

MARÍA DOLORES SUÁREZ ORTEGA

**¿POR QUÉ ENVEJECEMOS?  
¿CÓMO PODEMOS PROMOVER UNA  
LONGEVIDAD SALUDABLE?**



DISCURSO DE APERTURA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA  
CURSO ACADÉMICO 2015-2016



124439678.

BIBLIOTECA HOSPITAL REAL  
GRANADA

clase:

B

estado:

32

65 (11)

0  
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21



124439678.

BIBLIOTECA HOSPITAL REAL  
GRANADA

ala:

B

vante:

32

65 (11)



MARÍA DOLORES SÁENZ JOTEGUI

CATEDRÁTICA DE LINGÜÍSTICA

DEPARTAMENTO DE LINGÜÍSTICA Y FILOSOFÍA, UNIVERSIDAD DE

BUENOS AIRES

INSTITUTO DE LINGÜÍSTICA

¿POR QUÉ ENVEJECEMOS?

¿CÓMO PODEMOS PROMOVER UNA  
LONGEVIDAD SALUDABLE?

CÓMO PODEMOS PROMOVER UNA

LONGEVIDAD SALUDABLE?

DECLARADO DE APERTURA  
UNIVERSIDAD DE PARAGUAY  
CURSO MONTEVIDEO 2011-2012





**MARÍA DOLORES SUÁREZ ORTEGA**  
CATEDRÁTICA DE UNIVERSIDAD  
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR II  
FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

**¿POR QUÉ ENVEJECEMOS?  
¿CÓMO PODEMOS PROMOVER UNA  
LONGEVIDAD SALUDABLE?**

DISCURSO DE APERTURA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA  
CURSO ACADÉMICO 2015-2016

© María Dolores Suárez Ortega  
© UNIVERSIDAD DE GRANADA  
CATEDRÁTICA DE UNIVERSIDAD.  
FACULTAD DE FARMACIA.  
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR II  
LECCIÓN INAUGURAL. APERTURA CURSO ACADÉMICO 2015-2016.  
Edita: Secretaría General de la Universidad de Granada.  
Imprime: Gráficas La Madraza.

*Printed in Spain*

*Impreso en España*

*Sra. Rectora Magnífica*  
*Anteriores Rectores Magníficos*  
*Excmas. e Ilmas. Autoridades*  
*Sras. y Sres.*

Queridos miembros de la Comunidad Universitaria,  
Queridos compañeros

Allá por el mes de mayo mi querido Rector, el profesor González Lodeiro me comentó que este año le correspondía a la Facultad de Farmacia impartir la lección inaugural del curso en la Universidad de Granada. Además, me comunicó que yo sería la encargada de impartir dicha lección por ser la catedrática de la Facultad en activo con más antigüedad desde la toma de posesión en nuestra Universidad. Sentí, entonces, una gran alegría, la lección iba a ser exactamente la primera tras la finalización de los casi ocho años de mandato de profesor González Lodeiro y sus equipos, en los que he tenido el honor de participar.

Además, cuando a finales de Mayo la comunidad universitaria eligió como Rectora a mi querida amiga y compañera la profesora Pilar Aranda, mi alegría fue aún mayor. La lección iba a coincidir, también, con su primera apertura de curso como Rectora, la primera mujer Rectora de nues-

tra Universidad casi cinco veces centenaria. Mucha suerte querida Rectora en ese apasionante viaje que acabas de comenzar.

Se cumplen ahora 51 años de mi llegada a Granada y a su Universidad desde mi Jaén natal. En ella he estudiado y he realizado toda mi carrera académica y profesional, con un paréntesis de un año para realizar una estancia posdoctoral en la Universidad de Liverpool. Quiero agradecer sus enseñanzas y consejos a mis maestros los profesores Mayor Zaragoza, García Peregrín y Sánchez de Medina así como a mis compañeros y amigos de mi grupo de investigación, de los departamentos de Bioquímica de esta Universidad y de la Facultad de Farmacia. También a mis amigos y compañeros de los distintos equipos y comisiones con los que he colaborado a lo largo de mi ya muy dilatada vida académica, a los Rectores profesores Rivas Carrera y Morillas Cueva por haberme dado su confianza y la oportunidad de formar parte de sus equipos y muy especialmente al profesor González Lodeiro y a los miembros de su equipo. Ha sido un placer trabajar juntos estos años que no han sido fáciles pero en los que con nuestro Rector al frente hemos dedicado nuestro tiempo e ilusión a tratar de hacer mejor a nuestra Universidad. Mi experiencia al frente del Vicerrectorado de Política Científica e Investigación me ha permitido conocer y querer, más si cabe, a nuestra universidad. Ésta cuenta con excelentes investigadores, docentes, miembros del personal de administración y servicios y estudiantes que trabajan con ilusión para hacer de ella una institución cada día socialmente más útil.

■ Mi dedicación a la Universidad no hubiese sido posible sin el apoyo de mi familia. A toda ella, y a mi marido en particular, les estoy profundamente agradecida por su comprensión de mis muchos años de pasión por la universidad.

■ Todo lo anterior hace que hoy sea un día especial para mí en el que trataré de compartir con todos, desde esta magnífica posición, algunas reflexiones sobre un tema que creo que a todos, antes o después, termina interesándonos.

■ ¿Por qué envejecemos? ¿Cómo podemos promover una longevidad saludable?

■ El envejecimiento es un tema de actualidad en el que confluyen intereses científicos, sanitarios y socio-económicos. A lo largo de los últimos años se ha incrementado notablemente la esperanza de vida en nuestro país. Si a principios del siglo XX estaba alrededor de los 45 años, en el año 1960 era de 69 y en el 2014 ha sido de 82. Prácticamente se ha duplicado en los últimos 100 años. Aunque la esperanza de vida ha ido incrementándose a lo largo de los años, la vida máxima demostrada se ha cifrado en 122. Parece que se trata del techo de vida de nuestra condición humana. La superación de los 900 años atribuida a Matusalén parece más un producto de la leyenda que de la realidad.

■ El hecho del envejecimiento paulatino de la sociedad hace que cada día con más frecuencia las distintas instituciones nacionales e internacionales se planteen esta situación como una realidad de gran importancia y repercusión social. Así, la Unión Europea declaró el año 2012 como “Año Europeo del Envejecimiento Activo y de la Solidaridad Intergeneracional” Con esto, la Comisión Europea pretendía



concienciar sobre los distintos problemas que plantea el envejecimiento y las mejores maneras de abordarlos. En este sentido “el envejecimiento activo pretende mejorar la calidad de vida de las personas a medida que envejecen, favoreciendo sus oportunidades de desarrollo para una vida saludable, participativa y segura, e implica entender esta etapa de la vida como un ciclo más de crecimiento personal, añadiendo vida a los años y no solamente años a la vida”. Es decir, el interés de la ciencia está, no solo en la prolongación de la vida, sino también en que esa longevidad sea saludable.

España es el cuarto país del mundo y el primero de Europa con mayor esperanza de vida, de ahí que para nosotros, aplicar los principios anteriores resulta de vital importancia para tener una sociedad realmente justa con las personas mayores.

Este aumento de la esperanza de vida está directamente relacionado con el incremento de las enfermedades asociadas al envejecimiento, como la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, el cáncer y la enfermedad de Parkinson. El mayor factor de riesgo y con un denominador común en estas enfermedades es el envejecimiento. Es de esperar que un mayor conocimiento de la biología del envejecimiento ayude notablemente a dilucidar la patogenia y el tratamiento de estas enfermedades.

Desde el punto de vista científico el proceso de envejecimiento ha despertado un gran interés. En el mes de noviembre del año 2014 tuvo lugar en Pekín la primera Conferencia Internacional sobre Envejecimiento y Enfer-



medad. En ella se insistía en la necesidad de intensificar y apoyar la investigación sobre envejecimiento y enfermedades relacionadas con objeto de proporcionar soluciones al reto sanitario de una sociedad envejecida. El objetivo actual es entender los mecanismos moleculares implicados en el envejecimiento para poder desarrollar una longevidad saludable que amortigüe tanto el sufrimiento físico, que es lo más importante, como el coste económico.

El número de trabajos científicos relacionados con el tema refleja un interés cada vez más acusado. Al introducir en el PubMed (un sistema de búsqueda por internet de artículos de revistas científicas a la base de datos MEDLINE) la palabra “aging” (envejecimiento) aparecen 326.878 referencias, con 13.376 en lo que va de año, a razón de unas 50 referencias diarias.

Aunque se ha avanzado considerablemente, la investigación en este tema es compleja porque la mayor parte de los estudios se realizan en animales y su extrapolación a humanos es, a veces, dudosa. Además, los resultados no se reproducen con facilidad debido, entre otras cosas, a la extensión en el tiempo del proceso de envejecimiento. De todas formas hay una serie de datos que han llevado a establecer varias teorías. Las principales son la teoría del daño oxidativo y los radicales libres (acumulación del daño causado por la respiración oxidativa y la producción y acumulación de especies reactivas de oxígeno), la teoría del soma desechable (el gasto energético se emplea en la reproducción o el mantenimiento de las células somáticas), la teoría de la pleiotropía antagónica (genes benéficos durante el desarrollo se vuelven perjudiciales en la vejez) y la

teoría de la hiperfunción (programas útiles durante la etapa del desarrollo continúan su curso aun cuando su función no es necesaria, lo cual favorece el envejecimiento y las enfermedades asociadas). Sin embargo ninguna de estas teorías explica de forma definitiva el envejecimiento.

Desarrollaré el tema analizando en primer lugar las bases bioquímicas y moleculares del envejecimiento para continuar con la influencia del estilo de vida y las intervenciones farmacológicas para promover una longevidad saludable.

¿Por qué envejecemos? Es difícil contestar a esta pregunta. El envejecimiento es un proceso biológico multifactorial difícil de definir. Sin embargo, se caracteriza por la declinación de funciones, la acumulación de daño y la reducción de la capacidad reproductiva, lo que incluye una progresiva pérdida de potencialidad celular, déficits endocrinos y metabólicos, mecanismos de defensa decrecientes y pérdidas funcionales que conducen a un incremento de enfermedades crónicas y en último término la muerte.

¿Cuáles son los mecanismos moleculares que nos llevan a envejecer? Existen varios que están interconectados y afectan a las mismas rutas responsables de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, tales como cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes y enfermedades neurovegetativas. Sin embargo, integrar todos los mecanismos moleculares que intervienen en este proceso sigue siendo un gran reto para la ciencia.

Entre las modificaciones que se producen en el organismo durante el proceso de envejecimiento uno de los más



relevantes son los que afectan al genoma. Hay una serie de datos que indican que el envejecimiento se acompaña de un aumento en el daño e inestabilidad del genoma.

Los genes están sometidos permanentemente a agresiones, durante el transcurso de toda la vida, bien debido a alteraciones producidas por agentes ambientales físicos, químicos o biológicos, o por mutaciones, rotura, duplicación o traslado de las piezas de los cromosomas, o incapacidad para detectar y corregir errores que surgen de la replicación del ADN. Para su reparación existen diversos mecanismos cuya actividad decae con la edad con lo que contribuyen al deterioro e inestabilidad genómica. En apoyo de esta idea, están las numerosas enfermedades progeroides, trastornos genéticos raros que imitan el envejecimiento fisiológico, como los síndromes de Werner y Bloom, entre otros, que se han asociado con el daño genómico acumulado.

Además de estos cambios se producen alteraciones epigenéticas que se acumulan durante el envejecimiento. La epigenética se ha definido como la herencia de los cambios en la función del gen sin ningún cambio en la secuencia de nucleótidos de ADN. Está bien establecido que la señalización epigenética anómala tiene un papel importante en la senescencia celular y en el envejecimiento. Las modificaciones epigenéticas más conocidas son metilación del ADN y modificaciones post-transcripcionales en las histonas tales como metilación, acetilación, ubiquitinación y fosforilación.

La hipermetilación se produce en progerias, como el síndrome de Werner y en los genes de la lámina A/C que

afecta a proteínas nucleares involucradas en el mantenimiento de la integridad del genoma. Por ejemplo, el truncamiento de la lámina A, un componente principal de la lámina y esqueleto nuclear, o la falta de una metaloproteína responsable de la maduración de las prolamina A, causa el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS), una forma severa de inicio temprano de envejecimiento prematuro.

También las sirtuínas, una familia de proteínas desacetilasas que se describirán más adelante, actúan sobre la Lys16 de la histona H4, modulando la memoria epigenética y la estructura de la cromatina para asegurar el mantenimiento de la integridad genómica, se comportan como un vínculo entre la transformación celular y la vida útil.

Muchas de las enfermedades asociadas con el envejecimiento tienen un componente epigenético. La pérdida global de metilación del ADN se produce en el envejecimiento, a medida que se envejece, el epigenoma cambia y va perdiendo grupos metilo. Esto provoca que las neuronas dejen de producir los neurotransmisores adecuados o que el corazón no lata con normalidad. También en la aterosclerosis y algunos tipos de demencia se producen cambios epigenéticos.

