



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA
DE LA REGIÓN DE MURCIA

SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE DE RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO DE NÚMERO

DISCURSO DE INGRESO

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS ACTUALES
EN EL ENVEJECIMIENTO,
¿ESPERANZADORAS?

POR EL

Ilmo. Sr. Dr. D. Juan José
Parrilla Paricio



DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Ilmo. Sr. Dr. D. Pascual Parrilla Paricio



22 de septiembre de 2016

MURCIA



DISCURSOS

LEÍDOS EN LA SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE
DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICO NUMERARIO,
CELEBRADA POR LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA
DE LA REGIÓN DE MURCIA

el día 22 de septiembre de 2016

Discurso de ingreso

del

Ilmo. Sr. Dr. D. Juan José Parrilla Paricio

**‘Evidencias científicas actuales
en el envejecimiento,
¿Esperanzadoras?’**

Discurso de contestación

por el

Ilmo. Sr Dr. D. Pascual Parrilla Paricio

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Edita:



*Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia*

Realización y producción:

Juana Alegría

Depósito Legal:

MU-1.029-2016

Índice:

• Discurso de ingreso: Evidencias científicas actuales en el envejecimiento, ¿Esperanzadoras?.....	7
– Agradecimientos y justificación	11
I. Introducción	17
II. Fisiopatología: ¿Por qué envejecemos?.....	27
III. Telómeros y Telomerasa	35
IV. Parabiosis y factores sistémicos	43
V. Células Madre	53
VI. Perspectivas de futuro	57
VII. Epílogo	61
VIII. Bibliografía	63
• Discurso de contestación	75

Discurso de ingreso

**‘Evidencias científicas actuales
en el envejecimiento,
¿Esperanzadoras?’**

por el

Ilmo. Sr. Dr. D. Juan José Parrilla Paricio

*A mi esposa Inma, apoyo básico en mi vida.
A mis hijos Juanjo, Inma y María,
con orgullo, satisfacción y cariño.
A mis queridas nietas Gimena y Maya.*

Agradecimientos y justificación

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina
y Cirugía de Murcia,*

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,

Queridos compañeros y amigos,

Señoras y señores:

Antes de comenzar el discurso para optar a la condición de Académico de Numero de esta Ilustre Institución, quisiera dejar constancia de dos hechos:

- Por un lado, que para mi es un gran honor, una satisfacción y un privilegio estar en este estrado para leer el discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia (RAMCM) y quiero expresarlo con verdadero sentimiento. Hoy es un día importante en mi vida, estoy realmente emocionado y espero me comprendan y disculpen por ello.
- Por otro lado, también quiero dejar constancia de mi *agradecimiento* a todos los que han hecho posible la distinción de que he sido objeto.

Mi agradecimiento a la *Academia*. A su Excmo. Presidente, a su Ilmo. Secretario y a la Junta de Gobierno. De forma especial, mi agradecimiento a los Académicos que hicieron la propuesta de aceptación:

Faustino Herrero, Emilio Martínez, Eduardo Osuna, Pascual Parrilla y Carlos Sprekelsen. También a los Miembros de la Corporación que la aceptaron por su generosa benevolencia. Este agradecimiento, lleva implícito el compromiso de contribuir con mi trabajo a las funciones que me sean encomendadas para mantener e incrementar el prestigio de la RAMCM.

Una parte importante de lo que uno es, o alcanza a ser, pertenece a todos aquellos que han contribuido a su consecución y quisiera dejar constancia de mi afectuoso recuerdo y mi sincero agradecimiento a mi maestro en Torrente don Salvador Pardo y a todos mis profesores de los Escolapios, de la Facultad de Medicina de Valencia y a los Jefes de Departamento donde he trabajado: *Prof. Francisco Bonilla Martí, Prof. Manuel Galbis Pascual y Prof. Lorenzo Abad Martínez.* Todos supieron crear y estimular mis deseos de progreso y superación.

También quiero dejar constancia de mi recuerdo y agradecimiento a todos aquellos compañeros que han influido en mi trayectoria tanto personal como profesional, desde los amigos del colegio y la facultad, hasta los compañeros del Hospital Clínico de Valencia, los de la Ciudad Sanitaria de “La Fe” de Valencia y en los últimos, casi 40 años, los del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca” de Murcia. Me estoy refiriendo no solo al colectivo médico, sino a todos los profesionales, incluidos los administrativos que trabajan en los hospitales y no solo en el Dpto. de Obstetricia y Ginecología.

Por otra parte, es un honor y una satisfacción poder dedicar un recuerdo y un agradecimiento a nuestros predecesores especialistas en Obstetricia y Ginecología en la RAMCM. A don Emilio Meseguer Pardo, que llegó a ser Presidente de esta Academia y que realizó su Tesis Doctoral sobre el efecto de la pasta azafranada en el cáncer de cuello uterino. A su hijo don Emilio Meseguer Casalins, a quien ya tuve el honor y el privilegio de conocer personalmente y poder disfrutar de su amistad y la de su familia. Excelente profesional, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Provincial de Murcia (Hospital Reina Sofía, en la actualidad) y mejor persona, que facilitó nuestra llegada y acogida en Murcia hace casi cuarenta años. Mi relación sigue

persistiendo con su familia y sobre todo con su hijo Francisco Mese-guer Peña, también ginecólogo y en la actualidad jefe de Servicio de Ginecología del Hospital Reina Sofía de Murcia, es como un hermano pequeño que me apareció en Murcia y con el que sigo compartiendo ideas e ilusiones.

Los comentarios acerca del Prof. Lorenzo Abad Martínez, el primer Catedrático de Obstetricia y Ginecología de nuestra Universidad, merecerían una sesión especial. Admirable en todos los aspectos: excelente profesional y persona, gran humanista, inteligente, estudioso, buen conocedor de su Europa, un gran amigo y compañero.

Nos abandono prematuramente, dejando un hueco científico y afectivo en todos cuantos tuvimos la dicha de conocer su personalidad y competencia. Se le recuerda diariamente y esto es bueno: mientras se recuerda a alguien con frecuencia, no ha muerto del todo y a Lorenzo se le recuerda a diario y no solo en el ambiente de la ginecología.

También quiero recordar en estos momentos y dejar constancia de mi profundo y continuo agradecimiento a mi *Familia*, que tanto me ha apoyado y soportado en mi trabajo y en mi vida.

A mis padres, castellano-aragoneses, personas sencillas que lucharon y se esforzaron para ofrecernos un destino mejor que el suyo. Les debo todo lo que soy; por su ejemplo, sacrificio, compromiso, cariño, estímulo, ilusión y respeto por los demás. Inolvidables. Permanente nuestro recuerdo y agradecimiento.

A mi esposa Inma. Lo ha significado todo para mi en los últimos cincuenta años. Se sacrificó y abandonó su familia, profesión, amistades, etc., por estar a mi lado en “La aventura murciana” desde 1977. Su cariño, comprensión y ayuda han sido un apoyo y estímulo diario. Nada hubiera sido posible sin ella. Ha sido un verdadero cómplice de mi vida personal y profesional.

A mis hijos Juanjo, Inma y María, a sus parejas (Nuria, Emilio y Pablo) y a mis nietas Gimena y Maya a quienes también he robado tiempo de vida familiar y con los que fui, quizás, demasiado exigente y a los que creo contagie mis inquietudes por mejorar y seguir adelante. Muchas gracias por contribuir a mi felicidad.

A mi hermano, a Pascual, mi querido hermano pequeño. Muchas gracias por lo que has influido en mi vida profesional. Tu dedicación a la Universidad, al Hospital y sobre todo al cuidado de los enfermos han sido para mi, un ejemplo continuo. Prácticamente siempre hemos estado juntos. Muchas gracias por todo y además por haber aceptado pronunciar el Discurso de Contestación.

Como veis, con la familia lo comparto todo: alegrías, desvelos, preocupaciones y creo que con su apoyo se vencen todas las adversidades. Ellos son la “razón de ser”, la razón de “todo lo demás” y también de este Acto Académico.

Para terminar este apartado, muchas gracias a todos vosotros por acompañarme en un día tan señalado y feliz para mi.

Finalmente, emocionado por tantos recuerdos y agradecido de verdad con tantos compañeros de viaje, debo proceder ahora como Académico Electo y para dar cumplimiento a los estatutos de la RAMCM, a la lectura del Discurso de Ingreso que va a versar sobre:

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS ACTUALES EN EL ENVEJECIMIENTO, ¿ESPERANZADORAS?

Justificación del tema elegido

Muchas veces no es fácil la elección del tema para el Discurso de Ingreso en la Academia y tampoco lo ha sido en esta ocasión. A nuestro juicio debe elegirse un tema de actualidad, atractivo e interesante para la mayoría de académicos y para la sociedad en general.

Inicialmente pensamos en “algo” relacionado directamente con nuestra especialidad, la Obstetricia y Ginecología, con una de nuestras líneas de investigación: endocrinología de la reproducción, meno-

pausia, oncológica ginecológica, medicina materno-fetal, etc. Pero, podíamos correr el riesgo de elaborar un discurso demasiado técnico y/o básico, sin mucho impacto socio-médico y excesivamente especializado.

Lo ideal, pensamos, sería un tema que refleje nuestro particular concepto sobre un problema médico-social importante, de actualidad y en auge, analizando con rigurosidad científica las evidencias más recientes sobre el mismo y sus posibles consecuencias y repercusiones clínicas. Un tema de interés no solo para el profesional médico de cualquier especialidad sino para la sociedad en general.

Nos vamos a ocupar del *Envejecimiento*, comentando las *Evidencias científicas actuales* acerca del mismo. En esta elección, han podido influir, sin duda, las siguientes consideraciones:

- Mi edad y estado de jubilación han sido suficiente motivación para interesarme por el estado científico actual del envejecimiento.
- Hace cuarenta años publicamos en la Rev. Esp. Obstetricia y Ginecología y en la Rev. Esp. De Gerontología dos trabajos de actualización y revisión con casuística propia de las ginecopatías de la tercera edad (así se llamaba entonces a los mayores de 65 años); ya preocupados por las particularidades que planteaban este grupo de mujeres. Seguimos preocupados por la problemática de este grupo poblacional especial.
- En el último Congreso Nacional de la AEEM (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia), celebrado en Bilbao en Junio del 2014, el Comité Científico me encargó la Moderación de una Ponencia Oficial acerca de la salud y envejecimiento vulvo-vaginal y el tratamiento Anti-Aging. Yo creo que un buen moderador debe conocer el tema igual o mejor que los ponentes, para saber donde están los puntos mas conflictivos. Comencé a estudiar el envejecimiento y me atrajo el cambiante estado de los conocimientos del mismo en los últimos años, sobre todo a nivel molecular y celular.
- Por ultimo, también quería probarme. Toda mi vida dedicada a la Obstetricia y Ginecología desde los puntos de vista docente, asistencial e investigador. ¿Podré ocuparme dignamente de aspectos no estrictamente ginecológicos?.

Espero poder transmitirles mis conocimientos e ilusión sobre el estado actual del envejecimiento y es más, dejarles con la idea de seguir profundizando e interesados en los aspectos mas actuales; cada uno por su cuenta.

Es un tema relevante por su actualidad permanente, sus últimas innovaciones fisiopatológicas y terapéuticas y sus grandes repercusiones: sociales, médicas, familiares, económicas, políticas, etc.

I. Introducción

El objetivo básico del discurso es analizar los últimos avances y evidencias científicas sobre el envejecimiento y sus posibles implicaciones clínicas.

Para una mejor comprensión de este análisis, hay que tener presente la problemática actual del envejecimiento, tanto a nivel , demográfico o poblacional como a nivel médico y social.

En esta introducción vamos a comentar los aspectos generales del envejecimiento, sus precisiones conceptuales, los datos demográficos, sus consecuencias y su importancia actual. La idea, es interesarles y sensibilizarles con su problemática, antes de analizar las evidencias científicas recientes.

1. Aspectos generales

El envejecimiento forma parte de la vida, es una parte inevitable de nuestro ciclo vital, y en todas las culturas ha preocupado y excitado la imaginación en busca del elixir de la eterna juventud y en algunos aspectos, sigue siendo uno de los misterios centrales de la biología^(1 y 2).

Tradicionalmente, su estudio había tenido poco reconocimiento científico, pero en los últimos años y gracias al desarrollo de la Bioquímica y la Biología Molecular y su aplicación al mismo, se ha abordado científicamente, comenzando así la verdadera era científica del envejecimiento⁽³⁾.

Los avances en su investigación, están comenzando a descifrar los mecanismos implicados en este complejo proceso de degeneración celular que en la actualidad se ha convertido en un aspecto central de la investigación médica. Algo va cambiando en el envejecimiento con la mejor investigación básica y clínica. Se le había considerado como un proceso biológico totalmente irreversible y con las evidencias actuales comienza a ponerse en duda esta afirmación⁽⁴⁾.

Si entendiéramos los mecanismos moleculares involucrados en el deterioro estructural y funcional que ocurre durante el envejecimiento, podríamos desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para modularlo. Solo así podremos mejorar o evitar éste deterioro y conseguir un envejecimiento saludable. Comienzan a aparecer evidencias experimentales en este sentido⁽⁵⁾.

Hay que dejar constancia de la frivolidad con la que, en muchas ocasiones, preocupa el envejecimiento. No se trata de evitar arrugas, ni de vivir 100 años a cualquier coste, sino de prolongar la vida sin enfermedades y por ello el objetivo final es identificar las posibles dianas terapéuticas que mejoren la salud humana en el envejecimiento.

2. Precisiones conceptuales

Aunque todo el mundo conoce el significado del envejecimiento y esta familiarizado con él, es bastante difícil definirlo científicamente con precisión. De forma sencilla se podría definir como:

“Los cambios que suceden en los seres vivos con el paso del tiempo”.

En la actualidad, el envejecimiento es considerado por la mayoría como:

“Un proceso biológico natural y complejo, con modificaciones que suponen un deterioro estructural y funcional en cualquier nivel, que aparece como consecuencia de la acción del tiempo y

que conduce a una disminución de la capacidad de regeneración y a un aumento de la vulnerabilidad y susceptibilidad a patologías crónicas” (3, 6, 7, 8 y 9).

Además se han ido precisando algunos aspectos concretos del envejecimiento:

- No es un estado, es un *Proceso Evolutivo*, progresivo, que no ocurre de forma repentina, sino de manera gradual.
- Es un proceso *Individual y Heterogéneo*. Es diferente en cada individuo (variaciones interindividuales) y también en los diferentes tejidos y órganos del mismo individuo (variaciones intra-individuales). No todos los órganos envejecen a la vez debido a la diferente capacidad de regeneración entre ellos.
- Es un proceso *Deletéreo*, por la pérdida de la capacidad funcional.
- Es un proceso *Universal*, que acontece prácticamente en todos los seres vivos (alguna especie de medusa: *Turritopsis Nutricula*, parece no envejecer).
- Es un proceso *Multifactorial*, por alteraciones de diferentes niveles de organización biológica y condicionado no solo por la genética sino también por la epigenética y factores ambientales.
- Es un proceso *Irreversible*. Hoy cuestionado, por lo menos experimentalmente^(3, 6-10).
- El envejecimiento, *no es ninguna Enfermedad* y en su concepto se excluyen las enfermedades que con frecuencia se la asocian, pero si es un importante factor de riesgo para las mismas como veremos en las repercusiones⁽⁸⁾.

