrial homeostasis and mitochondrial-related diseases. *Curr Top Med Chem.* 2: 133-152.

ADER, R., FELTEN, D.L., COHEN, N. (2001) *Psychoneuroimmunology*. Academic Press. San Diego.

ARSUAGA, J.L. y MARTÍNEZ, I (1998) La especie elegida. *Temas de Hoy*, S.A. Madrid.

AUSTAD, S.N. (1997) Comparative aging and life histories in mammals". *Esx. Gerontol.* 32:23-38.

BARJA, G. (2002) Rate of generation of oxidative stress-related damage and animal longevity. *Free Rad Biol Med*; 33: 1167-1172.

BARJA, G., HERRERO, A. (2000) Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals. *FASEB J.* 14: 312-318.

BARTKE, A. (2003) Is growth hormone deficiency a beneficial adaptation to aging?. Evidence from experimental animals. *TRENDS in Endocrinol. Metabolism.* 14: 340-344.

BERNARD, C., HEKIMI, S. (2002) Long-lived mutants, the rate of aging, telomeres and the germline in *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev.* 123: 869-880.

BESEDOVSKY, H., DEL REY, A. (1996) Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrin Rev.* 17: 64-102.

BJÖRKSTEN, B. (1974) The influence of technical factors on the NBT test. *Scand J Haematol.* 12: 46-50.

BLANCO, B., FERRÁNDEZ, M.D., CORREA, R., DEL RÍO, M., GUAZA, C., HERNANZ, A., DE LA FUENTE, M. (1999) Changes in several functions of murine peritoneal macrophages by N-acetylcysteine and thioproline ingestion. Comparative effect between two strains of mice. *BioFactors* 10: 179-185.

BODNAR, A.G., OUELLETTE, M., FROLKIS, M., HOLT, SE., CHIU, CP., MORIN, G.B., HARLEY, C.B., SHAY, J.W., LICHSTEINER, S., WRIGHT, W.E. (1998) Extension of life span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 79: 349-52.

- BORKAN, A. (1979) The assessment of biological age during adulthood, PhD. Thesis, University of Michigan.
- BORKAN, A., NORRIS, AH. (1980) Assessment of biological age using a profile of physiological parameters. *J Gerontol.* 35: 177-184.
- BORRAS, C., SASTRE, J., GARCÍA-SAL, D., LLORET, A., PALLARDO, FV., VIÑA, J. (2003) Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Rad Biol Med.* 34: 546-552.
- BUCAJ, J. (2004) El camino de la felicidad. Grijalbo. Barcelona.
- CARLSON, JC., RILEY, JCM. (1998) A consideration of some notable aging theories. *Exp Gerontol.* 33: 127-134.
- CASCALES, M. (1999) Extrés oxidativo. Envejecimiento y enfermedad. Instituto de España. Madrid.
- CASTILLO, C., ARIZNAVARRETA, C., FNDEZ-TRESGUERRAS, I., TRESGUERRAS, JAF. (2002) Efectos terapéuticos de la GH en el envejecimiento. En. *El reloj Biológico del Envejecimiento.* Madrid JA, Rol A, Zamora S (eds) Universidad de Murcia. Pgs:123-136.
- COMFORT, A. (1969) *Lancet* Dec. 27: 1411.
- DANI, S.U. (1997) The metabolic basis of encephalization prolonged life span, and the evolution of longevity. En S.U. Dani, A Hori y G.F. Walter (eds). *Principles of neural aging.* Elsevier, Amsterdam.
- DAWKINS, R. (1993) El gen egoísta. Las bases biológicas de nuestra conducta. Salvat, Barcelona.
- DE LA FUENTE, M. (1985) Changes in the macrophage function with aging. *Comp Biochem. Physiol.* 81 A: 935-938.
- DE LA FUENTE, M. (1998) "Las defensas contra la infección, inmunidad y envejecimiento. En *El Problema del Envejecimiento.* En G. Barja. (ed.) Editorial AKAL. Madrid. Pgs: 61-89.
- DE LA FUENTE, M. (2000) Papel de los antioxidantes en la nutrición del anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 35: 63-71.
- DE LA FUENTE, M. (2002) Sistema inmunológico y deporte. *Selección* 11, 125-134.
- DE LA FUENTE, M. (2002) La nutrición y el sistema inmunitario en el envejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 37: 17-25.

DE LA FUENTE, M. (2002) Effects of antioxidants on immune system ageing. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56: S5-S8.

DE LA FUENTE, M. (2003) Inmunosenescencia. En: Cascales, M, Cabezas JA, García-Barreno P (eds): *Bioquímica y Fisiopatología del envejecimiento*. Instituto de España. Madrid. Pgs: 133-168.

DE LA FUENTE, M. (2003) *Biología y envejecimiento: ¿dónde están los límites?. En. Prevención en Geriátria: ¿Es posible?.* Ribera JM y Gil P (eds) *Clínicas Geriátricas*. Editores médicos. SA. P: 23-42.

DE LA FUENTE, M. (1999) Modulation of immune function by neuropeptides. *Current Trends Immunol.* 2: 111-22.

DE LA FUENTE, M., CARAZO, M., CORREA, R., DEL RÍO, M. (2000) Changes in macrophage and lymphocyte functions in guinea-pigs after different amounts of vitamin E ingestion. *British J Nutr.* 84: 25-29.

DE LA FUENTE, M., DEL RÍO, M., MEDINA, M. (2001) Changes with aging in the modulation by neuropeptide Y of murine peritoneal macrophage functions. *J Neuroimmunol.* 116: 156-167.