Durante el desarrollo de los organismos las células realizan múltiples divisiones. En estas divisiones los cromosomas se replican para garantizar que las células hijas dispongan de la misma carga genética que su predecesora. Estos cromosomas tienen en su extremo secuencias nucleotídicas asociadas a proteínas (shelterinas, del inglés, shel-

ter, protección), denominadas telómeros, del griego telos, final y meros, parte. La función de los telómeros es evitar la degradación del genoma. Actúan a modo de capuchón para mantener su integridad. Su longitud varía con el tipo de organismo y en el caso de los mamíferos está formado por miles de pares de bases. Hay cierta variabilidad entre individuos, de hecho y por ejemplo, tienen un componente hereditario y una mayor longitud en las mujeres que en los hombres.

En la división de las células somáticas los telómeros no se replican completamente como el resto del cromosoma y su longitud se va progresivamente acortando. Una enzima, la telomerasa, incorpora telómeros en los extremos del cromosoma, pero en las células somáticas o no se expresa o su actividad es limitada, lo que hace que estas células solo puedan realizar un número determinado de divisiones. Superadas estas se origina la senescencia y muerte celular. Se ha visto una relación inversa, aunque no lineal, entre la longitud de los telómeros y la edad del individuo y su pérdida acelerada se ha relacionado con enfermedades propias del envejecimiento. Al disminuir la longitud de los telómeros los cromosomas se encuentran desprotegidos, incrementa la posibilidad de daño al ADN y la apoptosis o muerte celular y la senescencia se dispara. En las células germinales la telomerasa mantiene la longitud de los telómeros adicionando ADN telomérico a los extremos del cromosoma, por lo que su longitud está asegurada. La progresiva pérdida de telómeros, en las células somáticas humanas con la edad no es del todo negativa, ya que la restricción en la proliferación de estas células

actúa como una barrera para el crecimiento de potenciales células tumorales.

La relación entre la biología de los telómeros y el cáncer se propuso cuando se vio que la expresión o reexpresión y actividad de la telomerasa se detectaba en más del 90% de los tumores. Por ello la inhibición de la actividad telomerasa es una aproximación interesante para el tratamiento del cáncer. Últimamente se está intentando otra aproximación con el ADN telomérico para el tratamiento del cáncer. Se ha ensayado en ratones a los que se le ha inducido un cáncer de pulmón muy agresivo, que inhibiendo la unión de la proteína shelterina con el ADN telomérico se destruye el escudo protector y se inhibe la proliferación celular.

También en modelos de animales genéticamente modificados se ha establecido una relación entre pérdida de telómeros, senescencia celular y envejecimiento. Así, ratones con telómeros acortados o alargados muestran respectivamente, disminuida o incrementada la esperanza de vida. El envejecimiento prematuro en ratones deficientes en telomerasa se puede revertir al reactivar la enzima genéticamente. Además, en ratones adultos, se puede retrasar el envejecimiento fisiológico normal, sin incrementar la incidencia de cáncer, por una transducción viral sistémica de telomerasa. Es interesante destacar que se ha demostrado en humanos una relación directa entre telómeros cortos y riesgo de mortalidad, particularmente en individuos jóvenes.

Uno de los factores que puede acelerar el acortamiento de los telómeros es el estrés oxidativo. El ADN telomérico

es más susceptible al daño oxidativo que el ADN no telomérico. Aunque en un principio se pensó que los telómeros son estructuras estables que solo pueden cambiar unidireccionalmente, acortándose con la edad, hoy se sabe que su acortamiento no es lineal y que la reducción del estrés y cambios nutricionales pueden enlentecer o incluso revertir el proceso.

Los micro-ARN de interferencia (miARNs), pequeños ARN no codificantes, participan como reguladores en diversos procesos. A nivel post-transcripcional, en la traducción, la expresión génica se regula por estos miARNs que funcionan ya sea mediante el bloqueo de la traducción o mediante la degradación de sus mARNs objetivo. Cada vez se conoce mejor que miARNs distintos pueden promover o disminuir la longevidad. Sin embargo, es necesaria una mayor investigación para desentrañar sus objetivos y las vías que regulan.

Las células madre adultas o células madre somáticas existen en todo el cuerpo después del desarrollo embrionario y representan poblaciones pequeñas y quiescentes que están presentes en múltiples tejidos, y por lo tanto pueden regenerar específicamente las células del tejido al que pertenecen. De esta manera determinan en gran medida la capacidad de los tejidos para regenerarse, no sólo durante el uso y desgaste normal, sino también en respuesta a una lesión. Las células madre para la auto-renovación, el mantenimiento y la diferenciación se regulan en última instancia, por la integración de las señales locales y sistémicas con factores intrínsecos que determinan su comportamiento.

La función aberrante de las células madre se considera también una característica del envejecimiento. Hay varios factores que pueden influir en el envejecimiento de las células madre adultas. Estos incluyen factores intrínsecos, tales como la acumulación de mutaciones, el desgaste telomérico, y los cambios epigenéticos, así como factores extrínsecos, como la reducción de la señalización del nicho, la exposición a estrés o infecciones, y la disponibilidad alterada de señales sistémicas. La integración de estos cambios relacionados con la edad puede presentarse en las células madre una disminución de la auto-renovación.

Concretamente uno de los hechos más llamativos del envejecimiento es la pérdida de masa muscular (sarcopenia). La regeneración del músculo esquelético depende de una población de células madre adultas (células satélite) que permanecen en reposo durante toda la vida. Las funciones regenerativas de las células satélite disminuyen con el envejecimiento, las células satélite viejas son incapaces de mantener condiciones homeostáticas normales en estado de reposo en el músculo, y esto afecta irreversiblemente a sus capacidades regenerativas y de autorrenovación. En ratones viejos, las células satélite en estado de reposo pierden quiescencia reversible pasando a un estado de pre-senescencia irreversible, causada por la desrepresión de p16 (proteína supresora de tumores). En las lesiones, estas células no se pueden activar ni ampliar, pasando aceleradamente a un estado de senescencia completa incluso en un ambiente juvenil. El silenciamiento de p16 en células satélite viejas restaura la quiescencia y las funciones regenerativas musculares. Estos resultados demuestran que el

mantenimiento de la quiescencia en la vida adulta depende de la represión activa de las vías de senescencia. Como p16 está desregulada en células humanas satélite viejas, estos resultados proporcionan la base para el rejuvenecimiento de las células madre en los músculos sarcopénicos.

Hasta hace poco se consideraba que el estrés oxidativo era la principal causa del envejecimiento. Sin embargo, actualmente, aunque se considera importante, ha pasado a ser un proceso adicional asociado a la longevidad. El oxígeno, fuente de vida para los organismos aerobios, puede producir daños celulares irreparables. En las mitocondrias, donde el oxígeno actúa como aceptor de electrones en la cadena respiratoria para producir agua y energía en forma de ATP, se producen también, de forma fisiológica, fugas de electrones que llevan a una incompleta reducción del oxígeno generando especies reactivas de oxígeno, usualmente denominadas ROS por sus siglas en inglés (Reactive Oxygen Species). Se les conoce también como radicales libres, pero últimamente se denominan especies reactivas de oxígeno, ya que el peróxido de hidrógeno, un potente oxidante y molécula señalizadora, no es un radical libre.

En este proceso primero se produce el ion superóxido que puede dar lugar a varias especies reactivas. El superóxido es dismutado a peróxido de hidrógeno y oxígeno por la enzima superóxidodismutasa y el peróxido de hidrógeno es reducido a agua por la acción de varios sistemas enzimáticos como catalasa y peroxidasa y no enzimáticos, tales como vitaminas A, C y E, polifenoles, glutatión y coenzima Q.

Además de esta formación endógena de ROS puede haber también formación exógena debido a factores tales como el tabaco, la polución ambiental, las radiaciones, ciertas infecciones, una dieta inapropiada y la obesidad. Para mantener el equilibrio redox las células responden induciendo la expresión de varios sistemas antioxidantes.

Los ROS pueden dañar proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Como se ha comentado antes, las lesiones en el ADN son otra causa de envejecimiento y pueden deberse tanto a factores exógenos, como radiación ultravioleta, productos químicos o agentes biológicos, como endógenos, errores en la replicación, reacciones espontáneas, etc. Estos daños producen mutaciones puntuales, traslocaciones, alteraciones génicas por integración de virus o por trasposiciones, etc. Para reducir estas lesiones el organismo tiene mecanismos de reparación. Sin embargo estos mecanismos disminuyen con la edad y el daño genético se acumula. Deficiencias en los mecanismos de reparación del ADN causan un envejecimiento acelerado en ratones. Hay evidencia experimental de que un refuerzo artificial de los mecanismos de reparación del ADN nuclear puede retrasar el envejecimiento. Cambios en el patrón de metilación del ADN, modificación de histonas y alteraciones de la cromatina se incrementan también con el envejecimiento.

Mutaciones y deleciones en el ADN mitocondrial pueden también contribuir al envejecimiento. Los mecanismos de reparación del ADN mitocondrial tienen una limitada eficiencia en comparación a los del ADN nuclear. A pesar de encontrarse en el microambiente oxidante de las mitocondrias, las mutaciones en el ADN de células adultas o



envejecidas se debe más a errores en la replicación en edades tempranas que a daño oxidativo.

La acumulación de mutaciones somáticas en el ADN mitocondrial se han propuesto como responsables de los fallos en la respiración mitocondrial asociados a la edad. Se han reprogramado líneas celulares procedentes de fibroblastos de ancianos para generar células madre pluripotentes (iPS) y se ha examinado la posibilidad de que los fenotipos ancianos sean controlados no por mutaciones sino por regulación epigenética. El proceso de reprogramación implica rejuvenecimiento celular y requiere la eliminación de las alteraciones moleculares y celulares asociadas al envejecimiento. Se ha demostrado que esta reprogramación de fibroblastos de ancianos restaura defectos en la respiración mitocondrial asociados a la edad, lo que indica que estos fenotipos de envejecimiento son reversibles y son similares a los fenotipos de diferenciación en que ambos son controlados por regulación epigenética, no por mutaciones tanto del ADN nuclear como del genoma mitocondrial.

Estudios con microarrays revelaron que es la regulación epigenética negativa del gen nuclear de GCAT, implicado en la producción de glicina en las mitocondrias, es en parte responsable de estos fenotipos de envejecimiento. El tratamiento de fibroblastos de edad avanzada con glicina evita eficazmente la expresión de estos fenotipos de envejecimiento.

Sin embargo, la reprogramación de células procedentes de pacientes con envejecimiento acelerado o de individuos de edad avanzada es muy ineficiente debido a las múltiples

alteraciones acumuladas en sus células. La identificación de las alteraciones presentes en las células de pacientes con los síndromes progeroides de Néstor-Guillermo o Hutchinson-Gilford, que reproducen fielmente muchas de las alteraciones asociadas al envejecimiento normal, presenta un gran interés biológico por las claves que pueden proporcionar acerca del envejecimiento normal y por la posibilidad de ensayar aproximaciones terapéuticas dirigidas a paliar o a retrasar sus efectos.

En un trabajo publicado recientemente en *Nature Cell Biology* por un grupo de investigación de la Universidad de Oviedo se pone de manifiesto un nuevo mecanismo molecular alterado durante el envejecimiento. Han demostrado que en el proceso de reprogramación celular que permite transformar células adultas en células madre inducidas (iPS), capaces de generar cualquier tipo celular del organismo, se produce la represión del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, mientras que en el envejecimiento se bloquea la reprogramación debido a la activación de este factor de transcripción. Han observado que las células procedentes de los pacientes con síndromes progeroides de Néstor-Guillermo o Hutchinson-Gilford, o de individuos de edad avanzada presentaban una hiperactivación de procesos inflamatorios celulares mediados por NF- $\kappa$ B y la proteína DOT1L, lo que refuerza las señales de senescencia y disminuye genes de pluripotencia. Sorprendentemente, el tratamiento con fármacos anti-inflamatorios aumentó la eficiencia de la reprogramación celular hasta niveles comparables a las células procedentes de individuos jóvenes, lo que les ha permitido desarrollar un tratamiento que duplica la esperanza de vida

de ratones con envejecimiento acelerado. Es la primera vez que se relaciona la hiperactivación de rutas bioquímicas de inflamación con los procesos de reprogramación celular.

Con el fin de trasladar estos resultados hacia posibles aplicaciones clínicas, los investigadores identificaron un componente esencial de la respuesta inflamatoria implicada en este proceso, la proteína DOT1L. Esta proteína tiene la capacidad de regular numerosos genes implicados en el proceso de reprogramación celular y bloquea la formación de células madre iPS. Tras administrar inhibidores de DOT1L a células humanas y de ratones con envejecimiento acelerado, observaron una mejoría extraordinaria de todos los síntomas asociados al envejecimiento, así como un aumento de la esperanza de vida de estos ratones de más del 65%. Estos resultados superan ampliamente los obtenidos con las estrategias terapéuticas desarrolladas previamente para el tratamiento de los síndromes de envejecimiento acelerado sin presentar efectos secundarios aparentes.