En la actualidad se diferencian claramente el Envejecimiento *Cronológico* y el Envejecimiento *Biológico* .

- El **Envejecimiento Cronológico**, se refiere a los años reales de vida desde el nacimiento. Es un criterio social, legal y administrativo.
- El **Envejecimiento Biológico** hace referencia al estado fun-

cional de nuestros órganos. Es un criterio más fisiológico y funcional, más determinante que el cronológico y puede ser mayor o menor que éste y estar influenciado por factores epigenéticos y/o ambientales además de los genéticos^(8 y 11). En la actualidad se intenta utilizar marcadores objetivos de envejecimiento biológico^(4, 9 y 12).

3. Aspectos demográficos

Desde mediados del siglo pasado, la población mundial ha sufrido una importante transformación poblacional, con un incremento de las personas mayores de 65 años, de la esperanza de vida y también de las enfermedades relacionadas con la edad⁽¹²⁾.

En la actualidad se entiende por *Longevidad* el límite superior de vida posible en condiciones ideales. Es el número máximo de años que ha sobrevivido cualquier ser vivo. Es característica de cada especie y en la especie humana es de 120-125 años, aunque la mayoría de casos no llegan a cumplir estos años⁽⁶⁾.

La *Esperanza de Vida* son los años que, de manera estadística, al menos la mitad de una población vivirá a partir de un momento dado. Se puede plantear su determinación al nacer: número de años que vivirá un recién nacido de una población o país determinado (Edad Media) o a partir de los 65 años: número de años que vivirá la mitad de una población a partir de los 65 años. O a partir de cualquier otro evento.

En *nuestro país* se han producido cambios poblacionales importantes en los últimos años con un incremento de las personas mayores y un disminución de los jóvenes. Estamos asistiendo a un envejecimiento poblacional. Datos del INE (Instituto Nacional de Estadística) muestran que mientras que en 1900 la Esperanza de Vida al nacer no llegaba a los 40 años, en 1977 era de 77,1 años (81,4 en las mujeres y 73,6 en los hombres) y en 2015 era de 83,3 años (85,6 en las mujeres y 80 en los hombres).

En los últimos 100 años se ha duplicado la Esperanza de Vida al nacer en nuestro país, siendo una de las más altas del mundo. Tam-

bién en nuestro país, además del *aumento de la Esperanza de Vida* (mejores cuidados higiénico-sanitarios, avances médicos, vacunas, antibióticos, etc.), se ha producido una *disminución de la natalidad* (aumento de la edad del primer hijo, mejor anticoncepción, etc.).

Ambas han ocasionado una disminución de la población joven y una *inversión de la Pirámide Poblacional*: la población mayor de 65 años es ya un 18% de la población total y se espera que en 2030 llegue a ser del 30% y la relación de personas mayores de 65 años frente a los menores de 16 años está en 114/100^(13 y 14).

También se ha incrementado la Esperanza de Vida a partir de los 65 años o edad de la jubilación, que en la actualidad es de 20-25 años⁽¹³⁾. En los últimos años España continua su proceso de envejecimiento. En 2014 había 8.442.427 personas de 65 años o mayores (un 18% de la población total: 46.828.972), con un aumento claro de octogenarios y con claras diferencias de género a favor de las mujeres que viven un 34,5 % más que los hombres (hay 4.828.972 mujeres de 65 años o más, frente a 3.613.458 hombres de la misma edad⁽¹⁴⁾).

Es destacable que más del 50% de las estancias hospitalarias son de personas de 65 años o más y que un 42% de todas las altas hospitalarias son también de este grupo poblacional⁽¹³⁻¹⁴⁾. El 46% de las consultas en atención primaria son de mayores de 65 años: el colectivo que más tiempo y recursos consume^(15 y 16).

A *nivel mundial*, también la población está cada vez más envejecida y por los mismos motivos:

“Disminución de la Fertilidad y aumento de la Esperanza de Vida⁽¹⁷⁾. La población mundial mayor de 65 años ha pasado de 600 millones en el año 2000 a casi 1.000 millones en la actualidad y se espera, según la OMS llegue a los 2.000 millones en el año 2050⁽¹⁶⁾. Por primera vez en 2015, los mayores de 65 años superaban a los menores de 5 años y también se confirman las diferencias de género: el 87% de todos los centenarios son mujeres⁽¹⁵⁾”.

Este incremento de la Esperanza de Vida es un motivo de alegría y satisfacción, pero también de preocupación (problemática social, médica, familiar, económica) y un desafío para solucionar sus consecuencias y repercusiones: incremento de enfermedades crónicas, menos trabajadores, más jubilados y pensiones, etc.⁽¹⁷⁾.

4. Consecuencias y repercusiones

En el envejecimiento se produce una alteración en la mayoría de sistemas de nuestro organismo, con un progresivo deterioro de sus funciones y un incremento en la susceptibilidad a procesos crónicos relacionados con la edad: cardiovasculares, neurodegenerativos, osteo-articulares, metabólicos, oncológicos, etc. Todo enfermedades prevalentes y alarmantes.

Si a esta realidad añadimos el incremento en la población mayor de 65 años, se entenderá la importancia y magnitud de un problema que va en aumento, tanto a nivel individual como a nivel poblacional, con las consiguientes cargas socio-sanitarias, familiares y económicas debido a su elevada morbimortalidad.

El aumento de edad no es el único factor de riesgo para todas esas patologías, pero el envejecimiento es el factor de riesgo más importante para padecerlas^(13, 15 y 17).

No es el momento de una pormenorizada discusión de todas estas consecuencias, ni por espacio, ni por tiempo, ni por nuestra especialidad. Simplemente dejar constancia de su realidad tras revisiones actuales^(18 y 19).

Estudios cardiovasculares demuestran que en personas de 75 a 85 años se producen 60 veces más muertes por enf. cardiovascular y 80 veces más muertes por enf. cerebrovascular que en personas de 35 a 45 años y que en las personas mayores de 80 años el incremento de la mortalidad es de 200 y 270 veces mayor respectivamente, según la Sociedad Americana de Cardiología⁽²⁰⁾.

El envejecimiento es también el primer factor de riesgo para las *disfunciones neurológicas*, que son una enorme amenaza en todas las sociedades envejecidas⁽²¹⁾. Hay excelentes revisiones de las enf.

de Alzheimer, Parkinson. etc., y su relación con el envejecimiento y también de las alteraciones cognitivas con el mismo⁽⁶⁾.

El envejecimiento es además, uno de los mayores riesgos de *Transformación neoplásica*, que se va incrementando con la edad de las células por acumulación de errores genéticos o epigenéticos que afectan su estructura y función y el riesgo de transformación tumoral. El cáncer es la consecuencia de una actividad celular alterada, aberrante e incrementada y en el envejecimiento hay una acumulación de daño celular que en ocasiones induce cambios anormales y neoplasias. El cáncer y el envejecimiento pueden ser considerados como dos manifestaciones diferentes de la acumulación de daños celulares⁽²¹⁾.

También durante el envejecimiento se pueden incrementar otras alteraciones: el déficit inmunológico, la presbicia, la presbiacusia y las alteraciones cutáneas que son importantes en una sociedad que valora la juventud, la belleza y en la que es básica la autopercepción satisfactoria⁽²²⁾.

Todas estas enfermedades crónicas deben cuidarse y suponen un reto para los sistemas de salud incluso en los países mas desarrollados, donde las autoridades sanitarias deben ser conscientes de la realidad del problema y participar activamente en la gestión sanitaria de este especial grupo poblacional, reorientando y mejorando las medidas de prevención⁽²³⁾.

El envejecimiento visto previamente como un proceso biológico inmodificable e irreversible⁽⁴⁾, se le ve en la actualidad como un proceso dinámico y como factor causal de disfunción tisular e incremento del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. Y posiblemente influenciable⁽²⁴⁾.

5. Importancia y actualidad

El envejecimiento representa *un problema importante y preocupante* no sólo para el individuo sino para la sociedad en general, debido a su alta prevalencia y sus repercusiones socio-sanitarias^(18 y 25). Significa un gran reto mundial de salud pública según la OMS^(9, 18 y 25).

Prueba de esta importancia son:

– **La aparición de Sociedades Nacionales e Internacionales** preocupadas por la problemática del envejecimiento con sus congresos y reuniones periódicas. Por ejemplo:

- * La American Academy of Anti-Aging Medicine, con más de 26.000 miembros y un consumo en Medicina Anti-Aging superior a 20 millones de dólares.
- * El National Institut of Aging desde 1998.
- * La Sociedad Española de Geriatria y Gerontóloga (SEGG).
- * La Sociedad Española de Medicina anti-envejecimiento y longevidad (SEMAL), con el último Congreso Nacional en Madrid en Octubre-2015.

– **La aparición de publicaciones periódicas específicas del envejecimiento:**

AGING.

AGING CELL.

AGING AND DISEASE.

AGING CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH.

ANTHROPOLOGY & AGING.

ARCHIVES OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS.

BIOGERONTOLOGY.

BMC GERIATRICS.

CLINICAL INTERVENTIONS IN AGING.

CURRENT AGING SCIENCE.

CURRENT GERONTOLOGY AND GERIATRIC RESEARCH

DRUGS AGING.

EXPERIMENTAL GERONTOLOGY.

EUROPEAN GERIATRIC MEDICINE.

FRONTIERS IN GENETICS AGING.

FRONTIERS IN AGING NEUROSCIENCES.

GERONTOLOGY.

GERIATRIC & GERONTOLOGY INTERNATIONAL.

INTERDISCIPLINARY TOPICS GERONTOLOGY.

JOURNAL OF AGING STUDIES.

MECHANISM OF AGING AND DEVELOPMENT.
GERONTOLOGY OF AGING.
REJUVENATION RESEARCH.

– **Desarrollo de acontecimientos:**

- * Año 2012: Año Europeo del Envejecimiento Activo.
- * Día 1 de Octubre: Día Internacional de las Naciones Unidas por las Personas Mayores.
- * Creación del IGE (Índice Global de Envejecimiento) que valora no solo la esperanza de vida sino la calidad de vida y el bienestar.
- * Año 2015: Año de la Medicación Anti-Aging.

– **Creación de Unidades de envejecimiento.**

En cuanto a la *actualidad*, es de señalar la revolución de los conocimientos sobre el envejecimiento en los últimos años, como consecuencia de la utilización de nuevas tecnologías y metodologías científicas basadas en la Bioquímica y la Biología Molecular:

- Se va conociendo su repercusión y consecuencias, identificándosele como importante factor de riesgo de las principales enfermedades crónicas asociadas a la edad.
- Importante objeto de investigación en los últimos años⁽⁶⁾.
- Se van conociendo algunos mecanismos celulares y moleculares que nos ayudaran a establecer medidas eficaces para su control^(3, 6 y 26).
- Evidencias científicas experimentales actuales han mejorado nuestros conocimientos y la comprensión de la biología del envejecimiento y la contribución de distintos factores que se van concretando y que influyen en este proceso y que pueden ser posibles blancos o dianas terapéuticas para evitarlo o retrasarlo⁽¹⁾.
- Hay que ir incorporando todos estos conocimientos y avances científicos a la practica clínica diaria para retrasar las repercusiones del envejecimiento en el organismo y mejorar la calidad de vida de este importante grupo poblacional⁽²⁷⁾.

En la actualidad se ha abandonado la idea clásica de que el envejecimiento es la parte final de un proceso con desgaste irreversible e irreparable de los diferentes tejidos. Gracias a las experiencias de parabiosis se ha confirmado que organismos envejecidos expuestos a factores plasmáticos de jóvenes pueden promover la regeneración y rejuvenecimiento del tejido envejecido. El hallazgo de estos factores en la sangre joven, ha sido valorado a nivel internacional, como de los más importantes desde el 2014^(28 y 29).

El envejecimiento sigue siendo un gran reto para miles de científicos. Los nuevos conocimientos y evidencias son una realidad, pero su traslado a la práctica clínica, aunque esperanzador, no lo es⁽³⁰⁾.

II. Fisiopatología: ¿Por qué envejecemos?

El envejecimiento se considera como un proceso multifactorial, ocasionado por diversas alteraciones a nivel molecular, celular y sistémico que suelen estar interrelacionadas y algunas de las cuales pueden ser modificables.

Se han propuesto más de 300 teorías implicadas en el envejecimiento, pero no hay ninguna que explique todos los aspectos del proceso (genéticos, bioquímicos, metabólicos, etc.) ni que haya sido universalmente aceptada^(13, 31, 32, 33, 34 y 35).

La mayoría de estudios coinciden en afirmar que existe una base genética sobre la que actúan distintos agentes moleculares, celulares o sistémicos y epigenéticos, que producen las alteraciones estructurales y funcionales del envejecimiento⁽³¹⁾.

Una publicación básica es la de los españoles López Otín y cols. en 2013⁽¹⁾. Una de las más citadas en los últimos 2-3 años por los expertos en envejecimiento. En la misma no se habla de teorías y si de marcadores o evidencias moleculares y genéticas objetivables. En la **Figura 1** se muestran los nueve factores propuestos por el grupo español.

De forma integradora, describen nueve marcadores, que se van modificando conforme vamos cumpliendo años o por agresiones externas y que son, en esencia, los que nos hacen envejecer. En base a esto podríamos establecer una gradación o clasificación de los mismos, como se muestra en la **Tabla I**.

Evidencias científicas actuales en el envejecimiento,
¿Esperanzadoras?

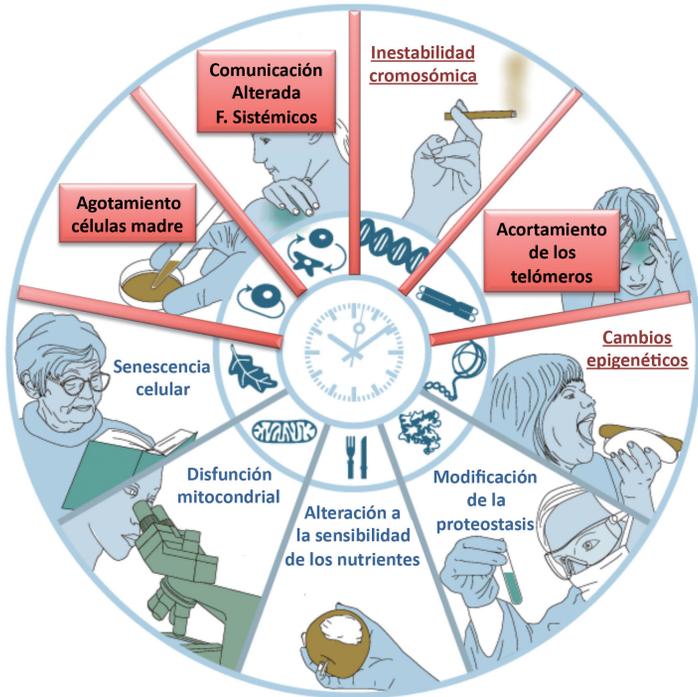


Figura 1: Marcadores del envejecimiento (Modificado de 1 y 13)

Tabla I

Alteraciones Cromosómicas	1° Alteraciones genéticas
	2° El acortamiento de los telómeros
	3° Alteraciones epigenéticas
Alteraciones Metabólicas	4° Pérdida de proteostasis
	5° Desregulación de nutrientes
	6° Alteraciones mitocondriales
Alteraciones Sistémicas	7° Senescencia celular
	8° Factores sistémicos
	9° Agotamiento de Células Madre

Se muestran en **negrita**, los aspectos con mayor numero de publicaciones y evidencias científicas recientes que comentaremos en profundidad. Y en *cursiva* los aspectos genéticos y epigenéticos. Si conociéramos bien todos estos marcadores, estaríamos más cerca de desarrollar nuevas y eficientes estrategias Anti-Aging, pero algunos solo se conocen parcialmente y muchas cuestiones esenciales permanecen sin resolver.