DE LA FUENTE, M., HERNANZ, A., MEDINA, S., GUAYERBAS, N., FERNÁNDEZ, B., VIVEROS, MP. (2003) Characterization of monoaminergic systems in brain regions of prematurely ageing mice. *Neurochem. Int.* 43: 165-172.

DE LA FUENTE, M., MIQUEL, J., CATALÁN, MP., VÍCTOR, VM., GUAYERBAS, N. (2002) The amount of thiolic antioxidant ingestion needed to improve several immune functions is higher in aged than in adult mice. *Free Rad Res.* 36: 119-126.

DE LA FUENTE, M., FERRÁNDEZ, MD., BURGOS, MS., SOLER, A., PRIETO, A., MIQUEL, J. (1998) Immune function in aged women is improved by ingestion of vitamins C and E. *Can J Physiol Pharmacol.* 76: 373-80.

DE LA FUENTE, M., VÍCTOR, V.M. (2000) Antioxidants as modulators of immune function. *Immunol Cell Biol.* 78: 49-54.

DEL RÍO, M., RUEDAS, G., MEDINA, S., VÍCTOR, V M., DE LA FUENTE, M. (1998) Improvement by several antioxidants of macrophage function in vitro. *Life Sci.* 63: 871-81.

DILMAN, V.M., DEAN, W. (1992) The neuroendocrine theory of aging and degenerative disease. *The center for Bio-Gerontology. FL. USA.* Pg: 106-107.

FABRIS, N. (1991) Neuroendocrine-immune interactions: a theoretical approach to ageing. *Arch Gerontol Geriat.* 12: 219-30.

- FERRÁNDEZ, M.D., DE LA FUENTE, M. (1999) Effects of age, sex and physical exercise on the phagocytic process of murine peritoneal macrophages. *Acta Physiol. Scand.* 166: 47-53.
- FRANCESCHI, C., MONTI, D., SANSONI, P., COSSARIZZA, A. (1995) The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians. *Immunol Today* 16: 12-16.
- GERSCHMAN, R. (1962) Man 's dependence on the earthly atmosphere. En Schaeffer KS (ed) *Proc 1<sup>st</sup> Symp Submarine and Space Medicine*. MacMillan: New York; Pgs: 475.
- GOYNS, M.H. (2002) Genes, telomeres and mammalian ageing. *Mech Ageing Dev.* 123: 791-799.
- GRONBAEK, M.N., SORENSEN, T.I., JOHANSEN, D. (2001) Beer, wine, spirits and mortality. *Lakartidningen* 98: 2585-2588.
- GUAYERBAS, N. (2003) Cambios con la edad en la función inmune en un modelo murino de envejecimiento prematuro. Efecto de los antioxidantes. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
- GUAYERBAS, N., CATALÁN, M., VÍCTOR, VM., MIQUEL, J., DE LA FUENTE, M. (2002) Relation of behaviour and macrophage function to life span in a murine model of premature immunosenescence. *Behav Brain Res.* 134: 41-48.
- GUAYERBAS, N., DE LA FUENTE, M. (2003) An impairment of phagocytic function is linked to a shorter life span in two strains of prematurely aging mice. *Dev. Comp. Immunol.* 27: 339-350.
- HALLIWELL, B. (2000) The antioxidant paradox. *The Lancet* 355: 1179-1180.
- HARMAN, D. (1956) A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 11: 298-300.
- HARMAN, D. (1972) The biologic clock: the mitochondris? *J Am Geriatr Soc.* 20: 145-147.
- HARMAN, D. (1986) Free radical theory of aging:role of free radicals in the origination and evolution of life, aging and disease processes. En Johnson JE Jr, Walford R, Harman D, Miquel J (eds): *Free Radicals, Aging and degenerative Diseases*. New York. Alan R Liss. Pgs: 3-49.
- HAYFLICK, L. (1980) Recent advances in the cell biology of aging. *Mech Ageing Dev* 14: 59-79

- HAYFLICK, L. (1985) Theories of biological of aging. *Exp Gerontol.* 20: 145-159.
- HEKIMI, S., BURGESS, J., BUSSIERE, F., MENG, Y., BENARD, C. (2001) Molecular genetics of life span in *Caenorhabditis elegans*: molecular diversity, physiological complexity, mechanistic simplicity. *Trends Genet.* 17: 712-718.
- KIRWOOD, T. (2000) El fin del envejecimiento. Ciencia y longevidad. Tusquets Editores. Barcelona.
- KIRKWOOD, TBL., HOLLIDAY, R. (1979) The evolution of aging and longevity. *Proc R Soc London Ser B:* 531-446.
- KLARSFELD, A., REVAH, F. (2004) The biology of death. Origins of mortality. Cornell University Press, New York.
- KNIGHT, J.A. (2000) Review: Free Radicals, Antioxidants, and Immune System. *Ann Clin Lab Sci* 30, 145-158.
- LACADENA, J.R. (2003) Dichos, Refranes y Genética. Universidad Complutense de Madrid.
- LEVI MONTALCINI, R. (1999) El as en la manga. Los dones reservados a la vejez. Crítica, Barcelona.
- LINSETH, K., MIQUEL, J. (1990) Envejecimiento normal del sistema nervioso: alteraciones funcionales y bioquímicas e intervenciones terapéuticas. En Hayflick L, Barcia D, Miquel J (eds): Aspectos actuales del envejecimiento normal y patológico. ELA. Madrid. 1990.Pgs: 79-101.
- LÓPEZ, V., NERIN, I., MAS, A., GUILLEN, D., GARCÍA, JC. (2001) Tabaco y sistema cardiopulmonar en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 36: 6-11.
- MAKINODAN, T., KAY, M.M.B. (1980) Age influence on the immune system. *Adv. Immunol.* 29: 287-331.
- MARCOS, J.F., DE LA FUENTE, M. (2000) “Utilidad del Entrenamiento General y el de Fuerza para Mejorar el Sistema Inmunitario”. En: Entrenamiento de Fuerza Para Todos. IWF. Madrid. Pgs.: 611-643.
- MARTÍN, G.M. (2002) Keynote: mechanisms of senescence –complicationists versus simplificationists. *Mech Ageing Dev.* 123: 65-73.
- McCAY, C.M., CROLWELL, M., MAYNARD, L. (1935) The effect of retarded growth upon the length of the life span and ultimate body size. *J. Nutr.* 10: 63-79.

