



**Aula “Emilio Herrera Linares” de Ciencia y Tecnología
Centro de Cultura Contemporánea
Vicerrectorado de Extensión Universitaria
Universidad de Granada**

ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

María Dolores Suárez Ortega

Noviembre 2015

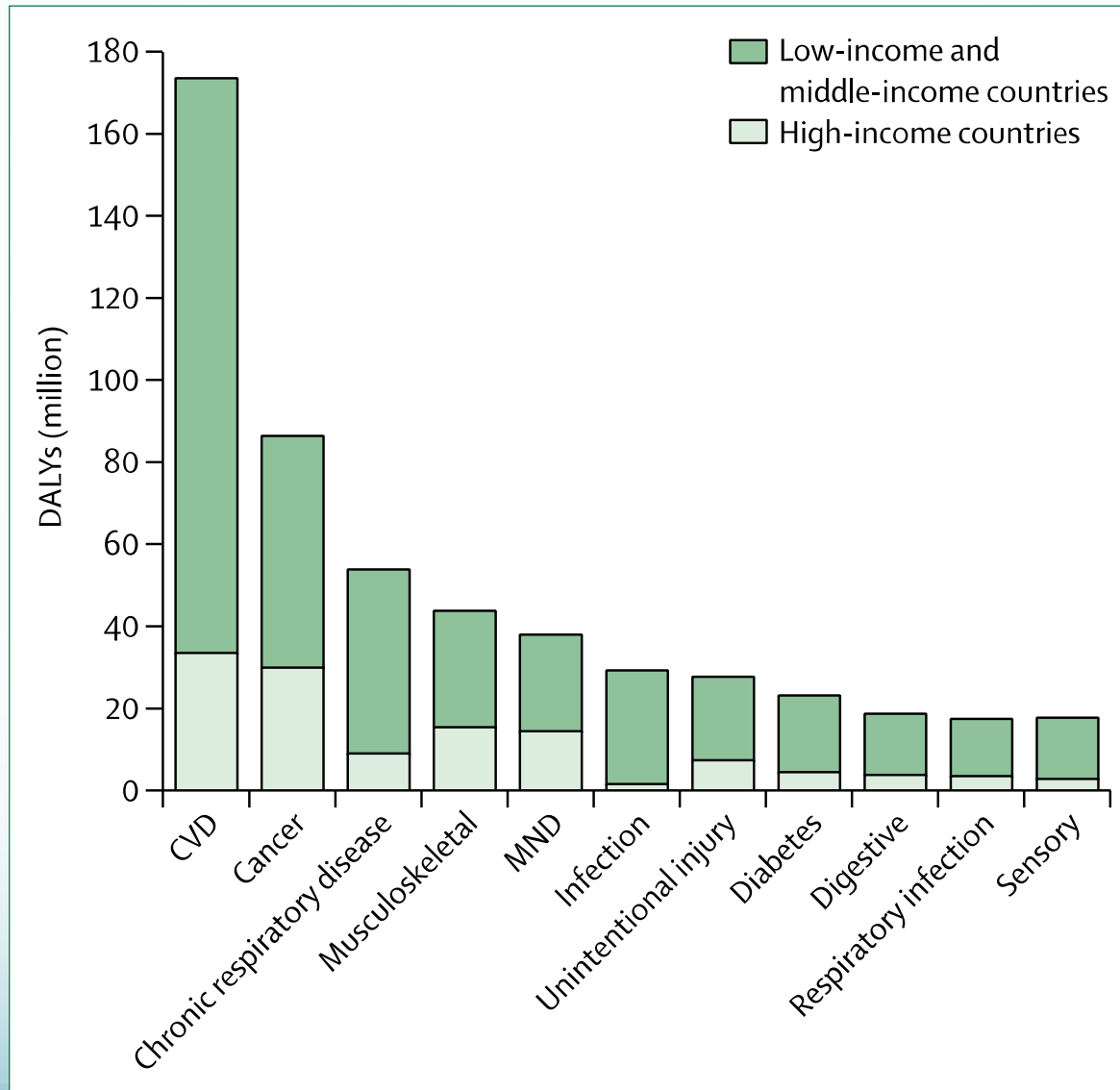
ENVEJECIMIENTO

- Tema de actualidad en el que confluyen intereses científicos, sanitarios y socio-económicos.
- Esperanza de vida en nuestro país:
 - A principios del siglo XX, 45 años.
 - En el año 1960 era de 69.
 - En 2014 ha sido de 82.
- La vida máxima demostrada se ha cifrado en 122, se trata del techo de vida de nuestra condición humana.

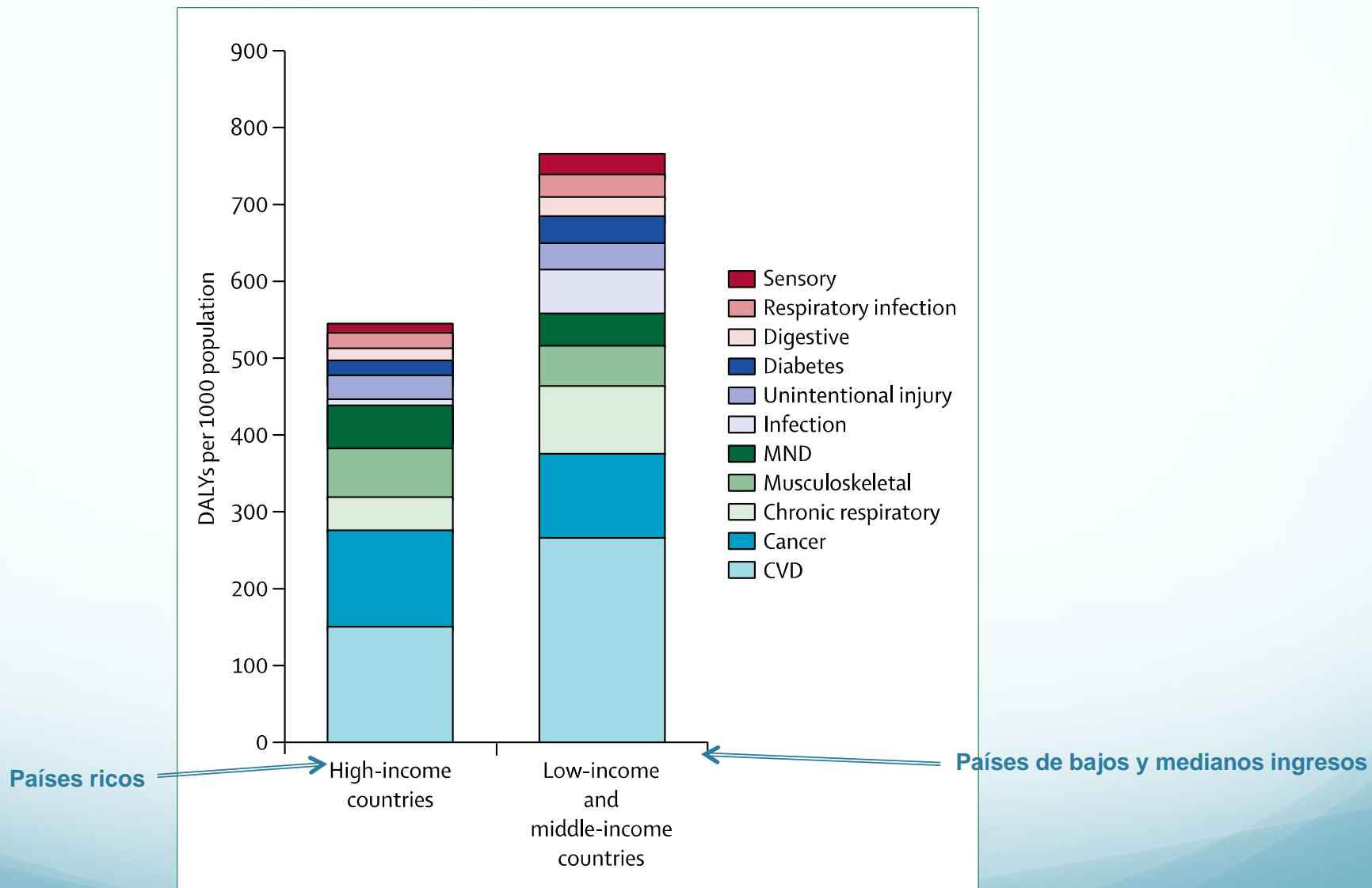
ENVEJECIMIENTO

- La Unión Europea declaró el año 2012 como “Año Europeo del Envejecimiento Activo y de la Solidaridad Intergeneracional” para concienciar sobre los distintos problemas que plantea el envejecimiento y las mejores maneras de abordarlos.
- “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”.
- 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.
- El interés de la ciencia está, no solo en la prolongación de la vida, sino también en que sea saludable.

ENFERMEDADES EN PERSONAS MAYORES DE 60 AÑOS



DISTRIBUCIÓN DE ENFERMEDADES EN PERSONAS MAYORES DE 60 AÑOS POR CAUSA Y REGIÓN.



SIGNOS CARACTERÍSTICOS DEL ENVEJECIMIENTO



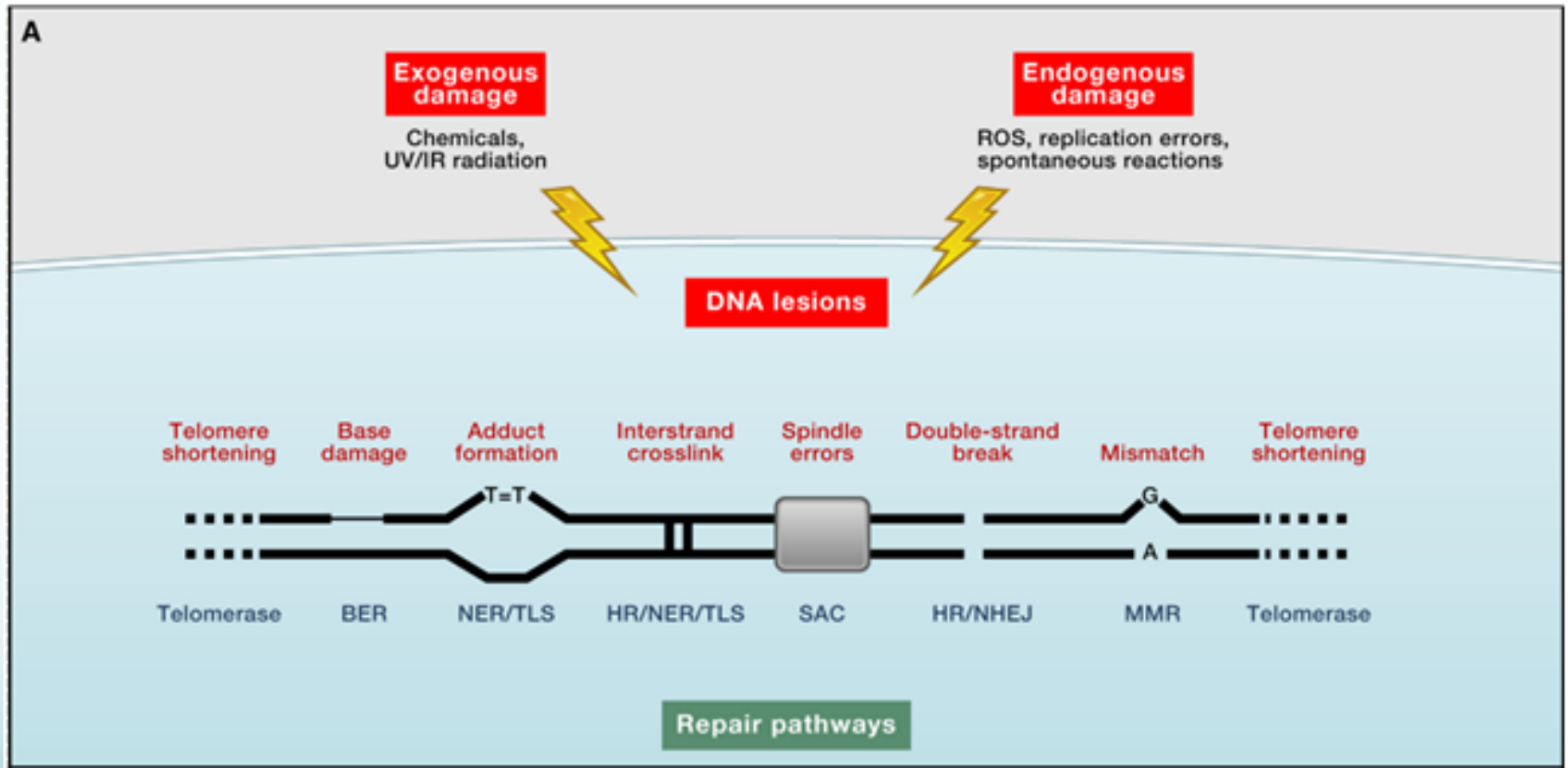
¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES QUE NOS LLEVAN A ENVEJECER?