Algunas de estas terapias se encuentran actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con envejecimiento acelerado. Puesto que los inhibidores de DOT1L están siendo empleados para el tratamiento de algunos tipos de leucemia, es posible que se puedan ensayar en pacientes con progeria en un futuro próximo, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Este trabajo demuestra la utilidad del estudio de los mecanismos implicados en la pérdida de plasticidad celular que acompaña al envejecimiento para identificar nuevas dianas terapéuticas que permitan intervenir sobre este proceso natural.

En estudios recientes se ha demostrado que los ROS pueden actuar además de cómo oxidantes como mensajeros para mantener la homeostasis celular, promover la expresión de proteínas antioxidantes y posiblemente enlentecer el proceso de envejecimiento. De hecho, se ha demostrado que aumentar los niveles de antioxidantes con suplementos puede producir un efecto contrario al esperado al disminuir la señal de alarma ante una elevada concentración de ROS. Nos encontramos con una moneda de doble cara. Es decir, un ataque al organismo con moderados ROS induce una respuesta adaptativa que incrementa la resistencia al estrés y eventualmente promueve la longevidad, mientras que una elevada concentración de ROS puede ser fatal.

En experimentos con levadura se ha demostrado que colonias tratadas previamente con una moderada concentración de peróxido de hidrógeno experimentan una mayor resistencia a una concentración elevada de peróxido que las no tratadas. En definitiva, hay un umbral en la concentración de ROS por encima del cual llega a ser perjudicial. Este fenómeno, conocido como “hormesis”, indica que dosis subtóxicas de un agente estresante pueden proteger frente a dosis tóxicas.

Ya Paracelso, hace quinientos años, postulaba que “solo la dosis hace al veneno”; ahora esta teoría tiene una base científica. Como la función mitocondrial tiene un profundo impacto en el envejecimiento, se ha acuñado el término “mitohormesis”, para indicar que un agente estresante puede tener efectos beneficiosos a dosis relativamente bajas y efectos perjudiciales a dosis altas. Así, al igual que sucede en levadura, en la que bajas dosis de paraquat, un herbicida

que induce la formación de superóxido, incrementa la longevidad, altas dosis la reduce. Algo similar sucede con el nematodo *C.elegans*.

Actualmente se está prestando gran atención a una familia de proteínas, sirtuínas (SIRT), que actúan como coordinadoras de la respuesta a diferentes tipos de estrés metabólico o energético. Aunque esta respuesta tiene lugar a muy diferentes niveles, en gran parte gira alrededor de la modulación de la memoria epigenética y la estructura de la cromatina para asegurar el mantenimiento de la integridad genómica. Las Sirtuínas han emergido en la última década como factores clave en la detección y la coordinación de las respuestas de estrés dirigidas a la cromatina y a las mitocondrias. Las sirtuínas son desacetilasas de histonas dependientes de nicotinamin-adenin-dinucleótido (NAD<sup>+</sup>), un compuesto importante en la cadena de transporte electrónico mitocondrial y en nuestro sistema redox. En mamíferos se han identificado siete sirtuínas con diferente localización subcelular. Entre ellas la 1, 2 y 3 son las que están más relacionadas con el estrés oxidativo, y por tanto con el envejecimiento. Se ha demostrado en levadura que la disrupción del gen de la sirtuína 2 acorta la vida, mientras que su sobreexpresión la incrementa.

Hay evidencia de que el papel de la sirtuína 1 en el estrés oxidativo se debe a la desacetilación de varios factores de transcripción, entre ellos miembros de la familia FOXO, que regulan la expresión de genes que codifican enzimas antioxidantes. Además, mediante desacetilación directa de la subunidad p65 del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, suprime la óxido nítrico oxidasa inducible (iNOS) y así la pro-

ducción de óxido nítrico, y por tanto, bajando la concentración de ROS. Además controla la respuesta inflamatoria asociada con la edad a través de la represión transcripcional de los genes diana del NF- $\kappa$ B.

La sirtuína 1 activa un coactivador transcripcional, PGC-1 $\alpha$ , un regulador de la biogénesis y función mitocondrial. Se ha demostrado, en un ratón transgénico incapaz de producir sirtuína 1, hiperglucemia, hígado graso, diabetes tipo 2, carcinomas y linfomas, ruptura del reloj circadiano y envejecimiento prematuro. También la sirtuína 3 se ha relacionado con formación de tumores. Se ha descrito en la literatura que muchos tumores humanos tienen niveles reducidos de sirtuína 3 y que su sobreexpresión suprime la proliferación tumoral al inhibir el factor inducible de hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ).

En general, las sirtuínas están implicadas en una serie de procesos, como control de la integridad genómica, el mantenimiento de la homeostasis metabólica, la resistencia a estrés, el control del ciclo celular y la regulación de la respuesta inflamatoria. Además las sirtuínas, como veremos más adelante, se han relacionado con la restricción calórica en su efecto sobre la longevidad.

¿De qué manera las vías de señalización sensibles a nutrientes controlan el envejecimiento? Desde hace unos cien años se conoce la relación entre restricción calórica y longevidad. Se entiende por restricción calórica la ingesta crónica de alimentos que proporciona un 30-40% menos de las calorías habituales, aunque los nutrientes esenciales, las vitaminas y los minerales estén en las cantidades ade-

cuadas. Se ha descrito que la restricción calórica sin malnutrición prolonga la vida media y máxima en roedores, perros, gusanos, moscas y levadura. Por ello, se ha investigado muy a fondo el estado de salud durante el envejecimiento en roedores y en monos. Estos animales muestran una notable mejora en la función y retraso o mejora de las patologías relacionadas con el envejecimiento. Por ejemplo, su control de glucosa, la sensibilidad a insulina, y los perfiles inflamatorios se mejoran, y están protegidos contra la atrofia cerebral, sarcopenia, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, neoplasia, y la endometriosis.

En estudios realizados con humanos sometidos a restricción calórica durante 6.5 años mostraron una menor tensión arterial, mejor función diastólica y marcadores sanguíneos de inflamación más bajos. Hay algunas indicaciones de que una reducción calórica de alrededor del 15% puede ser favorable frente a la mortalidad durante el envejecimiento. Es conocido el caso de la población de Okinawa que durante la segunda guerra mundial consumía menos calorías que los habitantes del resto de Japón. Durante este tiempo mostraron la menor incidencia en enfermedades coronarias y cáncer, así como un retraso en el envejecimiento. La normalización posterior de la dieta elevó la incidencia de estas enfermedades y el envejecimiento a las tasas normales.

En modelos animales alterados genéticamente con niveles bajos de señalización de GH (hormona de crecimiento) y/o IGF-1 (factor de crecimiento insulínico) se ha demostrado que tienen una mayor esperanza de vida comparados con sus hermanos control. Estas alteraciones mantienen a los animales saludables y libres de enfermedad por largos

periodos de tiempo y pueden aliviar patologías de la edad similares a las observadas para individuos con restricción calórica. Así, estas mutaciones pueden no sólo extender la esperanza de vida sino también la salud general y la calidad de vida. En humanos, variantes genéticas naturales asociadas a genes que codifican componentes de la ruta insulina/IGF-1 están asociadas a supervivencia hasta edades avanzadas, en estudios diferentes e independientes, aunque a veces con poca reproductibilidad. Esta ruta sensible a nutrientes tiene un efecto muy conservado sobre el envejecimiento, lo que permite que animales de laboratorio puedan usarse para hacer descubrimientos extrapolables a humanos.

La longevidad mediada por restricción calórica está dirigida por rutas señaladoras de nutrientes. Concretamente la vía insulina/factor de crecimiento insulínico (IIS) forma una red de señalización para la detección de nutrientes que incluye la diana de la rapamicina (mTOR, mammalian Target Of Rapamycin, una serina-treonina quinasa relacionada con la fosfatidilinositol-3 quinasa). La red TOR también involucrada en detectar las condiciones nutricionales celulares, particularmente aminoácidos específicos y el estado energético, tiene múltiples interacciones y ciclos de retroalimentación con la red de IIS. Los ratones con una mutación nula en la quinasa S6 (S6K), un efector corriente abajo de la quinasa TOR, tienen una vida más larga y muestran una mejora de amplio espectro en la salud durante el envejecimiento similar a la observada en animales con señalización IIS reducida. Por lo tanto la red de señalización insulina/IGF-1/TOR



juega un papel conservado en el envejecimiento, como se ha indicado anteriormente.

Hay que destacar que en mamíferos la inactivación del receptor de la insulina (IRS) está relacionada con la presencia de diabetes mellitus. En mamíferos existe una mayor diversificación de IIS; existe más de un receptor de insulina, se ha demostrado en ratones knock-out para IRS1 no desarrollan diabetes y tienen una mayor longevidad justo todo lo contrario para los knock-out para IRS2, que además de desarrollar diabetes muestran una reducción del tiempo de vida. Estos estudios demuestran que los efectos prolongevidad de la reducción de la vía de señalización de insulina están evolutivamente conservados, pero en los mamíferos la inactivación debe ser selectiva de componentes específicos.

Resulta imprescindible identificar y caracterizar los elementos corriente abajo de los procesos de estas vías de señalización. En el caso de IIS se han identificado entre ellos, una diana que se considera responsable para el efecto de la reducción de IIS es la activación del factor de transcripción FOXO (en humanos FOXO3). Experimentalmente se ha demostrado que la inactivación de la vía de señalización de insulina requiere del factor de transcripción FOXO. Aún más, la sola sobreexpresión de FOXO en el intestino y el tejido adiposo de las moscas es capaz de prolongar la vida pero los efectos de la sobreexpresión de FOXO no han sido documentados en mamíferos. No obstante, FOXO3 se ha descrito como un factor genético asociado a vejez extrema. Además, muchos otros factores de transcripción contribuyen a los efectos de IIS en el envejecimiento.

La actividad del factor de transcripción MYC tiene un significativo impacto sobre la longevidad y en la prolongación de la salud en los mamíferos. La desregulación de este factor de transcripción promueve la aparición de cáncer, y se ha demostrado que ratones *Myc*-haplo insuficientes, heterocigotos para *Myc* (*Myc*<sup>+/-</sup>), exhiben una esperanza de vida incrementada. Estos ratones muestran resistencia a varias patologías asociadas a la edad, entre ellas osteoporosis, fibrosis cardíaca e inmunosenescencia y parecen ser más activos, con una mayor velocidad metabólica y un metabolismo lipídico más saludable. También observan cambios en rutas sensible a nutrientes y energía, que incluyen disminución de IGF-1 en suero, actividad AMPK incrementada y actividades disminuidas de AKT, mTOR, y S6K.

mTOR puede formar dos complejos de señalización diferentes que se designan como mTORC1 y mTORC2. mTORC1 se activa por la insulina y otros factores de crecimiento a través de PI3K y AKT quinasa. Altos niveles de IGF-1 pueden causar envejecimiento y cáncer al promover la proliferación celular e inhibir la apoptosis o muerte celular debido a la activación de la ruta de factores de transcripción PI3K/AKT/mTOR que funciona como un regulador principal del crecimiento celular y del metabolismo en respuesta a señales nutricionales y hormonales. mTORC1 además de activarse por nutrientes ambientales se inhibe por la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), un sensor clave del estado de energía celular que se activa en respuesta a los bajos niveles de ATP. La sobreexpresión de AMPK es suficiente para extender la vida útil en *C.elegans*,

y se ha demostrado que la metformina (un medicamento antidiabético muy utilizado) que activa AMPK, prolonga la vida útil en *C.elegans* y en cepas de ratones de vida corta propensos al cáncer. AMPK inhibe a mTORC1 a través de al menos dos mecanismos distintos de fosforilación. Estos datos sugieren que la restricción dietética podría reducir la señalización mTORC1 en parte a través de la activación de AMPK.

En cuanto a su función en la prolongación de la vida útil se ha demostrado que la inhibición de la proteína ribosomal S6 quinasa (S6K) extiende la vida útil en levadura, *C.elegans*, *Drosophila* y ratones. Hay estudios que indican que la activación del factor de transcripción de choque térmico 1 (HSF-1), un factor fundamental que media la longevidad conferida por la inhibición de la vía de señalización insulina/IGF-1 (IIS) en *C.elegans*, está implicado en la regulación a la baja de los componentes de las vías de señalización de mTOR y S6K. Además, se ha demostrado que se requiere la activación de HSF-1 para el incremento en la longevidad causada por la disminución sinérgica simultánea de las vías TOR e IIS. mTORC1 regula directamente diversos procesos, pero específicamente la traducción y autofagia.

La disponibilidad de aminoácidos estimula la traducción de proteínas e inhibe la autofagia; por lo tanto, cuando el mTORC1 es inhibido, la traducción disminuye y la autofagia es activada, principalmente como fuente de aporte nutricional. La reducción general en la traducción del mRNA podría atenuar las patologías asociadas a la edad que resultan de la hiperfuncionalidad de los procesos bio-

sintéticos y proliferativos que son importantes durante el desarrollo pero nefastos en la edad adulta. Sin embargo, en lugar de una reducción global en la traducción del mRNA, la evidencia molecular sugiere que una traducción diferencial de mARNs específicos es más importante para el incremento de la longevidad. Aunque los mARNs específicos parecen diferentes entre especies, hay un denominador común, el incremento en la eficiencia en la traducción de genes metabólicos y de estrés se produce en respuesta a la inhibición de mTORC1.

