

INVESTIGACIÓN EN BIOMATERIALES PARA UN ENVEJECIMIENTO DE CALIDAD

María Vallet Regí, catedrática de Química Inorgánica de la Universidad Complutense de Madrid

Excmo. Y Magfco. Sr. Rector,

Excmo. Sr. Presidente de la Comunidad de Cantabria,

Excmos. e Ilmos. Srs. Miembros del Consejo de Gobierno, Claustro, y personal de Administración y Servicios,

Queridos licenciados y diplomados,

Señoras y Señores, amigos todos

Cada vez vivimos más, pero ¿vivimos mejor?

Me gustaría comentar en esta lección inaugural algunos aspectos que han cambiado nuestra vida gracias a la ciencia de materiales y la biología, aportándonos un camino hacia un envejecimiento más saludable y a un aumento de nuestra calidad de vida. La simbiosis entre la ciencia de los materiales y la biología sin duda va por el camino de una mayor longevidad, y esto hay que conseguirlo a base de investigar cada vez con mas empeño, entusiasmo y dedicación. La investigación en la Universidad es un peldaño muy importante y absolutamente necesario que nos hará vivir más y mejor. Nos permitirá entender y sobre esa base fabricar. La Ciencia plantea problemas y busca las respuestas, y de este modo va avanzando.

Pero para el mundo de la salud se abre un dilema a solucionar, ¿Cuál es el equilibrio entre vivir más y vivir mejor?. Sobre esto va a versar esta lección inaugural, en la que necesariamente tienen que intervenir los biomateriales, la biología y las nuevas tecnologías.

¿Qué pensarían los habitantes de finales del siglo XIX si hubieran podido llegar a conocer que los ciudadanos de principios del siglo XXI iban a alcanzar los 80 años de vida en prácticamente buenas condiciones cuando ellos a duras penas llegaban a los 40 años?

Sin duda alguna hubieran pensado que estaban cerca de la ciencia ficción, de manera similar a como nosotros pensamos ahora que el Santo Grial es una quimera.

Pero volviendo a la situación de principios del siglo XXI, las instituciones internacionales y los bancos de datos nos saturan con análisis de prospección con respecto a las consecuencias que tendrá el envejecimiento de la población como resultado de dos fenómenos, el descenso de la natalidad y el aumento de la vida media.

En el siglo XIX muy pocos llegaban a la edad de jubilación, sin embargo ahora, cualquier jubilado a los 65 años tiene una expectativa de vida, con buena calidad de vida, de al menos 15 años. Y esos datos de prospección futura indican que la población mayor de 65 años será cada vez más numerosa y supondrá una proporción de la población muy superior a la de años atrás, con lo que el número de votantes se multiplicará por varios factores y los partidos tendrán que empezar a prometer aumento de las pensiones a costa de la población minoritaria trabajadora, y mayores prestaciones a la sanidad pública. No olvidemos que los ancianos multiplican por varios enteros los costes de sanidad, tanto en fármacos como en ingresos hospitalarios. La esperanza media de vida está aumentando en los países occidentales con una tasa de 2,5 años por década, es decir, 25 años por siglo.

Y a esto se ha llegado gracias a varios descubrimientos científicos entre los que hay que citar a los antibióticos, las vacunas y las mejoras de la salud pública. Hoy en día las causas más importantes de mortalidad ya no son los agentes infecciosos sino los problemas cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas (alzhéimer y párkinson), sin olvidar las enfermedades que se producen debido a alteraciones de los genes. Como estas enfermedades aparecen fundamentalmente como consecuencia del envejecimiento, si somos capaces de retrasarlo también habremos retrasado la aparición de estas enfermedades, que solo son consecuencia del proceso de envejecimiento de las células, por tanto, tienen su origen en una causa biológica. Detener o retrasar el proceso de envejecimiento celular es la llave para alargar la etapa de juventud y retrasar la aparición de cánceres, infartos o problemas neurológicos, todos ellos con factores comunes entre sí. El problema es muy complejo pero científicamente abordable, de hecho son muchas las instituciones y los científicos que están intentando resolverlo. Cuando se logre entender el proceso celular que conduce a estas enfermedades habrá soluciones para atajarlas.