- Modificaciones del genoma.
 - Alteraciones genómicas
 - Acortamiento de telómeros
- Modificaciones epigenómicas
- Agotamiento de células madre
- Pérdida de proteostasis
- Disfunción mitocondrial
- Senescencia celular
- Comunicación intercelular alterada
- Sensores de nutrientes desregulados

ALTERACIONES GENÓMICAS

- Los genes están sometidos permanentemente a agresiones que producen alteraciones en su secuencia.
- Existen mecanismos de reparación cuya actividad decae con la edad, lo que contribuye al deterioro e inestabilidad genómica.
- En apoyo de esta idea están las numerosas enfermedades llamadas progeroides, trastornos genéticos raros que imitan el envejecimiento fisiológico, como los síndromes de Werner y Bloom, que se han asociado con el daño genómico acumulado.

ALTERACIONES GENÓMICAS



TELÓMEROS Y TELOMERASA

- Las secuencias nucleotídicas del extremo de los cromosomas asociadas a proteínas (shelterinas) son los telómeros cuya función es evitar la degradación del genoma.
- En la división de las células somáticas los telómeros no se replican completamente como el resto del cromosoma y su longitud se va acortando progresivamente.
- La telomerasa, incorpora telómeros en los extremos del cromosoma de las células germinales, pero en las células somáticas o no se expresa o su actividad es limitada, lo que hace que estas células sólo puedan realizar un número determinado de divisiones. Superadas éstas sobreviene la senescencia y muerte celular.
- Hay una relación inversa, entre la longitud de los telómeros y la edad del individuo, y su pérdida acelerada se ha relacionado con enfermedades propias del envejecimiento.

IMPORTANCIA DE LOS TELÓMEROS

- La pérdida de telómeros con la edad no es del todo negativa, 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, lo que la convierte en una diana potencial.
- Uno de los factores que pueden acelerar el acortamiento de los telómeros es el estrés oxidativo.
- Inicialmente se pensó que los telómeros son estructuras estables que sólo pueden cambiar unidireccionalmente, acortándose con la edad, hoy se sabe que la reducción del estrés y cambios nutricionales pueden enlentecer o incluso revertir el proceso.

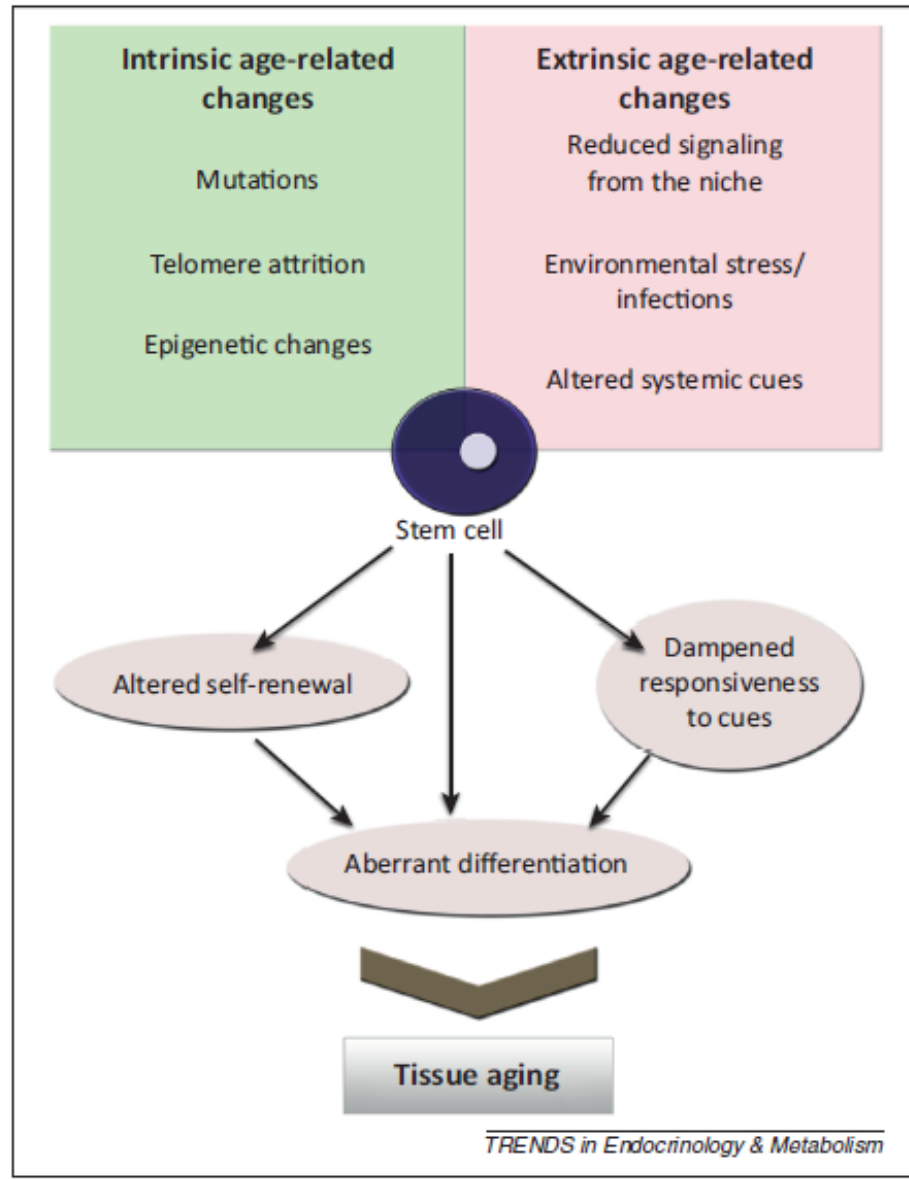
ALTERACIONES EPIGENÉTICAS

- La epigenética se ha definido como la herencia de los cambios en la función del gen sin ningún cambio en la secuencia de nucleótidos del ADN.
- Las alteraciones en la metilación del ADN o la acetilación y metilación de las histonas, así como de otras proteínas asociadas a la cromatina, pueden inducir cambios epigenéticos que contribuyen al proceso de envejecimiento.
- Al envejecer se produce una pérdida de metilación del ADN, lo que 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.
- Las sirtuinas, una familia de proteínas con actividad desacetilasa, modulan la memoria epigenética y la estructura de la cromatina para asegurar el mantenimiento de la integridad genómica.

AGOTAMIENTO DE CÉLULAS MADRE

- Las células madre adultas o células madre somáticas existen en todo el cuerpo después del desarrollo y pueden regenerar específicamente las células del tejido al que pertenecen.
- Su función aberrante en el envejecimiento se debe a:
 - factores tanto endógenos (acumulación de mutaciones, desgaste telomérico, cambios epigenéticos)
 - factores exógenos (estrés, infecciones).
- Sus funciones disminuyen con el envejecimiento.
- Uno de los hechos más llamativos del envejecimiento es la pérdida de masa muscular (sarcopenia), que comienza a partir de los 20 años

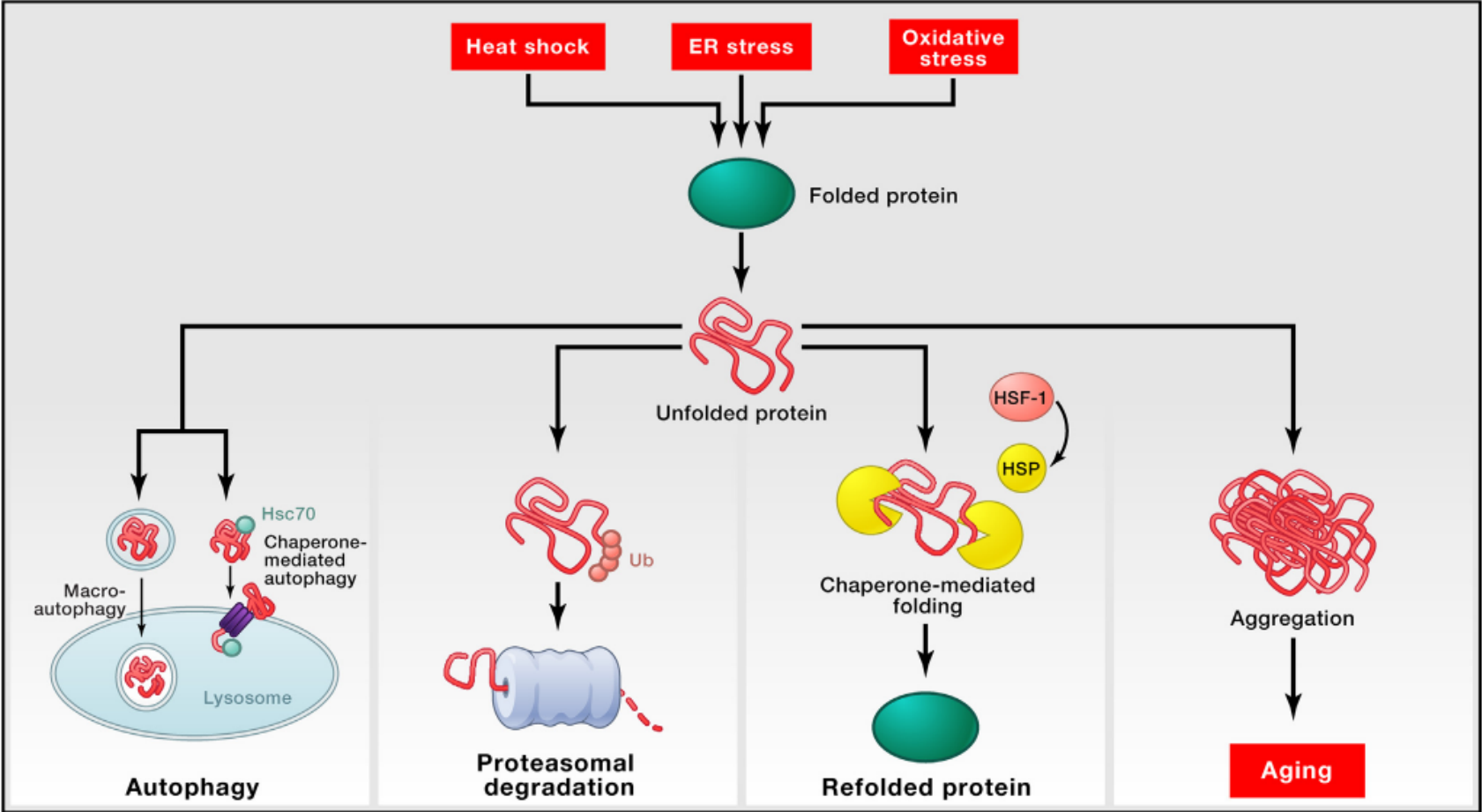
ENVEJECIMIENTO DE CÉLULAS MADRE



PROTEOSTASIS

- Mantenimiento de la estructura de las proteínas (proteoma): proteostasis. Su desregulación conduce a envejecimiento
- Función de las Chaperonas o Carabinas en el plegamiento y replegamiento de proteínas y de las proteínas del choque térmico.
- Eliminación de proteínas mal plegadas: Proteasomal y Lisosomal (Autofagia).
- Descripción del proteasoma en Investigación y Ciencia en 2015: **“Cada minuto se producen en el interior de nuestras células escenas que parecerían tomadas de una película de terror. La “infeliz” proteína que ahora cumple su función, dentro de un instante portará el marchamo de su destino “desventurado”: una suerte de túnel o potro de tortura donde se romperá en pedazos. La proteína sufre un estiramiento y sobre ella caen los cuchillos de las enzimas que la despedazan. Todavía les aguardan a los trozos del despiece, fuera ya del túnel, la acción sajadora de otras enzimas más simples que culminarán la destrucción de la proteína”.**
- La expresión de proteínas mal plegadas o de agregados de proteínas contribuye al desarrollo de algunas enfermedades relacionadas con la edad, tales como **Alzheimer y Parkinson.**

PÉRDIDA DE PROTEOSTASIS



ESTRÉS OXIDATIVO

- Durante mucho tiempo se consideró que el **estrés oxidativo** era la principal causa de envejecimiento, actualmente, aunque se considera importante, ha pasado a ser un proceso más 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 de oxígeno reactivas, **ROS**.