Comentaremos someramente algunos de los marcadores del envejecimiento mas tradicionales⁽¹⁾ y más profundamente las alteraciones genéticas y epigenéticas, para luego centrar nuestros comentarios en las evidencias más notables aparecidas durante los últimos años sobre los telómeros, los factores sistémicos y las Células Madre:

- **Pérdida de la Homeostasis Proteica:** Se ha comprobado la relación con el envejecimiento de la alteración del metabolismo y de la síntesis proteica, de su estabilidad y su degradación lisosómica.
- **Disregulación de nutrientes:** La alteración de las vías metabólicas clásicas: Insulina/IGF 1, etc. modifica la evolución del envejecimiento. En general todo aumento de señales anabólicas lo acelera, mientras que la restricción calórica incrementa la vida media.
- **Disfunción Mitocondrial:** Desde 1956, la disfunción mitocondrial se asocia al envejecimiento, no solo se produce por oxidación y no esta comprobado que mejorando la función mitocondrial disminuya el envejecimiento.
- **Senescencia celular:** Es la detención estable del ciclo celular. Parece más una consecuencia que una causa del envejecimiento. En principio es beneficiosa y compensatoria, pero cuando se prolonga, puede ser perjudicial, actuando entonces como pro-envejecimiento.

En cuanto a las *Alteraciones Cromosómicas*, los daños moleculares inciden inicialmente en el ADN y pueden ser de dos tipos:

- **Genéticos** (alteración de las bases nitrogenadas de los genes)

- **Epigenéticos** (alteración de la expresión de los genes sin modificar la secuencia de las bases).

Respecto al **componente Genético**, a lo largo de la vida se va acumulando *daño en el ADN*, cuya integridad y estabilidad esta continuamente amenazada por agentes externos (físicos, químicos o biológicos) o internos (hidrólisis, oxidación, alteraciones en la replicación, etc.,⁽¹¹⁾). Las lesiones que se pueden producir en los cromosomas son muy variables: mutaciones, translocaciones, aneuploidías, mosaicismos, etc., y todas pueden tener repercusiones en el envejecimiento, sobre todo cuando se afectan genes esenciales del mismo.

Al margen de estas alteraciones del ADN cromosómico o nuclear, también las alteraciones del ADN mitocondrial pueden contribuir al envejecimiento y este ADN mitocondrial es muy sensible a las mutaciones por el ambiente oxidativo en las mismas, por carecer de histonas protectoras y por tener mayor dificultad para reparar sus lesiones⁽¹¹⁾. También las alteraciones de la estructura nuclear, que mantiene la cromatina pueden causar inestabilidad genómica y acelerar el envejecimiento⁽¹⁾.

Existen genes que promueven o aseguran la longevidad, mientras que otros la disminuyen (*gerontogenes*) y las mutaciones de los mismos y su sobre o baja expresión pueden modificar su acción^(36 y 37). Se han descrito genes cuyas mutaciones causan síndromes de progeria o envejecimiento precoz en humanos y se ha demostrado que muchas veces los efectos moleculares o celulares derivados de estas mutaciones también ocurren, aunque en menor medida, en el envejecimiento normal⁽³⁾.

Se han estudiado los patrones génicos en supercentenarios, identificando varios genes potencialmente candidatos, pero la influencia de los factores genéticos en la longevidad humana y el envejecimiento esta todavía en su infancia y el secreto génico de las personas ancianas, si existe, parece ser mucho más complejo de lo esperado y además está influenciada por factores epigenéticos que ahora analizaremos^(1, 15 y 38).

En cuanto al **componente Epigenético**, tras la finalización del Proyecto Genoma Humano en 2003, los científicos se dieron cuenta de

que había “algo mas” que las bases moleculares de los genes, en el funcionamiento de los mismos. El término *Epigenética* de origen griego, significa “Sobre” o “Por encima” de la genética. En la actualidad se considera la *Epigenética*, como el conjunto de procesos o reacciones, fundamentalmente químicas, que modifican el ADN, las proteínas asociadas al mismo (Histonas), el ARN de interferencia (no codificado) o el remodelado de la cromatina, con lo cual pueden *modular la expresión de los genes*, sin modificar la secuencia de sus ácidos nucleicos.

“Todo aquello que modifica la expresión génica sin alterar su secuencia”^(31 y 39).

Es la interacción entre la influencias de factores genéticos que heredamos y factores ambientales que operan a lo largo de toda la vida (incluso antes del nacimiento), como diferentes hábitos de vida: alimentación, ejercicio, stress, exposición a tóxicos, etc. Factores que además, pueden ser modificables mediante adecuadas medidas preventivas^(38 y 40).

El mejor ejemplo para entender esta realidad, es el caso de gemelos homocigóticos, con idéntica carga genética y que desarrollados en ambientes diferentes pueden llegar a ser diferentes fenotípicamente⁽⁴¹⁾. No todo son los genes, modificaciones epigenéticas pueden regular la expresión de los mismos⁽³¹⁾.

La epigenética es clave en el envejecimiento, en el que influyen tres factores:

- **Genético** (codificado en los 25.000- 30.000 genes del Genoma Humano) que influye en un 25-30%;
- **Estilo de vida** influye en un 50%;
- **Enfrentamiento al stress** en un 20-25%, o sea un *70-75% es epigenético*⁽¹⁾.

El fenotipo del envejecimiento es el resultado de la compleja interacción de factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Estas reacciones químicas de la epigenética pueden ser reversibles y también, algunas, heredables.

En la actualidad ya no somos solo víctimas de nuestros genes, sino que tenemos una responsabilidad para con ellos y para con nuestras generaciones futuras. La realidad es que el PGH 2003 (Proyecto Genoma Humano) reveló mucho: identificó y cartografió los genes que conforman información hereditaria, pero no fue suficiente. La epigenética puede ayudar a cerrar el círculo y colaborar en la función y expresión génica^(42 y 43).

Hoy, la epigenética es clave para entender el funcionamiento celular, el desarrollo, el envejecimiento y múltiples enfermedades (oncológicas) estimulando o inhibiendo la expresión génica. No todo es lo que está escrito en los genes.

Recientemente, se han publicado los primeros resultados del *Proyecto Epigenomahumano* (PEH) y desvelado algunos de los “interruptores que encienden o apagan” la actividad de nuestros genes. Se comienza a conocer el problema pero queda mucho camino por recorrer⁽⁴⁴⁾.

Respecto a los **mecanismos Epigenéticos**, existen reacciones químicas que inician y mantienen los cambios epigenéticos a través de sistemas enzimáticos, siendo las mas importantes:

- La **Metilación del ADN**. Va incrementándose significativamente con la edad y puede aumentar los mosaicismos y el fenotipo del envejecimiento, mientras que la prevención de estos impulsos epigenéticos mejora o impide estas alteraciones. Se ha estudiado el patrón de metilación del ADN, como marcador biológico del envejecimiento, en leucocitos periféricos de centenarias y se ha observado una disminución de la misma a la vez que un retraso en el envejecimiento y un aumento de la longevidad^(45 y 46).
- La **Modificación de las Histonas** (acetilación, desacetilación, metilación, etc.) cumple con los requisitos de marcador de envejecimiento en algunas especies⁽¹⁾.
- También se pueden producir cambios en la **Arquitectura de la Cromatina** y alteraciones en la **Transcripción del ARN no codificante**, asociadas al envejecimiento⁽¹⁾.

La mayoría de estas modificaciones epigenéticas pueden pasar de

una generación a la siguiente y también, al contrario, que las mutaciones, pueden ser reversibles^(45 y 46).

Desde el *punto de vista clínico*, hay estudios que demuestran la relación de las disregulaciones epigenéticas con el estado funcional de las Células Madre, contribuyendo a la alteración del potencial de regeneración y diferenciación de las mismas, básicas en el proceso del envejecimiento^(47 y 48).

Recientemente están apareciendo publicaciones acerca del efecto de las modificaciones epigenéticas en la neurobiología^(49, 50 y 51).

En Resumen, la *Epigenética* es una nueva revolución biológica. No somos solo lo escrito en nuestros genes. Tan importante como ellos es su mayor o menor expresión y hoy sabemos que hay reacciones químicas capaces de influir en la expresión de los genes, silenciándolos o estimulándolos⁽³¹⁾.

La *Epigenética* y el envejecimiento es un nuevo y atractivo campo que esta evolucionando rápidamente con los avances tecnológicos⁽⁵²⁾ y con un futuro prometedor por la posibilidad de:

- Identificar biomarcadores útiles para un diagnóstico precoz del envejecimiento biológico, como la metilación del ADN^(45 y 46).
- Ser modificable o reversible con intervenciones dietéticas (restricción calórica), farmacológicas (inhibidores de la DNA metiltransferasa o desacetilasas de histonas), o con cambios en los hábitos de vida^(31 y 53).

III. Telómeros y Telomerasa

La acumulación de daños del ADN conforme avanza la edad no afecta al genoma aleatoriamente; hay regiones nucleares y cromosómicas, como los *Telómeros*, que son particularmente susceptibles al deterioro con el paso del tiempo y por ello tienen especial relación con el envejecimiento⁽¹⁾.

Los *Telómeros* han sido estudiados y conocidos desde mediados del siglo pasado. Su investigación fue motivo de la concesión de tres Premios Nobel: *Hernan Muller* en 1946, *Barbara McClintock* en 1983 y *Elizabeth Blackburn* en 2009^(54 y 55).

Desde principios de siglo no habían abandonado las primeras líneas de la biología⁽⁵⁶⁾, pero ha sido en los últimos años, cuando las evidencias científicas en diferentes laboratorios y de forma independiente han confirmado su relación con el envejecimiento, permitiendo conocer su biología, las consecuencias de su disfunción a nivel celular y tisular^(57 y 58) y también desarrollar prometedoras estrategias para corregir estas disfunciones que conducen al envejecimiento y que han demostrado poder ser retrasadas o incluso revertidas, por lo menos en experimentación animal⁽⁵⁵⁾.

Comentaremos los aspectos más relevantes de la biología de los telómeros y la telomerasa y su relación sobre todo con el envejecimiento y el cáncer.

1º. Biología de los Telómeros (*Telo*=Final, *Mero*=Parte)

Son estructuras celulares núcleo-proteicas especializadas y localiza-

das en los extremos de los cromosomas. Están formados por una repetición de secuencias (TTAGGG) de *doble cadena de ADN no codificante* (Monómeros de ácidos nucleicos compuestos de ácido fosfórico, desoxirribosa como azúcar y unas bases nitrogenadas, que en los vertebrados son: *tiamina-tiamina-adenina-guanina-guanina-guanina*). En los mamíferos, este ADN de los telómeros, se encuentra asociado a un complejo de seis proteínas denominadas **Shelterinas** (del inglés *Shelter*=refugio), que son: TRF1; TRF2; TIN2; RAP1; TPP 1 y POT2, cuyas funciones principales son proporcionar estabilidad y protección a los telómeros.

En resumen, los telómeros son ADN y Shelterinas^(54, 59 y 60).

La función principal de los telómeros es proteger a los cromosomas de las alteraciones que pueden tener lugar de forma natural y espontánea en cada división celular. Garantizan la estabilidad estructural del cromosoma y la viabilidad celular. Son como unos caparazones de los cromosomas que actúan como escudos protectores, impidiendo que los extremos de los cromosomas (ya con información genética) se degraden, adhieran o alteren en cada división celular⁽⁵⁹⁾.

Los telómeros van perdiendo fragmentos progresivamente en cada división celular, esto es: va acortándose la longitud telomérica^(57 y 58), pudiendo llegar a provocar su disfunción. Después de 50-60 divisiones, los telómeros son tan cortos que impiden que la célula siga dividiéndose y funcionando con normalidad, instaurándose la degeneración celular y tisular⁽⁶⁰⁾.

Si no hubiera telómeros, lo que se perdería en cada división celular sería parte del material genético del cromosoma^(55 y 60). La adecuada replicación del ADN telomérico en cada división es fundamental para preservar la integridad de los cromosomas⁽⁶¹⁾.

Siendo básicos en el mantenimiento de la estabilidad genómica, su anormal estructura y/o función repercute en procesos relevantes como el envejecimiento, procesos tumorales o distintas patologías crónicas^(59 y 62).

La Longitud Telomérica es muy variable entre las distintas es-

pecies, y en la misma especie no es igual en los diferentes órganos. En cualquier caso, va disminuyendo con la edad y refleja el número de divisiones que una célula ha tenido a lo largo de su existencia⁽⁵⁹⁾.

El acortamiento telomérico es parte del envejecimiento normal y la longitud telomérica indica nuestra edad biológica, pudiendo llegar a ser un marcador del grado de envejecimiento^(12 y 63).

Cada telómero tiene 8.000-10.000 nucleótidos y van disminuyendo en cada división y al llegar a un límite, las células detienen su actividad mitótica⁽⁶⁴⁾.

Más que la longitud telomérica absoluta, es importante la *tasa de acortamiento* (más o menos rápida), que tiene relación con la esperanza de vida, la morbilidad y mortalidad^(57 y 58).

Los telómeros pueden acortarse no solo por la edad, también influyen: stress, inflamación, ejercicio, dieta, etc.⁽⁶³⁾. El acortamiento telomérico aumenta la predisposición a muchas enfermedades (diabetes y resistencia a la insulina, hipertensión, hipercolesterolemia, neurodegenerativas, etc.) y algunas mutaciones que acortan los telómeros conducen a síndromes de envejecimiento prematuro o progeria⁽⁶⁵⁾.

Se está comenzando a utilizar la longitud telomérica como marcador de envejecimiento y de la edad biológica. Una empresa tecnológica (LIFE LENGTH), afirma haber creado una técnica para valorar la longitud media de los telómeros y el porcentaje de los telómeros cortos en la célula. Determina el grado de nuestro envejecimiento real, de nuestra degeneración biológica y del riesgo de enfermedades típicas de la edad avanzada, permitiéndonos introducir cambios en nuestro estilo de vida para modificarlos⁽⁶⁶⁾.