La regulación de la función mitocondrial por mTORC1 es compleja y parece que implica múltiples mecanismos. La mejor evidencia viene de la levadura, en la cual la inhibición de mTORC1 produce un desplazamiento metabólico hacia una mayor respiración mitocondrial incrementando, por tanto, la longevidad. Se ha propuesto que esto implica una respuesta señalizadora adaptativa a elevados niveles de superóxido mitocondrial. Los ratones que carecen de actividad mTORC1 en tejido adiposo también muestran una respiración mitocondrial aumentada, sugiriendo una similar relación en mamíferos, al menos en algunos tejidos, entre mTORC1 y la función mitocondrial y restricción calórica.

La hiperactivación de mTOR está asociada con la inflamación, y se ha visto que su inhibidor, rapamicina, tiene efectos antiinflamatorios en varios procesos, a saber, enfermedad renal crónica, inflamación vascular después de la angioplastia, placas ateroscleróticas e infección pulmonar. Así, la reducción de la inflamación crónica asociada a la edad es otro mecanismo atractivo mediante el cual, la

inhibición de mTORC1 por restricción calórica podría enlentecer en mamíferos varias patologías relacionadas con la edad.

La historia de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) comenzó en la década de 1970 cuando una nueva actividad antifúngica fue descubierta en muestras de suelo de la isla polinésica de Rapa Nui. Por ello, el compuesto que se aisló a partir de *Streptomyces hygroscopicus*, fue nombrado rapamicina. También conocido como sirolimus, la rapamicina fue ampliamente estudiada como un inmunosupresor antes de que se entendiera su mecanismo de acción, y en 1999 fue aprobada para su uso en la terapia post-trasplante. Desde entonces, la rapamicina y varios compuestos derivados han sido aprobados para una variedad de usos, incluida la prevención de la reestenosis tras angioplastia y como un tratamiento para algunas formas de cáncer.

Aún no se entiende cómo la inhibición de la traducción conduce a la prolongación del tiempo de vida, pero las manipulaciones directas de la maquinaria de traducción pueden prolongar la vida de la levadura y de *C.elegans*. Por otro lado, la estimulación genética de autofagia en *Drosophila* puede prolongar la vida, aun cuando se desconoce el mecanismo molecular. En *C.elegans* se ha mostrado que los beneficios de la restricción calórica pueden ser abolidos si se inhibe la autofagia.

Como ya se ha indicado, en mamíferos, una disminución de la funcionalidad de las células madre puede ser una importante causa de las patologías relacionadas con la

edad. Hay evidencia de que mTORC1 tiene un papel central en este proceso y que su inhibición puede preservar y aun rejuvenecer la función de las células madre en una variedad de tejidos. Por ejemplo, la rapamicina protege a los ratones viejos del virus de la gripe, lo cual se atribuye a un rejuvenecimiento de las células madre hematopoyéticas. Además, el tratamiento de ratones viejos con rapamicina incrementa la función de las células madre intestinales.

Originariamente se pensaba que la restricción calórica disminuía la producción de especies reactivas de oxígeno al amortiguar la respiración mitocondrial. Sin embargo, la respiración mitocondrial realmente incrementa durante la restricción calórica en levadura, gusanos y ratones, para contrarrestar la reducción del aporte energético, con lo cual incrementa la producción de ROS. Esto desencadena el mecanismo ya comentado, denominado mitohormesis, mediante el cual un moderado incremento de ROS durante la restricción calórica puede estimular mecanismos de resistencia al estrés oxidativo, lo que puede minimizar el daño oxidativo, retrasando los cambios asociados a la edad, e incrementando la longevidad.

Estos hechos se han relacionado con un incremento en la transcripción de genes implicados en el metabolismo mitocondrial y la destoxicación de ROS que se asocian con una elevada expresión del coactivador transcripcional PGC-1 $\alpha$  y con un incremento en la concentración y activación de miembros de la familia de sirtuínas. El gen de la sirtuína 2 ha sido uno de los primeros implicados en la respuesta a la restricción calórica en levadura, mosca, gusano y mamíferos. Además, la restricción calórica no tiene

efecto en ratones que no expresan la sirtuína1, y la sobreexpresión de la sirtuína 1 produce los mismos efectos que la restricción calórica.

La restricción calórica se ha relacionado también con la activación del factor de transcripción Nrf2. Este factor de transcripción regula la expresión de varias enzimas antioxidantes y protege frente a la carcinogénesis. Se ha descrito que longevidad y cáncer comparten algunas rutas enzimáticas y se han designado terapias para producir efectos anti envejecimiento que tienen también efectos preventivos frente al cáncer. Así, la restricción calórica se ha propuesto como beneficiosa en el tratamiento del cáncer.

Otro proceso relacionado con el envejecimiento es la desregulación de los mecanismos de control del proteoma. El proteoma o conjunto de proteínas que se expresan en una célula u organismo debe mantenerse estable para poder ser funcional. Las proteínas, una vez expresadas, disponen de mecanismos para su estabilización, correcto plegamiento y degradación, este proceso se conoce como homeostasis de proteínas o proteostasis. Para que una proteína sea funcional tiene que plegarse una vez que se ha llevado a cabo la biosíntesis de la cadena peptídica en los ribosomas. Para ello requiere la colaboración de unas proteínas denominadas chaperonas. Las chaperonas son proteínas que acompañan a otras para propiciar su correcto plegamiento. Este vocablo se recoge de un uso parecido en el lenguaje popular, en donde las chaperonas son personas que acompañan a una pareja o a una joven como carabina para prevenir interacciones sexuales inapropiadas. Algunos mayores hemos vivido esta situación...

Si la proteína no se ha plegado correctamente o durante su ciclo vital se altera su conformación nativa debe ser de nuevo replegada con ayuda de chaperonas o proteínas de choque térmico o bien marcarse para su eliminación bien por el sistema del proteasoma o por el sistema lisosomal (autofagia). Tanto el sistema del proteasoma como la autofagia se consideran mecanismos de control de calidad de proteínas y orgánulos que mantiene la homeostasis celular normal.

El proteasoma, complejo proteico que degrada las proteínas dañadas funciona de manera coordinada para restaurar la estructura de proteínas mal plegadas o eliminarlas, impidiendo la acumulación de componentes dañados y asegurando la renovación de proteínas intracelulares. Estos mecanismos de limpieza incluyen las vías de respuesta a estrés y el sistema ubiquitina-proteasoma. Hay muchos estudios que demuestran que la proteostasis se altera con el envejecimiento y algunas enfermedades relacionadas. De hecho, los estudios en levadura y *C.elegans* han demostrado que aumentando el sistema ubiquitina-proteasoma mejora la homeostasis de proteínas y extiende su vida útil, lo que sugiere que el fallo de proteostasis contribuye al envejecimiento. En este sentido la expresión de proteínas mal plegadas o agregados de proteínas contribuye al desarrollo de algunas enfermedades relacionadas con la edad, Alzheimer y Parkinson.

Otro proceso relacionado con la proteostasis es la autofagia. Se trata de un sistema catabólico que degrada componentes celulares defectuosos para su reciclaje. La autofagia disfuncional se ha observado en los tejidos en el



envejecimiento y varias enfermedades asociadas, disminuye con la edad y se ha visto que se requiere una autofagia normal para una longevidad saludable. Ratones transgénicos con una copia extra de un receptor de la autofagia incrementa la longevidad, mientras que la reducción de genes esenciales en este proceso la disminuyen. El factor de transcripción mTOR es un inhibidor de la autofagia y su inactivación incrementa la vida de la levadura y de la mosca de la fruta. La regulación positiva de la autofagia y la reducción o la traducción redirigida de proteínas, han estado implicadas en la extensión de la duración de la vida por una actividad reducida de la señalización de nutrientes. Se ha demostrado que la vida útil de organismos modelo se puede ampliar a través de la promoción de la autofagia, ya sea por las manipulaciones genéticas, como la sobreexpresión de SIRT1, o por las administraciones de rapamicina, resveratrol o espermidina. La evidencia apoya que la autofagia puede desempeñar un papel importante en el retraso del envejecimiento o la ampliación de la vida útil.

Durante el envejecimiento, la respuesta inmune innata y adaptativa se deterioran gradualmente, dando lugar a inmunosenescencia. Tras la invasión por organismos patógenos, la inmunidad innata se desencadena como la primera línea de defensa, a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRS), incluidos los receptores tipo Toll (TLRs) y los receptores citoplasmáticos, que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). La respuesta inmune innata se continua y se complementa con la activación del sistema inmune adaptativo, particularmente cuando la inmunidad innata está abrumada. Estos mecanismos

de defensa disminuyen progresivamente en las personas mayores, aumentando la susceptibilidad a las infecciones y causando inflamación de bajo grado. El inicio de la inmunosenescencia se produce tan pronto como alrededor de los 30 años en los hombres y hacia los 40 años en las mujeres. No queda claro cómo factores genéticos, ambientales y de estilo de vida se asocian con esta diferencia. Este fenómeno evolutivamente conservado y multifacético se hace evidente en la edad avanzada, donde la eficacia de las vacunas se reduce enormemente. Por lo tanto, el envejecimiento saludable se puede promover a través de estrategias farmacológicas y de vacunación más eficientes, basadas en una comprensión más profunda de los mecanismos y factores que intervienen en la inmunosenescencia. En las alteraciones de la respuesta inmune asociadas con la edad influyen factores intrínsecos (involución del timo, deterioro del estroma de la médula ósea) y extrínsecos (tales como infección crónica por citomegalovirus o la privación de estrógeno en la menopausia) . La involución crónica del timo lleva a una disminución en la diferenciación y maduración de las células T.

Algunos estudios sugieren que el envejecimiento está asociado con un incremento del estado de inflamación. Se ha observado en personas mayores en comparación con individuos jóvenes un aumento de los niveles periféricos de citoquinas inflamatorias, relacionadas con las células T y de proteína C-reactiva y una disminución de las citoquinas antiinflamatorias. Este estado de inflamación se ha relacionado con la patogénesis de enfermedades propias de la edad avanzada, enfermedades cardiovasculares, diabetes

tipo 2, Alzheimer, Parkinson, osteoporosis y artritis reumatoide. Por otra parte parece que la actividad de las células asesinas, células “natural killer (NK)”, disminuye con la edad. Estas células, un tipo de linfocitos, son un componente del sistema inmunitario y están implicadas en el reconocimiento y lisis de tumores y de las células infectadas por virus, por lo que la disminución de su actividad puede contribuir a una mayor incidencia con la edad de la infección viral y del cáncer.

La flora intestinal y sus metabolitos juegan un papel central en la salud en todos grupos de edad y particularmente en las personas mayores. En el sistema gastrointestinal cohabitan trillones de microorganismos que se denominan colectivamente como microbiota intestinal. Su distribución en el tracto gastrointestinal no es uniforme, siendo limitada en el estómago y alcanzando las mayores proporciones en ciego y colon. Está formada principalmente por bacterias (Bacteroidetes, Firmicutes, y en menor grado Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia), y una fracción limitada de arqueas, virus y eucariota. Forman un complejo ecosistema que se está volviendo apreciado como un importante modulador de la salud y la enfermedad del huésped, al influir en el metabolismo, la respuesta inmune y la fisiología del huésped.

La microbiota es específica y bastante estable en cada individuo. Se ve afectada principalmente por factores ambientales como la alimentación, especialmente durante los primeros meses de vida, y factores de carácter genético. Diversos trastornos han sido asociados con una alteración de la microbiota (disbiosis). En el síndrome metabólico se

han detectado cambios en la abundancia de Bacteroidetes y Firmicutes. El trasplante de microbiota de animales obesos a animales axénicos o libres de gérmenes se ha asociado al desarrollo de este síndrome. En la enfermedad inflamatoria intestinal se produce una alteración en la respuesta a bacterias no patógenas y un cambio tanto en la composición como en la distribución de la microbiota. En algunas enfermedades como el síndrome de colon irritable y autismo, también se ha observado una modificación de la flora. En estos casos resulta complicado detectar si la disbiosis es consecuencia de la enfermedad, o por al contrario, causa de esta.