Cadena respiratoria mitocondrial



Generación de ROS



Daño oxidativo
Mutaciones del DNA mitocondrial



Función mitocondrial alterada

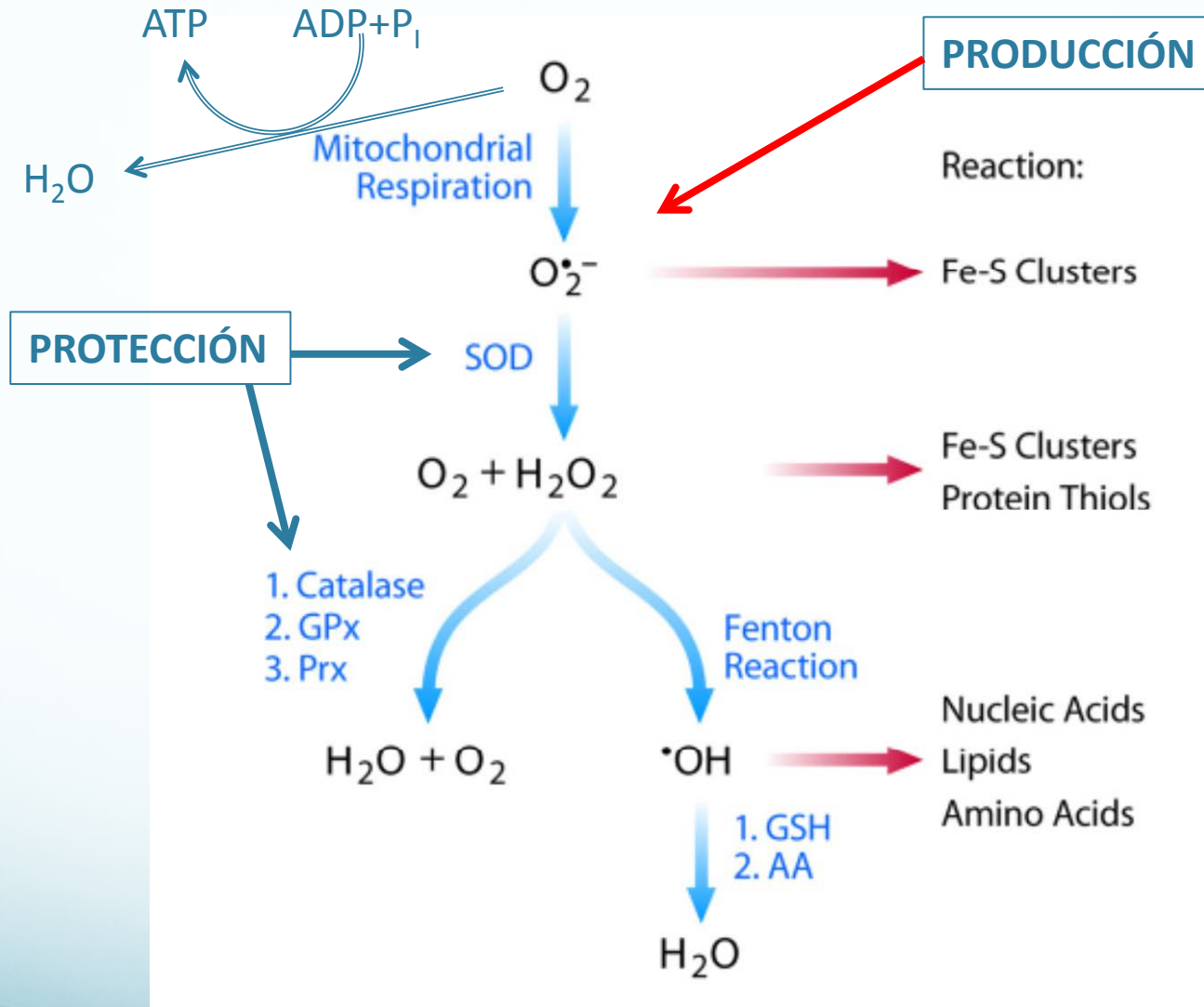


Envejecimiento



**Bucle de
amplificación**

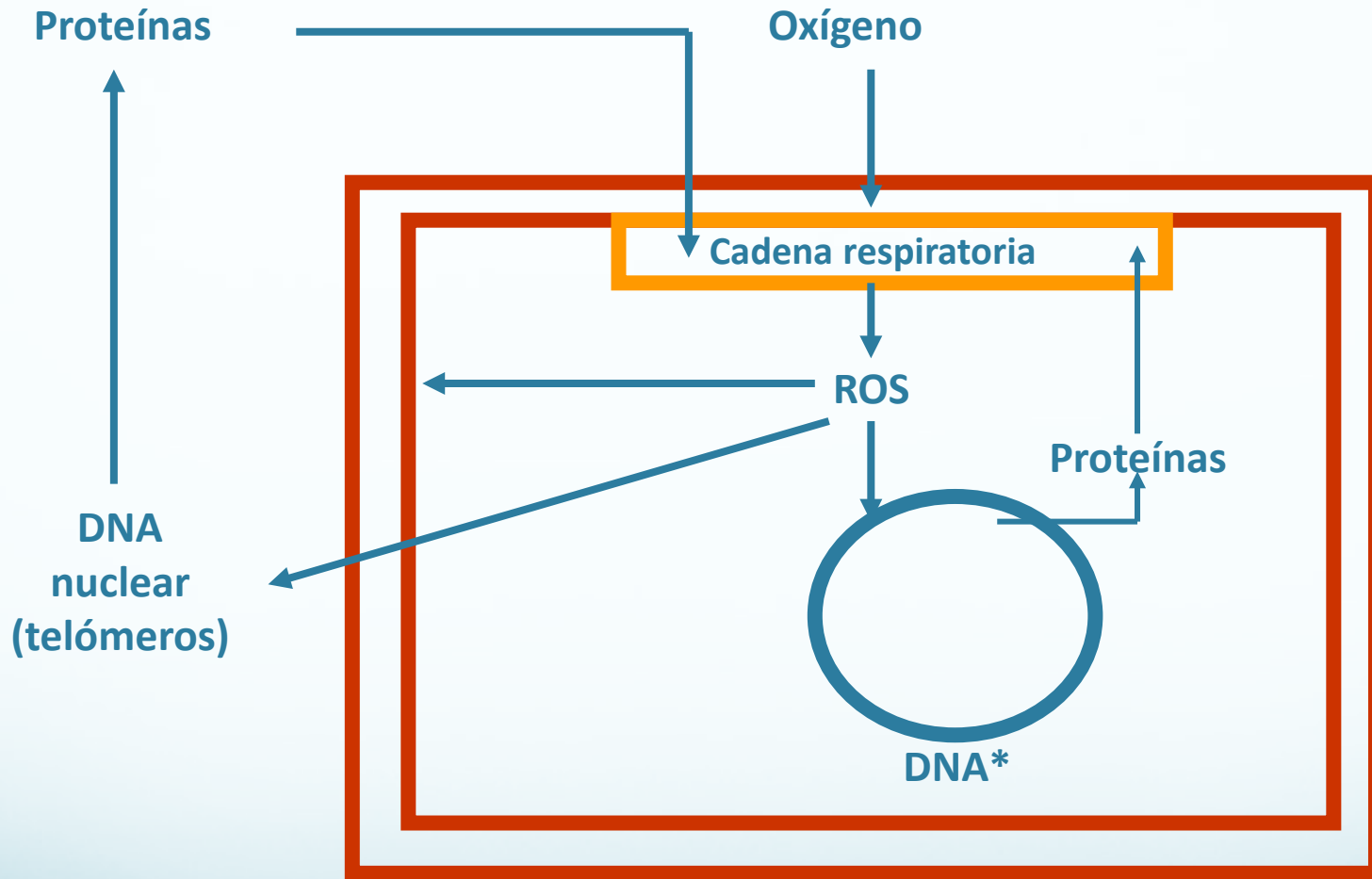
ESPECIES DE OXÍGENO REACTIVAS (ROS)



PRODUCCIÓN Y FUNCIÓN DE LOS ROS

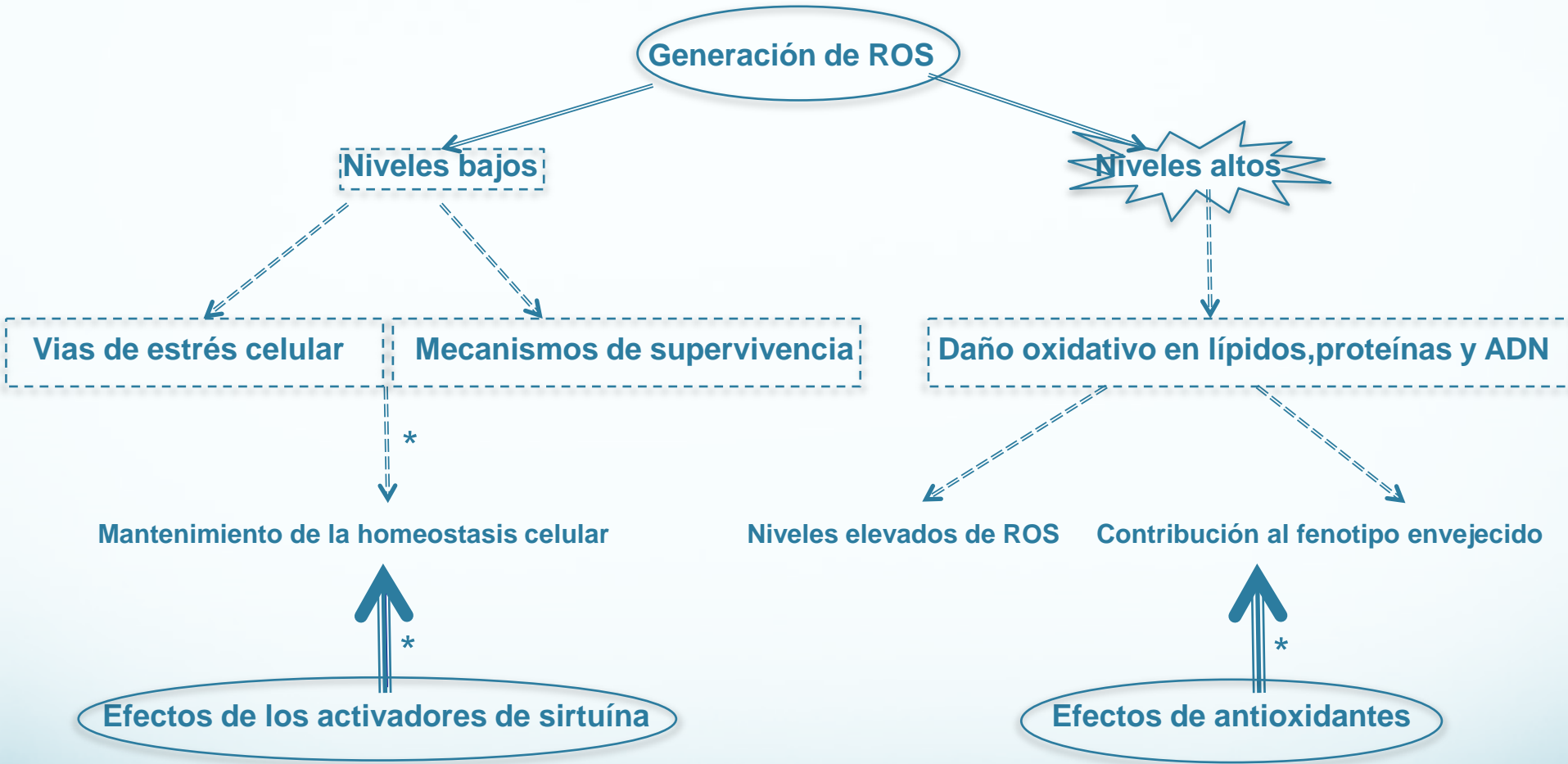
- Formación exógena debida a factores como:
 - tabaco,
 - polución ambiental
 - radiaciones
 - ciertas infecciones
 - dieta inapropiada
 - obesidad.
- Para mantener el equilibrio redox las células responden induciendo la expresión de varios sistemas antioxidantes.
- Los ROS pueden dañar proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, incluido el ADN mitocondrial.
- El ADN mitocondrial no dispone de un mecanismo eficaz para su reparación cuyas consecuencias son el deterioro de la respiración mitocondrial con la edad , lo que puede también contribuir al envejecimiento.