El ritmo del acortamiento telomérico no está predeterminado, por completo⁽⁶⁷⁾ y puede acelerarse o frenarse en función de aspectos genéticos (20%), ambientales y epigenéticos (80%).

Se ha intentado relacionar la longitud telomérica con gran número de factores: la longevidad, la raza, edad de la menopausia, el género, los antecedentes, el estilo de vida, la actividad física, etc. Pero, excepto la relación con la longevidad, no existen evidencias

científicas que demuestren la presencia o ausencia de una clara relación^(1, 65, 68 y 69).

2º. Biología de la Telomerasa

La telomerasa es un enzima, una ADN polimerasa o ribonucleasa. En los últimos años ha habido importantes avances en la determinación de su arquitectura, su actividad y su mecanismo de acción. Es una proteína asociada estrechamente a un ácido nucleico (en este caso el ARN), cuya función es añadir fragmentos de ADN con la secuencia repetitiva de TTAGGG, en los extremos de los telómeros.

Es una ADN polimerasa, dependiente del ARN que cataliza la transferencia de nucleótidos. Presenta dos componentes:

- **TERT** (Telomeric Reverse Transcriptasa): Estructura proteica que tiene actividad catalítica.
- **TERC** (Telomerase RNA Component): Secuencia complementaria a las repeticiones teloméricas que se van a añadir al telómero^(57, 58 y 60).

La telomerasa es la responsable de sintetizar y reponer los fragmentos teloméricos que se pierden en cada división. Su función enzimática es añadir repeticiones de nuevo ADN al telomero y mantener su longitud a lo largo de su actividad replicativa en las células donde la telomerasa se encuentre activa⁽⁶⁰⁾.

La telomerasa no se expresa igual en todas nuestras células a lo largo de la vida. Mientras esta muy presente en etapas embrionarias, debido a la gran actividad mitótica, en el adulto esta restringida a células hematopoyéticas, progenitoras y Células Madre Adultas^(59 y 69). Muchas células somáticas de mamíferos no expresan la telomerasa y esto lleva a una progresiva pérdida de la acción protectora de los telómeros. Su déficit en humanos afecta la capacidad regenerativa de diferentes tejidos⁽¹⁾.

La activación de la telomerasa es una estrategia útil para evitar el acortamiento de los telómeros y disminuir la senescencia y disfunción del envejecimiento^(57 y 58).

La telomerasa es el principal mecanismo regulador de la longitud de los telómeros, pero puede tener un efecto doble: por un lado evitar el acortamiento excesivo de los telómeros que conduciría a un envejecimiento prematuro, pero por otro, su actividad excesiva podría favorecer la inmortalidad celular y la formación de tumores⁽⁶⁰⁾.

Hoy se piensa en la telomerasa como el enzima básico para disminuir el envejecimiento: “*Secreto de la Eterna Juventud*”⁽⁷⁰⁾. Es la primera vez que se diseña un tratamiento médico efectivo para retrasar el envejecimiento. Es el comienzo, pero indica que con esta estrategia terapéutica es posible y se puede conseguir^(61 y 67).

Se han comunicado^(32, 55 y 64) distintas *técnicas para aumentar la expresión de telomerasa* mediante métodos químicos o farmacológicos (TA-65 y AGS 459).

Gracias a la ingeniería genética se pueden producir ratones con *ausencia de actividad telomerasica o con sobre-expresión de la misma en sus células somáticas*^(55, 59 y 60).

3º. Telómeros y telomerasa. Envejecimiento y cáncer

Experimentalmente, **la generación de ratones sin telomerasa**, puso de manifiesto por primera vez la importancia de la telomerasa en el mantenimiento de los telómeros en los seres vivos.

Estos ratones modificados, *sin telomerasa*, mostraron un acortamiento telomérico acelerado en los tejidos de máxima regeneración como la piel y el intestino, que se asoció a una disminución de la vida media y de la longevidad, con numerosos síntomas de envejecimiento prematuro: alopecia, pigmentación anormal de la piel, distrofia unguilar, diskeratosis, etc. Todo esto sugiere que la telomerasa es uno de los determinantes principales de la longevidad del telómero^(55, 57, 59 y 61).

También se ha comprobado que *la sobre-expresión de telomerasa*, confiere un potencial replicativo ilimitado y en estos ratones se observó que las patologías degenerativas del envejecimiento aparecían mucho más tarde^(55 y 57). Pero, estos ratones con sobre-expre-

sión de telomerasa, tenían una mayor susceptibilidad al desarrollo de tumores inducidos por carcinógenos o por la presencia de mutaciones en los genes supresores de tumores⁽⁶⁰⁾.

Para evitar este efecto, se generaron otros ratones que además de sobre-expresar la telomerasa, se les *sobre-expresaban también los genes supresores de tumor* más importantes: P-16, P-53 y P-19. Estos nuevos ratones transgénicos presentaron las siguientes características al compararlos con un grupo control^(58, 59, 71, 72 y 73):

- Retraso notable en la aparición de las patologías degenerativas típicas del envejecimiento.
- Retraso en la aparición de tumores.
- Incremento de la longevidad.

En animales genéticamente modificados se ha establecido claramente una relación de causalidad entre la pérdida de telómeros o su acortamiento y la senescencia celular y el envejecimiento orgánico⁽⁵⁵⁾. Todas estas evidencias recientes, sugieren que el envejecimiento puede ser revertido por la activación de la telomerasa; sobre todo el producido prematuramente en ratones con deficiente telomerasa. Y también se puede retrasar el envejecimiento normal de ratones con la activación farmacológica de la telomerasa, sin aumentar la incidencia de cáncer.

En humanos, se ha asociado el aumento de la longitud telomérica (LT) con la longevidad y el acortamiento de los telómeros con el envejecimiento prematuro. Sin embargo, las evidencias son todavía escasas y controvertidas, tanto por dificultades técnicas (medir la LT en miles de personas, medirla varias veces a lo largo de la vida y durante varias décadas) y éticas (posible riesgo oncológico), como por la influencia en humanos de otras variables: epigenética, estilos de vida, alimentación, ejercicio, etc.^(57 y 58).

A pesar de todo, en la actualidad, la acumulación de telómeros cortos o disfuncionales es considerada una de las principales causas de daño molecular que puede comprometer la capacidad de regeneración tisular, induciendo la senescencia celular y la apoptosis^(71 y 72).

Respecto a la relación con la oncológica, últimamente han aparecido importantes revisiones de esta interesante relación^(59, 61, 71,72 y 73). Hoy se conoce la estrecha relación entre integridad telomérica y tumorigénesis. En los *ratones sin telomerasa*, los telómeros son más cortos, tienen menos tumores y menos tasas de proliferación, con mayor propensión al envejecimiento y a entrar en detención mitótica. Si a estos ratones sin telomerasa, se les cruzaba con ratones P-53 -/- (ausencia de genes supresores de tumor), los descendientes desarrollaban tumores malignos con mucha mayor frecuencia que los controles.

La telomerasa no actúa como oncogén, pero si favorece mutaciones en genes supresores de tumor. Los telómeros cortos, que inducen al envejecimiento (por ausencia de telomerasa), son una barrera para la progresión del tumor.

Estas observaciones plantean la necesidad de encontrar reguladores de la telomerasa que puedan actuar de forma localizada y/o temporal controlada, para poder prevenir la aparición y el progreso de manifestaciones tumorales, sin alterar la longevidad ni la homeostasis tisular⁽⁶⁰⁾.

Los tejidos tumorales proliferan y se dividen en exceso por el incremento de telomerasa que impide el acortamiento de los telómeros. Un mecanismo para frenar los procesos neoplásicos sería la disminución de la telomerasa, que acortaría los telómeros y disminuiría la capacidad de división celular, pero se aceleraría el envejecimiento.

El CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas), propone una nueva estrategia contra el cáncer: frente a la idea de disminuir la telomerasa para acortar los telómeros y disminuir la progresión tumoral, se propone bloquear una de las Shelterinas (proteínas que defienden los telómeros), la TRF1, de forma genética o química. Al eliminar o bloquear esta Shelterina (TRF1), se desprotegen los telómeros y las células entran en senescencia. El bloqueo es efectivo, impidiendo el crecimiento tumoral y no siendo perjudicial para las células no tumorales y ha demostrado su uti-

lidad en los ratones con cáncer de pulmón^(56 y 73). Esta relación de los telómeros con el envejecimiento y el cáncer puede abrir nuevas perspectivas terapéuticas.

Además de su relación con la oncología, en la actualidad, cada vez es más evidente la relación del estado funcional de los telómeros con enfermedades asociadas al envejecimiento. Numerosas publicaciones recientes se han ocupado de esta problemática, clave en el envejecimiento y mucho más compleja de lo esperado: Fibrosis pulmonar idiopática⁽⁵⁶⁾, enfermedades neurodegenerativas⁽⁷⁴⁾, síndrome metabólico⁽⁷⁵⁾, cáncer colorrectal⁽⁷⁶⁾, insuficiencia placentaria⁽⁷⁷⁾, enfermedad cardiovascular⁽⁷⁸⁾, etc.

Como siempre existen dudas: Puede que la asociación entre acortamiento de telómeros y envejecimiento no significa que sea la causa⁽⁷⁹⁾. Aunque, el mismo autor, concluye que el acortamiento de los telómeros es atractivo como medida integradora del daño somático y puede ser un excelente método para entender los mecanismos del envejecimiento.

IV. Parabiosis y factores sistémicos

En los últimos años se ha conocido la existencia de *Factores Plasmáticos/Sistémicos* que influyen en el envejecimiento, cuyos niveles se van modificando a lo largo de la vida y cuya modulación puede ser clave en el manejo del mismo. Estos recientes conocimientos han sido debidos a los estudios de *Parabiosis*, junto a los avances en las técnicas de Biología Molecular, proteómica, etc.

La *Parabiosis* es una técnica quirúrgica experimental. Sus primeras descripciones científicas son del siglo XIX y radica en la creación experimental de una circulación común entre dos organismos^(80 y 81).

Está inspirada en un fenómeno de la naturaleza: La existencia de hermanos siameses o gemelos conjuntos, con distintos grados de unión, pero en ocasiones con el mismo sistema circulatorio. Se realiza en animales de experimentación (ratas o ratones) y consiste en:

“La incisión en el flanco de cada animal de piel y tejido celular subcutáneo y luego suturarlos juntos. Los animales quedan unidos y a las cuatro-cinco semanas se han producido anastomosis microvasculares de forma que la circulación es común: inyectando un colorante en uno de los animales, aparece en el otro inmediatamente y comienza a ser eliminado por la orina de ambos”.

La parabiosis puede ser:

- **Isocrónica**, cuando los animales utilizados son de la misma edad y características generales, habiendo demostrado su utilidad en estudios endocrinológicos, inmunológicos, oncológicos, etc.
- **Heterocrónica**, cuando se establece una circulación común entre animales de distinta edad o características (ratones jóvenes de 2-3 meses y ratones viejos de 24-28 meses).

Con la *parabiosis heterocrónica* se han observado resultados sorprendentes en la investigación del envejecimiento: Comienzan a revertirse los daños del envejecimiento en los distintos órganos y sistemas del ratón viejo, a la vez que se deteriora el ratón joven^(82 y 83).

Se ha iniciado una nueva línea de investigación, prometedora y atractiva que ha despertado gran interés. Aunque, siempre se había relacionado la sangre joven con la eterna juventud y la inmortalidad a través de historias y leyendas centroeuropeas y fantasías macabras, como la de la Condesa de Bathory en el siglo XVI, que para vencer el envejecimiento se bañaba en sangre de muchachas jóvenes a las que secuestraba y ejecutaba, o la leyenda del vampiro Drácula ideada por el irlandés Bram Stoker en 1897^(83 y 84).

En la actualidad: ¿Es posible detener o revertir los síntomas asociados al envejecimiento?. Las últimas investigaciones y evidencias comienzan a sugerirlo, por lo menos en animales de experimentación.

La *Historia* de las experiencias en parabiosis es apasionante. Para comprender este espectacular hallazgo hay que remontarse a investigaciones realizadas hace más de 150 años por el zoólogo-fisiólogo francés *Paul Bert* cuando en la década de 1860 describió una técnica quirúrgica (*Parabiosis*) en la que mezclaba el sistema circulatorio de dos ratas albinas⁽⁸¹⁾ y se le concedió el Premio de Fisiología Experimental de la Academia de Ciencias Francesas⁽⁸⁴⁾.

Tuvieron que pasar casi 100 años, cuando en *la década de 1950*, *Clive MacCay*, investigador de la Universidad de Cornell de New York, confirmó que la parabiosis heterocrónica en ratones, mejoraba los órganos del ratón viejo y producía un envejecimiento prematuro en el ratón

joven. Estudio 69 casos de parabiosis heterocrónica⁽⁸⁴⁾. No se conocía en estos años las Células Madre, ni los factores plasmáticos ni la biología molecular actual. No había explicación posible para los hallazgos encontrados y se volvió a detener la investigación por segunda vez.

La parabiosis comienza a renacer 50 años después, en Stanford (California), hacia el año 2000, y como consecuencia de la perfecta unión de investigadores Básicos y Clínicos (*Conboy, I.M.; Conboy, M.J.; Wagers, A.J.; Weissman, I.L. y Rando, T.A.*)⁽⁸²⁾.

Se replican las experiencias de *McKay* y se comprueban los efectos beneficiosos a nivel muscular y piensan que “algo” de la sangre joven pasa al viejo y activa sus Células Madre y que “algo” del viejo pasa al joven y deteriora las funciones de sus Células Madre.

Los autores sugieren la existencia de factores plasmáticos que pueden modificar las Células Madre específicas de cada tejido y que el ambiente sistémico de los jóvenes promueve su regeneración, mientras que el de los viejos la inhiben. Se sugiere que las Células Madre retienen su potencial intrínseco aunque sean viejas y pueden ser de nuevo funcionales en un microambiente adecuado.

Se confirma que estos efectos beneficiosos no eran debidos al paso de Células Madre del joven al viejo (estudios *in Vivo* e *in Vitro*), sino a los factores plasmáticos que si pasaban de un ratón al otro⁽⁸²⁾.

Posteriormente el grupo de Stamford se separó y mientras la mayoría se quedaron en California (Stamford, Palo Alto y Berkeley), otros (*Wagers, A.J.*), se trasladaron a la Universidad de Harvard en Boston (Massachusetts).

Ambos grupos, continuaron con las líneas de investigación y con estudios independientes y no relacionados en las dos universidades, demostraron que la parabiosis heterocrónica en ratones puede revertir los defectos del envejecimiento a distintos niveles: Corazón, Músculo Esquelético y Sistema Nervioso Central (SNC)⁽⁸¹⁾.

A continuación, las investigaciones se dirigieron a identificar los factores sistémicos rejuvenecedores o envejecedores y a intentar sintetizarlos para inyectarlos en los animales de experimentación⁽⁸¹⁾.

