





# OTRI

## Universidad Complutense de Madrid

OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Unidad de Información Científica y  
Divulgación de la Investigación

Y continúa: “El envejecimiento es una oxidación. Envejecemos porque nos oxidamos. Y respiramos porque necesitamos oxígeno. Una parte de ese oxígeno escapa de los cauces habituales y se forman los radicales libres. Todo lo que tocan los radicales libres, lo fulminan. El organismo joven tiene una serie de mecanismos de defensa frente a la oxidación, tiende a neutralizar su actuación, los bloquea.” Muchas de las enfermedades relacionadas habitualmente con el proceso de envejecimiento, como las enfermedades neurodegenerativas, la hipertensión arterial y la arteriosclerosis, son procesos que tienen un claro componente inflamatorio que produciría daño tisular. De hecho inflamación y estrés oxidativo están estrechamente relacionados.

### Los mecanismos del envejecimiento

El doctor Fernández-Tresguerres, en su calidad de endocrino, comenzó muy pronto a plantearse la utilidad de algunas hormonas en la solución de determinadas enfermedades. En un principio se ocupó de los problemas de crecimiento y su tratamiento con la hormona de crecimiento (GH). El doctor Fernández-Tresguerres se planteó cómo podrían aplicarse las hormonas en terrenos más amplios y contra otras enfermedades y entre todas, la más irreductible: la vejez.

**Doctor Fernández-Tresguerres:** “Nosotros hemos estudiado, primero, cómo ocurre el envejecimiento. Y luego, cuáles son los mecanismos moleculares que subyacen en el proceso. Hemos contado con un laboratorio completamente equipado para estudiar, tanto los genes, como los organismos moleculares que hay detrás de cada una de estas funciones”. Primero lo que estudiamos es cómo se estropean estas funciones y cómo podemos restablecerlas. Pero la segunda cuestión es: ¿por qué se estropea y cuáles son los elementos que somos capaces de arreglar?”.

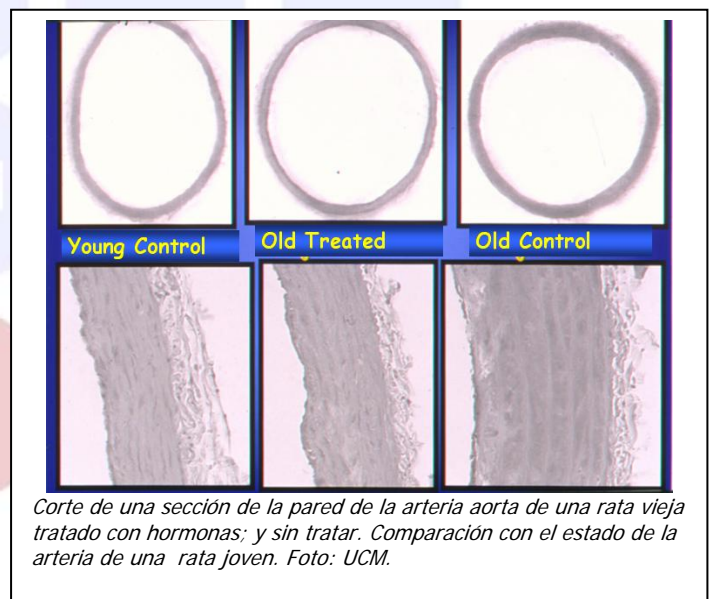
### Cómo afecta el envejecimiento al sistema endocrino

¿Por qué disminuyen las hormonas? La respuesta es que para la naturaleza, una vez que hemos criado a nuestros hijos, estamos por decirlo así, de más en el mundo. La disminución de las hormonas sería un mecanismo natural que vendría a ayudar en este proceso. La secreción de GH y de los niveles plasmáticos y titulares de IGF-I, que es el mediador para la mayoría de sus acciones biológicas, disminuye con la edad, presentando los ancianos niveles muy disminuidos en relación con los más jóvenes. Esto acarrea una serie de cambios metabólicos y de composición corporal, como la disminución de masa muscular y ósea y el aumento de la adiposidad que ha determinado la acuñación del término “somatopausia” para referirse al fenómeno.