ADN MITOCONDRIAL



* Sin histonas
Sin reparación

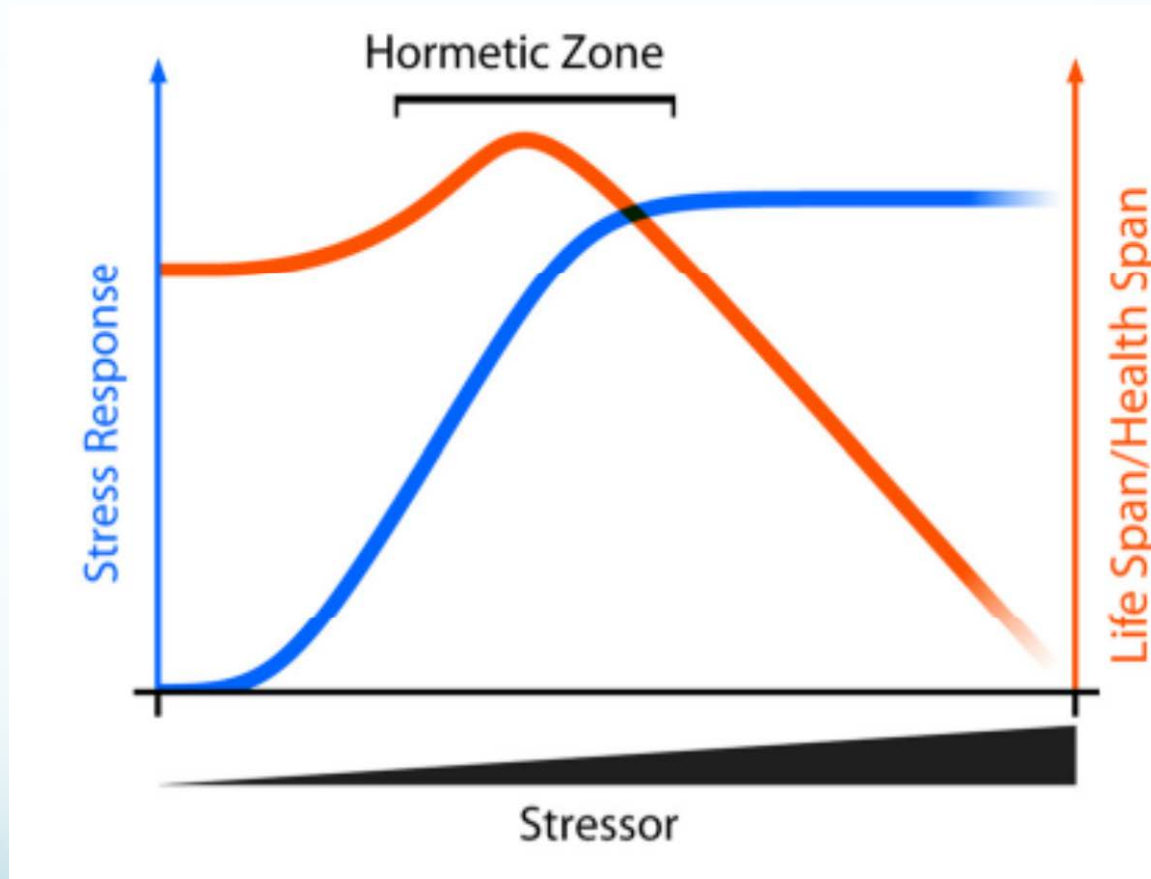
PAPEL DUAL DE LAS ESPECIES DE OXÍGENO REACTIVO (ROS)



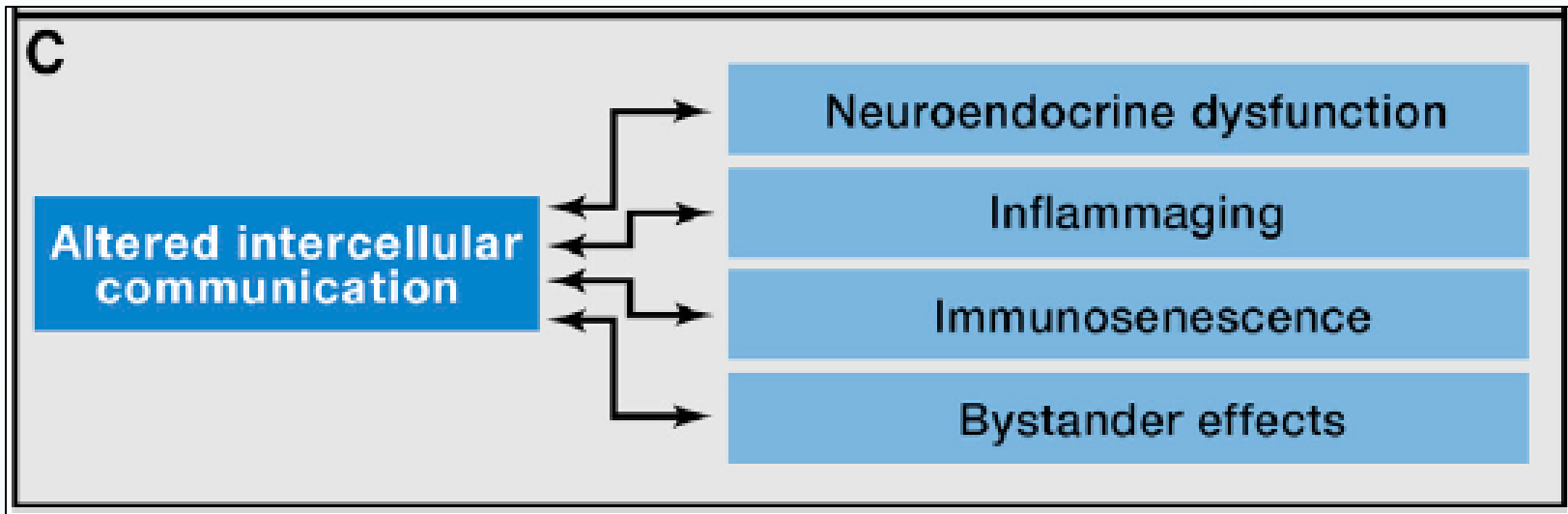
EFECTOS DE ROS

- Actúan como mensajeros para mantener la homeostasis celular, promoviendo la expresión de proteínas antioxidantes y posiblemente enlenteciendo el proceso de envejecimiento.
- En función de su concentración:
 - niveles elevadas de ROS pueden resultar fatales para la célula,
 - niveles moderados pueden inducir una respuesta adaptativa que incremente la resistencia al estrés y que, a la larga, promueva la longevidad.
- Este es el fenómeno de “hormesis”, descrito en levaduras por el cual dosis subtóxicas de un agente estresante (peróxido de hidrógeno) pueden proteger frente a dosis tóxicas.
- Ya Paracelso, hace quinientos años, postulaba que “sólo la dosis hace al veneno”; ahora esta teoría tiene una base científica. Se ha llegado a acuñar el término “mitohormesis”, para referirse específicamente a este fenómeno en la mitocondria.
- Por ello, 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.

ENVEJECIMIENTO Y MITOHORMESIS



COMUNICACIÓN INTERCELULAR ALTERADA



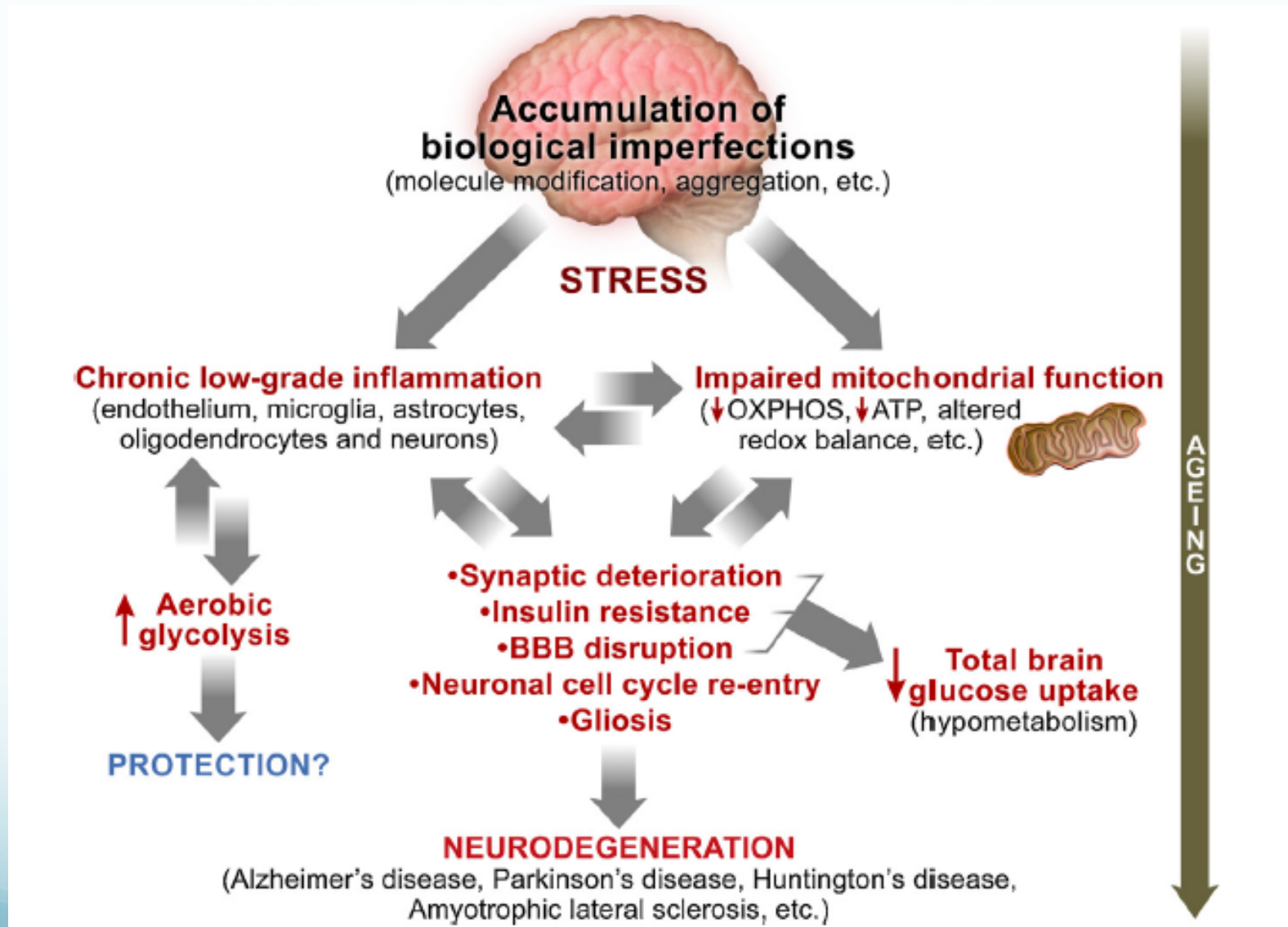
INMUNOSENESCENCIA

- La **inmunidad** también se ve afectada en el proceso de envejecimiento.
- La respuesta inmune innata y adaptativa se deterioran gradualmente, dando lugar a inmunosenescencia, lo que aumenta la susceptibilidad a las infecciones y produce inflamación de bajo grado.
- El inicio de la inmunosenescencia se produce a edades tempranas: alrededor de los 30 años en los hombres y hacia los 40 años en las mujeres.
- Este fenómeno evolutivamente conservado y multifacético se hace evidente en la edad avanzada, donde la eficacia de las vacunas se reduce enormemente.
- En las alteraciones de la respuesta inmune asociadas con la edad influyen:
 - factores intrínsecos (involución del timo, deterioro del estroma de la médula ósea)
 - factores extrínsecos (tales como infección crónica por citomegalovirus o la privación de estrógeno en la menopausia).

INFLAMACIÓN

- La **inflamación** desempeña un papel importante en el envejecimiento.
- Se le ha relacionado con la patogénesis de enfermedades propias de la edad avanzada:
 - enfermedades cardiovasculares
 - diabetes tipo 2
 - Alzheimer
 - Parkinson
 - osteoporosis
 - artritis reumatoide.