- McFARLAND, R.A. (1953) Human factors in air transportation: occupational health and safety. McGraw-Hill, New York.
- MEDINA, J.J. (2003) El reloj de la edad. Crítica. Barcelona.
- MEDVEDEV, Z.A. (1990) An attempt at a rational classification of theories of aging. *Biol Rev.* 65: 375-398.
- MIQUEL, J. (1981) Envejecimiento: ciencia y ficción. *Mundo Científico.* 7: 794-804.
- MIQUEL, J. (1990) Envejecimiento celular: Teorías y datos experimentales. En Hayflick L, Barcia D, Miquel J (eds). Aspectos actuales del envejecimiento normal y patológico. ELA. Madrid. Pgs: 49-59.
- MIQUEL, J. (1991) An integrate theory of aging as the result of mitochondrial DNA mutation in differentiated cells. *Arch Gerontol Geriatr.* 12: 99-117.
- MIQUEL, J. (2003) Determinación de edad biológica. *Medicina Antienvejecimiento.* 1:24-28.
- MIQUEL, J., ECONOMOS, A.C., FLEMING, J., JONSON, J.E. JR. (1980) Mitochondrial role in cell aging. *Exp. Gerontol.* 15: 575-591.
- MINOT, C.S. (1907) The problem of age, growth and age. *Pop Sci Monthly* 71: 509-527.
- MONNIER, V.M., KOHN, R.R., CERAMI, A. (1984) Accelerated age-related browning of human collagen in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci. USA* 81: 583-587.
- MOORHEAD, P.S., HAYFLICK, L. (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 25: 585-621.
- MORA, F. (2001) El reloj de la sabiduría. Alianza Editorial S.A. Madrid.
- MORA, F. (2003) El sueño de la inmortalidad. Alianza Ensayo. Madrid.
- OLOVNIKOV, A.M. (1971) Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides. *Dokl Akad Nauk SSSR* 201: 1496-1499.
- ORGEL, L.E. (1963) The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging. *Proc Nat Acad Sci USA* 49: 517-521.
- ORSTEIN, R. (1994) La evolución de la conciencia. Los límites del pensamiento racional. EMECÉ Editores. Barcelona.
- PAWELEC, G., BARNETT, Y., FORSEY, R., FRASCA, D., GLOBERSON, A.,

- McLEOD, J., CARUSO, C., FRANCESCHI, C., FULOP, T., GUPTA, S., MARIANI, E., MOCCHIGIANI, E., SOLANA, R. (2002). T cells and aging. *Front Biosci* 1;7: D1056-183.
- PAHLAVANI, M.A. (2000) Caloric restriction and immunosenescence: a current perspective. *Front Biosci* 5: D580-587.
- PEARL, R. (1928) The rate of living. London: University of London Press; P.50.
- PUERTO, M., GUAYERBAS, N., VÍCTOR, VM., DE LA FUENTE, M. (2002) Effects of N-acetylcysteine on macrophage and lymphocyte functions in a mouse model of premature ageing. *Pharmacol Biochem Behav.* 73: 797-804.
- REITER, R.J. (2002) Melatonina y Envejecimiento. *Año Gerontológico* 16: 77-89.
- ROJAS MARCOS, L. (2000) Nuestra felicidad. Espasa Calpe, S.A. Madrid.
- ROSENFELD, A. (1985) Prolongevity. Alfred A. Knopp. New York.
- RUBIA, F.J. (2000) El cerebro nos engaña. Temas de Hoy, S.A. Madrid.
- RUBIO, M.A. (2002) Manual de alimentación y nutrición en el anciano. SCM.
- RUDMAN, D., FELLER, AG., NAGRAJ, HS., GERGANS, GA., LALITHA, PY., GOLDBERG, AF., SCHLENKER, RA., COHN, L., RUDMAN, I.W., MATTSON, DE. (1990) Effects of human GH in men over 60 years old. *N Engl J Med.* 323: 1-6.
- SÁNCHEZ RON, J.M. (2000) El siglo de la ciencia. Taurus. Santillana Ediciones, S.A. Madrid.
- SASTRE, J., PALLARDO, F.V., GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, J., VIÑA, J. (2000) Mitochondria, oxidative stress and aging. *Free Rad Res* 32, 189-98.
- SERVAIS, S., COUTURIER, K., KOUBI, H., ROUANET, JL., DESPLANCHES, D., SORNAY-MAYET, MH., SEMPORE, B., LAVOISE, JM., FAVIER, R. (2003) Effect of voluntary exercise on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> release by subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. *Free Radic Biol Med.* 35:24-32.
- SHOCK, N.W. (1970) Physiological aspects of aging. *J Am Diet Assoc.* 56:191-496.
- SHOCK, N. (1977) Aging: a challenge for science and social policy. Vichy, Francia, April 24-30.
- STREHLER, B.L. (1977) Time, cells and aging. Academic press. New York.