La parabiosis, que en principio pareció una barbaridad, en la ac-

tualidad se tiene como un diseño experimental básico para estudiar el envejecimiento, sus enfermedades afines y su posible reversibilidad^(85 y 86). Recientemente han ido apareciendo publicaciones acerca de las acciones de la parabiosis heterocrónica en diferentes órganos y sistemas de los ratones, realizadas fundamentalmente por los grupos de Stanford y Harvard.

1. Parabiosis y corazón

Loffredo y cols. de Harvard en 2013⁽⁸⁷⁾, publican un trabajo básico. Estudian la *hipertrofia cardíaca*, una forma de fallo cardíaco en animales envejecidos con función sistólica normal y utilizan la parabiosis heterocrónica en ratones, para ver la influencia de factores sistémicos en la misma.

A las cuatro semanas de exposición a sangre joven (*Parabiosis*), se produce una mejoría de la hipertrofia cardíaca en el ratón viejo, disminuyendo el tamaño del miocito y su remodelado molecular, debidos no a modificaciones hemodinámicas sino al efecto de los factores plasmáticos.

Con técnicas de proteómica se identificó un factor en la sangre del ratón joven, el GDF 11 (Growth Differentiation Factor 11), miembro de la superfamilia de los TGF-Beta. Restaurando en el ratón viejo los niveles de GDF 11 del joven se revertía la hipertrofia cardíaca “*in Vivo*”, siempre que no hubiera hipertensión⁽⁸⁷⁾.

Aparecieron muchos comentarios al trabajo de Lofredo, confirmando que la administración del GDF 11, es tan eficaz como la parabiosis heterocrónica⁽³⁾, y que la inyección de GDF 11 recombinante intraperitonealmente durante 30 días al ratón viejo también disminuye la hipertrofia cardíaca, aunque menos que con la parabiosis heterocrónica⁽⁸⁸⁾.

En muchas publicaciones se comentaron estos hallazgos sorprendentes, esperanzadores y estimulantes, pero conscientes de la posible existencia de otros factores plasmáticos, del posible efecto en otros órganos y sobre todo de la necesidad de demostrar su existencia y efectos en la especie humana^(16, 86, 89, 90, 91 y 92).

2. Parabiosis y sistema músculo-esquelético

No se conoce con exactitud la regulación de las células musculares humanas durante el envejecimiento. La mayoría de datos disponibles son de roedores con una longevidad de unos 28 meses.

La función de la masa muscular va declinando con la edad. Con el envejecimiento disminuye la capacidad de regeneración y de reparación del tejido muscular que repercutirán en la movilidad y la calidad de vida⁽³³⁾. En general, la reparación de las lesiones musculares se produce por las Células Madre Musculares (Células. Satélites), que están quiescentes hasta que se produce la lesión⁽⁹²⁾.

El trabajo de Sinha y cols. de Harvard, publicado en Science en 2014⁽⁹³⁾, resultó básico:

“la Parabiosis Heterocrónica indicaba que el deterioro muscular en ratones viejos, era reversible con la exposición a sangre de ratón joven, sugiriendo que la sangre joven contiene factores rejuvenecedores que pueden recuperar y/o mantener la función regenerativa muscular”.

Se demuestra que la proteína circulante GDF 11 es un factor regenerador del músculo esquelético y suplementando los niveles sistémicos del mismo (que normalmente van disminuyendo con la edad), con la parabiosis heterocrónica o con la administración de GDF 11 recombinante, se revierte y restaura la integridad de las Células Satélite envejecidas, mejorando la estructura y función de los músculos en cuanto a resistencia y capacidad de ejercicio.

Tratando ratones viejos con inyecciones diarias de GDF 11, se observa a las cuatro semanas un incremento de las Células Satélite y un aumento de su capacidad funcional. Todo esto indica que el GDF 11 sistémico regula el envejecimiento muscular y puede ser útil terapéuticamente revirtiendo la disfunción del músculo esquelético y sus Células Madre o Células Satélite.

Existen revisiones de estas experiencias, resaltando su importancia y sus posibles repercusiones si se confirman en otros labora-

torios y en la especie humana^(33, 92 y 86), admitiendo el papel tanto de los sistemas intrínsecos, como de los factores sistémicos o extrínsecos en el deterioro de las Células Satélite.

Recientemente (2015) se ha implicado a la *oxitocina* en la fisiopatología muscular⁽⁹⁴⁾. Su nivel va disminuyendo con la edad y parece necesaria para la regeneración muscular. Inhibiéndola en población joven dificulta la regeneración muscular, mientras que su administración la aumenta, haciendo proliferar la regeneración muscular. Su ausencia congénita produce una sarcopenia prematura.

3. Parabiosis y sistema nervioso

El envejecimiento produce una precipitada disminución de las Células Madre Cerebrales, de la neurogénesis y de la función cognitiva.

En las publicaciones de Villeda y cols., desde la publicada en Nature en 2011⁽⁹⁵⁾, y las sucesivas en 2013, 2014 y 2015^(96, 97 y 98), se estudia mediante la parabiosis heterocrónica en ratones la influencia de factores sistémicos en la neurogénesis (generación de neuronas en el Sistema Nervioso Central) que está relacionada con procesos como el aprendizaje y la memoria.

En principio analizaron los **cambios en el hipocampo y el giro dentado producidos con el envejecimiento de los ratones**: disminución de la neurogénesis, aumento de la neuro-inflamación y disminución de la plasticidad sinápticas (todo ello relacionado con el aprendizaje y la cognición).

Posteriormente valoraron el efecto de la parabiosis isocrónica tanto en ratones jóvenes, como en viejos y no se observaron cambios en los procesos neurológicos. Sin embargo, con la **Parabiosis Heterocrónica** se observó un aumento de la neurogénesis en los ratones viejos y una disminución de la misma en los ratones jóvenes.

En ratones jóvenes, la inyección de sangre de ratones viejos, deterioraba la neurogénesis, el aprendizaje y la memoria, cosa que no ocurría con la inyección de sangre joven. Todo esto sugería la existencia de factores circulantes en el ratón viejo que inhibían la

neurogénesis y de factores en la sangre del ratón joven que la estimulaban.

A continuación se propusieron conocer estos factores con el estudio proteómico de distintas citoquinas plasmáticas, centrándose en una llamada CCL 11 (*C-C motif chemokine ligand 11*) pues su concentración plasmática aumentaba súbitamente tras la parabiosis heterocrónica en los ratones jóvenes, mientras que en los ratones viejos aumentaba paulatinamente conforme avanza la edad.

Tras haber identificado la CCL 11 se inyectaba en cavidad abdominal de los ratones no parabióticos jóvenes y se producía un deterioro de la neurogénesis, pero si se inyectaba junto a anticuerpos que neutralizaban esta proteína no se producía este deterioro.

También observaron que las CM neurales disminuían su capacidad de generar células nerviosas cuando se sometían al plasma de ratones envejecidos o directamente a CCL 11. Lo mismo ocurría con la inyección directa del CCL 11 en el giro dentado del hipocampo y también esta acción se prevenía si el CCL 11 se inyectaba junto a un anticuerpo específico.

Los datos del estudio sugieren que las Células Madre Cerebrales no se tornan totalmente incapaces de producir neurogénesis con el envejecimiento cerebral, sino que son inhibidas por factores circulantes que van aumentando con el paso del tiempo y que al ser eliminados permiten que se active de nuevo la neurogénesis.

Estos resultados indican que el declinar de la neurogénesis y el deterioro de la memoria y el aprendizaje que se observan en el envejecimiento pueden ser debidos, en parte, a los cambios en los factores sistémicos⁽⁹⁵⁻⁹⁸⁾. Existen otros trabajos que confirman estos resultados^(86 y 99).

La *mielinización* (proceso regenerativo en el SNC desde las Células Madre Neurales Adultas), va declinando con la edad avanzada. Se ha demostrado con **Parabiosis Heterocrónica** que los ratones viejos pueden recuperar la mielinización y ello abre nuevas horizontes en enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple⁽⁹⁵⁾.

El declinar de la función neurogénica y cognitiva se asocia a una disminución del flujo sanguíneo y del número de Células Madre Neurales. Recientemente se ha demostrado, con la parabiosis heterocrónica, que factores sanguíneos del ratón joven producen un remodelado vascular que aumenta la neurogénesis y el olfato en ratones viejos y también que la administración de GDF 11 puede mejorar la circulación cerebral aumentando la neurogénesis y la actividad neuronal⁽¹⁰⁰⁾.

La parabiosis heterocrónica mejora el envejecimiento cerebral a nivel molecular, estructural, funcional y conectivo. Y no solo mejora la neurogénesis sino también la plasticidad sináptica y la densidad dendrítica⁽⁹⁷⁾.

Tradicionalmente los efectos del envejecimiento han sido considerados irreversibles, sobre todo a nivel del SNC. Sin embargo, en la actualidad hay evidencias de que manipulaciones externas como el ejercicio, la restricción calórica y sobre todo la *Parabiosis Heterocrónica* pueden contrarrestar y revertir funcionalmente los efectos del envejecimiento en el SNC. Efectos beneficiosos que están mediadas, por lo menos en parte, por factores sistémicos rejuvenecedores.

La identificación de factores que frenen el deterioro neurogénico puede ser la base para nuevas estrategias preventivas o terapéuticas de las enfermedades neurodegenerativas y neurovasculares⁽⁹⁸⁾.

Si todos estos resultados encontrados con las experiencias de *Parabiosis Heterocrónica*, son confirmados por investigadores independientes y sobre todo si se confirman los mismos en ensayos clínicos humanos, serán básicos y fundamentales en la prevención y el tratamiento de muchas enfermedades crónicas de la edad avanzada⁽³⁾.

4. Análisis de los factores sistémicos

Con la *Parabiosis Heterocrónica* se ha demostrado que existen factores solubles sistémicos o plasmáticos que influyen en el envejecimiento. Son estos factores los que se intercambian en la *Parabiosis Heterocrónica* y no las Células Madre.

El envejecimiento se asocia con la acumulación en la circulación sanguínea de factores Pro-envejecimiento y con la disminución de factores Pro-juveniles^(13 y 32).

Se van conociendo algunos factores por los cuales la sangre de ratones jóvenes ejerce efectos rejuvenecedores en ratones envejecidos y al contrario, también se van conociendo algunos factores sistémicos en los ratones viejos con efectos envejecedores.

En la actualidad y siempre preocupados por la identificación, síntesis y mecanismo de acción de estos factores, los más conocidos son:

- **GDF 11:** En 2014 la revista Science publicó que *uno de los 10 hitos científicos* más importantes del 2014, fue la identificación de uno de los factores sistémicos, el **GDF 11**, de la familia de los TGF-Beta, que influye en el rejuvenecimiento cerebral, cardíaco y muscular y existía la posibilidad de sintetizarlo en el laboratorio⁽²⁹⁾. Era la primera demostración de un factor de rejuvenecimiento que se produce naturalmente, que va disminuyendo con la edad y que revierte el envejecimiento en múltiples tejidos^(87, 93 y 100).

Una gran promesa terapéutica, pero ¿realidad?: no se conoce su mecanismo exacto de acción, ni los posibles efectos secundarios proliferativos y tampoco están claros sus efectos beneficiosos en ratones muy envejecidos.

La reciente *controversia* sobre el mismo, la comentaremos en las perspectivas de futuro.

- **CCL 11:** Villeda y cols., en 2011 (95) estudiaron los factores plasmáticos perjudiciales y concluyeron que uno de ellos era el CCL 11, una *quimioquina*, que se asociaba a reacciones alérgicas y cuya inyección sistémica en ratones jóvenes disminuía la neurogénesis. Cuando se inyecta junto a anticuerpos anti CCL 11, se revierte este efecto y se recupera la capacidad neurogénica. No se conoce su mecanismo de acción.
- **TGF-Beta 1:** El TGF-Beta disminuye la capacidad de regeneración de distintos tipos de Células Madre, aumenta con

la edad y cuando esta sobre-expresado promueve el envejecimiento.

Su inhibición rejuvenece las Células Madre de cerebro y músculo, aumentando la capacidad regenerativa de neurogénesis y biogénesis^(101 y 102).

Menos conocidas son las experiencias con otros factores sistémicos, como el **Bmi 1**, la **B-2 microglobulina** y la **Miostatina o GDF-8**^(103, 104 y 105).

V. Células Madre

El cuerpo humano está constituido por diferentes tipos celulares que forman tejidos y órganos, con funciones específicas y necesarias para vivir. Las *Células Madre* (CM), son células especiales por capacidad de auto-regeneración y de diferenciación en diferentes tipos celulares, tanto morfológica como funcionalmente y también por su capacidad de respuesta a señales específicas para reemplazar células dañadas o muertas, actuando como un sistema reparador ante lesiones tisulares⁽¹⁰⁶⁻¹¹⁰⁾.

Existen muchas clases de CM: embrionarias, progenitoras y somáticas, derivadas de las tres hojas embrionarias: ectodermo (piel y tejido neural), endodermo (hígado, tracto digestivo, etc.) y mesodermo (medula ósea, músculo, etc.), con distintas capacidades de potencialidad regenerativa y de diferenciación. Las *Células Madre Somáticas Adultas* existen en la mayoría de los tejidos (incluida la sangre) y aunque difieran en su origen, actividad y capacidad de reparación, también pueden convertirse en posibles células de reemplazo⁽¹⁰⁹⁾.

Respecto a su *función*, las CM son necesarias para mantener la homeostasis y reparación tisular durante toda la vida, debido a su capacidad para renovar las células que se van perdiendo con el uso y desgaste de nuestros órganos y tejidos. Pueden estar inactivas o quiescentes durante mucho tiempo y activarse ante la aparición de daños tisulares. Este potencial regenerativo va disminuyendo con la edad y puede ser insuficiente ante grandes procesos degenerativos^(111 y 112). También el

número de CM disponibles para transformarse en nuevas células ante lesiones tisulares, va disminuyendo con la edad⁽¹¹³⁾.

En los últimos años, las CM han pasado de ser un concepto de interés científico en la biología, a ser un objeto de investigación importante y un tema central tanto en publicaciones científicas, como en los habituales medios de comunicación^(106 y 109).

No vamos a ocupar de la *Terapia* con CM, conscientes de su problemática y actualidad. Si analizaremos su *relación con el envejecimiento*. En la actualidad, las CM ocupan un lugar central en el mismo; no son solo uno de los nueve marcadores del envejecimiento⁽¹⁾, sino que en las mismas confluyen la mayoría del resto de marcadores: genéticos, epigenéticos, factores sistémicos, etc.

En *condiciones normales*, las CM tienen un efecto antienvjecimiento por su función regeneradora y reparadora de los daños a los que está expuesto el organismo a lo largo de la vida^(111, 112 y 113). Sin embargo, *a medida que envejecemos*⁽¹¹⁴⁾, por un lado, se van incrementando la frecuencia e intensidad de los daños tisulares y por otro, va disminuyendo el numero de CM para reponer las células dañadas o senescentes que van aumentando progresivamente y van perdiendo su potencial capacidad de regeneración y de diferenciación⁽¹¹⁴⁾.