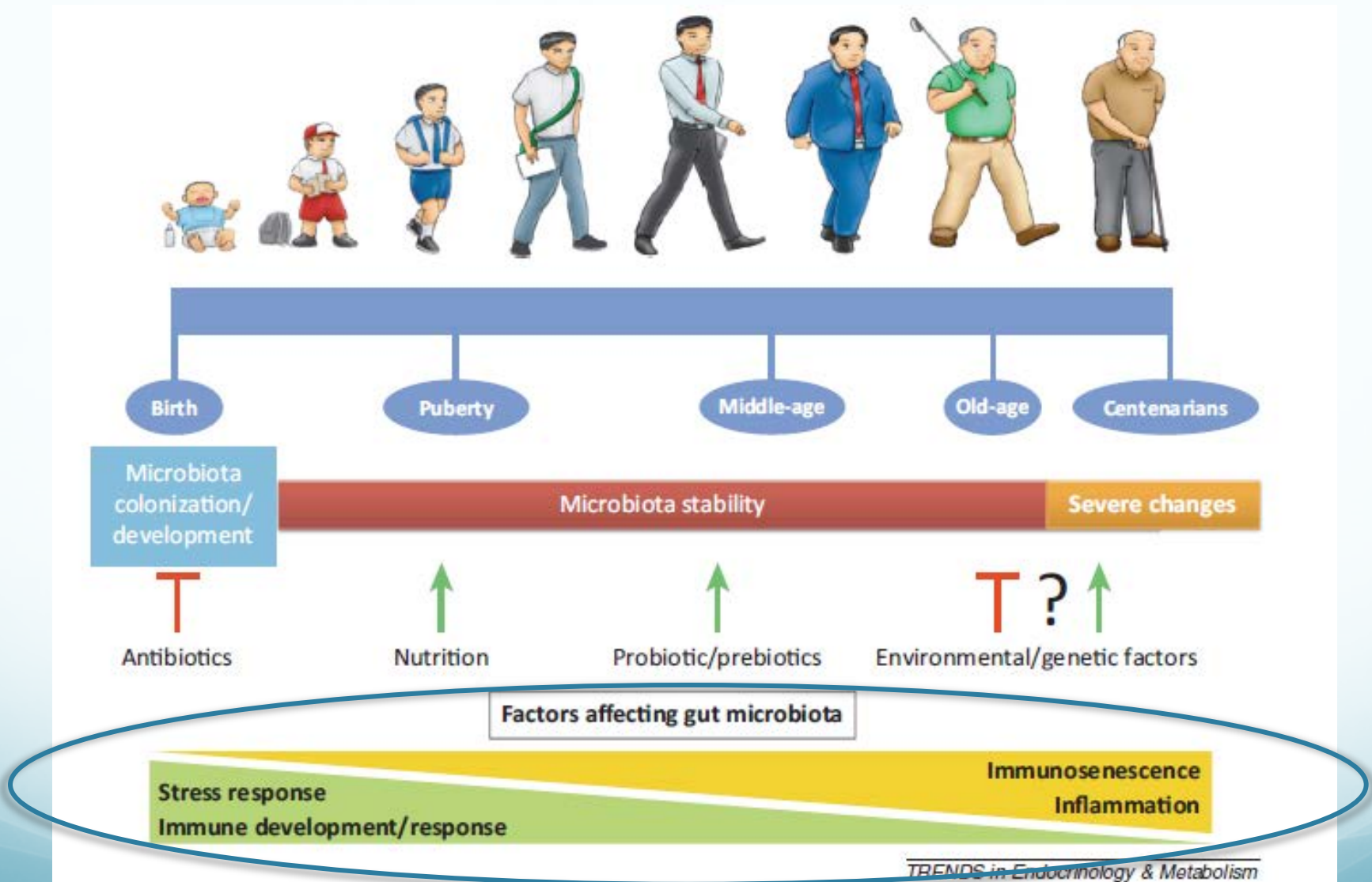
EFFECTOS DE LA INFLAMACIÓN SOBRE EL METABOLISMO CEREBRAL



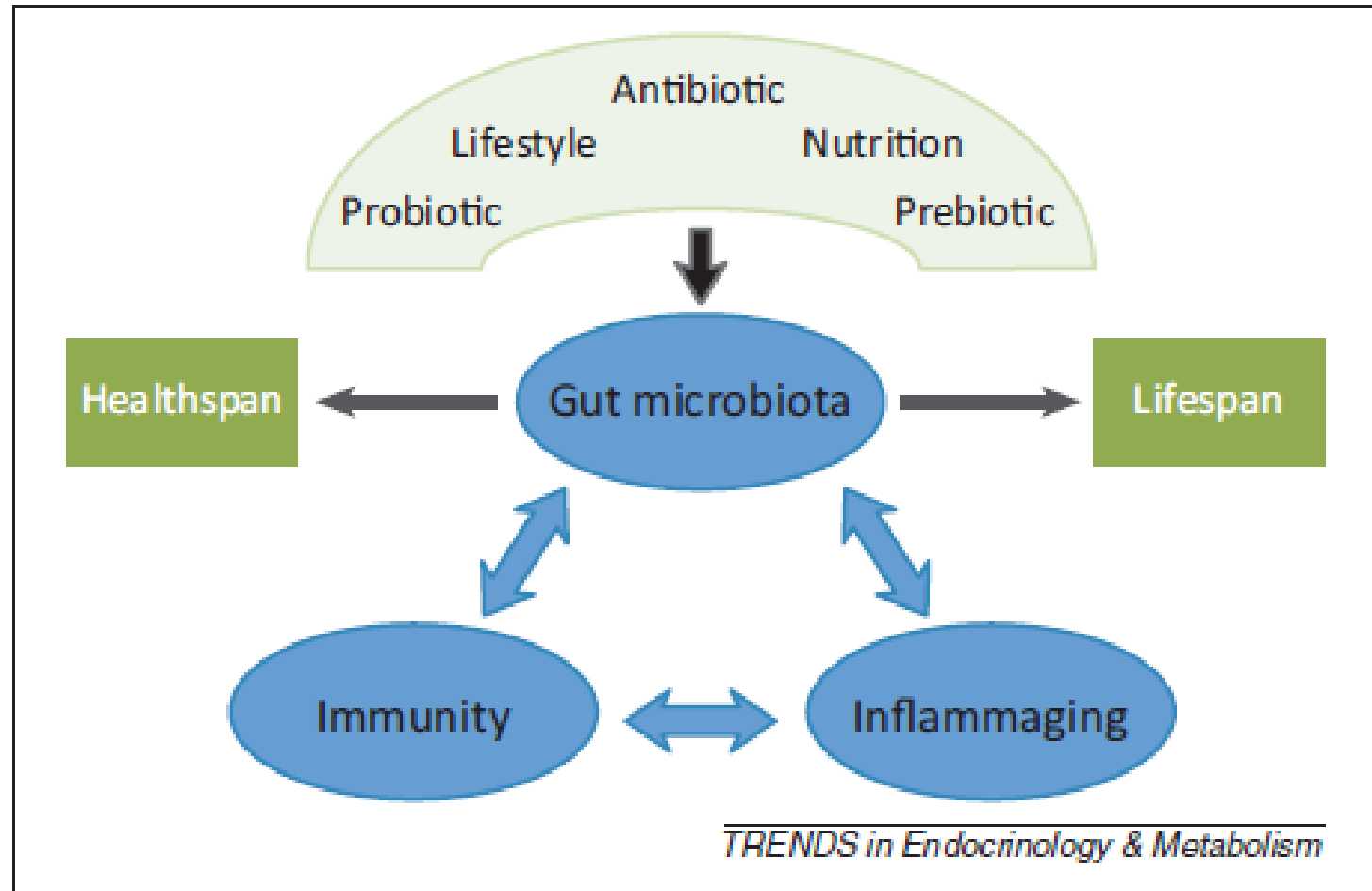
MICROBIOTA INTESTINAL

- Microbiota intestinal, conjunto de trillones de microorganismos presentes en el tracto digestivo.
- Está formada principalmente por diferentes tipos de bacterias y tienen un papel modulador importante sobre el estado de salud del huésped, al influir en el metabolismo, la respuesta inmune y otros aspectos fisiológicos.
- Tiene un papel central en la salud a todas las edades, y particularmente en las personas mayores.
- 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.
- Entre las bacterias las hay beneficiosas para el organismo, dañinas, y 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. Además, evitan la proliferación de bacterias potencialmente patógenas y participan en el desarrollo y regulación del sistema inmunitario.

CICLO VITAL HUMANO, MICROBIOTA, Y RESPUESTA AL ESTRÉS



MICROBIOTA INTESTINAL, RESPUESTA INMUNE E INFLAMACIÓN



ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

- Se altera por el uso indiscriminado de antibióticos, disminuyen los microorganismos beneficiosos e incrementan los patógenos resistentes.
- Con el envejecimiento
 - Disminuye la diversidad, y se reducen los microorganismos beneficiosos que estimulan la función inmune, incluidos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*
 - Se incrementan los patógenos pertenecientes a *Bacteroides* y proteobacterias, asociados con procesos inflamatorios.
- Dieta:
 - Reducción de la ingesta de grasas y consumo de fibra disminuye el riesgo de cáncer de colon en función de los cambios adaptativos en la microbiota.
 - Dieta rica en fibra incrementa la fermentación sacarolítica, beneficiosa para el organismo, con la producción de ácidos grasos de cadena corta, que tienen efectos anticancerígenos.
 - Dieta rica en proteínas, produce la fermentación proteolítica originando derivados nitrogenados como aminas, amoníaco y compuestos fenólicos, algunos de los cuales son cancerígenos.
 - 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.

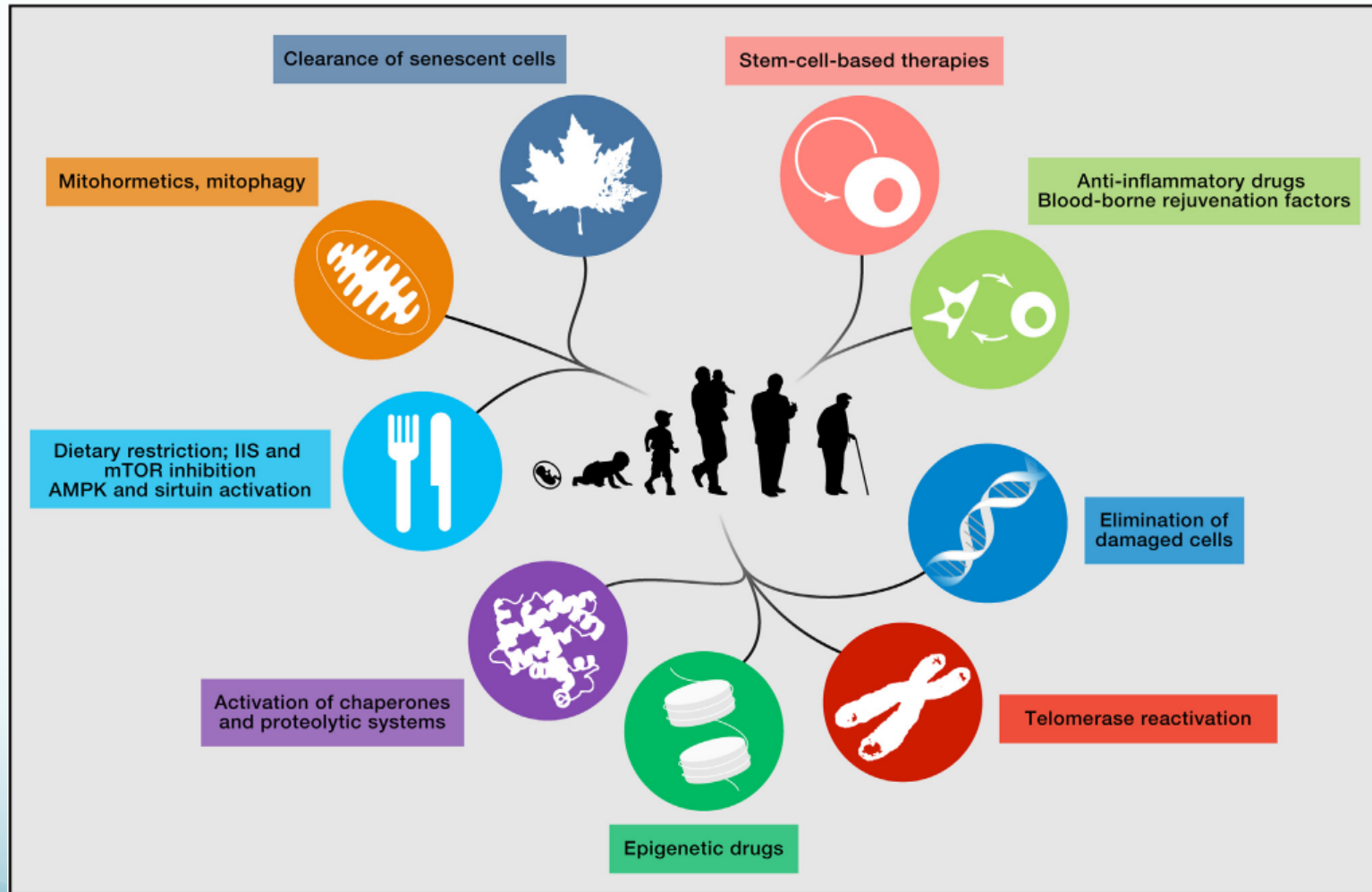
GENÉTICA DE LAS PERSONAS LONGEVAS

- Es necesario indagar la base molecular por la que 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 buena estrategia para entenderlo, es mediante estudios globales de asociación del genoma para determinar cuáles son las variantes genéticas que podrían estar contribuyendo a esta protección.
- Estudios disponibles apuntan a que existe una firma genética en centenarios que los hace diferentes al resto de la población.
- Es especialmente relevante dado que en muchos no son buenos ejemplos de estilo de vida saludable (muchos fuman, no realizan ejercicio ni siguen dietas equilibradas).
- Las investigaciones se dirigen a secuenciar totalmente el genoma de los centenarios para conocer los factores genéticos que contribuyen a una longevidad libre de enfermedad.