- STREHLER, B.L. (2000) Understanding aging. En Barnett YA, Barnett CR (eds): Aging methods and protocols. Totowa, New Jersey; Human Press; Pgs: 1-19.
- TRIMMER, E.J. (1972) Rejuvenecimiento. Barcelona, Plaza & Janés, SA. Pgs: 129-155.
- VALLEJO, C., SÁNCHEZ, C., MEDINA, S., DE LA FUENTE, M. (2000) Influencia de la actividad física de fuerza en la respuesta inmune de ancianas y ancianos sedentarios y en los que practican natación. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 35: 32-33.
- VÍCTOR, V.M., DE LA FUENTE, M. (2003) Immune cells redox state from mice with endotoxin-induced oxidative stress. Involvement of NF- $\kappa$ B. *Free Rad Res.* 37: 19-27.
- VÍCTOR, V.M., GUAYERBAS, N., GARROTE, D., DEL RÍO M., DE LA FUENTE, M. (1999) Modulation of murine macrophage function by N-acetylcysteine in a model of endotoxic shock. *BioFactors* 10: 347-357.
- VIJG, J. (1999) Profiling aging by gene arrays. *Mech Ageing Dev.* 112: 1-4.
- VIJG, J., MULLER, WEG. (2000) The science of aging and the need for a mechanistic approach. *Mech Ageing Dev.* 114: 1-3.
- VIVEROS, M.P., FERNÁNDEZ, B., GUAYERHBAS, N., DE LA FUENTE, M. (2001) Behavioral characterization of a mouse model of premature immunosenescence. *J Neuroimmunol.* 114: 80-88.
- WALFORD, R.L. (1987) MHC-regulation of aging: An extension of the immunologic theory of aging. En *Modern Biological Theories of Aging.* Warner HR, Butler RN, Sprott RL, Schneider EL (eds). Raven Press New York. Pgs: 243-260.
- WALLIN, I.E. (1927) Symbioticism and the origin of species. The Williama & Wilking Company, Baltimore.
- WATSON, J.D. (2003) ADN, El secreto de la vida". Taurus. Madrid.
- WAYNE, S.J., RHYNE, R.L., GARRY, P.J., GOODWIN, J.S. (1990) Cell-mediated immunity as a predictor of morbidity and mortality in subjects over 60. *J Gerontol* 45, M45-48.
- WEINDRUCH, R., WALFORD, R.L., FLIGIEL, S., GUTHRIE, D. (1986) The retardation of aging in mice by dietary restriction: longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J Nutr.* 116: 641-654.
- WICKENS, A.P. (2001) Ageing and free radical theory. *Resp Physiol.* 128: 379-391.

WILLIAMS, G.C. (1957) Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 2: 397-411.

YU, B.P., MASORO, E.J., BERTRAND, H.A., LYND, F.T. (1982) Life span study of SPF Fischer 344 male rats fed ad libitum or restricted diets: longevity, growth, lean body mass and disease. *J Gerontol.* 37: 130-141.

ZARAGOZA, J.R. (1990) *Una vida larga y sana*. Planeta. Barcelona.

Zs-NAGY, I. (1979) The role of membrane structure and function in cellular aging: A review. *Mech Ageing Dev.* 9: 237-246.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN  
DEL EXCMO. SR. DR.  
D. AMANDO GARRIDO PERTIERRA



Excmo. Sr. Presidente  
Excmos. Señoras y Señores Académicos  
Señoras y Señores:

Tengo el honor, en nombre de la Real Academia de Doctores de España, de dar la bienvenida a la nueva Académica Numeraria, la Dra. Mónica de la Fuente del Rey, elegida para llevar la medalla número 75 adscrita a la Sección de Ciencias Experimentales. Pocos hechos son tan gratificantes como este honroso cometido, al que se une la satisfacción que supone contestar al discurso de recepción de una colega universitaria y entrañable amiga, y poder relatar los méritos que la avalan y orlan su trayectoria docente, científica y académica. Muchas gracias pues, Sres. Académicos, por la confianza que en mí habéis depositado para esta noble y satisfactoria tarea.

Las Academias, como otras instituciones, serán lo que resulte de su propio poder y del valor real de sus académicos, pero también de lo que trascienda del efecto cooperativo que su pequeña masa y sencilla estructura sean capaces de lograr. Las Academias contribuyen a mantener el ambiente intelectual difundiendo el dogmatismo, recogiendo el sentir de la sociedad y dando amparo al pensamiento analítico; cada una de ellas tiene su particularidad y la nuestra se caracteriza por su carácter multidisciplinar que, constituida por secciones, comprende áreas de conocimiento de las Letras, las Ciencias y las Artes. Es indudable que el espacio social y científico de esta Real Academia se ve hoy expandido y enriquecido con la incorporación de la Dra. De la Fuente.

Nació la Dra. Mónica de la Fuente en Madrid, en el castizo barrio de Chamberí. Realizó sus estudios de secundaria en el Instituto "Lope de Vega" que culminó con la máxima calificación en el examen de Reválida. En un libro de semblantes titulado "*Nosotras las biocientíficas españolas*", publica-

do en Diciembre del 2002, la Dra. Mónica de la Fuente decía de si misma “*Mi vocación hacia los estudios biomédicos comenzó cuando cursaba los primeros años de bachillerato y la curiosidad que sentía por conocer los procesos que sustentan la vida... En el intento de poder desarrollarme profesionalmente conté con el gran apoyo de mis padres, que aún no teniendo relación con el mundo universitario, me animaron a estudiar y trabajar en lo que más me gustase, sin tener en cuenta los sacrificios que a ellos les pudiese suponer. Me inculcaron la idea que siempre he mantenido, de que no hay nada más maravilloso en esta vida que trabajar en algo que te entusiasme*”. Estas palabras, suficientes para describir su personalidad humana, deberían limitar mi cometido a proclamar las cualidades científicas que la han hecho acreedora a acceder a esta insigne Corporación. Decía L. Tolstoi, quien reescribió la novela “*Guerra y Paz*” siete veces antes de publicarse: “*El secreto de la felicidad no es hacer lo que uno quiere, sino querer lo que uno hace*”. La Dra. Mónica de la Fuente no sólo hace lo que quiere sino que lo hace con disfrute, ilusión y apasionamiento. Sin duda por ello es una mujer amable y alegre que derrocha y te contagia su energía, su vitalidad y su optimismo.