Pero en el aquí y ahora, cuando se presentan problemas en nuestro cuerpo solucionables con el paso por una ITV y la correspondiente puesta en forma para solucionar las deficiencias encontradas, tres grandes áreas de conocimiento nos han ayudado a que vivamos más y a mantener una buena calidad de vida durante todo el

recorrido de nuestra vida. Son los biomateriales, la biología y las tecnologías entre las que hay que destacar las genómicas, la epigenética, la utilización de las células madre y la aplicación de tecnologías físicas tales como la resonancia magnética nuclear, el TAC, la ecografía o las tecnologías radiológicas o intervencionistas que mejoran tanto el diagnóstico como el tratamiento, sin olvidar la cirugía de mínima invasión, que entre otras ventajas, disminuye los riesgos de infección.

Los avances de la medicina nos han proporcionado una existencia mejor y más larga. En 1790 los mayores de 65 años eran menos del 2% de la población en Estados Unidos y hoy son el 14%, que llega al 20% en España, Italia, Alemania y Japón. Pero en muchas ocasiones se llevan demasiado lejos los intentos de prolongar la vida y se habla poco de lo que el paciente prefiere. Frente a pensar que vivir muchos años da la felicidad está la idea de que no todos aspiramos a batir marcas de longevidad aunque sí aspiramos a tener la mejor vida posible hasta el final y la medicina puede ayudar a este proceso. Es un hecho que la sociedad formada por la tercera edad está medicalizada a tope en esta última fase de su vida, que cada vez dura más.

La ciencia podría tirar por tierra todos los análisis prospectivos que acabamos de comentar porque un solo fármaco capaz de retrasar el envejecimiento humano sería suficiente para tirar a la basura, o mejor reciclar todo el papel invertido en estos estudios. Y se está buscando, investigando, invirtiendo grandes sumas de dinero,por lo que llegará más o menos pronto. Y cuando se descubra y funcione los ciudadanos mayores de 65 años podrían estar en condiciones de trabajar, aprender y producir sin añadir costes a la sanidad. Pero ese futuro ideal nunca lo saben predecir los economistas que son los que hacen las prospecciones a tiempo futuro, ni tampoco los científicos, que aunque entendiendo el problema, en su trabajo diario, solo van alcanzando parcelas de conocimiento, esto es, pequeñas piezas de un puzzle que sólo será efectivo cuando todas las piezas estén claras y además ensambladas.

Por el momento, la única estrategia prometedora y que parece clara para alargar al menos un poco la vida y retrasar las enfermedades propias de la edad, por tanto del envejecimiento, es la restricción calórica, es decir, no engordar, no fumar y hacer ejercicio, y si a esto le añadimos aspectos emocionales positivos, tanto mejor. Pero ¿saben ustedes que comer un 30% menos de lo que nos pide el cuerpo y además con un balance muy equilibrado para que no falte ningún nutriente esencial no es nada fácil? Fíjense que un 30% menos de lo que pide el cuerpo supone pasar hambre las 24 horas del día durante el resto de nuestra vida. Y eso se ha comprobado científicamente que funciona en gusanos o en ratones, pero todavía no hay datos experimentales en humanos. No sé yo si alguno de ustedes está dispuesto a semejante tortura. Yo ya ven que no.

Es de dominio público que existen tres estrategias para prolongar la salud y la vida que son la restricción calórica, el ejercicio y ciertas moléculas como el resveratrol. Pero analicemos el caso concreto del resveratrol que es un componente saludable del vino tinto. Habrán oído ustedes que es muy saludable una copita de vino en las comidas. Pero enseguida le advierten, sólo una. Pues bien la cantidad de resveratrol en una copita de vino tinto es absolutamente ineficaz para estos propósitos, ya que en cada comida necesitaríamos beber varias botellas de vino, lo que ya saben ustedes que es incompatible con la propia vida y por tanto no podría prolongarla. Y aquí es donde nos hace falta la investigación. Lo que hay que hacer es sintetizar ese compuesto u otros con efectos similares pero con la propiedad de mantener sus beneficios y ampliarlos en varios ordenes de magnitud, logrando sólo los efectos longevos del vino y evitando sus venenos. También es probable que el resultado final ni nos guste como sabor, ni nos quite las penas, ni nos emborrache, pero si alarga la longevidad será ya una pieza de ese puzzle a completar.

Volviendo a los mayores factores de riesgo para cualquier enfermedad mortal, el tabaco, la radiación ultravioleta del sol, el sedentarismo, o forrarse a comer, tienen muy mala prensa. Pero no se asusten, que realmente el mayor factor de riesgo para cualquier enfermedad mortal es el propio envejecimiento. Evidentemente, atajar el envejecimiento sería dar solución a este problema, porque lo que realmente queremos es vivir más pero con buena calidad de vida. Es decir, retrasar las consecuencias del envejecimiento que no es lo mismo que prolongar la vida. ¿A quien no le gustaría vivir muchos años siendo durante todos ellos joven y activo, con lo que ello implica?