¿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 las modificaciones en el estilo de vida pueden proporcionar una vida más sana y prolongada.
- ¿Hasta qué punto pueden los alimentos y el ejercicio tanto físico como mental llegar a cambiar nuestra expectativa de vida?

INTERVENCIONES QUE PODRÍAN PROLONGAR LA SALUD



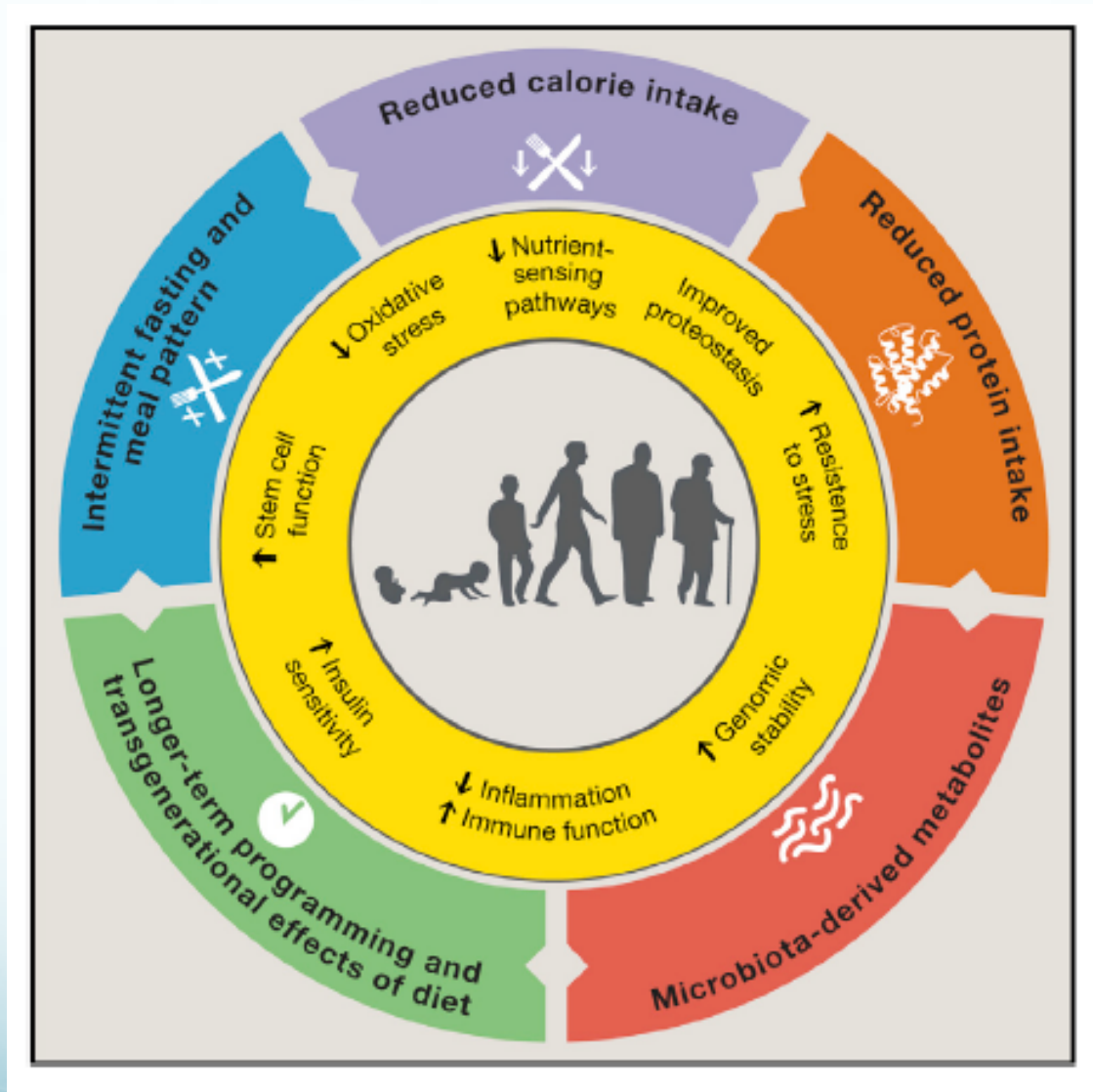
INTERVENCIONES QUE PODRÍAN PROLONGAR LA SALUD

- Eliminación de células dañadas
- Reactivación de telómeros
- Activación de chaperonas y de sistemas proteolíticos
- Fármacos epigenéticos
- Mitohorméticos
- Retirada de células senescentes
- Teapias basadas en células madre.
- Restricción dietética: inhibición de la vía de insulina y mTOR y activación de AMPK y sirtuína
- Fármacos antiinflamatorios y factores sanguíneos de rejuvenecimiento

RESTRICCIÓN CALÓRICA

- Se conoce su relación desde hace más de cien años.
- Restricción calórica: ingesta crónica de alimentos que proporciona un 30-40% menos de las calorías habituales, sin reducción de los nutrientes esenciales, las vitaminas y los minerales.
- Hay algunas indicaciones de que una reducción calórica de alrededor del **15%** puede ser favorable.
- Se ha descrito que prolonga la vida media y máxima en animales modelo que muestran retraso o recuperación de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Sus parámetros bioquímicos plasmáticos mejoran y están protegidos contra la atrofia cerebral, la sarcopenia, la enfermedad cardiovascular, la diabetes tipo 2, la neoplasia y la endometriosis.
- En estudios con humanos sometidos a restricción calórica durante varios años se constató una menor tensión arterial, mejor función diastólica y marcadores sanguíneos de inflamación más bajos.

EFACTORES DE LA RESTRICCIÓN DIETÉTICA



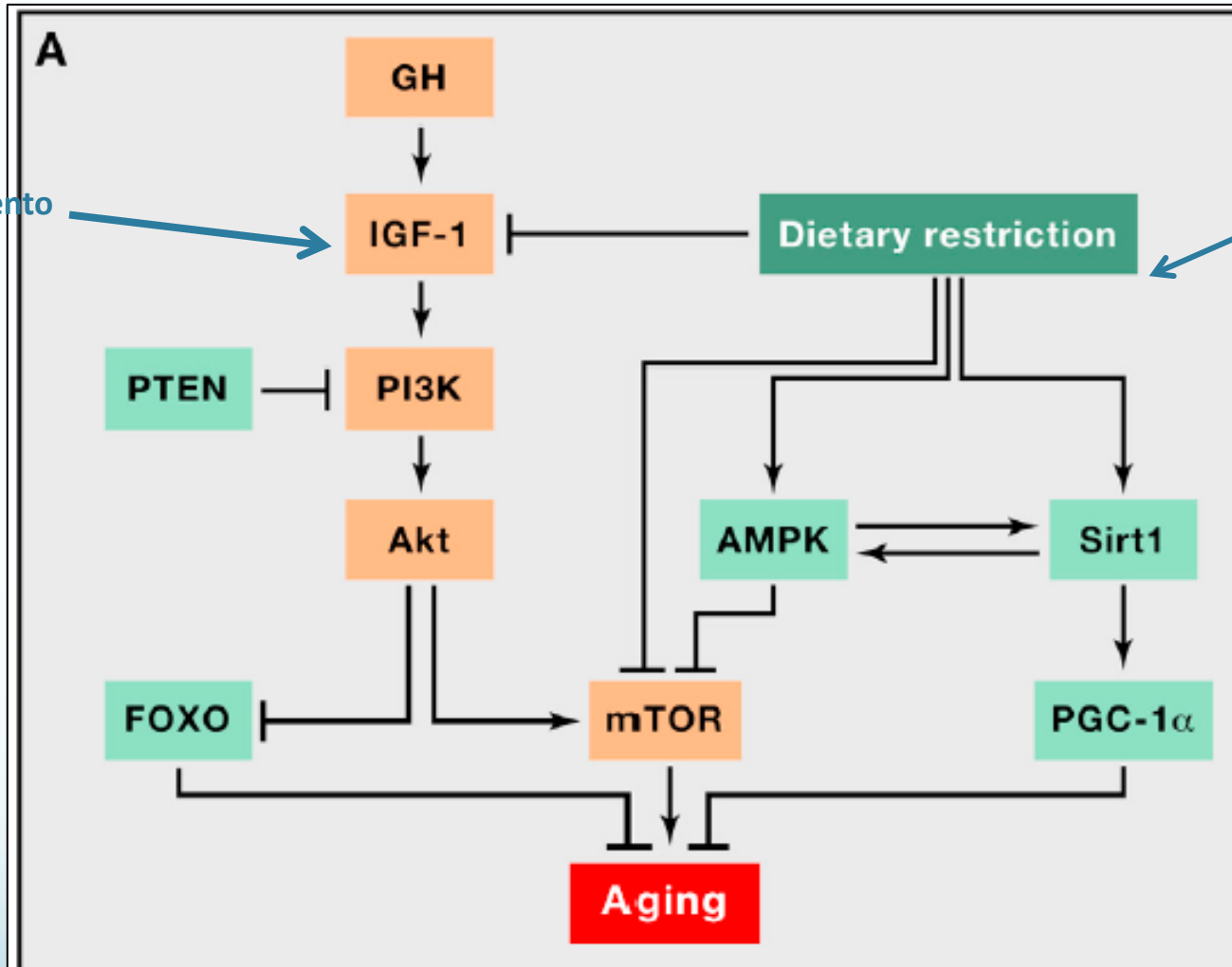
RESTRICCIÓN CALÓRICA

- Una forma de restricción calórica es el ayuno periódico. El ritual del ayuno forma parte de varias culturas y religiones. Se ha especulado si tales rutinas que periódicamente limitan la ingesta calórica pueden tener atributos que mejoren la salud.
- 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 y mostraron 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.
- La restricción calórica desencadena el mecanismo de 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.
- La investigación clínica y básica acumuladas evidencian una conexión profunda entre la desregulación metabólica y el deterioro de la función cerebral durante la senescencia.

¿DE QUÉ MANERA LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN SENSIBLES A NUTRIENTES CONTROLAN EL ENVEJECIMIENTO?

- Niveles bajos de señalización de **hormona de crecimiento y/o factor de crecimiento insulínico** se ha observado una mayor esperanza de vida y un carácter más saludable de ésta.
- También en esta vía se incluye la diana de la rapamicina en células de mamífero (mTOR), una molécula involucrada en detectar las condiciones nutricionales celulares.
- La diabetes tipo 2 se considera actualmente como un factor de riesgo importante para la incidencia y la gravedad del deterioro cognitivo.
- La hiperglucemia crónica se correlaciona con una menor capacidad cognitiva y cambios en la microestructura del hipocampo, lo que indica que la disponibilidad de nutrientes en exceso puede ser perjudicial para la función cerebral.
- Se ha observado asimismo 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.
- En personas con sobrepeso y obesas, varios periodos de ayuno revierten algunos aspectos del síndrome metabólico (hipertensión arterial, dislipemia, resistencia a la insulina, y riesgo incrementado de enfermedades coronarias).