### **Comentarios a su *currículum vitae***

La nueva Académica ha alcanzado la plenitud como docente e investigadora gracias a una labor rigurosa, científica, plena de sugerencias y rica en ideas que ha mantenido a lo largo de su vida profesional.

Su vocación universitaria se manifiesta tempranamente, en 1971, cuando entra a formar parte, en calidad de alumna interna, primero en la Cátedra de Botánica y, posteriormente, en la de Fisiología Animal de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid. Dos años después finaliza la licenciatura en Ciencias Biológicas y se gradúa con Premio Extraordinario y Premio Fin de Carrera. En Febrero de 1979 obtiene el Título de Doctor con la calificación de sobresaliente “cum laude” y en 1981 se licencia y se gradúa en Farmacia con la calificación de sobresaliente.

En su dedicación a la enseñanza universitaria la Dra. De la Fuente ha pasado, sucesivamente, por becaria, profesora Ayudante de clases prácticas, Adjunta interina, Adjunta contratada y Adjunta numeraria. El 7 de Octubre de 1986 obtiene la Cátedra de Fisiología en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Extremadura y dos años después la Cátedra de Biología Animal en la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense.

Su trayectoria docente ha cristalizado en numerosos cursos impartidos y en más de 100 conferencias pronunciadas en diferentes foros académicos.

Investigadora Principal de 25 Proyectos de investigación financiados por programas de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT), de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica (DGICYT), del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), del Consejo Superior de Deportes, de la Comunidad de Madrid, etc., también ha recibido subvenciones de las Industrias Danone Vitapole, Zambón, y Merck Sharp&Dohne. En todos los proyectos la Dra. De la Fuente ha desarrollado todos los proyectos con un ímpetu irresistible, una capacidad organizativa extraordinaria y una dedicación plena que explican los desbordantes frutos de su investigación.

Es autora de un rico rimero de publicaciones aparecidas en las más importantes editoriales y, sobre todo, en revistas de reconocido prestigio científico, siendo en varias miembro de su Comité de Redacción o de su Consejo Asesor. Resumiendo: 30 libros, 153 artículos en revistas extranjeras, 27 en revistas nacionales y 146 Abstracts. También ha tomado parte en numerosos Congresos Nacionales e Internacionales, en 33 de ellos como organizadora, y ha presentando 364 ponencias y comunicaciones.

La actividad investigadora de la Profesora de la Fuente se vierte en lo que consideramos responsabilidad ineludible del maestro y así no es extraño que haya sido Directora de 15 tesis doctorales y 22 tesis de licenciatura; todas ellas obtuvieron la máxima calificación por unanimidad.

Entre sus estancias en el extranjero, todas ellas como investigadora invitada, queremos destacar las realizadas al London Hospital Medical College de Londres, en 1983, 1984 y 1985, la del Instituto de Fisiología de la Universidad Philips de Marbur (Alemania) en 1994, la de la Royal Free Hospital School de Medicine de la Universidad de Londres en 1996 y la de la Universidad de Bohemia en la República Checa, en el 2001.

Pertenece a diversas Sociedades Científicas Españolas y extranjeras, entre las que resaltamos la “Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas”, la “Sociedad Española de Inmunología”, la “Sociedad Española de Bioquímica”, la “International Society of Developmental and Comparative Immunology”, la “European Society for Comparative Physiology and Biochemistry”, la “International Society of Exercise and Immunology”o la “Society for Free

Radical Research” y es miembro fundador de la “Asociación Española de Investigación sobre el Cáncer”. Ha sido Presidente de la Sección Biológica de la “Sociedad Española de Geriatria y Gerontología” y de la Junta Directiva de la “Sociedad de Ciencias Fisiológicas”.

Por sus trabajos de investigación ha conseguido premios y recompensas. Así, además de los ya reseñados, ha obtenido: el “Víctor de Bronce” al Mérito Académico”, Accesit al Premio Nacional Fin de Carrera de Ciencias Biológicas, Premio de la Asociación de Medicina Extremeña, Premio “Fernando Camacho” de la Fundación Científica de la Asociación contra el Cáncer, Premio Nacional de Investigación de Medicina Deportiva, Premio Salgado Alaba y muchos otros que harían inacabable esta relación.

Para un investigador que trabaja en el campo de la Biología no hay nada más trascendente y gratificante que especializarse en procesos esenciales de la vida. No obstante, la nueva académica ha tenido que batallar muchas veces en situaciones difíciles, su personalidad se ha esculpido en ambientes poco favorables para las científicas, en una sociedad que se ha guiado por pautas de comportamiento que han intentado, en este caso sin conseguirlo, encorsetar su actividad docente e investigadora. Personalidad madurada en paralelo al enorme progreso que ha experimentado la Biología, fiel a los principios de excelencia y de calidad e impregnada de los sentimientos de sencillez, ética, responsabilidad y honradez.