Entre las bacterias las hay beneficiosas para el organismo, dañinas, o comensales. En general es una convivencia pacífica en la que ambas entidades encuentran beneficio. Por un lado, las bacterias habitan un entorno rico en nutrientes y a su vez producen nutrientes esenciales, como la vitamina K, y ayudan a la digestión del hospedador. Además, evitan la proliferación de bacterias potencialmente patógenas y participan en el desarrollo y regulación del sistema inmunitario. La mayoría de las bacterias del colon son anaerobios con un amplio rango de actividades metabólicas. Pueden fermentar carbohidratos de la dieta, formar ácidos grasos de cadena corta, metabolizar aminoácidos aromáticos como el triptófano, precursor de la serotonina, etc. La composición microbiana en el tracto gastrointestinal experimenta cambios a lo largo de la vida. Uno de los principales factores que puede perturbar la flora microbiana es el uso indiscriminado de antibióticos al disminuir los microorganismos

beneficiosos e incrementar los patógenos resistentes. Con el envejecimiento disminuye la diversidad, posiblemente debido a factores fisiológicos e inmunológicos, además de modificaciones nutricionales, hay una reducción de los microorganismos beneficiosos que estimulan la función inmune, incluidos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y un incremento de patógenos pertenecientes a *Bacteroides* y *Proteobacterias*, asociados con procesos inflamatorios.

Se ha observado que el cambio de una dieta rica en proteínas animales y grasas y pobre en fibra a otra dieta con bajo contenido en grasas y alto en fibra disminuye el riesgo de cáncer de colon. La disminución de este riesgo se debe a un cambio en el metabolismo de la flora intestinal para adaptarlo a la nueva dieta. La dieta rica en fibra incrementa la fermentación sacarolítica, beneficiosa para el organismo, con la producción de ácidos grasos de cadena corta, acético, propiónico y butírico, que tiene efectos anticancerígenos. En cambio, la fermentación proteolítica de la flora intestinal, propiciada por la dieta rica en proteínas, produce derivados nitrogenados como aminas, amonio y compuestos fenólicos, algunos de los cuales son cancerígenos. Lo sorprendente es que el cambio de dieta puede disminuir en poco tiempo el riesgo de cáncer de colon, enfatizando el hecho de que nunca es tarde para empezar a comer de forma saludable.

Un medio principal por el cual el intestino está protegido de su microbiota es a través de estructuras de varias capas mucosas que cubren la superficie intestinal, permitiendo con ello que la gran mayoría de las bacterias

intestinales se mantengan a una distancia segura de las células epiteliales que recubren el intestino.

La presencia de flora bacteriana no es indispensable para la supervivencia del individuo; sin embargo, experimentos realizados en animales libres de gérmenes demuestran que dicha flora no solo contribuye al desarrollo del sistema inmunitario gastrointestinal (la flora bacteriana regula la producción de péptidos antimicrobianos e IgA secretora, está implicada en la diferenciación de células T y en el desarrollo de órganos linfoides), sino que también afecta a otros procesos como el desarrollo del cerebro, el comportamiento, el metabolismo, la obesidad, la digestión y la resistencia al estrés. La comunicación entre el sistema inmunitario y la flora bacteriana es bilateral, de forma que no solo la flora bacteriana contribuye al desarrollo del sistema inmunitario, sino que el sistema inmunitario es capaz de modular las distintas poblaciones que componen la flora bacteriana.

Los agentes que interrumpen las interacciones moco-bacteria podrían tener el potencial de promover enfermedades asociadas con la inflamación intestinal. En consecuencia, se ha planteado la hipótesis de que los emulsionantes, moléculas de detergente que son un componente ubicuo de los alimentos procesados y que puede aumentar la traslación bacteriana a través de los epitelios in vitro, podrían estar promoviendo el aumento de la enfermedad inflamatoria intestinal observada desde mediados del siglo XX. Concentraciones relativamente bajas de dos emulsionantes de uso común, a saber, carboximetilcelulosa y polisorbato-80, indujeron un bajo grado de inflamación y obesidad/síndro-

me metabólico en ratones tipo salvaje y una colitis robusta en ratones predispuestos a este trastorno. El síndrome metabólico inducido por emulsionantes se asoció con la invasión por la microbiota, composición de especies alterada y un incrementado potencial de proinflamatorio.

El uso de ratones libres de gérmenes y trasplantes fecales indicó que tales cambios en la microbiota eran necesarios y suficientes tanto para la inflamación de bajo grado como para el síndrome metabólico. Estos resultados apoyan el concepto emergente de que la perturbación de las interacciones huésped-microbiota que produce una inflamación de bajo grado puede promover la obesidad y sus efectos metabólicos asociados.

Se ha propuesto la teoría de la hiperfunción, como una alternativa al paradigma mantenimiento/daños, que postula que los procesos que contribuyen al crecimiento y la reproducción y que se ejecutan a lo largo de la vida, dan lugar a patologías hipertróficas e hiperplásicas. Así, los procesos que contribuyen a principios de la vida a un buen estado a través del crecimiento y la reproducción continuarán en la vida más tarde en un nivel demasiado alto, lo que lleva a la patología y, finalmente, a la muerte. Muchas de estas actividades son promovidas por la red de regulación de detección de nutrientes que incluye GH, IGF-1, y de la TOR. Las mutaciones que afectan a GH/IGF-1/TOR y que incrementan la biosíntesis en la vida temprana pueden mejorar el bienestar al acelerar el crecimiento y aumentar la reproducción. Sin embargo, estas mutaciones también aumentarán la hiperfunción y agravarán patologías causadas por la hipertrofia y la hiperplasia, en consecuencia, acele-

ran el envejecimiento. Patologías letales de envejecimiento tales como la enfermedad cardiovascular, la diabetes tipo 2 y, en particular, el cáncer y factores asociados tales como la inflamación, la aterosclerosis, el aumento de la adiposidad y la hiperglucemia implican ganancia de biomasa, hipertrofia o hiperplasia. Pero la hiperfunción también puede causar atrofia; así por ejemplo, la hiperactividad de los osteoclastos puede conducir a la pérdida de masa ósea y la osteoporosis.

La importancia de la autofagia en la longevidad se ha interpretado como la promoción del recambio de componentes moleculares dañados de la célula. Al explicar por qué la reducción de la síntesis de proteínas puede aumentar la vida útil en términos de paradigma mantenimiento/daños no es sencillo, pero se han propuesto varias explicaciones. La teoría de la hiperfunción sugiere que ambos aumento de la autofagia y reducción de síntesis proteica retardan el envejecimiento mediante la supresión de la hipertrofia y la hiperplasia. Estas pruebas han abierto una nueva fase emocionante en biogerontología en la que están siendo reexaminados supuestos fundamentales sobre envejecimiento y están emergiendo conceptos revolucionarios, entre ellos el de la teoría de la hiperfunción.

Es extremadamente complicado obtener en humanos las demostraciones experimentales que soporten el papel de la señalización de la insulina y el TOR. Sin embargo, cada vez hay más personas extremadamente longevas (mayores de 100 años) que conservan íntegra la mayoría de sus capacidades funcionales y, en muchos casos, libres de enfermedades graves. Una estrategia para entender como



estas personas llegan a estas edades y, en un buen porcentaje, libres de enfermedad es mediante estudios de asociación del genoma completo para determinar cuáles son las variantes genéticas que podrían estar contribuyendo a esta protección. Se considera que el 25% del envejecimiento cuenta con un componente genético, y estos estudios están determinando qué variantes genéticas son las responsables. Una variante que se ha asociado con el síndrome de fragilidad es la  $\epsilon 4$  del gen de la apolipoproteína (apoE). Este gen es uno de los factores de riesgo genético más importante para las enfermedades de Alzheimer y cardiovascular. También han sido replicadas en varios estudios variantes en el gen FOXO3A; como ya se ha mencionado anteriormente, este es el factor de transcripción regulado por la vía de señalización de insulina. Otros factores importantes en el metabolismo del colesterol también se han encontrado incrementados en centenarios. Aun cuando la relevancia de estos factores genéticos requiere mayor validación (tanto replicación a nivel epidemiológico como determinación de su relevancia biológica), parecen apuntar que, en efecto, existe una firma genética en centenarios que los hace diferentes al resto de la población. Esto es relevante debido a que en muchos casos los centenarios no son buenos ejemplos de estilo de vida saludable (muchos fuman, no realizan ejercicio ni siguen dietas balanceadas). Los investigadores involucrados en los estudios de asociación del genoma completo están avanzando hacia el uso de nuevas tecnologías genómicas. Ahora las investigaciones se dirigen a secuenciar totalmente el genoma de los centenarios. Se espera que esta estrategia genere más avances en la de-

terminación de los factores genéticos que contribuyen a la longevidad y a una edad avanzada libre de enfermedad.

Una vez conocidos los mecanismos moleculares que intervienen en el proceso de envejecimiento surge la pregunta ¿podemos controlar este proceso? Desde tiempo inmemorial la humanidad ha buscado el elixir de la eterna juventud. Obviamente no lo ha encontrado pero sí ha visto que modificaciones en el estilo de vida podían proporcionar una longevidad más saludable. Lo más inmediato que podemos manipular para amortiguar el envejecimiento está relacionado con el estilo de vida, que incluye la nutrición y el ejercicio, tanto físico como mental. Pero, ¿pueden los alimentos y el ejercicio llegar a cambiar nuestra expectativa de vida? Estas preguntas están encontrando con la investigación una base científica.

Trabajos recientes han mostrado que intervenciones específicas en la dieta pueden promover una longevidad saludable y que la larga vida no está inevitablemente asociada a la invalidez y la enfermedad.

Ya hemos revisado la relación entre la restricción calórica y las vías de señalización de nutrientes. La restricción calórica también se ha relacionado con procesos cerebrales. El envejecimiento del cerebro conduce a un deterioro cognitivo y una mayor susceptibilidad a las enfermedades neurodegenerativas crónicas relacionadas con la edad incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. La investigación clínica y básica acumuladas evidencian una conexión profunda entre la desregulación metabólica y el deterioro

de la función cerebral durante la senescencia. Así pues, la diabetes tipo 2 se considera actualmente como un factor de riesgo importante para la incidencia y la gravedad del deterioro cognitivo. Altos niveles de glucemia, comprobados con la hemoglobina glicosilada, se correlacionan con una menor capacidad cognitiva y cambios en la microestructura del hipocampo en mujeres aparentemente sanas, lo que indica que la disponibilidad de nutrientes en exceso puede ser perjudicial para la función cerebral. Por el contrario, se ha observado que una reducción del 30% en el consumo de calorías durante un período de 3 meses mejora el rendimiento de la memoria en las personas de edad avanzada, en paralelo con los niveles reducidos en plasma en ayunas de insulina y marcadores inflamatorios (entre ellos proteína C reactiva). En una línea similar la restricción calórica durante un tiempo muy corto (4 días), normalizó la respuesta hipotalámica a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2. Esta última observación es particularmente importante, ya que se cree que la sensibilidad reducida a los nutrientes y/o insulina representa un mecanismo potencial para la función cerebral alterada en el contexto de la enfermedad metabólica.

Una forma de restricción calórica es el ayuno periódico. El ritual del ayuno forma parte de varias culturas y religiones a lo largo de la historia, como el Cristianismo, Budismo, Hinduismo, Judaísmo y el Islam. Se ha especulado si tales rutinas que periódicamente limitan la ingesta calórica pueden tener atributos que mejoran la salud. Se ha visto que el ayuno proporciona una serie de efectos beneficiosos en la salud, minimizando el riesgo de de-

sarrollar enfermedades relacionadas con la edad en animales de experimentación y posiblemente en humanos. Además, incrementa la eficiencia de agentes quimioterapéuticos, disminuyendo los efectos adversos en la misma especie. A diferencia de las células normales, las células tumorales nunca cesan de proliferar y requieren gran cantidad de glucosa tanto con fines energéticos como biosintéticos. Por ello con la falta de alimento las células cancerosas comprometen su supervivencia.

En personas con sobrepeso y obesas, varios periodos de ayuno revierten algunos aspectos del síndrome metabólico, que incluye varios factores de riesgo, como hipertensión arterial, dislipemia, resistencia a la insulina, y riesgo incrementado de enfermedades coronarias. Sin embargo, la eficiencia del ayuno está relacionada con las condiciones médicas y puede estar limitada si no se integra con dietas que tengan beneficios saludables, tal como la dieta mediterránea.

Hasta aquí hemos considerado que la restricción calórica era la responsable de una longevidad saludable. Sin embargo, una serie de estudios en levadura y roedores ha demostrado que una reducción de nutrientes específicos, más que reducción calórica global, es la responsable en la mejora en la salud y longevidad.

Hay una serie de guías dietéticas en la literatura popular en las que para adelgazar se recomienda la denominada dieta disociada. Consiste en no mezclar determinados alimentos y dar prioridad a un consumo alto en proteínas o grasas de origen animal. Estas dietas carecen de soporte

científico y pueden promover determinadas enfermedades. Al contrario, hay actualmente evidencia científica de que una restricción proteica o de determinados aminoácidos en la dieta promueve una longevidad saludable. Como se ha indicado anteriormente, el consumo de proteínas en la dieta es un importante regulador de la ruta IGF-1/mTOR. En humanos, a diferencia de roedores, una severa restricción calórica no reduce los niveles de IGF-1 en suero, al menos que se reduzca también la ingesta proteica, sugiriendo que esta restricción puede ser más importante que la calórica. Como hemos visto, la sobreexpresión del factor de crecimiento insulínico, IGF-1, en roedores acelera el envejecimiento, mientras que su inhibición lo enlentece, protege frente al cáncer e incrementa la esperanza de vida.