A ritmo variable, pero de forma continua, todos vamos acumulando daños en nuestras células y especialmente en nuestras CM, que van conduciendo a su deterioro funcional^(107 y 110). Se ha calculado que cada segundo perdemos 5 millones de células, 300 millones/minuto y cuando envejecemos, cada vez menos de estas células son repuestas, con las consiguientes repercusiones.

Para la mayoría, el envejecimiento, es el resultado de un progresivo agotamiento numérico y funcional de las CM y la investigación actual de su relación con el envejecimiento se centra en su posible *Reversibilidad* y en los *Mecanismos de Control* de su funcionalidad.

Respecto a la Reversibilidad, en principio se pensaba que este deterioro funcional de las CM con la edad, era *Irreversibilidad*. Pronto se evidenció su *Reversibilidad*⁽¹¹⁰⁾ (CM envejecidas implantadas en animales jóvenes recuperaban su capacidad regenerativa y lo mismo

ocurre con la reprogramación de CM, que vuelven a ser funcionales).

Además, hoy se tiene claro, que factores sistémicos del organismo envejecido deterioran el potencial regenerativo de las CM y comprometen su función, que puede ser recuperada si se traslada a un ambiente sistémico más joven⁽⁸⁶⁾.

En la actualidad, ambas posibilidades (*Reversibilidad o Irreversibilidad*), pueden ser ciertas. Un estudio realizado en la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona, utilizando ratones *muy* viejos, parece demostrar la existencia de un punto de “No Retorno” en la biología de las CM (sobre todo en CM musculares o Células Satélites); de forma que, a partir del mismo, el deterioro de la función celular sería irreversible. Este punto parece estar influido por el gen P-16, que va incrementándose con la edad. Cuando silenciamos este gen p-16, las CM no pierden su reversibilidad^(115 y 116).

Parece ser que el fenotipo de envejecimiento de las CM puede ser reversible gracias a las experiencias con *Parabiosis Heterocrónica*, por lo menos hasta cierto grado de envejecimiento.

Respecto a los Mecanismos que hacen declinar la función de las CM y como se pueden anular aumentando su capacidad regenerativa para conseguir un envejecimiento saludable, estudios recientes de *Goddell y Rando* en 2015⁽²⁾, han focalizado diferentes áreas básicas y como interactúan entre sí, deteriorando el número y la función las Células Madre:

1. **Las mutaciones genéticas en CM somáticas durante el envejecimiento.** Su acumulación afecta al mismo, debido a que las CM son susceptibles a éstas por su larga longevidad. Muchas de estas mutaciones no tienen especiales consecuencias clínicas, pero algunas se asocian al envejecimiento y pueden facilitar la aparición de neoplasias^(114, 117, 118 y 119).
2. **Cambios epigenéticos con la edad.** Fundamentalmente hacen referencia a la metilación del ADN y la acetilación de histonas que alteran la expresión génica sin modificar su secuencia, pero que en las CM pueden alterar su función^(31, 45 y 52).
3. **El acortamiento o disfunción telomérica.**

- 4. Factores Extrínsecos locales o sistémicos.** Se han demostrado con la *Parabiosis Heterocrónica*. Ya hemos comentado como se rejuvenecen los ratones viejos con el contacto de la sangre del ratón joven y como se han identificado algunos de los factores sistémicos beneficiosos o perjudiciales responsables y como las CM pueden estar influenciadas por estos factores^(120, 121, 122 y 123).

VI. Perspectivas de futuro

En la actualidad y gracias a la bioquímica, la biología molecular, las experiencias de parabiosis y el trabajo de muchos profesionales sensibilizados por la problemática del envejecimiento, se han aportado evidencias científicas acerca de su fisiopatología, habiéndose demostrado:

- El papel de los telómeros y de la telomerasa en el envejecimiento, abriendo nuevas posibilidades en su prevención y tratamiento.
- El importante efecto de factores sistémicos rejuvenecedores o envejecedores.
- La función básica, fundamental e integradora de las Células Madre Adultas.
- Que el envejecimiento es modificable en animales de experimentación, aumentando su longevidad y retrasando la aparición de enfermedades afines.

Estas nuevas evidencias son ya una realidad que ha significado importantes avances para la ciencia, pero su traslado a la práctica clínica sigue siendo una incógnita, aunque la mayoría de investigadores son optimistas y están esperanzados en conseguir una mayor longevidad con una mejor salud física y mental: “*Un envejecimiento saludable*”^(1, 5, 31 y 119).

En una reciente publicación de Science, en diciembre del 2015⁽¹²⁴⁾, se analizan las razones que dificultan el traslado de todas estas evidencias científicas experimentales a la especie humana:

- Se necesitan ensayos clínicos de larga duración (varias décadas), para poder evidenciar el aumento de la longevidad, debido a nuestra elevada esperanza de vida media.
- Se necesitarían, además, elevado número de casos y controles en estos ensayos.
- La gran heterogeneidad del proceso del envejecimiento, sus grandes variaciones individuales, junto a las diferentes modificaciones genéticas y epigenéticas, dificultan la valoración de los cambios en la frecuencia y morbi-mortalidad de las enfermedades afines al envejecimiento, con algunas de las medidas planteadas.
- La función reguladora de la administración americana (FDA) y los problemas éticos, obligan a recurrir a las experiencias en animales, de vida media más corta y con menos variabilidad en su proceso de envejecimiento⁽¹²⁴⁾.
- A pesar de todo, ya existen algunas intervenciones que comienzan a trasladarse a la especie humana: la restricción calórica, el ejercicio, etc., habiendo demostrado claramente sus beneficios en el envejecimiento.

Queremos, además, dejar constancia de la reciente *Controversia* respecto al GDF 11, planteada por dos publicaciones, aparecidas a finales del 2015, de **Egerman** y cols.⁽¹²⁵⁾ y de **Smith** y cols.⁽¹²⁶⁾, que sin dudar del efecto beneficioso de los factores plasmáticos de sangre de ratones jóvenes, han planteado dudas acerca de la disminución de GDF 11 con el envejecimiento y también de sus efectos beneficiosos a nivel cardíaco, muscular o neurológico.

Estas publicaciones, han generado comentarios acerca del valor real del GDF 11^(127, 128, 129, 130, 131 y 132) y lógicamente la respuesta del grupo de Harvard, en dos publicaciones, ya en 2016^(104 y 105), donde se confirman los resultados previos obtenidos y se analizan y justifican los diferentes

resultados de otros grupos, sobre todo por cuestiones metodológicas en la identificación de estas proteínas.

En resumen, se han realizado muchos avances asombrosos y esperanzadores en los últimos años, pero en la actualidad no dejan de ser sólo una esperanza con posibilidades inimaginables en la especie humana. A veces es difícil integrar los estudios básicos celulares y moleculares realizados en el laboratorio y con animales de experimentación, en el contexto de la clínica humana.

Queda mucho por hacer en un futuro que parece realmente prometedor:

1. Confirmar y trasladar a la especie humana las experiencias y resultados obtenidos por diferentes e independientes grupos de investigación. El grupo de Stanford (T. Wyss-Coray), ha iniciado un estudio en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con transfusiones de sangre joven. No se esperan resultados definitivos en unos años.
2. Hay que conseguir el mantenimiento de la longitud y funcionalidad de los telómeros, mediante una activación segura y/o temporal de la telomerasa o con la modificación de alguna de las proteínas del telómero (shelterinas).
3. Respecto a los *Factores Sistémicos*, hay que investigar la existencia de posibles nuevos factores, conocer su mecanismo de acción, sus posibles efectos secundarios y sobre todo valorar en ensayos clínicos en humanos sus beneficios y efectos secundarios.
4. Se deben conocer mejor las modificaciones genéticas y epigenéticas, que aparecen tanto en las personas longevas, como en los síndromes de progeria o envejecimiento prematuro y aumentar nuestra capacidad para diagnosticarlos y corregirlos⁽³⁶⁾.
5. Hay que ser cuidadoso y realista con la información a la sociedad y a los medios de comunicación, evitando sensacionalismos y la creación de falsas expectativas que pueden resultar perjudiciales.
6. Las autoridades sanitarias deben ser conscientes del incremento de este grupo poblacional y de sus enormes repercusio-

nes médicas, sociales, familiares, laborales, económicas, etc., que pueden hacer que los sistemas actuales dejen de ser sostenibles y requieran importantes modificaciones, fundamentalmente de prevención.

7. Seguir trabajando con ilusión y esperanza.

En fin, no suena mal del todo la situación actual. Sobre todo, si pensamos que ahora, somos más viejos que cuando ha comenzado esta Sesión Académica y hemos ido perdiendo 5 millones de células por segundo, que en la mayoría de ustedes, jóvenes, se irán regenerando sin problemas por la acción de sus Células Madre, con unos largos telómeros y adecuadamente estimuladas por los factores sistémicos.

VII. Epílogo

Espero y deseo haberles interesado en la problemática actual del envejecimiento, su importancia, su fisiopatología, sus posibilidades reales actuales y sus esperanzadoras perspectivas de futuro, puestas no tanto en la inmortalidad como en conseguir un envejecimiento saludable lo más longevo posible. No sólo hay que añadir años a la vida, sino vida a los años.

Somos conscientes de que nos hemos limitado a los aspectos puramente biológicos del envejecimiento, sin profundizar en los importantes aspectos psicológicos, socio-laborales, familiares, médicos, económicos, etc.

Hay que ir abandonando el concepto clásico de “*La Vejez*”. Estamos muy lejos del siglo XVI (1500-1514), cuando Fernando de Rojas la describió en “*La Celestina*” como: “*Mesón de enfermedades, posada de recuerdos y pensamientos, Congoja continua, Pena del presente, y vecina de la muerte*”, entre otras expresiones.

Unos ejemplos de este grupo poblacional en la actualidad son:

- Respecto a la *apariciencia*: **Sophia Loren** a los 80 años.
- Respecto al *estado físico*: El japonés **Hidekichi Miyazaki** de 105 años y record de los 100 metros para mayores de 90 años.
- Respecto a la *capacidad intelectual*: Nuestra admirada y respetada **Margarita Salas**. Ejemplo de compromiso y trabajo investigador a sus 77 años. La mujer miembro de más academias en España.

Por último, no quisiera finalizar este Discurso sin reiterar mi agradecimiento a esta Institución y a sus Ilustrísimos miembros, por la confianza depositada en mi persona y también muchas gracias a todos ustedes por su presencia y atención.

He dicho.

Murcia, Septiembre de 2016

VIII. Bibliografía

1. **López Otín, C.; Blasco, M.A. y cols.** *The Hallmarks of aging*. Cell. 2013; 153 (6): 1194-1217.
2. **Goodell, M.A. y Rando, T.A.** *Stem cells and healthy aging*. Science 2015; 350, 6265: 1199-1204.
3. **Ziegler, C.B.** *Cell Aging: molecular mechanisms and implications for disease*. Edit. Springer. 2014. ISBN 9783642451782.
4. **Cheung, H.H.; Pei, D. y cols.** *Stem cell aging in adult progeria*. Cell Regeneration 2015, 4 (6): 1-9.
5. **Rando, T.A.; Wyss-Coray, T.** *Stem cells as vehicles for youthful regeneration of aged tissues*. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. 2014, 69 (51): S.39-S.42.
6. **Camici, G.G.; Shi, Y.; Cosentino, F.; y cols.** *Anti-Aging Medicine: Molecular Basis for Endotelial Cell-Targeted Strategies. A Mini-Review*. Gerontology 2011; 57: 101-108.
7. **Ljubuncic, P. y Reznick, A.Z.** *The evolutionary Theories of Aging Revisted- A Mini-Review*. Gerontology 2009; 55: 205-216.
8. **Rattan, S.** *Aging is not a disease: Implications for intervention*. Aging and Disease. 2014; 5 (3): 196-202.
9. **OMS** “*Envejecer bien*”, una prioridad mundial. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/lancet-ageing-series/es/>
10. **Rizvi, S.I. y Jha, R.** *Strategies for the Discovery of anti-aging compounds*. Expert Opin. Dug Discov. 2011; 6 (1): 89-102.
11. **Pico, M.J.** *Conocer como actúan los genes abre nuevas vías para abordar el cáncer o el envejecimiento*. 2010 <http://.levante-emv>.

- com/comunitat-valenciana/2010/08/10/abre-nuevas-vias-abordar-cancer-o-envejecimiento/729647.html
12. **Zhang, J.; Rane, G. y cols.** *Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation.* Ageing Research Reviews 2016; 25: 55-69.
 13. **López, A.** *Ciencia para derrotar a la vejez. Luchar contra el envejecimiento es intentar vencer a numerosas enfermedades.* 2015. <http://www.elmundo.es/salud/2015/04/07/55216163268e3e5c-388b457a.html>
 14. **Abellán García, A. y Pujol Rodríguez, R.** *Un perfil de las personas mayores en España, 2016. Indicadores estadísticos básicos.* Madrid, Informes Envejecimiento en red n°: 14 [Fecha de publicación: 22/01/2016].
 15. **Roch, A.J.** *La carga del envejecimiento.* Comunicar Ciencia. Blog del Máster en Comunicación Científica, Médica y Ambiental de la Universitat Pompeu Fabra. Barcelona School of Management. 2015. <http://comunicarciencia.bsm.upf.edu/?p=2020>.
 16. **Cannata, A.; Camparini, L.; Sinagra, G.; Giacca, M.; Loffredo, F.S.** *Pathways for salvage and protection of the hearth under stress: novel routes for cardiac rejuvenation.* 2016. Cardiac Res; 15: 111 (2): 142-153.
 17. **Harper, S.** *Economic and social implications of aging societies.* Science 2014; 346 (6209): 587-591.
 18. **Wolf, A.** *What is anti-aging medicine?.* Hautarzt 2005; 56 (4): 315-320.
 19. **Ruan, Q.; Ma, C. y cols.** *Current estatus of auditory aging and anti-aging research.* Geriatr. Gerontol. Int. 2014; 14 (1): 40-53.
 20. **Seals, D.R.** *The remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries.* Journal of Applied Physiology. 2014; 117 (5): 425-439.
 21. **Bao, Q.; Pan, J. y cols.** *Aging and age-relates disease—From endocrine therapy to target therapy.* Mol Cell Endocrinol. 2014; 394 (1-2): 115-118.
 22. **Labinsky, N.; Csiszar, A. y cols.** *Vascular Dysfunction in*