### El poder regenerador de las hormonas

El equipo que dirige el doctor Fernández-Tresguerres se ha centrado durante estos últimos doce años, sobre todo, en el estudio de cuatro hormonas. La GH, u hormona del crecimiento, la melatonina, los andrógenos y los estrógenos. Tras muchas investigaciones y estudios sobre las bondades y posibles efectos negativos de las hormonas, los investigadores, a día de hoy, se encuentran ya en condiciones de abordar su uso combinado, en un complejo cocktail bioquímico.

La terapia sustitutiva con GH aumenta la proporción de masa muscular magra y reduce la grasa corporal, mejorando la fuerza y la capacidad de trabajo. Disminuye también los





# OTRI

## Universidad Complutense de Madrid

OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Unidad de Información Científica y  
Divulgación de la Investigación

niveles de colesterol y mejora la relación HDL/LDL con más cantidad de colesterol “bueno” y menor proporción del “malo”.

Estudios realizados en el laboratorio del equipo, junto a la doctora Ariznavarrete, confirman que el tratamiento con GH a animales de experimentación viejos, disminuye la proporción de grasa corporal y aumenta la masa muscular. Además, recientes estudios del grupo han confirmado el efecto beneficioso de la GH sobre la estructura y función vascular en animales de experimentación viejos de ambos sexos, reduciendo el engrosamiento de la íntima-media de la aorta y mejorando la respuesta vascular a agentes vasodilatadores. EL GH incrementa la capacidad psicológica en los adultos con déficit de esta hormona, y tiene efectos beneficiosos sobre la memoria, la alerta mental, la concentración, la motivación y la capacidad de trabajo.

También en colaboración con el doctor García Segura, el grupo de investigadores ha estudiado la evolución del número de neuronas del hipocampo, región cerebral directamente relacionada con la memoria, poniéndose de relieve, en su experimentación con ratones, una caída significativa de su número entre los 22 y 24 meses de edad en ambos sexos. El tratamiento con GH logró sin embargo impedir el descenso de las neuronas, reduciendo la apoptosis. No obstante, la GH no afecta a la aparición de células nuevas.

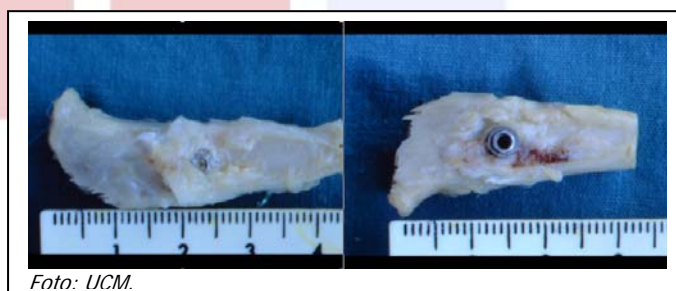


Estudios recientes han propuesto asimismo la dosificación de GH en el tratamiento de la osteoporosis, dado que es un hecho comprobado que es capaz de acelerar el remodelado óseo en todos los pacientes con carencia de GH, incluidos los ancianos. La administración exógena de GH después de una fractura experimental de tibia, incrementa la rigidez y la capacidad de carga del hueso fracturado. Estos efectos positivos se manifiestan en animales viejos, y son perfectamente extrapolables a los humanos, puesto que la administración de GH a ancianos con fracturas de huesos largos, acelera de manera ostensible, la velocidad de consolidación de los mismos.

En mujeres postmenopáusicas, donde la osteoporosis constituye un problema especialmente grave, el aporte de GH consigue aumentar la densidad mineral ósea y los marcadores de formación. La administración combinada de GH y hormonas sexuales aporta beneficios evidentes sobre la masa ósea.

Diferentes estudios del mismo grupo de investigación, con la doctora Isabel Tresguerres, han demostrado que la administración local de GH en el momento operatorio favorece la osteointegración transcortical de implantes de titanio en la mandíbula osteoporótica., lo que permite vislumbrar su posible utilización, en el campo de la implantación de prótesis o en la odontología.