### **Comentarios al discurso**

Un análisis crítico de la Biología nos lleva a la conclusión de que no es una cuestión académica más o menos trivial y carente de interés para el laico. Varias razones explican por qué la importancia científica, económica, social e incluso política (recuérdese la investigación sobre embriones humanos) de la Biología ha aumentado del modo que lo ha hecho en los últimos tiempos. Por un lado están los espectaculares avances en nuestros conocimientos biológicos llevados a cabo recientemente, gracias a la invención de las nuevas técnicas en Genética y Biología Molecular, y que han alcanzado metas inimaginables hace pocos años, y por otro lado se encuentra el aumento del nivel cultural de la población, cuyo interés por los problemas científicos ha crecido simultáneamente a nuestros conocimientos, alimentado continuamente por los medios de difusión.

Estos factores han condicionado que la Biología haya dejado de ser una

ciencia restringida a un grupo reducido de especialistas para interesar a una parte importante de la sociedad. La atracción por esta ciencia se ve aumentada cuando los temas tratados son de un gran interés social como el proceso de envejecimiento. La Dra. De la Fuente ha traído a nuestra meditación una de las más importantes incógnitas que el saber y la experiencia humana, reiteradamente a través de la Historia, han intentado desentrañar. Y lo ha hecho con un dominio y conocimiento absolutos del tema, buscando la complicidad de este docto auditorio, que desde un principio se le ha entregado plenamente.

El envejecimiento, conjunto de modificaciones morfológicas, bioquímicas y funcionales, tiene lugar y de forma progresiva en todos los seres vivos. Entre las distintas especies animales existen enormes diferencias en cuanto a la velocidad que envejecen. Por regla general, los animales de gran tamaño y los que se aletargan viven más tiempo que los animales pequeños y los que no se aletargan. Así, los elefantes, viven más tiempo que los ratones, y las tortugas y los perezosos, viven mucho más que lo que, lógicamente, se podía imaginar para el tamaño que tienen. Este hecho condujo a la generalización de que, a lo largo de la vida, los animales tienen aproximadamente el mismo número de latidos cardíacos. Sin embargo hay excepciones a esta regla, como las aves, que tienen una vida relativamente larga, tienen la sangre más caliente que la mayoría de los mamíferos y la bombean a un ritmo superior. Existe un par de famosas fotografías del ornitólogo G. Dunnet sosteniendo el mismo petrel, un ave marina pariente del albatros, en 1950 y en 1992. El petrel tiene exactamente el mismo aspecto en ambas fotografías, a pesar de haber pasado 42 años, el profesor Dunnet evidentemente no.

El 5 de Diciembre del pasado año se publicó en la revista *Nature* el genoma completo del ratón. Este modesto roedor tiene como la especie humana, 30.000 genes y comparte con ella el 99% de ellos. Esta revelación resultó asombrosa en el mundo científico incluso para aquellos investigadores que venían utilizando el ratón como modelo experimental y sabían que la inmensa mayoría de los procesos bioquímicos y fisiológicos eran comunes en ambas especies. Alan Bradley, del Instituto Sanger, comenta en la misma revista: *"Aunque las diferencias anatómicas entre el ratón y el ser humano son espectaculares, no suelen reflejar más que alteraciones en la forma y el tamaño"*. Hace tiempo que los científicos han desvelado el origen común de la vida; han demostrado que las secuencias sintéticas y degradativas de las biomoléculas son comunes en todos los seres vivos; así mismo han comprobado que las células de todos los organismos almacenan y utilizan la energía de la misma forma y que los vocablos del código genético son idénticos. Ahora nos encon-

tramos que incluso el mensaje genético es muy similar entre estas dos especies separadas por 75 millones de años en el período evolutivo. ¿Cómo es posible que las moléculas de ADN, ARN, proteínas y metabolitos del ratón y el hombre sean tan similares y sin embargo las diferencias anatómicas sean tan enormes?

Otra de las grandes diferencias entre las dos especies se encuentra en la velocidad de envejecimiento. Los ratones pueden llegar a vivir hasta 5 años, aunque lo normal es que no superen los 3. Los seres humanos pueden vivir hasta 120 años (Jeannet Calment, de Arlés (Francia) murió a los 122 años) siendo la esperanza de vida entre 75 y 85 años. Podía pensarse que la clave de las diferencias entre la especie ratón y la humana reside en los 300 genes característicos de cada especie. Y esto, hasta cierto punto, resultaría lógico ya que mediante la secuenciación del genoma de distintos organismos se ha podido comprobar que, para conseguir la complejidad estructural que supuso pasar de las células sin núcleo (procariotas) a las células con núcleo (eucariotas), fueron necesarios tan sólo cien genes nuevos. En estos genes se han identificado los que están implicados en la membrana celular, los que codifican proteínas del citoesqueleto, de la división celular, del procesamiento del ARN, de la proteólisis y ciertas enzimas específicas. Mediante la utilización de una estrategia similar se han podido determinar los genes necesarios para hacer posible la aparición de los primeros organismos eucarióticos multicelulares. Los resultados fueron inesperados ya que se demostró que, únicamente se requirieron tres genes que codifican a otras tantas proteínas: una que se enlazaba al ARN, otra al selenio y una tercera a un factor de transcripción. Esto hace pensar que no es la inclusión de nuevos genes, sino la manera de utilizar los ya existentes, lo que hizo posible la aparición de formas más complejas de vida.