- Aging: Potential Effects of Resveratrol, an Anti-Inflammatory Phytoestrogen.* Curr Med Chem. 2006, 13 (9): 989-996.
23. **Moore, k. y Coou, G.** *Out of the Niche: exploring unknown pathways.* Dev. Biologist. Org. 201; 141: 3441-3444.
 24. **Enderiz, S. y Rebato, E.** *Revisión sobre envejecimiento y obesidad y dieta.* Antropol. 2014, 32: 69-77.
 25. **OMS. International Society on Aging and disease.** *La imperiosa necesidad repromover la investigación sobre el envejecimiento.* 2015. <http://ieet.org/index.php/IEET/more/stambler201550227>
 26. **Manayi, A.; Saeidnia, S. y cols.** *Methods for the Discovery of new anti-aging products. Targeted approaches.* Expert. Opin. Drug. Discov. 2014; 9 (4): 385-405.
 27. **Minois, N.** *Molecular Basis of the "Anti-Aging Effect of Spermidine" and other Natural Polyamines- A Mini-Review.* Gerontology, 2014; 60: 319-326.
 28. **Rivero, E.** *7 avances médicos del 2014.* <http://www.unocero.com/2014712729/7-avances-medicos-del-2014>
 29. **Ansele, M.** *Science. Los 10 avances científicos del año.* 2014. http://elpais.com/elpais/2014/12/18/ciencia/1418928065_022666.html
 30. **Lian, T.; Gaur, U. y cols.** *Epigenetic mechanism of dietary restriction induced aging in Drosophila.* Experimental Gerontology 2015; 72: 38-44.
 31. **Esteller, M.** *Introducción a la epigenética.* Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. 2014; 179: 4-6.
 32. **Villa Marti, A. y Martínez Juanes, E.R.** *Rejuvenecimiento celular. ¿Es posible?.* Serie Congresos Alumnos. 2014; 6(4): 20-25.
 33. **Canboy, I.M. y Rando, T.A.** *Heterochronic parabiosis for the study of the effects of aging on stem cells and their niches.* Cell Cycle 2012; 11 (12): 2260-2267.
 34. **Alves, R.; Castro-Esteves, T. y Trelles, M.A.** *Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en el envejecimiento.* Cir. plast. Ibero-latinoam. 2013, 39 (1): 89-96.
 35. **Castro, D.** *Unificando las teorías del envejecimiento.* <http://www.biounalm.com/2012/unificando-las-teorias-del.html>

36. **Rattan, S.I.** *Is gene therapy for aging posible?*. Indian J Exp Biol. 1998; 36 (3): 233-236.
37. **Chedraui, P. y Pérez-López, F.R.** *Nutrition and health during mid-life searching for solutions and meeting challenges for the aging population*. Climateric, 2013; 16 (suppl I): 85-95.
38. **Moskalev, A.A. y Pasyukova, E.G.** *From theories of aging to anti-aging interventions*. Frontiers in Genetics. 2014; 5 (276): 1-2.
39. **Pérez Schael, I.** *Epigenética, un nuevo paradigma*. <http://mirador-salud.com/site/epigenética-un-nuevo-paradigma/>
40. **Lozano Teruel, J.A.** *Las marcas epigenéticas en el recién nacido pueden moldear las futuras capacidades de los niños*. 2015. <http://cienciaysalud.laverdad.es/biociencias/biologia-humana/lasma...ecien-nacido-pueden-moldear-futuras.capacidades-niños-article-html>
41. **Rodríguez Ferrón, S.** *El ambiente regula la actividad de las células madre para la reparación de los daños cerebrales*. 2015. <http://www.levante-emv.com/comunitat-valenciana/2015/11/18/ambiente-regula-actividad-celulas-madre/1343344.html>
42. **Celnikier, F.** *Epigenética 2015. El cambio en los paradigmas*. <http://www.epigenetica.org/2012-el-ano-de-la-epigenetica/>
43. **Bernardo, A.** *Un paso más para conocer como está escrito el libro de la vida*. <http://blogthinkbig.com/el-libro-de-la-vida/>
44. **Alda, F.L.** *Epigenética o el arte de poner post its en los genes*. 2014. <http://entenderlaciencia.blogspot.com.es/2014/10/epigenética-o-el-arte-de-poner-positos.html>
45. **Issa, J.P.** *Aging and Epigenetic drift: a vicious cycle*. J Clin Invest 2014; 124 (1): 24-29.
46. **Gentilini, D.; Mari, D. y cols.** *Role of epigenetics in human aging and longevity: genome-wide DNA methylation profile in centenarians and centenarians Offspring*. Age 2013; 35: 1961-1973.
47. **Armstrong, L.; Al-Aama, J. y cols.** *Concise Review: The Epigenetic Contribution to Stem cell Ageing: Can We Rejuvenate Our Older Cells?*. Stem Cells 2014; 32: 2291-2298.

48. **Aziz-Choudry, F. y Frontini, M.** *Epigenetic. Control of Haematopoietic Stem Cell Aging and Its Clinical Implications*. Stem Cells International. 2016. doi: 10.1155/2016/5797521. Epub 2015 Nov 22.
49. **Rando, T.A. y Chang, H.Y.** *Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: Resetting the Aging clock*. Cell 2012; 148 (1-2): 46-57.
50. **Azpuruá, J. y Eaton, B.A.** *Neuronal epigenetics and the aging synapse*. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2015; vol 9, article 208.
51. **Lardenoije, R.; Iatrou, A. y cols.** *The epigenetics of aging and neurodegeneration*. Prog Neurobiol. 2015; 131: 21-64.
52. **Dan Ben-Avraham.** *Epigenetics of Aging Longevity*. Genes, 2015; 847: 179-191.
53. **Daniel, M. y Tollefsbol, T.D.** *Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition*. J. Exp. Biol. 2015; 218: 59-70.
54. **Etcheverry, G.J.** *Allí donde terminan los cromosomas*. Premio Nobel de Medicina en 2009. http://www.scielo.php?script=sci_arttext&pid=50025-768200900020
55. **Benardes de Jesús, B. y Blasco M.A.** *Potential of telomerase activation in extending health span and longevity*. Cur Opin Cell Biol. 2012; 24 (6): 739-743.
56. **Martínez, P. y Blasco, M.A.** *Replicative through telomeres: A means to an end*. Trends Biochem Sci. 2015; 40 (9): 504-515.
57. **Hartwig, F.P.; Bertoldi, D. y col.** *Up-regulating telomerase and tumor suppressors: focusing on anti-aging interventions at the population level*. Aging Dis 2013; 5(1): 17-26.
58. **Boccardi, V. y Paolisso, G.** *Telomerase activation. A potencial key modulator for human healthspan and longevity*. Ageing Research Reviews 2014; 15: 1-5.
59. **Foronda, M.; Donate, L.E. y Blasco, M.A.** *Importancia de los telómeros y la telomerasa en el cáncer, envejecimiento y medicina regenerativa*. www.aecientificos.es/escaparate/verpagina.cgi?i-dapag

60. **Guillen, R.M.** *Telomerasa un arma de doble filo*. <http://cienciaenelpaisdelasmaravillas.Wordpress.com/2015/01/02/telomerasa-un-arma-de-doble-filo-2/>
61. **Bernardes de Jesús, B. y Blasco, M.A.** *Telomerase at the intersection of cancer and aging*. *Trends Genet* 2013; 29 (9): 513-520.
62. **Blackburn, E.H.; Epel, E.S. y Lin, J.** *Human telomere biology: A contributory and Interactive factor in aging, disease risks and protection*. *Science*, 2015, 350 (62659): 1193-1198.
63. **Caruso, C.; Lio, D.; Cavallone, L.; Franceschi, C.** *Aging, longevity, inflammation, and cancer*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1028: 1-13.
64. **Ramunas, J.; Yakubou, E. y Blau, M.** *Transient delivery of modified RNA encoding TERT rapidly extends telomeres in human cells*. 2015. *FASEB J.* 2015. DOI: 10.1096/fj.14-259531.
65. **Kalmbach, K.; Robinson, L.G. y cols.** *Telomere length reprogramming in embryos and stem cells*. *Bio Med Research International* 2014. Article ID 925121, 7 pages.
66. *Test Sanguíneo predice la edad biológica y la Salud*. <http://eduardo2300.me/2015/test-sanguineo-predice-longevidad-y-salud/>
67. **Cruz Guzmán, E.** *Alargamiento de los télómeros para revertir el envejecimiento*. <http://www.medkids/alargamiento-de-telomeros-para-revertir-el-envejecimiento>
68. **Hnig, L.S.; Kang, M.S. y cols.** *Heritability of telomere length in a study of long-lived families*. *Neurobiology of aging*. 2015; 36 (10): 2785-2790.
69. **Shenassa, E.D. y Rosen, L.M.** *Telomere length and age-at-menopause in the US*. *Maturitas*. 2015; 82 (2): 215-221.
70. **Veces, L.** *La telomerasa: "el secreto de la eterna juventud"*. <http://www.ecoticias.com/alimentos/98308/telomerasa-secreto-eterna>
71. **Mengual-Gómez, D.L.; Armando, R.G. y cols.** *Telomerasa y télómero: Estructura y dinámica en salud y enfermedad*. *Medicina* (Buenos Aires) 2014; 74: 69-76.
72. **Donate, L.E. y Blasco, M.A.** *Telomeres in cancer and ageing*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011; 366 (1561): 76-84.

73. **Tolosa, A.** *Bloquear los telómeros: nueva estrategia contra el cáncer.* 2015. <http://revistageneticamedica.com/2015/05/13/bloquear-los-telomeros-nueva-estrategia-contra-el-cancer/>
74. **Bocardi, V.; Pelini L. y cols.** *From cellular senescent to Alzheimer disease_the role of telomere shortening.* Aging Research Reviews 2015; 22 (1-8).
75. **Révész, D.; Milaneschi Y. y cols.** *Telomere length as a marker of cellular aging is associated with prevalence and progresión of metabolic syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2014; 95 (12): 4607-4615.
76. **Bertorelle, R.; Rampazzo, E. y cols.** *Telomeres, telomerase and colorectal cancer.* World J Gastroenterol 2014; 20 (8): 1940-1950.
77. **Ferrari, F.; Facchinetti, E. y cols.** *Placental telomere shortening in stillbirth: a signal of premeture senescent.* J. Materno Fetal neonatal Med. 2015; 25: 1-6.
78. **D'Mello, M.J.; Ross, S.A. y cols.** *Association betwen shortened leukocyte telomere lenght and cardiometabolic outcomes: systematic review and metanálisis.* Cir Cardiovasc Genetic 2015; 8 (1): 82-90.
79. **Simons, M.J.P.** *Questioning causal involvement of telomeres in aging.* Aging Research Reviews 2015; 24: 191-196.
80. *La sangre joven te rejuvenece. I y II.* [http://fuente de la eterna juventud.wordpress.com/category/tratamientos-antienvjecimiento-2/](http://fuente-de-la-eterna-juventud.wordpress.com/category/tratamientos-antienvjecimiento-2/)
81. **Eggel, A. y Wyss-Coray, T.** *Parabiosis for the study of age-related Chronic disease.* 2014. Swiss Med Wkly doi: 10, 4414/smW. 2014. 13914.
82. **Conboy, I.M.; Conboy, M.J.; Wagers A.J.; Weissman I.L. y Rando T.A.** *Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment.* Nature. 2015; 433: 760-764.
83. **Leonard, T.L.** *La dictadura del futuro.* http://www.biblioteca-pleyades.net/ciencia/_transhumanism51.htm
84. **Medina de la Garza, F.** *¿Suero de la juventud verdadera?.* <http://>

- fernandomedina.blgcindario.com/2015/01/00133-suero-de-la-juventud-verdadera.html
85. **Conboy M.J.; Conboy I.M. y Rando T.A.** *Heterochronic parabiosis: historical perspective and methodological considerations for Studies of aging and longevity.* Aging Cell 2013, 12 (3): 525-530.
 86. **Murphy, T. y Thuret, S.** *The systemic milieu as a dietary influence on stem cell function during ageing.* Aging research reviews 2015; 19: 53-64.
 87. **Loffredo, F.S.; Sinha, M.; Wagers, A.J.; Lee, R.T. y cols** (20 autores). *Growth Differentiation Factor 11 is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy.* Cell. 2013; 153 (4): 828-839.
 88. **Mendelsohn, A.R. y Larrick, J.W.** *Rejuvenation of aging hearts.* Rejuvenation Res. 2013; 16(4): 320-322.
 89. **González-Valdés, I.; Hidalgo, I.; González, S. y cols.** *Bmi 1 limits dilated cardiomyopathy and hearth failure by inhibiting cardiac senescent.* Nat Commun 2015, 6: 6473. doi: 10.1038/ncomms 7473.
 90. **Rando, T.A. y Finkel, T.** *Cardiac Aging and Rejuvenation– A Sense of Humors?.* N Engl. J Med. 2013; 369(6): 575-576.
 91. **Kaiser, J.** *“Rejuvenation Factor” in blood Turns Back the Clock in Old Mice.* Science 2014, 344: 570-571.
 92. **Blau, H.M.; Cosgrove, B.D. y cols.** *The central role of muscle stem cells in regenerative failure with aging.* Nat Med 2015, 21 (8): 854-862.
 93. **Sinha, M.; Loffredo, F.S.; Lee, R.T. y Wagers, A.J.** *Restoring systemic GDF 11 reverses age-related dysfunction in mous skeletal muscle.* Science 2014; 344 (6184): 649-652.
 94. **Elabd, C.H.; Cousin, W.; Conboy, I.M.** *Oxitocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration.* Nat Commun. 2014; 5: 4082. doi: 10.1038/ncomms 5082.
 95. **Villeda, S.A.; Rando, T.A. y Wyss-Coray, T.** *The aging syste-*

- mic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function.* Nature. 2011; 477 (7362): 90-94.
96. **Villeda, S.A.; Wyss-Coray, T.** *The circulatory systemic environment as a modulator of neurogenesis and brain aging.* Autoimmun Rev. 2013; 12 (6): 674-677.
 97. **Villeda, S.A. y Wyss-Coray, T.** *Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice.* Nat. Med. 2014; 20 (6): 659-663.
 98. **Bouchard, J. y Villeda, S.A.** *Aging and brain rejuvenation as systemic events.* Journal of Biochemistry 2015; 132: 5-19.
 99. **Ruckh J.M. y Wagers A.J.** *Rejuvenation of regeneration in the aging central nervous system.* Cell Stem Cell. 2012; 10 (1). 96-103.
 100. **Katsimpardi, L.; Wagers, A.J.; Lee, R.T.; Rubin L.L.** *Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging Mouse brain by young systemic factors.* Science. 2014; 344 (6184): 630-634.
 101. **Yousef, H.; Conboy, M.; Morgenthaler, A.; Schlesinger, C.; Bugaj, L.; Paliwal, P.; Greer, C.; Conboy, I. y Schaffer, D.** *Systemic attenuation of the TGF- β pathway by a single drug simultaneously rejuvenates hippocampal neurogenesis and myogenesis in the same old mammal.* Oncotarget, 2015; 6 (14): 11959-11978.
 102. **Pineda, J.R.; Daynac, M. y col.** *Vascular-derived TGF β increases in the stem cell Niche and perturbs neurogenesis during aging and following irradiation in the adult Mouse brain.* EMBO Mol Med 2013; 5: 548-562.
 103. **Smith, L.K.; He, Y.; Bouchard, J.; Wyss-Coray T. y Villeda S.A.** *Beta-2 microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis. (solo R).* Nat Med 2015; 21 (8): 932-937.
 104. **Poggioli, T.; Wagers, A.J. y Lee, R.T.** *Circulating Growth Differentiation Factor 11/8 levels decline with age.* Circ Research 2016; 118 (1). 29-37.
 105. **Walker, R.G.; Poggioli, T.; Wagers, A.J. y Lee, R.T.** *Biochemistry and Biology of GDF11 and miostatin: Similarities, Di-*