También se ha descrito que una dieta rica en grasas en ratones de tipo salvaje induce en el tejido adiposo la escisión de la SIRT1 por la caspasa-1, activada por la inflamación. Además, la ablación genética de la SIRT1 en el tejido adiposo conduce a cambios en la expresión de genes que solapan con los cambios inducidos por la dieta alta en grasas, lo que sugiere que las señales de estrés dietéticos inhiben la actividad de la SIRT1. Como ya hemos visto, la supresión de la SIRT1 favorece un envejecimiento prematuro, así como el desarrollo de enfermedades asociadas.

Junto con el componente proteico de la dieta, algunos aminoácidos específicos pueden ser importantes para la salud y la longevidad. La restricción selectiva de asparragina, glutamato o metionina incrementa la longevidad en levadura. En *Drosophila* y roedores, la restricción de metionina y triptófano, extiende la esperanza de vida media

y máxima. En humanos se conoce poco sobre los efectos de la modificación proteica de la dieta en el control de los mecanismos moleculares que controlan el envejecimiento, resistencia al estrés y enfermedades asociadas a la edad. Las pruebas clínicas en curso sobre las adaptaciones metabólicas inducidas por la restricción proteica pueden ser relevantes en un futuro próximo.

La acumulación de datos metagenómicos indica que la alteración en el consumo de alimentos, especialmente proteínas y fibra insoluble, tiene importantes efectos en la flora intestinal, modificando la secreción de factores que regulan rutas metabólicas e inflamatorias. Hay una tendencia con la edad a consumir menos frutas y vegetales, y se ha descrito que hay una relación inversa entre el consumo de dietas ricas en productos vegetales y la incidencia de enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer. Además hay evidencia de que la flora intestinal influye en la inmunosenescencia, relacionada con los marcadores de inflamación. Modulando la flora intestinal con el empleo de prebióticos y probióticos se pueden reducir esos marcadores de inflamación y mejorar la salud.

Actualmente se investiga activamente en el desarrollo de alimentos funcionales con actividad prebiótica que mediante la modificación de la microbiota puedan influir en el control de la inmunosenescencia y en general de la inflamación sistémica basal asociada a la diabetes, la esteatosis hepática o las enfermedades cardiovasculares. En este sentido, distintos estudios de nuestro grupo de investigación han mostrado que, por ejemplo, la fibra de la dieta o péptidos derivados de proteínas lácteas, que se producen

en su digestión, tienen efectos prebióticos y modulan la inmunidad intestinal inhibiendo la inflamación en modelos animales. Curiosamente, los mecanismos de acción de estos compuestos indican que además de su efecto prebiótico, estos compuestos potencian la inmunidad mediante la activación de NF-kB.

Tres sociedades americanas relacionadas con enfermedades propias del envejecimiento, American Cancer Society, American Heart Association y American Diabetes Association han hecho recomendaciones nutricionales que básicamente se resumen en consumo abundante de frutas y vegetales, consumo reducido de carnes (particularmente de carnes ricas en grasas) y de grasas saturadas, cantidades muy reducidas de azúcares y eliminación de grasas trans. Ya Hipócrates, considerado “el padre de la medicina”, que ejerció en la antigua Grecia en el siglo V antes de Cristo, el siglo de Pericles, fue un gran defensor de la alimentación basada en legumbres, frutas y verduras. Fue el primero que relacionó la alimentación con la salud. Dijo que la enfermedad es una consecuencia de factores ambientales, dieta y estilo de vida. Algo que se puede considerar vigente en la actualidad si añadimos lo de “predisposición genética”. Su recomendación fue “Que tu alimento sea tu mejor medicamento”.

Analizando los datos desde 1960 se observa que la dieta de los españoles se ha modificado en los últimos 50 años, alejándose del modelo tradicional de la dieta mediterránea. Se ha acuñado el concepto de “Estilo de vida mediterráneo”, considerándolo no solo como patrón alimentario, sino también como un estilo de vida que engloba, además

de la combinación de alimentos, elementos culturales y actividad física. Este estilo de vida evitaría enfermedades crónicas que se pueden derivar del sobrepeso, obesidad y exceso de sedentarismo.

Un estudio llevado a cabo por investigadores de nuestra Universidad recibió el II Premio Ciencias de la Salud. Fundación Caja Rural de Granada en 2006 por el trabajo “Dieta, estilo de vida y factores de riesgo cardiovascular en una población mayor rural en Andalucía” que puso de manifiesto la baja prevalencia de enfermedades cardiovasculares en un población mayor que vive en un entorno rural que ha consumido durante toda su vida una dieta rica en antioxidantes, sustancias bioactivas, predominio de grasa procedente del aceite de oliva y de frutos secos.

Se ha demostrado que el reemplazo de los lípidos de una dieta americana típica con aceite de oliva virgen tiene efectos cardiometabólicos e inmunológicos positivos en adultos mayores con sobrepeso y obesos. También en estudios realizados por investigadores de la Universidad de Granada se ha puesto de manifiesto el efecto beneficioso del aceite de oliva virgen y del coenzima Q en la protección de las mitocondrias cardiacas de ratas envejecidas frente al daño peroxidativo. Han demostrado que la suplementación con coenzima Q10 podría contrarrestar los efectos negativos de ácidos grasos poliinsaturados n-6 sobre la pérdida de hueso alveolar asociados a la edad.

Otros investigadores de la Universidad de Granada apoyan la utilización extractos de propolis por sus efec-



tos reduciendo el estrés oxidativo y los niveles de glucosa en plasma y el colesterol asociado con el envejecimiento.

Además de las modificaciones dietéticas, el ejercicio también puede tener beneficios en la calidad de vida. El ejercicio aeróbico en personas mayores está asociado con resultados favorables en la presión sanguínea, niveles de lípidos circulantes, tolerancia a la glucosa, densidad ósea, memoria y otras funciones cognitivas. La restricción calórica y el ejercicio físico comparten un denominador común metabólico. Incrementan el metabolismo mitocondrial con producción limitada de ROS para inducir una respuesta adaptativa que culmina con una incrementada resistencia al estrés, defensa antioxidante y expectativa de vida. Se ha descrito que la suplementación con antioxidantes impide esta respuesta adaptativa e inhibe los efectos beneficiosos de la actividad física. También varios investigadores de la Universidad de Granada han puesto de manifiesto que la práctica de actividad física es una herramienta eficaz para atenuar o retardar el envejecimiento, pero sólo si dicho ejercicio es practicado de forma regular y con la intensidad adecuada, contribuirá a mejorar la capacidad funcional global del organismo. Las diferentes recomendaciones de actividad física para personas mayores publicadas hasta la fecha, determinan dichos criterios mínimos de volumen e intensidad, por lo que se deben tener presentes a la hora de realizar una prescripción de ejercicio físico a una persona mayor. La medida correcta de la evaluación de la condición física puede ser un indicador muy valioso de la salud y la esperanza de vida y, por lo tanto, se debe realizar de forma rutinaria en la práctica clínica. Programas de formación

adaptados individualmente podrían ser recetados en base a resultados de la evaluación de la aptitud y un conocimiento adecuado de estilo de vida del paciente y de la actividad física diaria. Estos programas de forma permitirán a las personas desarrollar su potencial físico máximo, mejorar su salud física y mental, y atenuar las consecuencias negativas del envejecimiento. Otros estudios afirman que un alto nivel de actividad protege contra el deterioro cognitivo y se relaciona con la plasticidad cognitiva en la vejez.

No es fácil asumir que la mejora en la salud lleve asociada una serie de privaciones. Es conocida la respuesta del médico ante la pregunta del paciente al que se le ha impuesto una serie de limitaciones: coma menos, poca sal y azúcar, no fume y haga ejercicio. Doctor, y con esto ¿voy a vivir más? No se lo puedo asegurar, pero el tiempo se le va a hacer más largo. La mayoría de las personas obesas saben que la pérdida de peso reduciría el riesgo en enfermedades metabólicas, pero solo un pequeño porcentaje es capaz de ponerlo en práctica. De igual forma gran parte de la población es incapaz de asumir que un cambio en su dieta y la práctica del ejercicio mejorarían su salud.

Últimamente se han desarrollado intervenciones farmacológicas que pueden mimetizar la restricción calórica con la idea de obtener los mismos beneficios, evitando el sacrificio que conlleva.

Conocidos son los efectos beneficiosos del resveratrol, un polifenol que se encuentra en la uva y en el vino tinto. Su potencial para promover la longevidad se encontró por primera vez en la levadura y desde entonces se ha hecho

popular. Sin embargo, últimamente se ha cuestionado que este compuesto prolongue la vida en animales de laboratorio. Se ha dicho que es el responsable de la paradoja francesa: los franceses bebedores de vino tienen baja incidencia en enfermedades cardiovasculares a pesar de que disfrutan de una dieta rica en grasas. En efecto, estudios epidemiológicos han demostrado una relación inversa entre el consumo de vino y la incidencia en enfermedades cardiovasculares. Además protege frente a ciertas patologías asociadas a la edad y tiene un amplio rango de efectos biológicos: actividad antioxidante, inhibición de la peroxidación lipídica, vasodilatador, antiinflamatorio, anticancerígeno y antimutagénico. Parece que su efecto se debe a que simula la restricción calórica e interacciona con las sirtuínas. El uso de suplementos de resveratrol para promover la salud se ha popularizado últimamente, sin embargo los resultados obtenidos de estudios clínicos en humanos han generado ciertas controversias. Solo estudios epidemiológicos a largo plazo pueden clarificar el uso del resveratrol como terapia para reducir el deterioro fisiológico y enfermedades relacionadas con la edad.

La melatonina está presente en los reinos animal y vegetal. Sus actividades antioxidante y antiinflamatoria se han relacionado con la activación de las sirtuínas. En los vertebrados se sintetiza en la glándula pineal y es el principal regulador del ritmo circadiano. La producción de melatonina durante el ciclo luz-oscuridad es potente en los individuos jóvenes pero se deteriora durante el envejecimiento lo que sugiere una asociación potencial entre la pérdida de melatonina y los signos de envejecimiento. Esta pérdida

puede llevar a desórdenes en el ritmo circadiano con posible empeoramiento de la salud. Investigadores de nuestra Universidad han puesto de manifiesto en ratones propensos al envejecimiento que la administración de melatonina puede mantener totalmente activas tanto las mitocondrias del cerebro como las del pulmón. Puesto que su producción disminuye con la edad, se debe considerar una terapia preventiva contra el estado oxidativo de la edad y su uso puede conducir a la prevención de complicaciones respiratorias en los ancianos.

Hay varios estudios que han analizado el sinergismo entre el resveratrol y la melatonina en sus efectos neuroprotectores. La melatonina y el resveratrol están presentes en el vino tinto y en otros constituyentes de la dieta Mediterránea, lo que añade un nuevo argumento a los beneficios de esta dieta.

La rapamicina, como ya hemos indicado, es un inmunosupresor que se utiliza para evitar el rechazo de órganos trasplantados. Sin embargo, su administración a largo plazo origina efectos adversos en la salud, anemia, proteinuria e hipercolesterolemia. Además, la inhibición crónica de mTOR por rapamicina promueve resistencia a insulina y diabetes en animales de laboratorio. Inhibidores caracterizados de esta vía ya están clínicamente aprobados, y otros están en fase de desarrollo. La inhibición de la mTORC1 tiene efectos positivos, aunque a veces negativos, sobre las patologías relacionadas con el envejecimiento en organismos modelo y, en algunos casos en los seres humanos. En enfermedades neurodegenerativas, protege contra la muerte de neuronas dopaminérgicas en modelos de enfermedad



de Parkinson en ratón. También retrasa la progresión de la enfermedad en modelos de ratón de la enfermedad de Alzheimer y mejora el aprendizaje espacial y la memoria en ratones de edad mediana. La pérdida de la función cognitiva es una preocupación principal entre los geriatras con sus pacientes de edad avanzada y es una carga significativa y creciente para la salud pública. Los inhibidores de mTORC1 tienen un efecto positivo modesto en la función cognitiva y podrían mejorar la calidad de vida de millones de adultos de mediana edad y mayores.

Aunque actualmente los efectos secundarios adversos de los fármacos que se dirijan a la vía mTOR impiden su uso en individuos por lo demás sanos, podrían algún día llegar a ser ampliamente utilizados para retardar el envejecimiento y reducir las patologías relacionadas con la edad en los seres humanos.

Los inhibidores de mTORC1 en cáncer reducen el crecimiento de tumores de líneas celulares sólidos, pero la eficacia es decepcionante en ensayos clínicos, con la excepción de carcinoma de células renales, cáncer de mama y varias formas raras de cáncer. En la resistencia a la obesidad inducida por la dieta y asociada con la edad en ratones, la inhibición también se asocia con intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina en ratones y a dislipemia en seres humanos. En enfermedades cardíacas, como ya hemos comentado, se ha utilizado para prevenir la reestenosis después de la angioplastia. La rapamicina se utiliza en terapias de inmunosupresión combinadas en seres humanos. El pre-tratamiento con rapamicina mejora la función inmune en respuestas a la tuberculosis, la gripe y la vacuna antitu-



moral en ratones y en respuestas a la vacuna de vaccinia en primates no humanos. En la enfermedad renal disminuye en los pacientes el rechazo y nefrotoxicidad en el aloinjerto renal y el cáncer.