Pero volvamos a lo de vivir más y vivir mejor que no es lo mismo que vivir más tiempo. La idea central es retrasar el envejecimiento, y que cuando éste llegue no se prolongue la vida. Déjenme hacer unas reflexiones de datos biológicos que hacen referencia a que el envejecimiento no sólo es consecuencia del paso del tiempo, existen otros factores tanto genéticos como ambientales. Y para visualizarlos nos basta con observar la esperanza de vida de las moscas que viven 17 días, los ratones 6 años, los perros 16 años, los osos 40 años, los elefantes 60 años, los humanos 90 (aunque el más longevo ha vivido 122 años), las tortugas 150 años, o los olivos 1000 años. Todos ellos seres vivos con distinto recorrido de vida. Su composición es de proteínas, azúcares, grasas y ácidos nucleicos. Pero todos ellos con sus propios genes. Ahí debe estar la diferencia, como muestran esos datos de que la edad máxima de cada especie es diferente, y la investigación biológica de vanguardia está haciendo un gran esfuerzo para descifrar el lenguaje de los genes que son moléculas químicas cuya actividad y sus efectos pueden modularse con otras moléculas químicas o posibles fármacos. Y son muchas las líneas de investigación que convergen y estudian los posibles fármacos que podrían retrasar el envejecimiento. Son varias las dianas a las que van dirigidas estos estudios, por

ejemplo el metabolismo de la nutrición, la actividad de las mitocondrias y la autofagia que no es otra cosa que el proceso por el cual las células enfermas se digieren a ellas mismas. Las empresas biotecnológicas y los candidatos a fármacos para realizar ensayos clínicos cada vez son más importantes sin olvidar las instituciones públicas que también investigan estos aspectos. Algunos ejemplos los encontramos en la multiplicación por cinco de la esperanza de vida en lombrices de laboratorio investigado por el Buck Institute de San Francisco, o duplicar la supervivencia de ratones que envejecían más rápido de lo normal investigado por el Instituto Max Planck y el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Retrasar el envejecimiento se ha convertido en una ambición de Silicon Valley. Todas estas instituciones están de acuerdo en los procesos biológicos fundamentales que confluyen en líneas de investigación sobre cáncer, trastornos cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas, todas ellas enfermedades de la edad, consecuencia del envejecimiento, y donde su objetivo es retrasarlo. Es el Santo Grial del siglo XXI. Hoy en día se sabe que los mismos factores que producen un infarto están implicados en la demencia senil y el alzhéimer, pero todavía no se entiende, por lo que se tiene que seguir investigando. Cuando se entienda el problema la solución será inmediata porque los científicos podrán armar su puzzle.

Pero pueden aparecer problemas a lo largo de nuestra vida y no necesariamente en la vejez, entonces podemos recurrir a soluciones que también nos brinda la investigación, una de ellas son los biomateriales, que no son otra cosa que piezas de recambio para nuestro cuerpo.

En efecto, reconstruir partes dañadas del ser humano ya es una realidad. Y si se extrapolan las partes al todo, podríamos llegar a construir un auténtico Robocob. Los biomateriales deben cumplir con las condiciones de partida de ser biocompatibles y asegurar una determinada vida media. Se enmarcan dentro de la ingeniería biomédica y aglutinan conocimientos del mundo de las ciencias, la ingeniería, la biología y la medicina.

Más de cincuenta millones de personas en todo el mundo tienen implantado algún tipo de prótesis y es un hecho bien conocido en nuestra sociedad la utilidad y necesidad de todo tipo de implantes, siendo raro que en nuestro entorno próximo no conozcamos algún caso de familiar o amigo que los necesite.

La evolución de los biomateriales en los últimos años ha sido espectacular. Se ha pasado de utilizar materiales inertes para sustitución de tejidos vivos, al diseño de materiales bioactivos y biodegradables para reparación de los mismos, que han desembocado en la tercera generación de biomateriales donde el objetivo es su regeneración. En esta evolución, muy rápida en el tiempo, han cambiado muchos

conceptos. El salto cualitativo en la concepción que implica pasar de sustituir a reparar ha sido ya superado con la idea de regenerar. El enorme avance que ha experimentado la medicina durante la segunda mitad del siglo XX no habría sido posible sin el descubrimiento y utilización de nuevas y avanzadas tecnologías que han permitido llegar a diagnósticos y soluciones para poder resolver problemas médicos antes impensables.

En la actualidad, el mundo de los biomateriales se formula tres importantes cuestiones:

¿Qué calidad de vida proporcionarán?