- ferences and Questions for future investigation. Circ Research* 2016; 118 (7): 1125-1242.
106. **Prosper, F. y Verfaillie, C.M.** *Células madre adultas.* *Anales Sis San Navarra* 2003; 26 (3): 1-8.
 107. **Rincón, M.R.** *Células Madre: Descubrimiento revolucionario contra el envejecimiento.* <http://www.tecnologiaantienvjecimiento.com/677-2>
 108. **Garber, M.** *Las células madre son como un ejercito de médicos microscópicos.* <http://www.quepasasemanal.com/2015/01/12/8271/las-celulas-madre-son-como-un.html>
 109. **Was, H. y Czarneka, J.** *Stem cells and senescence.* *Postepy Biochem* 2014; 60 (2): 161-176 (R).
 110. **Baines, H.; Turnbull, D.M. y cols.** *Human stem cell aging: do mitochondrial DNA mutations have a causal role?.* *Aging Cell* 2014, 13 (2): 201-205.
 111. **Wong, T.Y.; Solis, M.A. y cols.** *Molecular mechanism of extrinsic factors affecting anti-aging of stem cells.* *World J Stem Cells* 2015; 7 (2): 512-520.
 112. **Reitinger, S.; Schimke, M. y cols.** *Systemic impact molds mesenchymal stromal stem cell aging.* *Transfus Apher Sci.* 2015; 502 (15): 72-75.
 113. **Jung, Y. y Brack, A.S.** *Cellular Mechanism of Somatic Stem Cell Aging.* *Curr. Top Dev Biol* 2014, 107: 405-438.
 114. **Behrens, A. y Van Deursen, J.M.** *Impact of genomic damage and ageing on stem cell function.* *Nat Cell Biol* 2014; 16 (3): 201-207.
 115. **Sousa-Víctor, P.; Gutarra, S.; García-Prat, L.; Rodríguez-Ubreva, J.; Ortet, L.; Ruiz-Bonilla, V.; Jardí, M.; Ballestar, E.; González, S.; Muñoz-Cánovas, P.** *Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescent.* *Nature*, 2014; doi: 10.1038/nature13013.
 116. **García-Prat, L.; Nartínez-Vicente, M.; Perdiguero, E.; Muñoz-Cánovas, P.** *Autophagy maintains stemness by preventing senescence.* *Nature*, 2016; 529: 37-42.

117. **Franco, S.S.; Raveh, A. y cols.** *The crossroads between cancer stem cells and aging.* Cancer 2015; 15 (suppl 1): 51-65.
118. **Adams, P.D.; Hasper, H. y cols.** *Aging-induced Stem Cell Mutations as Driver for disease and cancer.* Cell Stem Cell. 2015; 16: 601-612.
119. **Burkhalter, M.D.; Rudolph, K.L. y Sperka, T.** *Genoma instability of ageing stem cells-Induction and defence mechanism.* Ageing Research Reviews 2015; 23: 29-36.
120. **Dumont, N.A.; Wang, Y.X. y cols.** *Intrinsic and extrinsic mechanisms regulating satellite cell function.* Development 2015; 142 (9): 1572-1581.
121. **Oh, J.; Lee, Y.D. y Wagers, A.J.** *Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities.* Nat Med. 2014; 20 (8): 870-880.
122. **Rando, T.A. y Wyss-Coray, T.** *Stem cells as Vehicles for Youthful Regeneration of aged tissues.* J.Gerontol. A Biol Sci Med. 2014; 69 (51): 539-542.
123. **Bitto, A. y Kaeberlein, M.** *Rejuvenation: It's in our blood.* Cell Metab. 2014; 20 (1): 2-4.
124. **Kaeberlein, M.; Rabinovitch, P.S.; Martin, G.M.** *Healthy aging: The ultimate preventive medicine.* Science 2015; 350 (6265): 1191-1193.
125. **Egerman, M.A.; Cadena, S.M. and Brack, A.S.** *GDF 11 Increases with age and inhibits skeletal Muscle Regeneration.* Cell Metab 2015; 22: 164-174.
126. **Smith, S.C.; Zhang, X.; Houser, S.R.** *GDF 11 does not rescue aging-related pathological.* Hypertroph Circ Res 2015; 117 (11): 926-932.
127. **Yousef, H.; Conboy, I.M. y Schaffer, D.U.** *Age-Associated Increase in BMP Signaling Inhibits Hippocampal Neurogenesis.* Stem Cells. 2014 doi:10.1002/stem.1943.
128. **Brun, C.E.; Rudniki, M.A.** *GDF 11 and the Mythical Fountain of Youth.* Cell Metab 2015; 33 (1): 54-56.
129. **Rodgers, B.D. y Eldridge, J.A.** *Reduced circulating GDF11. Is Unlikely Responsible for Age-Dependent Changes in Mouse*

- Heart, Muscle, and Brain*. *Endocrinology* 2015; 156 (11): 3885-3888.
130. **Harper, S.C.; Brack, A.; Rudiki, M.A.; Houser, SR.** *Is Growth Differentiation Factor 11 a realistic therapeutic for Aging-Dependent Muscle Defects?*. *Circ Research* 2016; 118 (7): 1143-1150.
131. **Conboy, I.M.; Conboy, M.J. y Rebo, J.** *Systemic Problems: A perspective on stem cell aging and rejuvenation*. *Aging*. 2015; 7 (10): 754-765.
132. **Kaiser, J.** *Rejuvenating protein doubted*. *Science* 2015; 148 (6237): 849-850.

Discurso de contestación

por el

Ilmo. Sr. Dr. D. Pascual Parrilla Paricio

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Excmo. Sr. Presidente
Illtmos. Sres. Academicos
Señoras y Señores.

En primer lugar quiero mostrar mi agradecimiento a los miembros de esta Real Academia por el encargo de contestar al magnífico Discurso de Ingreso del Prof. J.J. Parrilla que acabais de escuchar. Y como es tradicional en los discursos de contestación, comenzaré señalando sus meritos científicos y humanos, para referirme después al contenido de su discurso.

Juan José Parrilla nació en Torrente (Valencia) en 1943. Realizó el Bachiller Elemental en Torrente y el Bachiller Superior en las Escuelas Pías de Valencia. En 1960, a los 17 años, inició los estudios de Medicina en la Facultad de Valencia, licenciándose en 1966 con Premio Extraordinario de Licenciatura. Durante el 4º curso fue alumno interno de la Cátedra de Patología General que dirigía el Prof. D. Miguel Carmena, uno de los maestros de la Medicina Interna en nuestro país. Durante los cursos 5º y 6º fue alumno interno de la Cátedra de Obstetricia y Ginecología que dirigía el Prof. D. Francisco Bonilla Martí . Quiero destacar que, a mi juicio, el año de Interno en Patología General fue decisivo en su formación clínica. Allí aprendió dos cosas muy importantes que marcaron su carrera profesional en el aspecto asistencial. En primer lugar, la importancia de la historia clínica (la “*santa anamnesis*”) como el mejor instrumento diagnóstico. Y en segundo lugar, aprendió la relación que debe haber entre el médico y sus pacientes, en la que lo

más importante siempre, sin excepciones, debe ser el paciente. Todas las pacientes que han recibido atención médica del Dr. J.J. Parrilla lo respetan como profesional y, sobre todo, lo veneran como persona.

Voy a exponer su *Curriculum Vitae* separándolo en 4 apartados:

1º. Méritos Académicos

- Premio Extraordinario de Licenciatura en Medicina y Cirugía (1966).
- Doctor en Medicina y Cirugía (1974) en la Universidad de Valencia, tras defender la Tesis Doctoral: “*Estudio de la fibrinólisis en Obstetricia y Ginecología*”, obteniendo la máxima calificación de *Sobresaliente cum laude*.
- Profesor Auxiliar de Clases Prácticas, por concurso de méritos en la Cátedra de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Valencia, dirigida por el Prof. F. Bonilla Martí, durante los años 1968-1971.
- Profesor Adjunto (hoy Prof. Titular) de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, por oposición a nivel nacional, con el número uno, en Marzo de 1979.
- Profesor Agregado de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, también por oposición nacional, en Diciembre de 1979.
- Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, por concurso nacional en 1982, cargo que desempeñó, con dedicación plena y vinculado al Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), hasta su jubilación en Junio/2013.
- Durante los cursos 2013-2014, 2014-2015 y 2015-2016 fue nombrado Profesor Emérito de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Murcia, cargo que desempeña en la actualidad.

2º. Formación y Labor Asistencial

La realizó en 3 hospitales españoles y 2 hospitales ingleses.

En primer lugar trabajó en el Hospital Clínico de la Facultad de Medicina de Valencia, desde 1966 hasta 1971, donde se formó, obtuvo el título de Especialista y trabajó como Médico Contratado y Prof. Auxiliar de clases prácticas, vinculado a la Universidad.

En segundo lugar trabajó en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario “La Fe” de Valencia, desde su inauguración en 1971 hasta 1977. Primero lo hizo como Médico Adjunto hasta 1974 y desde entonces como Jefe de Sección hasta 1977, obteniendo ambas plazas por Concurso de Méritos.

En tercer lugar, trabajó en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca como Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología, desde Marzo de 1977 hasta su jubilación en Junio de 2013. El Servicio, con 160 camas, es el Centro de Referencia para la mayoría de problemas regionales en la Especialidad, como Medicina materno-fetal, Oncología Ginecológica, Reproducción, etc.

En 1969, realizó una estancia de 3 meses en el Women’s Hospital de Birmingham (Inglaterra), un hospital ginecológico bajo la dirección del Profesor M. Mc Laren.

En 1982, realizó otra estancia de 6 meses en el Hammersmith Hospital de Londres bajo la dirección del Profesor R. Winston, experto en microcirugía ginecológica y reproducción asistida.

3º. Labor Docente

Durante su estancia en el Hospital Clínico de Valencia (1968-1971), participó en la formación teórica y sobre todo práctica de los alumnos de 4º curso (Obstetricia) y 5º curso (Ginecología), como Profesor Auxiliar de clases prácticas.

Durante su estancia en el Hospital Universitario “La Fe” de Valencia (1971-1977), al no existir docencia al pregrado, su actividad docente se focalizó en la formación teórica y práctica de seis promociones de residentes.

Desde su llegada a Murcia en 1977 participó en la formación teórica y práctica de los alumnos de 4º curso (Obstetricia) y 5º curso (Ginecología) de la Licenciatura de Medicina, así como en el con-

trol de su aprendizaje. Además, participó en la formación teórica y práctica, así como en los programas de rotación, de los residentes de Obstetricia y Ginecología, para su obtención del título de Especialista. Debe destacarse que el Servicio tiene asignados 4 residentes por año y que participó en la formación de más de 30 promociones (más de 120 residentes de Obstetricia y Ginecología).

También colaboró en la formación teórico y práctica de las enfermeras obstétrico-ginecológicas (antiguas matronas) dependientes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

Esta labor docente queda reconocida cuando en 2012 le fue reconocido el *Sexto Quinquenio Docente*.

4º. Labor Investigadora

La realizó a lo largo de todos estos años en el marco de los Hospitales referidos, generando más de 300 publicaciones, más de 80 de ellas en revistas internacionales indexadas. Aunque la mayoría de estas publicaciones son clínicas, queremos dejar constancia de que también realizó trabajos experimentales (24 publicaciones en ratas y 8 en conejas).

Sus principales líneas de investigación han sido, entre otras, las siguientes:

- Alteraciones de la hemostasia en las hemorragias obstétricas.
- Papel del endotelio vascular en las modificaciones cardiovasculares del embarazo.
- Modificaciones cardiovasculares en la menopausia: papel del óxido nítrico endotelial y su relación con el tratamiento hormonal sustitutivo.
- Preservación de la función ovárica tras tratamientos oncológicos de Quimioterapia y Radioterapia.
- Transferencia de ácidos grasos en embarazadas con diabetes gestacional y sus beneficios en el neonato.

Fruto de esta Labor Investigadora han sido:

- a) Dirección y/o codirección de 37 Tesis Doctorales.

- b) Participación en numerosos proyectos de investigación financiados con fondos públicos y uno de ellos con fondos europeos.
- c) Pertenecer al Comité Editorial o Consejo de Redacción de 10 revistas de Obstetricia y Ginecología, entre ellas Human Reproduction.
- d) Participación en numerosos congresos nacionales e internacionales, como ponente y presentando comunicaciones o posters.
- e) Reconocimiento del sexto sexenio investigador por el C.N.E.A.I., en el año 2012.

Para valorarle como persona, voy a referirme a su decisión de trasladarse a Murcia en el año 1977. Lo tenía todo en Valencia. Era Jefe de Sección en el Hospital “La Fe” donde, además de la labor asistencial y la labor docente al postgrado, tenía una producción científica importante fruto de su colaboración con el Servicio de Hematología y relacionada sobre todo con las alteraciones de la coagulación en el embarazo y durante el parto. Por otra parte, ejercía la medicina privada en Torrente donde adquirió gran prestigio profesional, etc. Sin embargo, su vocación docente universitaria estaba cerrada ya que el Hospital “La Fe” no tenía docencia al pregrado. En 1977, el Profesor Abad, Jefe de Departamento de Obstetricia y Ginecología en el HCUVA sacó a concurso-oposición nacional una plaza de Jefe de Servicio y J.J. Parrilla decidió presentarse. La ganó y tomó la decisión de trasladarse a Murcia por las posibilidades futuras de hacer Carrera Universitaria, es decir, de opositar a Prof. Titular y Catedrático. Imagino que la decisión, con dos hijos pequeños, no sería fácil. No me lo podía creer ya que era una apuesta muy fuerte y con mucho riesgo. Para mí, el poder convivir a diario con mi hermano, con Inmaculada y con mis sobrinos, fue algo muy especial y enriquecedor, pero sobre todo me sentía muy orgulloso de él, de su valentía y seguridad en sí mismo. La apuesta funcionó y ganó sucesivamente las oposiciones a Prof. Titular, Prof. Agregado y Catedrático de Obstetricia y Ginecología. Y además, ganó otro hermano en la persona de ese gran *Señor* que fue el Prof. Lorenzo Abad Mar-

tínez. Siempre cabalgaron juntos y disfrutaron el uno del otro, desde el respeto y el cariño que se profesaban. En realidad hoy debería ser el Prof. Abad quien hiciera este discurso de contestación, como hizo el mío en 1982. Era un maestro, el mejor, en estas lides.

Para terminar, debo referirme brevemente al contenido de su Discurso. Yo le aconsejé que escogiera un tema de su Especialidad pero me dijo que quería probarse en un área científica ajena a la misma. Escogió el envejecimiento, un tema muy abierto, de gran actualidad y que iba a requerir un gran esfuerzo, si quería ahondar en él. Siguiendo fiel a sus principios, entró en él, se apasionó y, sinceramente, creo que su presentación ha sido brillante, de rabiosa actualidad y de un nivel científico muy alto. Si querías probarte, puedes quedarte tranquilo. Tu Discurso ha sido espléndido.

He dicho.