Como la lista de los efectos beneficiosos de la rapamicina en los modelos de invertebrados y de ratón sigue creciendo, cada vez es más tentador especular sobre beneficios similares en los seres humanos. Como se ha mencionado anteriormente, las rapamicinas se han aprobado clínicamente para una variedad de usos, pero aún no se han probado contra un amplio espectro de enfermedades relacionadas con la edad. Tal vez el mayor aspecto positivo de inhibidores mTORC1 es su potencial para retrasar el deterioro cognitivo durante el envejecimiento. La evidencia de la mejora de la función cognitiva en ratones de edad tratados con rapamicina es llamativa.

La búsqueda de una forma de retrasar el envejecimiento humano ha demostrado ser larga y difícil de alcanzar. Aunque todavía lejos de ser cierto, hay razones para ser optimistas de que los inhibidores de mTOR pueden lograr este objetivo. ¿Estamos finalmente en el umbral de ser capaces de alterar fundamentalmente el envejecimiento humano? Sólo el tiempo lo dirá, pero si el ritmo y la dirección de los progresos recientes son una indicación, los próximos capítulos de la historia de mTOR deberían resultar muy interesantes.

Las poliaminas espermidina, espermina, putrescina y cadaverina son una clase esencial de metabolitos que se encuentran en todos los seres vivos. Cuando se altera el



metabolismo de las poliaminas, una plétora de procesos celulares se ven afectados, incluyendo la transcripción, la traducción, la regulación de la expresión génica, la autofagia y la resistencia al estrés. Como resultado de ello, el papel de las poliaminas se ha asociado con el crecimiento celular, el envejecimiento, la memoria, las enfermedades neurodegenerativas, los trastornos metabólicos y el cáncer.

La espermidina es una poliamina natural involucrada en muchas funciones celulares importantes, cuya suplementación en los alimentos o el agua aumenta la vida y la resistencia al estrés, disminuye la aparición de las patologías relacionada con la edad y la pérdida de la capacidad locomotora en varios organismos modelo. El mecanismo de acción de la espermidina sobre el envejecimiento ha sido principalmente relacionada con la hipacetilación general de proteínas que posteriormente inducen la autofagia. Se ha sugerido que la espermidina afecta al metabolismo lipídico: moscas alimentadas con espermidina contienen más triglicéridos y muestran perfiles de ácidos grasos y fosfolípidos alterados. Se indica que todos esos cambios metabólicos están regulados a través de autofagia y sugieren un mecanismo de acción adicional y novedoso para la autofagia inducida por espermidina mediada por lípidos. Sin embargo, la investigación reciente muestra que espermidina puede actuar a través de otros mecanismos, a saber, la reducción de la inflamación, y la regulación del crecimiento celular. Se sugiere que la vía principal utilizada por la espermidina para activar sus efectos es la vía MAPK. Dado que las poliaminas pueden

interactuar con muchas moléculas, no es de extrañar que afecten el envejecimiento a través de varios mecanismos.

También determinados ácidos grasos han demostrado mediante análisis metabolómicos que los metabolitos anti-envejecimiento se agotan por el palmitato, pero aumentan por oleato in vivo. Recientemente se ha descrito que los ácidos grasos saturados e insaturados desencadenan la autofagia a través de distintas vías de transducción de señales. Se han explorado los efectos metabólicos de la dosis de inducción de autofagia de palmitato y oleato en ratones. La espectrometría de masas acoplada a análisis de componentes principales reveló que palmítico y oleico inducen cambios bien distinguibles en metabolitos circulantes, así como en el perfil metabólico del hígado, el corazón y el músculo esquelético. Es importante destacar que el ácido palmítico, pero no el oleico, provoca el agotamiento de múltiples aminoácidos inhibidores de la autofagia en el hígado. A la inversa, el ácido oleico aumenta los niveles hepáticos de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD<sup>+</sup>) cofactor obligado para las sirtuínas, enzimas estimuladoras de la autofagia. Por otra parte, el palmítico (pero no el oleico) elevan las concentraciones de acil-carnitina en el corazón, un fenómeno que tal vez está vinculado a su cardiotoxicidad. El ácido palmítico también agota el hígado de espermina y spermidina, 2 poliaminas, que como hemos visto, tienen un papel en la longevidad. Los cambios metabólicos impuestos por estos ácidos grasos insaturado y saturado pueden contribuir, respectivamente a los efectos que promueven la salud y su deterioro.



La metformina, una biguanidina aislada por primera vez de la planta *Gallega officinalis*, es el medicamento más utilizado para el tratamiento de la diabetes. Disminuye la gluconeogénesis hepática e incrementa la sensibilidad a la insulina. Compromete la producción de ATP en la mitocondria, incrementando la razón AMP/ATP que activa la AMPK (AMP kinasa), implicada en el balance energético y en el metabolismo de la glucosa. La conexión de la AMPK con la diabetes ha llevado a comprender mejor el mecanismo de acción de la metformina, de la que se sabía que inhibía la producción de glucosa en el hígado, incrementaba la captación de glucosa por el tejido muscular y hacía disminuir los depósitos lipídicos hepáticos en ratones obesos. Curiosamente la AMPK se activa también por restricción calórica. Se ha demostrado que las intervenciones farmacológicas con metformina retrasan el envejecimiento y la incidencia de enfermedades relacionadas con la edad. Además, a nivel bioquímico, la metformina está asociada con la inhibición de la inflamación crónica y la reducción de marcadores del estrés oxidativo, dos factores que comprometen la salud en el envejecimiento.

Se ha descrito que la AMPK también se activa por una serie de compuestos de origen vegetal tales como el resveratrol presente en las uvas en respuesta a infecciones fúngicas; la epigallocatequina galato (EGCG), presente en el té verde; la capsaicina presente en los pimientos picantes; la quercetina, un flavonoide que se encuentra en muchos vegetales; la curcumina, extraída de la cúrcuma un componente del curry; así como el salicilato, aislado de la corteza del sauce. El mecanismo común de todos ellos es la inhibi-

ción de la actividad mitocondrial con el consiguiente descenso del estado energético. Se conoce que el resveratrol y la ECGC son inhibidores de la ATP sintasa, mientras que la curcumina es un desacoplante de la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa. Por ello, se les considera como moléculas potencialmente favorables para la promoción de una longevidad saludable.

Para terminar me gustaría recoger algunas frases que diversos autores han expresado sobre el envejecimiento. Ya Epicuro, en siglo III antes de Cristo, en su carta a Menecio decía que “ninguno por llegar a la vejez se canse de filosofar” Rita Levi-Montalcini, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1986, que vivió 103 años, escribía a los 92, “El cuerpo se me arruga, es inevitable, pero no el cerebro. Mantén tu cerebro ilusionado y activo, hazlo funcionar y nunca se degenerará” En términos parecidos se ha expresado el psiquiatra Luis Rojas Marcos cuando en su libro “Nuestra felicidad” dice “prepararnos para envejecer bien no solo es posible, sino deseable” y añade “Las personas mayores que conservan activo el cuerpo y la mente y se esfuerzan en aprender cosas nuevas y mantenerse al día experimentan una vejez más gratificante” El director de cine Ingmar Bergman, con una filmografía muy ligada a la muerte, miraba la vejez con optimismo al decir “Envejecer es como escalar una gran montaña; mientras se sube las fuerzas disminuyen, pero la mirada es más libre, la vista más amplia y serena” Finalmente el Papa Francisco, Jorge Bergoglio ha afirmado “Los viejos tienen la sabiduría de haber caminado. Donemos a los jóvenes la sabiduría de nuestra vejez”

¿Está en nuestras manos intentar amortiguar el proceso del envejecimiento? El hecho de que podamos envejecer bien depende de muchos factores. El ritmo de descenso de la capacidad funcional de una persona está determinado, como hemos visto, en un 25% aproximadamente por nuestros genes, pero el resto depende de nuestro comportamiento y las cosas a las que nos exponemos a lo largo de la vida. Entre ellas, como ya hemos indicado, cabe mencionar lo que comemos, la actividad física y mental que realizamos y nuestra exposición a riesgos como el hábito de fumar, el consumo nocivo de alcohol o la exposición a sustancias tóxicas.

En definitiva, nuestra historia biológica está escrita en los genes como un borrador, pero las condiciones ambientales, entre ellas la dieta y la actividad física y mental, hacen las correcciones oportunas para sacar a la luz la edición definitiva.



## Bibliografía

Acuña-Castroviejo D, Carretero M, Doerrier C, López LC, García-Corzo L, Tresguerres JA, Escames G. (2012). Melatonin protects lung mitochondria from aging. *Age*, 34(3), 681-692.

Artacho R, Lujano C, Sanchez-Vico AB, Vargas Sánchez C, González Calvo J, Bouzas PR, Ruiz-López MD (2014). Nutritional status in chronically-ill elderly patients. Is it related to quality of life? *J Nutr Health Aging*. 2014;18(2):192-7.

Aubert G, Landsdorp (2008). Telomeres and aging. *Physiological Review*, 88, 557-579.

Baeza AC, García-Molina VAA, Fernández, M. D. (2009). Efectos del envejecimiento en las capacidades físicas: implicaciones en las recomendaciones de ejercicio físico en personas mayores. (Effects of aging on physical fitness: implications in the recommendations of physical activity for older adults). *RICYDE. Revista Internacional de Ciencias del Deporte*. doi: 10.5232/ricyde, 5(17), 1-18.

Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, de Jager CA, Erickson KI, Fraser G, Kesler S, Levin SM, Lucey B, Morris MC, Squitti R (2014). Dietary and lifestyle guideli-

nes for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 35, S74-S78.

Berryman DE, Christiansen JS, Johannsson G, Thorne MO, Kopchick JJ (2008). Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: Lessons from animal models. *Growth Hormone & IGF Research* 18, 455-471.

Bonomini F, Fabrizio L, Rezzani R (2015). Metabolic Syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging and Disease*, 6, 109-120.

Calero-García MD, Navarro-González E, Muñoz-Manzano L (2007). Influence of level of activity on cognitive performance and cognitive plasticity in elderly persons. *Arch Gerontol Geriatr*, 45(3):307-18.

Capitán-Cañadas F, Ocón B, Aranda CJ, Anzola A, Suárez MD, Zarzuelo, Sánchez de Medina F, Martínez-Augustín O. (2015). Fructooligosaccharides exert intestinal anti-inflammatory activity in the CD4+ CD62L+ T cell transfer model of colitis in C57BL/6J mice. *European Journal of Nutrition*, PMID: 26154776

Carbonell Baeza A, Aparicio García-Molina V A, Delgado Fernández M. (2009) Efectos del envejecimiento en las capacidades físicas: implicaciones en las recomendaciones de ejercicio físico en personas mayores. (Effects of aging on physical fitness: implications in the recommendations of physical activity for older adults). *Rev Int Cienc Deporte*, 17 (5 )1-18

Carretero M, Escames G, López LC Venegas C, Dayoub JC, L. García L, Acuña-Castroviejo D (2009). Long-term

melatonin administration protects brain mitochondria from aging. *J. Pineal Res*, 47, 192–200.

Castillo GM, Ortega PF, Ruiz R J (2005). [Improvement of physical fitness as anti-aging intervention]. *Medicina Clinica*, 124(4), 146-155.

Castillo-Garzón MJ, Ruiz JR, Ortega FB, Gutiérrez A (2006). Anti-aging therapy through fitness enhancement. *Clin Interv Aging*.3, 213-20.

Castillo-Quan JI, Kinghorn KJ. (2013). Molecular gerontology: towards healthy aging. *Gac Med Mex*, 149(6):680-5.

Chalkiadaki A, Guarente L (2012). High-Fat Diet Triggers Inflammation-Induced Cleavage of SIRT1 in Adipose Tissue To Promote Metabolic Dysfunction. *Cell Metabolism* 16, 180–188.

Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, Gewirtz AT (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, 519(7541), 92-96.

Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, Harris HMB, Coakley M, Lakshminarayanan B, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Deane J, O'Connor M, Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R (2012). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148(6), 1258-1270. *Cell*, 148 1258-1270.

Currais A (2015). Ageing and inflammation – A central role for mitochondria in brain health and disease. *Ageing Research Reviews* 21, 30–42

De Cabo R, Carmona-Gutierrez D, Bernier M, Hall MN, Madeo F (2014). The search for antiaging interventions: from elixirs to fasting regimens. *Cell*, 157 (7), 1515-1526.

Duncan SH, Flint HJ (2013). Probiotics and prebiotics and health in aging populations. *Maturitas*, 75(1), 44-50.