En este aspecto uno de los genes más estudiados en el proceso del envejecimiento es el TEPI (*telomerase-associated protein 1*) y su producto, una proteína que forma parte de la enzima telomerasa. Como se sabe, cada cromosoma no es más que una molécula gigantesca y superenrollada de ADN. En cada extremo del cromosoma hay un fragmento de seis nucleótidos (TTAGGG) que se repite unas dos mil veces y que se denomina telómero. La presencia del telómero permite que los mecanismos que copian el ADN en el proceso de duplicación celular, se pongan en marcha sin cortar nada del fragmento nucleotídico significativo. En las células somáticas cada vez que se copia el cromosoma se pierde un trocito del telómero. En nuestro cuerpo los telómeros se acortan, dependiendo de los tejidos, a un ritmo medio de treinta y una bases

al año. Según Slagboom y col. la longitud de los telómeros, en una persona de 80 años se encuentra reducida cinco octavos de la que tenía al nacer. Sin embargo, las células germinales (óvulos y espermatozoides) mantienen el tamaño de los telómeros y con ello se asegura la siguiente generación, gracias a la presencia de la telomerasa que los repara. La telomerasa es una enzima compleja que contiene un componente nucleotídico, secuencias de ARN complementario con las secuencias hexaméricas de los telómeros, y un componente proteico muy similar a la transcriptasa inversa, la enzima que hace que los retrovirus se multipliquen dentro del genoma. La secuencia TTAGGG es exactamente la misma en todos los animales, incluso en protozoos como *Trypanosoma brucei* y en hongos como *Neurospora crassa*. Todavía no sabemos con seguridad qué proteínas conforman la telomerasa humana y la información más completa procede de la enzima aislada en microorganismos. En la reunión celebrada en Abril de 2003 en Lyon con motivo del “50 aniversario del descubrimiento del ADN” Thomas R. Cech, Premio Nobel de Química en 1989, resaltaba la importancia de los estudios comparados de especies y recordaba que lo que se ha conseguido saber sobre los telómeros procede, principalmente, del estudio sobre protozoos.

La selección natural ha construido nuestros telómeros de una longitud tal que podamos sobrevivir por encima de los ochenta y cinco años. Aunque la Dra. de la Fuente en su magnífica disertación señala que Carlson y Riley “no creen que hay pruebas de que las relaciones entre los telómeros y la mortalidad *in vitro* de las células sean relevantes para comprender el envejecimiento del organismo”, el hecho cierto es que la selección natural ha dado a los animales que viven más tiempo unos telómeros más largos que los de otros animales. Es muy posible que las diferencias individuales de longevidad entre los seres humanos indiquen también diferencias en la longitud de los telómeros. Indudablemente, la longitud de los telómeros varía considerablemente de unas personas a otras, y al igual que la longevidad, tiene un carácter heredable. Sin embargo los telómeros largos son inútiles si el cuerpo se deteriora rápidamente por cualquier proceso interno o externo; los telómeros se verán recortados enseguida porque la reparación de los tejidos dañados necesita de la división celular. Una de las razones de por qué se vuelven más cortos, es que el organismo carece de capacidad para reparar el daño que producen los radicales libres, los cuales son liberados constantemente como consecuencia del metabolismo oxidativo en las mitocondrias. Se ha demostrado que las mutaciones que producen “longevidad”, al menos en moscas y gusanos, se encuentran en genes que inhiben la producción de radicales libres. En los gusanos, la mutación en un determinado gen ha permitido a los científicos criar una estir-

pe que vive hasta una edad tan excepcional que si fueran humanos pasarían de los trescientos cincuenta años.

La Biología Molecular a través del estudio directo de los genes, ha desarrollado un concepto determinista de esta ciencia que ha descansado sobre el principio de la especificidad: un gen, una enzima (proteína). Este concepto fue, en un principio, fundamental para entender la función de estas biomoléculas. Con el desarrollo del Proyecto Genoma Humano se pudo comprobar que existen más de tres veces más proteínas que genes en los humanos y que cada gen puede tener cientos de funciones. Con ello la especificidad ha pasado a ser un término cualitativo y abstracto. Esto ha permitido pensar que las interacciones entre las biomoléculas se caracterizan, no por la exclusividad, sino al contrario, por la multiplicidad de posibles interacciones entre ellas. Las funciones biológicas, consecuentemente, no están constituidas por procesos lineales sino por redes de interacciones entre los componentes de la célula.

Uno ejemplo característico de la interacción entre las biomoléculas es el acortamiento del telómero. Este proceso, verdaderamente complejo, puede estar asociado a la pérdida de la actividad de la telomerasa o a la pérdida de función telomérica. En el primer caso se induce la expresión del gen p53 que codifica la proteína p53, la cual activa la expresión de la proteína p21, que es una proteína supresora del ciclo celular. Esta proteína puede disociar tanto el complejo ciclina D4/D6-CDK4, como el complejo ciclina E/CDK2. Consecuencia de estos procesos es el mantenimiento de la proteína retinoblastoma p53 en su forma activa, lo cual hace que se mantengan secuestrados determinados factores transcripcionales tales como la EF2 y las ciclinas. Estos procesos ocasionan la senescencia replicativa, esto es, la inhibición del crecimiento celular. Por otra parte, la proteína p53 forma parte de un complicado proceso de reparación de las lesiones de ADN mediante recombinación homóloga, en relación con el gen ATM y las proteínas Rad 50, BRAC-1 y BRAC-2. Además, la proteína p53 es capaz de poner en marcha un proceso de muerte celular a través de la activación de genes proapoptóticos como BAX y la represión de genes antiapoptóticos como BCL-2. Cuando el acortamiento telomérico es por pérdida de la función telomérica, intervienen proteínas como TRF-1, que forma parte de un complejo junto con las proteínas Tank-1, Tin-2, Pinx-1 y Ku, y es responsable del control negativo de la longitud de los telómeros. Por el contrario, la proteína TRF-2, forma parte de un complejo de protección de los telómeros junto con las proteínas Rad-1, Rad-50, Nbs, y Mre-11 y actúa como un factor positivo de la actividad telomérica.