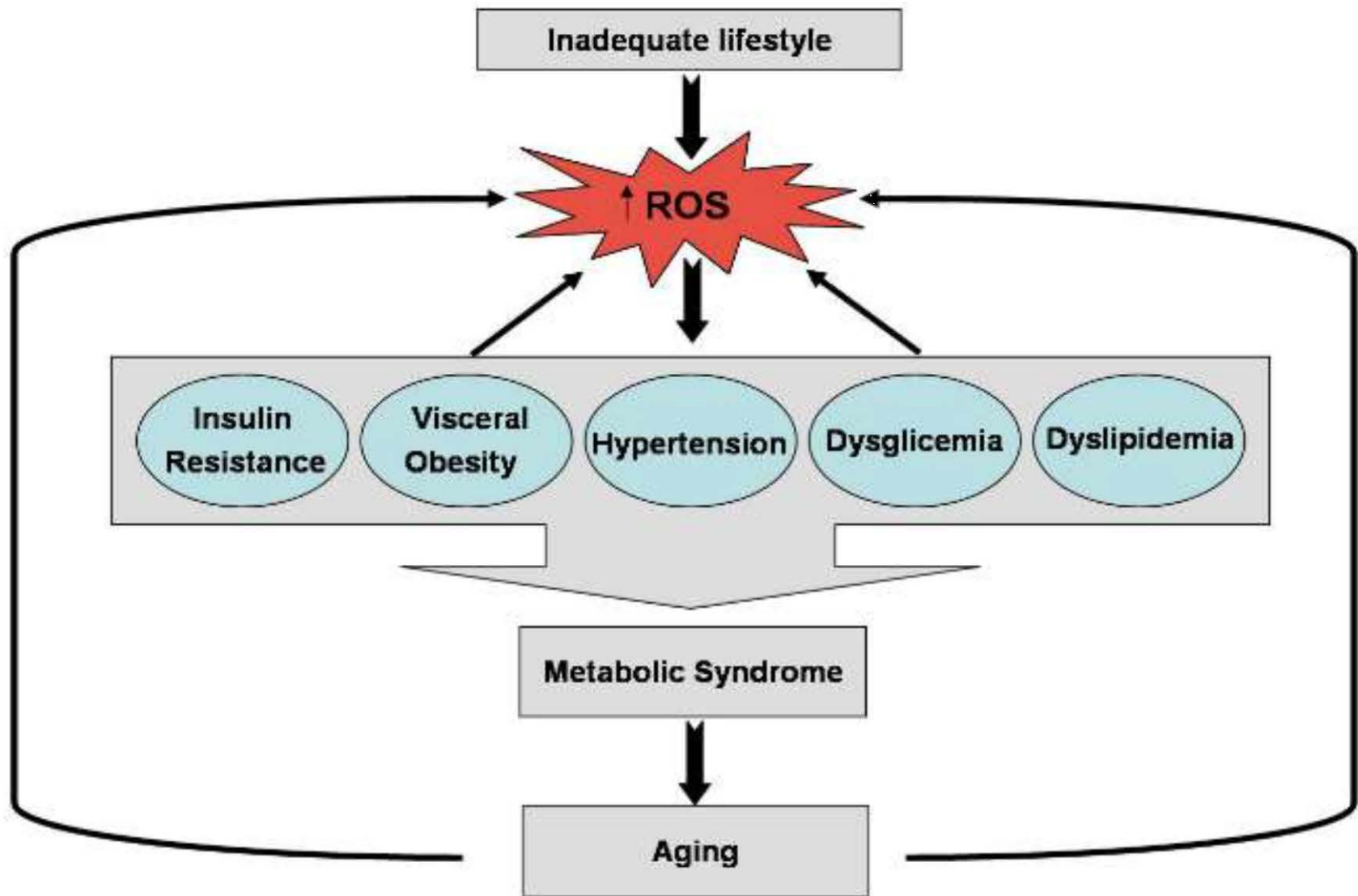
DETECCIÓN DE NUTRIENTES DESREGULADA



Proenvejecimiento

Antienvjecimiento

ESTILO DE VIDA, ROS Y ENVEJECIMIENTO



RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

- Sociedades americanas relacionadas con Cáncer, Corazón y Diabetes:
 - Consumo abundante de frutas y vegetales
 - Consumo reducido de carnes (particularmente de carnes ricas en grasas)
 - Consumo reducido de grasas saturadas
 - Cantidades muy reducidas de azúcares y eliminación de grasas trans.
 - **Hipócrates 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.**
 - **A ello se podría añadir la “predisposición genética”. Su recomendación fue “Que tu alimento sea tu mejor medicamento”**

DIETA MEDITERRÁNEA

- 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 propuesto el concepto de “estilo de vida mediterráneo”, que engloba, además de alimentación, elementos culturales y actividad física propios.
- Baja prevalencia de enfermedades cardiovasculares en personas mayores que viven en un entorno rural y han consumido durante toda su vida una dieta rica en antioxidantes, sustancias bioactivas, aceite de oliva y frutos secos.

INFLUENCIA DE LA DIETA PROTÉICA

- La reducción de nutrientes específicos, más que reducción calórica, es la responsable en la mejora en la salud y longevidad.
- 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.
- 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.

INFLUENCIA DE LA DIETA

- 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 metabólica 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.
- 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.
- Estudios de **nuestro grupo de investigación** han mostrado que 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, sus mecanismos de acción indican que además de su efecto prebiótico potencian la inmunidad mediante la activación de NF- κ B.

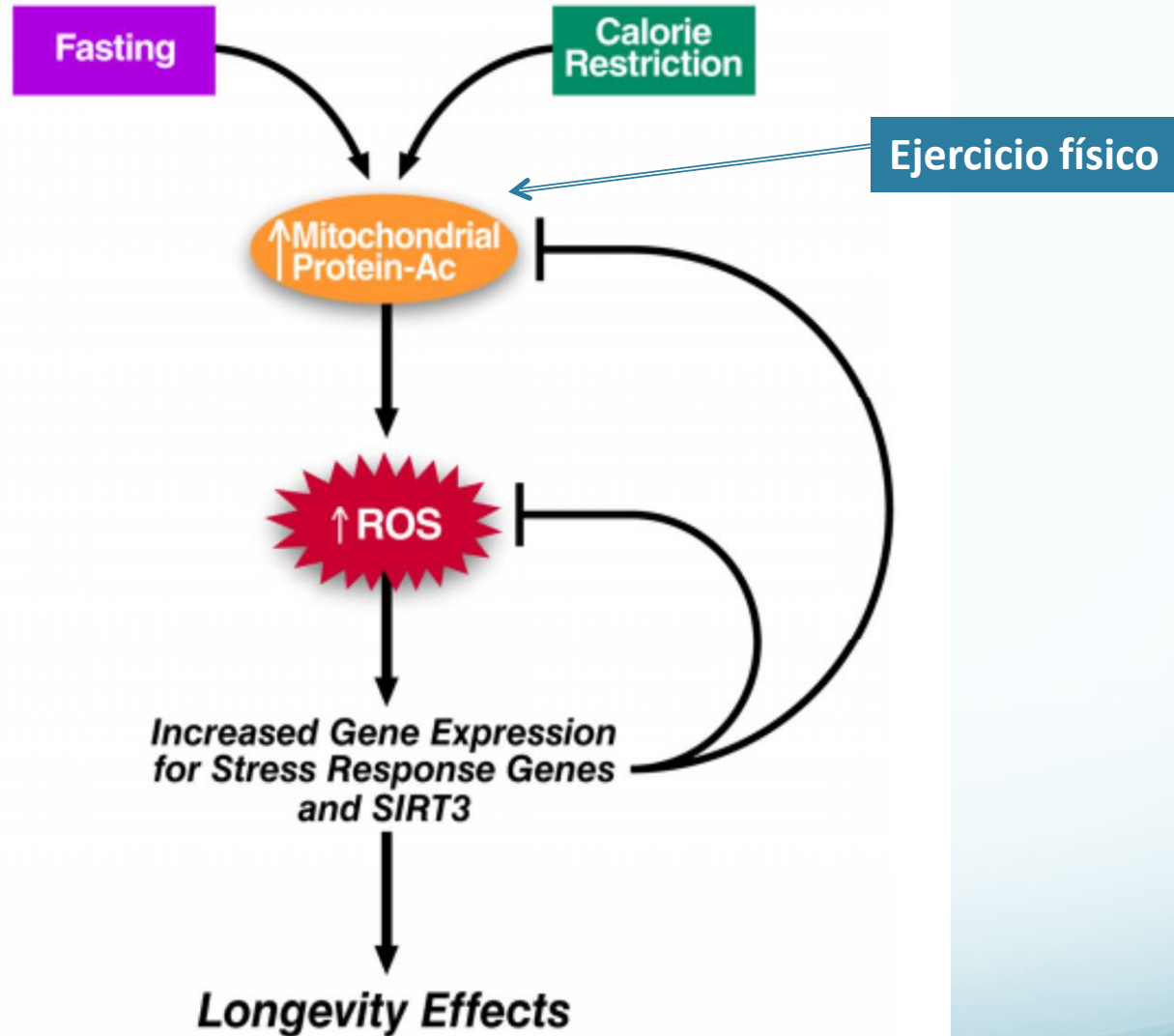
DIETA LIPÍDICA

- “En cuanto al componente lipídico, se ha demostrado que la sustitución de los lípidos de una dieta americana típica por aceite de oliva virgen tiene efectos cardiometabólicos e inmunológicos positivos en adultos mayores con sobrepeso y obesos”.
- También en estudios realizados por investigadores de nuestra Universidad 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 y sobre la pérdida de hueso alveolar asociados a la edad.
- También determinados ácidos grasos han demostrado mediante análisis metabolómicos que los metabolitos anti-envejecimiento se agotan por el palmitato, en tanto que aumentan por el oleato *in vivo*.
- No olvidemos que la autofagia ayuda a evitar el envejecimiento; pues bien, el palmítico la disminuye y el oleico la incrementa.
- El ácido palmítico también agota las reservas hepáticas de espermina y espermidina, dos poliaminas que tienen un papel en la longevidad.

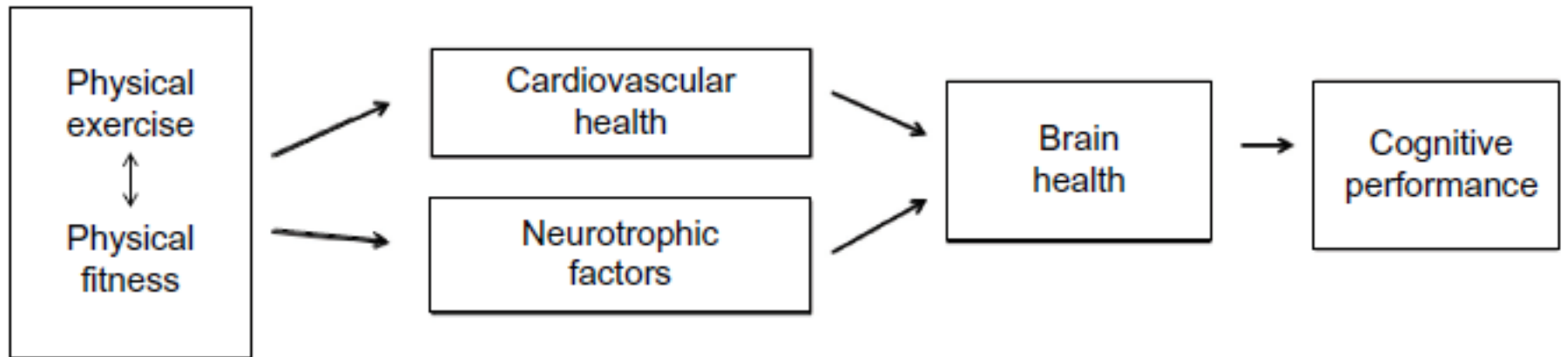
EJERCICIO FÍSICO EN PERSONAS MAYORES

- El **ejercicio** aeróbico tiene efectos beneficiosos en la calidad de vida de las personas mayores.
- Mejora la presión sanguínea, los niveles de lípidos circulantes, la tolerancia a la glucosa, la densidad ósea, la memoria y otras funciones cognitivas.
- La restricción calórica y el ejercicio físico comparten un denominador común metabólico:
 - incrementa el metabolismo mitocondrial con producción limitada de ROS para inducir una respuesta adaptativa que culmina con una resistencia al estrés incrementada
 - mejora la defensa antioxidante y la expectativa de vida.

HIPERACETILACIÓN Y MITOCHORMESIS.