La piel es otro de los órganos sobre los que trabaja la GH. La experiencia mostró que su dosificación a ratas viejas aumenta el grosor de la epidermis y disminuye la acumulación grasa de la hipodermis de manera evidente. El estrés oxidativo y la apoptosis de los queratinocitos de la piel se reducen también.





# OTRI

## Universidad Complutense de Madrid

OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Unidad de Información Científica y  
Divulgación de la Investigación

### Los estrógenos

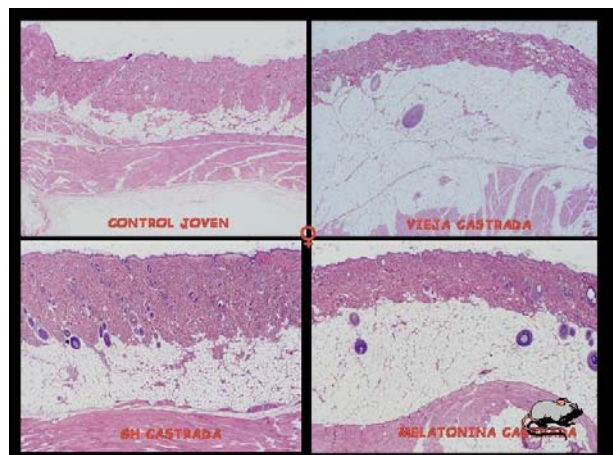
Los estrógenos, introducidos en ratas viejas castradas, son capaces de restituir la estructura histológica del animal joven y de mejorar los parámetros del estrés oxidativo en los queratinocitos cutáneos. Esto se traduce en un rejuvenecimiento de la piel. Los estrógenos parecen tener efectos beneficiosos también sobre el tejido nervioso, ejerciendo acciones neuroprotectoras, en distintos modelos del daño neuronal, como el estrés oxidativo, la hipoxia, etc. Según el doctor Fernández Tresguerres, podrían estar implicados en la remodelación de sinapsis y dendritas, y en la regulación de neurorreceptores y neurotransmisores. Tanto los estrógenos como los fitoestrógenos, incrementan la neurogénesis, de modo que las ratas viejas tratadas con estas hormonas tiene un número de neuronas nuevas superior al de las ratas no tratadas. Ejercen también efectos beneficiosos, particularmente, de tipo antidepresivo, pero también sobre la memoria, la alerta mental y la motivación. En colaboración con el doctor García Segura, los investigadores verificaron un incremento muy marcado en el número de células nuevas. Se comprobó también, que los estrógenos estimulan la acción inmunitaria general de las hembras, lo que sería trasladable a las mujeres postmenopáusicas. También se han mostrado sus cualidades cicatrizantes en el tratamiento de heridas en pacientes mayores de ambos sexos, mediante su empleo tópico.

### La melatonina

La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal, aunque también está presente en otros tejidos, donde probablemente, ejerce un efecto local. La función más conocida de la melatonina es su función como regulador de los ciclos biológicos. Es uno de los sincronizadores internos más importantes, al regular la actividad del núcleo supraquiasmático, que el "marcapasos central" o "reloj biológico" que modula nuestras funciones vitales.

La melatonina parece estar relacionada también en fenómenos como la sincronización circadiana, una de cuyas disfunciones más conocidas es el jet-lag, así como en la inducción al sueño, la regulación de la temperatura corporal y del sistema inmunitario.

En los humanos, los niveles de melatonina en plasma comienzan a descender, a partir de los 25-35 años; y que al llegar a la edad de 40-60 años, se tienen unos niveles que son de un 35 al 50 por ciento inferiores, a los normales en un individuo joven. De hecho, a partir de los 40-50 años comienzan a alterarse y desincronizarse nuestros ritmos, generándose alteraciones funcionales, conductuales y de adaptación, que son muestras de envejecimiento. Una de las causas de que los individuos de edad avanzada sufran un mayor daño oxidativo, se debe precisamente a la disminución de la producción de melatonina inducida por la edad.