Como se puede observar, un proceso aparentemente tan sencillo como es

el acortamiento del telómero, se caracteriza por la multiplicidad de interacciones entre varios sistemas. Por ello, no es extraño que se defina el envejecimiento como el deterioro, más o menos simultáneo, de muchos sistemas corporales diferentes controlados directa o indirectamente por varios genes. Este comportamiento se caracteriza por ser ordenado: cada molécula desempeña una función específica dentro de unos estrictos parámetros y, en general, este proceso es inalterable. ¿Cómo consigue entonces una célula funcionar de manera ordenada en un medio bioquímico desordenado? La contestación posiblemente se encuentra en la estructura de redes de interacciones entre moléculas de ADN, ARN, proteínas y metabolitos.

Es generalmente aceptado que el almacenamiento de la información, el procesamiento de la misma y la ejecución de los diversos programas celulares residen en distintos niveles de organización en el organismo: el conjunto de genes (genoma), el transcriptoma (el conjunto de los factores de transcripción), el proteoma (el conjunto de proteínas) y el metaboloma (el conjunto de metabolitos). La información de larga duración se almacena casi exclusivamente en el genoma y la de corta duración en el proteoma; los procesos transcurren obteniendo información del genoma, que está controlado por diferentes factores, que a su vez se encuentran fuertemente influenciados por el estado del metaboloma. Esta integración entre los diversos niveles de organización nos obliga a considerar las funciones biológicas como distribuidas en grupos de componentes heterogéneos que interaccionan unos con otros dentro de grandes redes; esta teoría nos permitirá explicar el elevado número de procesos que se realizan en las células, mucho mayor que el esperado teniendo en cuenta la estricta información almacenada en el genoma.

Hace más de 40 años, F. Jacob y J. Monod propusieron el *modelo del operación* para la regulación de la síntesis de proteínas. Los elementos genéticos principales de este modelo son los genes reguladores y los genes estructurales. Los genes estructurales son los que se transcriben conjuntamente en una sola molécula de ARN mensajero que codifica las proteínas, por ejemplo las enzimas de una ruta metabólica. Los genes reguladores codifican mensajeros que se ocupan de decirle a los genes estructurales dónde y cuándo deben activarse. Otros genes reguladores son los que codifican factores de transcripción, de crecimiento, de iniciación de rutas, etc. Estos genes han sufrido grandes alteraciones a lo largo de la evolución, y la hipótesis preferida de muchos científicos es que esos cambios son los verdaderos responsables de las espectaculares diferencias entre las especies. Si un gen que dirige, por ejemplo, un proceso de desarrollo sufre un cambio en sus genes reguladores puede empe-

zar a activarse en lugares o a tiempos inéditos y disparar el mismo proceso que dirigía antes.

En un excelente trabajo, publicado en *Science* el pasado año, R. A. Schneider y J. A. Helms intercambiaron células de la cresta neural entre embriones de pato y de codorniz, los cuales tienen la forma de los picos muy diferente. Mientras que el embrión de pato, transplantado con células de la cresta neural de codorniz, desarrolló pico de codorniz (corto, fino y cóncavo), el embrión de codorniz, transplantado con células de cresta neural de pato, tenía pico de pato (largo, ancho y plano). El pato y la codorniz utilizan los mismos genes para regular el tamaño y la forma del pico, pero ambas especies difieren en el momento del desarrollo en el que se expresan los genes reguladores y en la red de interacciones en la que participan. Esto es, las diferencias morfológicas entre el pico del pato y de la codorniz, se deben más a variaciones espacio-temporales en la expresión de ciertos genes reguladores que a diferencias en el tipo de genes estructurales que ambas especies utilizan para construir su pico.

El estudio de la estructura de las redes biológicas no sólo nos permitirá entender las diferencias entre las especies, sino también la regulación de las funciones celulares como el desarrollo, la proliferación, el envejecimiento y la muerte. Asimismo, nos facilitará el proyectar y perfeccionar nuevos tratamientos contra muchas enfermedades, entre ellas el cáncer, y nos permitirá diseñar circuitos genéticos sintéticos para la detección de niveles de expresión de ciertos genes (supresores de tumores, citoquinas, oncogenes, etc.) y los procesos que los activan e inactivan. En resumen, comprender las leyes que gobiernan la estructura de las redes biológicas, será uno de los principales retos de la Biología durante las próximas décadas.

Excmo. Sr. Presidente

Excmos. Señoras y Señores Académicos

La Dra. Mónica de la Fuente, nuestra nueva Académica, con lo que de enriquecedora tiene su juventud y la experiencia de su madurez, es un modelo de investigadora, arquetipo de persona trabajadora, estudiosa y organizadora, que es lo que necesita actualmente la Sociedad y la Universidad. La Real Academia de Doctores de España se felicita por ello, y en especial la Sección de Ciencias Experimentales ya que, además, es la primera mujer que se incorpora a ella.

Decía Sthendal “*Hacen falta al menos 10 líneas en francés para alabar a una mujer con delicadeza*”. Yo he necesitado bastante más y en español, para realizar un *laudatio* de la Dra. De la Fuente a tono con su valía, y no estoy seguro de haberlo conseguido. He intentado colocar su calidad humana y científica, su discurso de ingreso y su marchamo de autenticidad dentro del marco de la Biología, la ciencia que ella cultiva.

Sí estoy seguro de haber puesto en este solemne Acto de recepción toda la admiración y el afecto que siento por ella. También estoy seguro de que colaborará activamente al progreso de esta Real Academia y por ello, en nombre de esta prestigiosa Institución de la que nos sentimos muy honrados pertenecer, y en el mío personal, le damos la más cordial bienvenida.

Muchas gracias.