Enot DP, Niso-Santano M, Durand S, Chery A, Pietrocola F, Vacchelli E, Madeo F, Galluzzi L, Kroemer G (2015) Metabolomic analyses reveal that anti-aging metabolites are depleted by palmitate but increased by oleate in vivo. *Cell Cycle*, 14(15), 2399-407.

Escames G, López A, García JA, García L, Acuña-Castroviejo D, García JJ, López LC (2010). The role of mitochondria in brain aging and the effects of melatonin. *Curr Neuropharmacol*. 8(3):182-93.

Ewald CY, Landis JN, Abate JP, Murphy CT, Blackwell TK (2015) Dauer-independent insulin/IGF-1-signalling implicates collagen remodelling in longevity. *Nature*, 519(7541), 97-101.

Figueira TR, Barros MH, Camargo AA, Castilho JCB, Kovaltowski AJ, Sluse FE, Souza-Pinto NC, Vercesi AE (2013). Mitochondria as a source of reactive oxygen and nitrogen species: from molecular mechanisms to human health. *Antioxidants & redox signaling*, 18(16), 2029-2074.

Fonseca Costa SS, Ripperger JA (2015). Impact of the circadian clock on the aging process. *Frontiers Neurology*, 6: 43 doi: 10.3389/fneur.2015.00043.



Fontana L, Partridge L (2015). Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell*, 161(1), 106-118.

Fraga MF, Esteller M. (2007). Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet*, 23(8):413-8.

García-Beccaría M, Martínez P, Meléndez-Pertuz M, Martínez S, Blanco-Aparicio C, Caniamero M, Mulero F, Ambrogio C, Flores JF, Megías D, Barbacid M, Pastor J, Blasco MA (2015). Therapeutic inhibition of TRF1 impairs the growth of p53-deficient K-RasG12V-induced lung cancer by induction of telomeric DNA damage. *EMBO Molecular Medicine*.doi: 10.15252/emmm. 201404497.

Gems D, Partridge L (2013). Genetics of Longevity in Model Organisms: Debates and Paradigm Shifts. *Ann. Rev. Physiol.* 75, 621–44.

Gruber J, Chen C-B, Fong S, Ng L-F, Teo E, Halliwell B (2015). *Caenorhabditis elegans*: What we can and cannot learn from aging worms. *Antioxidants and Redox Signaling*, 23(3), 256-79.

Harned N, O'Connor K, O'Mahony D, van Sinderen D, Wallace M, Brennan L, Stanton C, Marchesi JR10, Anthony P, Fitzgerald AP, Shanaha F, Hill C, Ross RP, O'Toole PW (2012) Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488(7410), 178-184.

Hashizume O, Ohnishi S, Shimizu A, Iashikawa K, Nakada K, Soda M, Mano H, Togayachi S, Miyoshi H, Okita K, Hayashi J(2015). Epigenetic regulation of the

nuclear-coded GCAT, and SHMT2 genes confers human age-associated mitochondrial respiration defects. *Sci. Rep.* 5, 10434 doi: 10.1038/srep10434

He, L. Q., Lu, J. H., & Yue, Z. Y. (2013). Autophagy in ageing and ageing-associated diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(5), 605-611.

Hofmann JW, Xiaoi Zhao X, De Cecco M, Peterson AL, Pagliaroli L, Manivannan J, Hubbard GB, Ikeno Y, Zhang Y, Feng B, Li X, Serre T, Qi W, Van Remmen H, Miller RA, Bath KG, Cabo R, Xu H, Neretti N, Sedivy JM, (2015). Reduced Expression of MYC Increases Longevity and Enhances Healthspan. *Cell*, 160(3), 477-488

Huertas JR, Martinez-Velasco E, Ibañez S, López-Frias M, Ochoa JJ, Quiles J, ParentiCastelli G, MataixJJ, Lenaz G (1999). Virgin olive oil and coenzyme Q10 protect heart mitochondria from peroxidative damage during aging. *J BioFactors*, 9(2-4), 337-343.

Indo HP, Yen H-C, Nakanishi I, Matsumoto K-I, Tamura M, Nagano Y, Matsui H, Gusev O, Cornette R, Okuda T, Minamiyama Y, Ichikawa H, Suenaga S, Oki M, Sato T, Ozawa T, Clair DKSt, Majima HJ (2015). A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging. *Journal of Clinic Biochemistry Nutrition*, 56(1), 1-7.

Jeffery IB, O'Toole PW (2013). Diet-Microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients*, 5(1), 234-252.

Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M (2013). mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*, 493(7432), 338-345.

Kima IH, Kisselevab T, Brennerb DA. (2015). Aging and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 31(3), 184-191

Kirk-Sanchez NJ, McGough EL (2014). Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clinical interventions in aging*, 9, 51-62.

Koliada AK, Krasnenkov DS, Vaiserman AM (2015). Telomeric aging: mitotic clock or stress indicator? *Frontiers in Genetics*, 6, 82 doi: 10.3389/fgene.2015.00082.

León J, Ureña A, Bolaños MJ, Bilbao A, Oña A (2015). A combination of physical and cognitive exercise improves reaction time in persons 61-84 years old. *J Aging Phys Act*, 23(1):72-7

Lisbona C, Díaz-Castro J, Alférez MJ, Guisado IM, Guisado R, (2013) Positive influence of a natural product as propolis on antioxidant status and lipid peroxidation in senescent rats. *J Physiol Biochem*, 69(4):919-25.

López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153, 1194-1217.

Martin C, Zhang Y, Tonelli C, Petroni K (2013). Plants, diet and health. *Annual Review of Plant Biology*, 64, 19-46.

Martín-Montalvo A, Villalva JM, Navas P, de Cabo R (2011). NRF2, cancer and caloric restriction. *Oncogene* 30, 505-520.

Mascaraque C, Zarzuelo A, Suárez, MD, Sánchez de Medina F, Martínez-Augustin O. (2014). Active Hexose Correlated Compound exerts therapeutic effects in lymphocyte driven colitis o ignored. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58, 2379-2382

Merksamer PI, Liu Y, He W, Hirschey MD, Chen D, Verdin E (2013). The sirtuins, oxidative stress and aging: an emerging link. *Aging*, 5, 144-150.

Minois, N. (2014).Molecular Basis of the 'Anti-Aging' Effect of Spermidine and Other Natural Polyamines-A Mini-Review. *Gerontology*, 60(4), 319-326.

Ng F, Wijaya L, Tang BL. (2015).SIRT1 in the brain—connections with aging-associated disorders and lifespan. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 64 doi: 10.3389/fn-cel.2015.00064.

Ochoa JJ, Quiles JL, Huertas JR, Mataix J (2005). Coenzyme Q10 Protects From Aging-Related Oxidative Stress and Improves Mitochondrial Function in Heart of Rats Fed a Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA)-Rich Diet. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(8), 970-975.

Ochoa JJ, Quiles JL, López-Frías M, Huertas JR, Mataix J (2007). Effect of lifelong coenzyme Q10 supplementation on age-related oxidative stress and mitochondrial function in liver and skeletal muscle of rats fed on a polyunsaturated fatty acid (PUFA)-rich diet. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 62(11):1211-8.

Ortega-González M, Ocón B, Romero-Calvo I, Anzola A, Guadix E, Zarzuelo A, Suárez MD, Sánchez de Medina F, Martínez-Augustin O. (2014) Nondigestible oligosaccharides exert nonprebiotic effects on intestinal epithelial cells enhancing the immune response via activation of TLR4-NF $\kappa$ B. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58, 384-393.

Pae M, Meydani SN, Wu D (2012). The role of nutrition in enhancing immunity in aging. *Aging and Disease*, 3(1), 91-129.

Pani, G. (2015). Neuroprotective effects of dietary restriction: Evidence and mechanisms. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 40, pp. 106-114). Academic Press.

Pera A, Campos C, López N, Hassouniha F, Alonso C, Tarazona, Solana R. (2015). A Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas*, 82(1), 50-55.

Quiles JL, Pamplona R, Ramirez-Tortosa MC, Naudí A, Portero-Otin M, Araujo-Nepomuceno E, López-Frías M, Battino M, Ochoa JJ (2010). Coenzyme Q addition to an n-6 PUFA-rich diet resembles benefits on age-related mitochondrial DNA deletion and oxidative stress of a MUFA-rich diet in rat heart. *Mech Ageing Dev*, 131(1):38-47.

Ramis MR, Esteban S, Miralles A, Tan D-X (2015). Caloric restriction, resveratrol and melatonin: role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases. *Mechanisms of Aging and Development*, 146, 28-41.

Requena P, Daddaoua A, Martinez-Plata E, González M, Zarzuelo A, Suárez MD, Sánchez de Medina F, Martínez-Augustin O. (2008) Bovine glycomacropeptide ameliorates experimental rat ileitis by mechanisms involving downregulation of interleukin 17. *British Journal of Pharmacology*, 154, 825-832

Requena P, González R, Romero-Calvo I, Zarzuelo A, Suárez, MD, Sánchez de Medina F, Martínez-Augustin O. (2010) The intestinal antiinflammatory agent glycomacropeptide has immunomodulatory actions on rat splenocytes. *Biochemical Pharmacology*, 79, 1797-1804.

Ristow M, Schmeisser S (2011). Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(2), 327-336.

Ristow M, Zarse K (2010). How increase oxidative stress promotes longevity and metabolic health: the concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). *Experimental Gerontology*, 45(6), 410-418.

Rizza W, Veronese N, Fontana L (2014). What are the roles of calorie restriction and diet quality in promoting health longevity? *Aging Research Reviews*, 13, 38-45.

Rozati M, Barnett J, Wu D, Handelman G, Saltzman E, Wilson T, Li L, Wang J, Marcos A, Ordovás JM, Lee YC, Meydani M, Meydani SN. (2015). Cardiometabolic and Immunological Impacts of Extra Virgin Olive Oil Consumption in Overweight and Obese Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *The FASEB Journal*, 29(1 Supplement), 252-6.

Roche E, Ramírez-Tortosa CL, Arribas MI, Ochoa JJ, Sirvent-Belando JE, Battino M, Ramírez-Tortosa MC, González-Alonso A, Pérez-López MP, Quiles JL(2014). Comparative analysis of pancreatic changes in aged rats fed life long with sunflower, fish, or olive oils. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 69(8):934-44.

Ruiz-López MD, Artacho R, Oliva P, Moreno-Torres, R, Bolaños J, De Teresa C, López C. (2003). Nutritional risk in institutionalized older women determined by the Mini Nutritional Assessment test: what are the main factors? *Nutrition*, 19 (9),767-771.

Saeidnia S, Abdollahi M (2013). Antioxidants: friends or foe in prevention or treatment of cancer: the debate of the century. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 271(1), 49-63.

Sánchez de Medina F, Vargas AM (2013). *Bioquímica Estructural y Metabólica*. Ed Técnica AVICAM ISBN 978-84-941781-1-5 Seo K, Choi E, Lee D, Jeong DE, Key S Jang, Lee SJ (2013). Heat shock factor 1 mediates the longevity conferred by inhibition of TOR and insulin/IGF-1 signaling pathways in *C. elegans*. *Aging Cell*, 12, pp1073–1081

Sohal RS, Foster MJ (2014). Caloric restriction and the aging process: a critique. *Free Radical Biology and Medicine*, 73, 366-382.

Soria-Valles C, Osorio FG, Gutiérrez-Fernández A, De Los Angeles A, Bueno C, Menéndez P, Martín-Subero JI, George Daley GQ, Freije JMP and López-Otín C (2015).

NF- $\kappa$ B activation impairs somatic cell reprogramming in ageing. *Nature Cell Biology*,17(8), 1004- 1013.

Sousa-Victor P, Gutarra S, García-Prat L, Rodríguez-Ubrea J, Ortet L, Ruiz-Bonilla V, Jardí M, Ballestar E, González S, Serrano AL, Perdiguero L, Muñoz-Cánoves P (2014). Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. *Nature*, 506, 316–321

Stambler I (2015) Stop Aging Disease! ICAD 2014. *Aging and Disease*, 6, 76-94.

Uno K, Yamada T, Ishigaki Y, Junta Imai J, Hasegawa Y, Sawada S, Kaneko K, Ono H, Asano T, Oka Y, Katagiri H (2015). A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling pathway modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals. *Nature communications*, 6, 7940doi:10.1038/ncomms8940.

Varela-Lopez A, Bullon P, Battino M, Ramirez-Tortosa M, Ochoa JJ, Cordero MD, Ramirez-Tortosa CL, Rubini C, Zizzi A, Quiles JL (2015) Coenzyme Q Protects Against Age-Related Alveolar Bone Loss Associated to n-6 Polyunsaturated Fatty Acid Rich-Diets by Modulating Mitochondrial Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Jul 28.

Youm YH, Nguyen KY, Ryan W Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, D'Agostino D, Planavsky N, Lupfer C, Kanneganti TD, Seokwon Kang S, Horvath TL, Fahmy TM, Crawford PA, Biragyn A, Alnemri E Dixit WD . (2015). The ketone metabolite  $\beta$ -hydroxybutyrate



blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nature medicine*, 21(3), 263-269.



Biblioteca Universitaria de Granada



01918655