Distintas muestras comparativas de los efectos regeneradores de la melatonina y la hormona del crecimiento (GH), sobre la piel de una rata castrada. Foto: UCM.

### Las unidades antienvjecimiento como alternativa actual

El proceso de envejecimiento es distinto para cada individuo, por lo que el deterioro que acusan no se corresponde necesariamente con su edad cronológica. Del mayor o menor ritmo de envejecimiento es responsable en parte la carga genética, pero aún más las propias condiciones de vida. Para atender a ellas, se han creado las Unidades Antienvjecimiento, cuyo fin es aplicar los conocimientos actuales a ralentizar el deterioro de las funciones fisiológicas que se producen con los años.



# OTRI

## Universidad Complutense de Madrid

OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Unidad de Información Científica y  
Divulgación de la Investigación

En estas unidades, se realiza un completo estudio de aquellos factores que desempeñan un papel importante en el proceso de envejecimiento, y que son responsables de la mayor o menor velocidad con la que se deterioran nuestras funciones fisiológicas. Esto incluye desde pruebas físicas y de composición corporal a hábitos dietéticos y de ejercicio o estudios psicológicos.

Se da asimismo prioridad a las pruebas genéticas y al análisis del estado de los elementos oxidantes e inflamatorios del organismo, y de los elementos protectores (antioxidantes y antiinflamatorios). El sistema inmunitario y las hormonas más importantes son estudiados minuciosamente, haciéndose, así, un diagnóstico aproximado de la edad biológica.

Con la información obtenida, se aprueba un tratamiento basado en dieta, ejercicio y suplementos alimentarios con acciones variadas fundamentalmente antioxidantes. Así se conseguirá una ralentización del ritmo de envejecimiento.

Se puede también estudiar el tratamiento de sustitución de alguna de las hormonas que con la edad disminuye, como los estrógenos o la melatonina.

De lo expuesto hasta ahora, se pueden inferir lo siguiente: en los ancianos, la terapia sustitutiva con GH aumenta la proporción de masa magra (músculo) y reduce la grasa corporal. El tratamiento con GH disminuye la proporción de grasa corporal y aumenta la masa muscular. Por otro lado, la falta de estrógenos induce a la acumulación de tejido adiposo, mientras que el tratamiento con estradiol es capaz de atenuar estos efectos.

El tratamiento con GH tiene como consecuencia una disminución de la muerte celular en la piel, y conduce a una mejoría espectacular de la estructura histológica. La melatonina tiene también un efecto positivo a este nivel al igual que los estrógenos y la fitosoja.

El tratamiento con GH genera un incremento apreciable del número total de neuronas en los animales viejos. Sin embargo, no aumenta la neurogénesis, por lo que el efecto parece ser debido a una acción antiapoptótica. Por contra, el tratamiento con melatonina, estradiol y phyto-soya no incrementa el número de neuronas totales, pero en cambio, sí lo hace de forma significativa, la neurogénesis

La función inmunitaria disminuye con la edad. Pero también, con la disminución de los estrógenos como ocurre en la menopausia. La sustitución con GH, estrógenos o fitoestrógenos recupera la función de defensa.

El doctor Fernández- Tresguerres se muestra convencido de que, si se llevan a cabo los tratamientos propuestos, se podrá perfectamente, en un futuro más o menos inmediato, conseguir una vida de plenitud física e intelectual hasta una edad avanzada. "La gimnasia tanto física como mental -recomienda-, una comida sana con abundantes frutas y verduras, restricción de carnes rojas y en general de proteínas animales, con una pequeña reducción de calorías, los antioxidantes y en algunos casos especiales, algún fármaco o alguna hormona, pueden conseguirlo".

Su trabajo continúa adentrándose por los secretos del metabolismo humano, en un campo que ofrece espectaculares posibilidades de aplicación preventiva, en lugar del concepto tradicional de medicina curativa. Se trata de acudir a las causas, para prevenir los efectos. Quizás en estas coordenadas se centre el desarrollo de la Medicina del Siglo XXI.