¿Cuánto durarán?

¿Cuál es su precio?

Las respuestas no son en ningún caso satisfactorias al cien por cien; sin embargo, sí son positivas en líneas generales para un elevado número de pacientes. Para llegar, o al menos aproximarse a ese cien por cien deseado, hay todavía mucho trabajo por hacer, desde los campos investigador, médico, técnico e industrial. Es fácil comprender que el paciente, como usuario final, o el cirujano como utilizador, no necesitan biomateriales, sino componentes, piezas o aparatos y sistemas médicos fabricados con biomateriales. De hecho, se sintetizan y elaboran específicamente para cada problema. Prótesis de cadera o rodilla, stents, implantes dentales, marcapasos,...son de uso común entre nuestra sociedad. Ante un hecho evidente, como es el aumento de la esperanza de vida, nos encontramos con otro hecho evidente, que no es otro que nuestros órganos y tejidos están programados para una duración limitada. Poder disponer de piezas de recambio para nuestro cuerpo, sin duda sería una alternativa deseable para alcanzar una buena calidad de vida mientras ésta nos acompañe. Dicho en otras palabras, hacia donde se va es a llegar a disponer de una fábrica de repuestos para el cuerpo humano.

La ingeniería biomédica entendida en su sentido más amplio, es una herramienta esencial de la medicina moderna y el reciente progreso científico de la biotecnología celular y molecular ha conducido al desarrollo de las terapias avanzadas. Este campo emergente de la biomedicina ofrece nuevas oportunidades para el tratamiento o prevención de enfermedades e incluyen campos tales como la ingeniería de tejidos, la terapia celular y la terapia génica, que a su vez interaccionan entre sí. Y los biomateriales siempre serán necesarios con independencia del envejecimiento, aunque alargar los años de vida sin duda aumenta las posibilidades de tener que utilizarlos.

Sin duda alguna, mirar el pasado nos ayuda a construir nuestro futuro. Para ello es importante canalizar tres campos cuya interrelación ha permitido llegar a un presente bastante satisfactorio y, esperemos que en un futuro próximo, a reconstruir cualquier parte de nuestro cuerpo. Estos tres campos son la biología evolutiva, la reconstrucción de tejidos y la medicina regenerativa.

La biología evolutiva empieza alrededor de 1910 con el estudio de las mutaciones. El de la reconstrucción de tejidos entre los años 1914-1917 con la reconstrucción de tendones y ligamentos y el de la medicina regenerativa en 1961 con el descubrimiento de las células madre. Las tres han evolucionado, primero separadamente y actualmente, conjuntamente.

Un hito importante en la medicina regenerativa fue el descubrimiento de que los niños pequeños pueden llegar a regenerar la punta de los dedos. Las observaciones sobre la regeneración de los miembros en anfibios y algunas observaciones clínicas sobre la cicatrización y reparación de ciertas heridas en los dedos de niños muy pequeños llamaron la atención sobre las posibilidades de la regeneración tisular en las fases postembrionarias del desarrollo. La conclusión a la que se llegó es que para regenerar hace falta reproducir los mecanismos básicos que rigen estos procesos. La imitación de lo que hace la biología, es decir la biomimética, es uno de los principios básicos de esta nueva ciencia. El análisis de la regeneración de los dedos en niños pequeños desde el punto de vista celular permitió deducir que la reparación y la regeneración de los tejidos mesenquimales dependían del número de células progenitoras indiferenciadas que estuvieran presentes. Estas células están en una proporción muy alta en el embrión, pero son muy escasas en el adulto. Por eso, la zona del tejido dañado que se tiene que sustituir hay que rellenarla con una alta concentración de células progenitoras, aunque también pueden utilizarse células diferenciadas.

Sin duda alguna, la imbricación de los conocimientos de estas tres áreas, biología evolutiva, reconstrucción de tejidos y medicina regenerativa, en el campo multidisciplinar de los biomateriales, y el avance conjunto de todos ellos, deberá permitir a medio o largo plazo, regenerar cualquier tipo de tejido del cuerpo humano.

Y ya no les quiero aburrir más.

Presidente, me hubiera gustado poder concluir que consumir anchoas de Cantabria es la clave de la longevidad, pero todavía no puedo llegar a esa conclusión científicamente, aunque sin duda, su degustación, y más si es en un ambiente amigable, necesariamente mejora la calidad de vida y sobre todo, están buenísimas.

Solo recuerden que para llegar más tarde a viejo hay también un factor emocional que cuenta, así que sean ustedes muy muy felices.