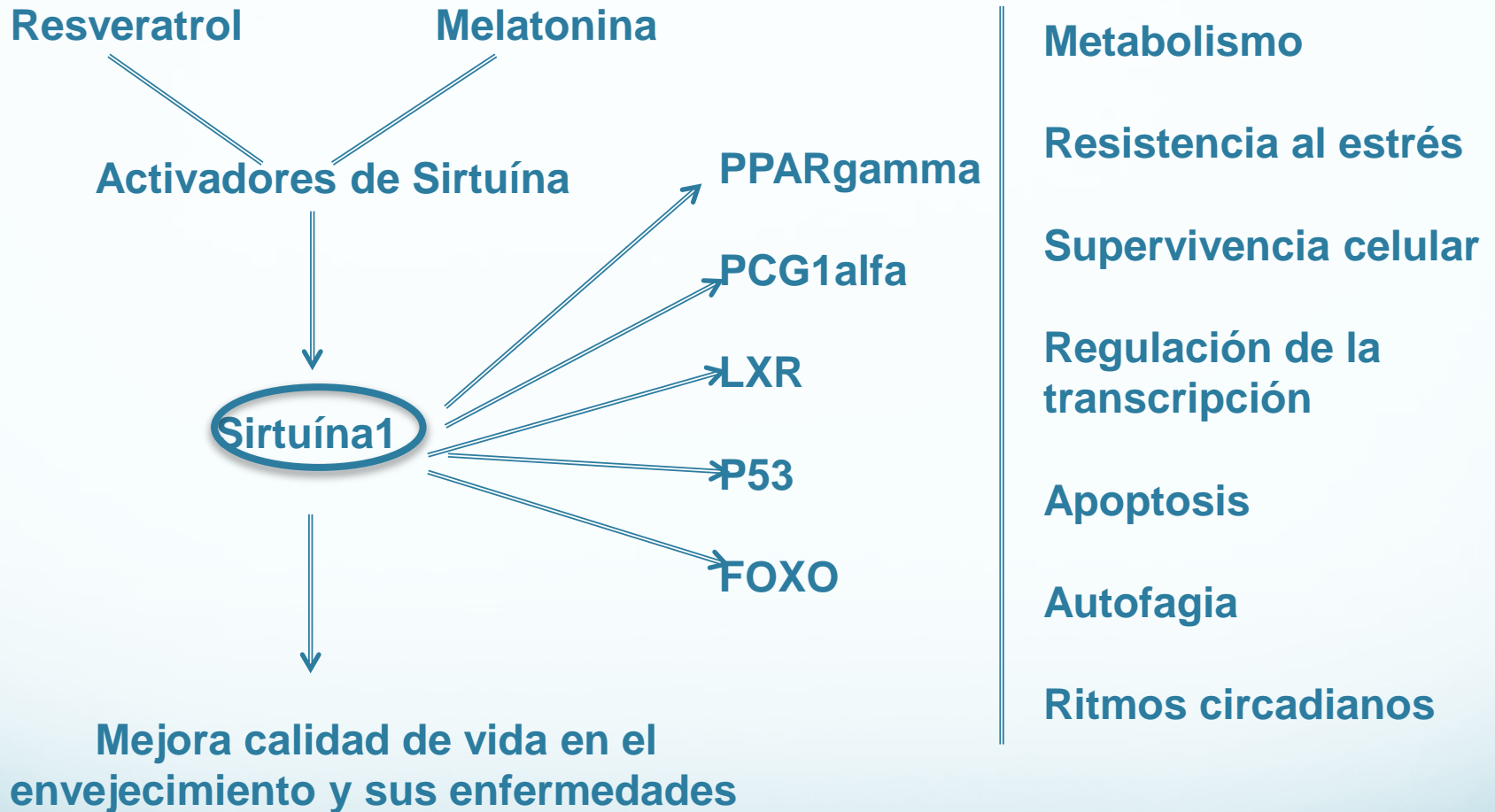
EJERCICIO FÍSICO EN PERSONAS MAYORES



MELATONINA

- La melatonina se sintetiza en la glándula pineal es el principal regulador del ritmo circadiano.
- Su producción se atenúa durante el envejecimiento, lo que sugiere una asociación potencial entre la pérdida de melatonina y los signos de envejecimiento.
- Sus actividades antioxidante y antiinflamatoria se han relacionado con la activación de las sirtuínas
- 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.

INTERACCIÓN ENTRE SIRT1 Y ALGUNOS DE SUS SUSTRATOS



INTERVENCIONES CON NUTRACÉUTICOS

- Conocidos son los efectos beneficiosos del **resveratrol**, un polifenol que se encuentra en la uva y en el vino tinto. Serán necesarios estudios epidemiológicos a largo plazo para clarificar el uso del resveratrol como terapia para reducir el deterioro fisiológico y enfermedades relacionadas con la edad.
- Simula la restricción calórica e interacciona con las sirtuinas.
- Se ha descrito que la AMPK se activa por una serie de compuestos de origen vegetal tales como:
 - Resveratrol presente en las uvas en respuesta a infecciones fúngicas
 - Epigallocatequina galato (EGCG), presente en el té verde
 - Capsaicinas presente en los pimientos picantes
 - Quercetina, un flavonoide que se encuentra en muchos vegetales
 - Curcumina, extraída de la cúrcuma un componente del curry
 - Salicilato, aislado de la corteza del sauce.
- El mecanismo común de todos ellos es la inhibición de la actividad mitocondrial con el consiguiente descenso del estado energético. Se conoce que el resveratrol y la EGCG son inhibidores de la ATP sintasa, mientras que la curcumina es un desacoplante de la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa.

ACCIÓN DE NUTRACEUTICOS SOBRE AMPK

Biguanidas (Metformina)

Salicilato

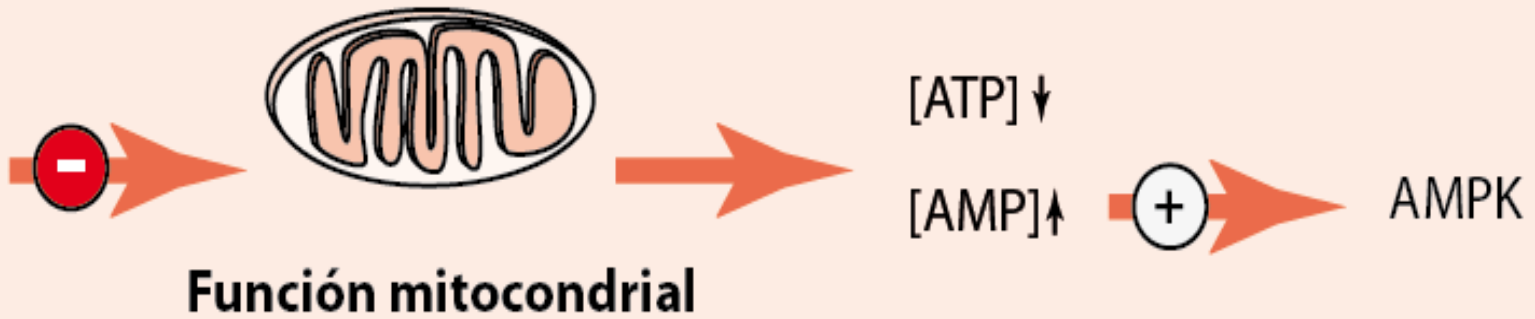
Resveratrol

EGCG

Capsaicina

Quercetina

Curcumina



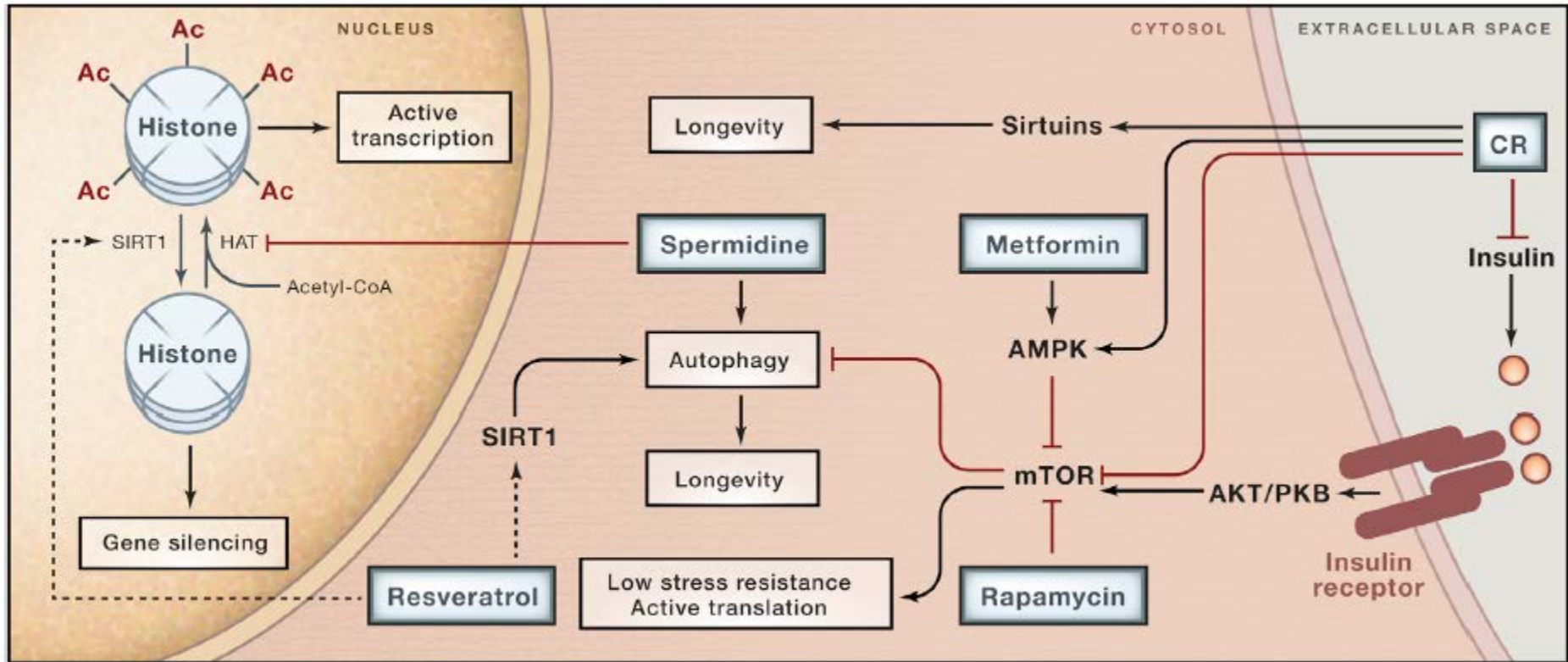
RAPAMICINA

- Es un inhibidor de mTOR, se descubrió en la década de los 70 del siglo pasado, cuando una nueva actividad antifúngica fue descubierta en muestras de suelo de la isla polinésica de Rapa Nui, de ahí su nombre.
- La hiperactivación de mTOR está asociada con la inflamación su inhibidor.
- La rapamicina es un inmunosupresor y además tiene efectos antiinflamatorios en varios procesos: enfermedad renal crónica, inflamación vascular después de la angioplastia, placas ateroscleróticas e infección pulmonar.
- El mayor aspecto positivo de inhibidores mTOR es su potencial para retrasar el deterioro cognitivo durante el envejecimiento.
- Sin embargo, su administración a largo plazo origina efectos adversos en la salud, anemia, proteinuria e hipercolesterolemia. 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.
- Estos efectos secundarios limitan su uso en individuos por lo demás sanos, estos fármacos podrían algún día llegar a ser ampliamente utilizados para retardar el envejecimiento y reducir las patologías relacionadas con la edad en los seres humanos.

POLIAMINAS

- Las poliaminas espermidina, espermina, putrescina y cadaverina son una clase esencial de metabolitos que se encuentran en seres vivos.
- Su función se ha asociado con el crecimiento celular, el envejecimiento, la memoria, las enfermedades neurodegenerativas, los trastornos metabólicos y el cáncer.
- La suplementación dietética, con espermidina prolonga la vida y aumenta la resistencia al estrés, disminuye la aparición de las enfermedades relacionadas con la edad y la pérdida de la capacidad locomotora en varios organismos modelo.
- Cuando se altera su metabolismo, 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.
- El mecanismo de acción de la espermidina sobre el envejecimiento ha sido principalmente relacionada con la hipoacetilación general de proteínas que posteriormente inducen la autofagia.

INTERVENCIONES ANTIENVEJECIMIENTO



METFORMINA

- Metformina, medicamento más utilizado para el tratamiento de la diabetes tipo 2.
- Se ha demostrado que las intervenciones farmacológicas con metformina retrasan el envejecimiento y la incidencia de enfermedades relacionadas con la edad.
- Está asociada con la inhibición de la inflamación crónica y la reducción de marcadores de estrés oxidativo, dos factores que comprometen la salud en el envejecimiento.
- 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.

ANTIINFLAMATORIOS

- Se ha observado que la inhibición del factor de transcripción NF- κ B, implicado en procesos inflamatorios y de estrés oxidativo, mediante fármacos anti-inflamatorios, permite la reprogramación celular, en virtud de la cual se restablece su funcionamiento hasta niveles comparables a las células procedentes de individuos jóvenes.
- Esto ha permitido duplicar 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.

- Epicuro, en el siglo III antes de Cristo, en su carta a Meneceo 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”**
- Luis Rojas Marcos: **“prepararnos para envejecer bien no sólo 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”**.
- 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”**.
- El Papa Francisco, ha afirmado **“Los viejos tienen la sabiduría de haber caminado. Donemos a los jóvenes la sabiduría de nuestra vejez”**

CONCLUSIÓN

- La búsqueda de una forma de retrasar el envejecimiento humano ha demostrado ser larga y difícil de alcanzar.
- ¿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 deberían resultar muy interesantes.
- ¿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, 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.
- **En definitiva, nuestra historia biológica está escrita en los genes como un borrador, pero las condiciones ambientales, hacen las correcciones oportunas para sacar a la luz la edición definitiva**