

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Envejecimiento, restricción calórica, longevidad y salud

Manuel Ros Pérez

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos



Biografía

D. Manuel Ros Pérez se licencia en Ciencias Químicas en la Universidad Autónoma de Madrid en 1980. En esta misma universidad alcanza el grado de Doctor en 1986, dedicándose al estudio del metabolismo del tejido adiposo. Tras una estancia Postdoctoral de dos años y medio en la Facultad de Medicina de la Universidad del Estado de Nueva York, donde se dedica al estudio de la respuesta adrenérgica, se incorpora como Profesor Titular en la Facultad de Químicas de la Universidad de Castilla-La Mancha. En 1997 se traslada a la Universidad Rey Juan Carlos, donde ha permanecido desde entonces exceptuando una estancia sabática en el 2005 en la Universidad de Cambridge. Su trabajo se ha centrado en el estudio de los mecanismos de resistencia a insulina y leptina asociados al envejecimiento y los efectos de la restricción calórica. Actualmente es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Ciencias de la Salud de la URJC.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

La restricción calórica es la única intervención no farmacológica ni genética que ha demostrado aumentar la longevidad. Distintas moléculas relacionadas con los mecanismos de detección del estado nutricional parecen estar implicadas en estos procesos y la búsqueda de nuevas dianas y fármacos que emulen los efectos de la restricción es un asunto candente.

Summary

Caloric restriction is the only intervention neither pharmacological nor genetic that has been shown to increase longevity. Different molecules involved in nutrient-sensing pathways have been related with the mechanism(s) involved in longevity. The search for new targets and pharmacological agents that mimic caloric restriction effects is a hot field.

El envejecimiento puede contemplarse como un declive funcional global de los organismos multicelulares en función del tiempo. Este deterioro se ha explicado a través de la acumulación de diversos daños celulares. Se han propuesto nueve elementos del declive funcional con el tiempo de los organismos; desregulación de los sistemas que detectan el estado nutricional, deterioro de la función mitocondrial, senescencia, inestabilidad genómica, acortamiento de telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de la

proteostasis, agotamiento de las células madre, y alteración de las vías de comunicación/señalización (1).

La restricción calórica es la única intervención no farmacológica y sin alteraciones genéticas que ha demostrado aumentar la vida media y la expectativa máxima de edad, amortiguando además los efectos del envejecimiento sobre la salud. Desde que en 1935 Mcay y cols. (2) publicaron el efecto de la restricción calórica sobre la vida media en ratones, son diversos los trabajos que utilizando levaduras, moscas, gusanos, peces roedores e incluso primates han demostrado que la restricción calórica no solo prolonga la vida media sino que lo hace mejorando el estado de salud. En humanos este tipo de estudios ha sido mucho más limitado. No obstante, los datos derivados de estudios realizados en poblaciones con longevidades demostradas como son los habitantes de Okinawa, y los obtenidos en los estudios CALERIE y "Caloric restriction in Biosphere2" han llegado a resultados que, cuanto menos, demuestran una mejora en diversos parámetros de salud de los individuos sometidos a restricción calórica (3,4).

La mayoría de las experiencias de restricción calórica en distintos modelos experimentales han demostrado un aumento de la expresión y de la actividad de algunas sirtuinas, enzimas pertenecientes a la familia de las deacetilasas que requieren NAD⁺ para su actividad. El hecho de que el

NAD⁺ sea un cofactor importante en la cadena de transporte electrónico y participe en muchas reacciones metabólicas representa un nexo importante entre el metabolismo y estas enzimas que pueden actuar como detectores del estrés metabólico/energético. Se conocen al menos siete sirtuinas (SIRT1-7) pero SIRT1 y SIRT3 se encuentran entre las más relacionadas con la mejora de parámetros de salud y longevidad. El aumento de la desacetilación de las dianas de SIRT1 mediarían un aumento de la estabilidad del genoma, la disminución de la apoptosis y la inflamación, un aumento de la biogénesis mitocondrial y la mejora de la eficiencia y parámetros metabólicos (5). SIRT 3, de localización mitocondrial, parece tener dianas que favorecerían la disminución de especies reactivas de oxígeno, una mejora del metabolismo oxidativo y una mejor producción de cuerpos cetónicos, combustibles vitales para el sistema nervioso central (5). Aunque la implicación de las sirtuinas en el aumento de longevidad provocado por restricción calórica se ha encontrado en distintas especies como levaduras, gusanos y moscas, también es cierto que otros estudios, sin cuestionar la mejora de parámetros de salud, han puesto en

cuarentena su papel determinante sobre la longevidad (6). Otros posibles mediadores de la mejora del estado de salud y la ampliación de esperanza de vida son los complejos enzimáticos mTOR y AMPK, que también están implicados en las vías de detección de situaciones de abundancia o escasez de nutrientes, respectivamente; y el factor de transcripción MYC. La activación de AMPK parece aumentar la longevidad en gusanos y ratones mientras que la inhibición TORC1 (forma parte del complejo mTOR) tanto en levaduras como hongos y gusanos aumenta la longevidad sin efectos adicionales a la restricción (2). Recientemente también se ha demostrado que la haploinsuficiencia (*Myc^{-/-}*) de MYC promueve longevidad y la resistencia al desarrollo de patologías asociadas al envejecimiento al modular distintos elementos implicados en la detección de la disponibilidad de nutrientes (7). Esto estaría de acuerdo con la idea general de que el mantenimiento de un estado anabólico y/o la sobre-estimulación de las vías de señalización que lo detectan, tendrían un efecto pro-envejecimiento, mientras que su inhibición podría alargar la vida.

Aunque las restricciones como las utilizadas en modelos

experimentales sean sostenibles fisiológicamente, el hombre prefiere encontrar una píldora que haga el mismo efecto, evitándose el sacrificio. Así, como Ponce de León buscaba la fuente de la eterna Juventud en Florida, seguimos buscando sustancias que mimeticen el efecto de la restricción calórica como el resveratrol, un activador de SIRT1 presente en la uva tinta. Otras aproximaciones intentan utilizar el NAD⁺ o análogos como activadores del enzima o bloquear la acción de la nicotinamida, producto de la reacción catalizada por la sirtuina e inhibidor de la misma. También se han descrito efectos sobre la longevidad con activadores de AMPK como metformina o incluso inhibidores de mTOR como rapamicina.

¿Vamos a vivir más o al menos con mejor salud si somos capaces de mantener una restricción calórica (y otro tipo de abstenciones) durante nuestra vida? No se lo puedo asegurar, -decía un médico a un paciente cuando éste le preguntó al respecto-, pero por lo menos si se le va a hacer más largo.

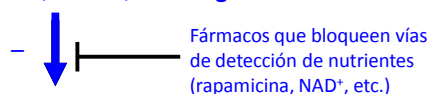
Referencias

1. López-Otín et al. (2013) Cell, 153: 1194-1217.
2. McCay CM et al. (1935) J. Nutr. 63-79.
3. <http://calerie.dcri.duke.edu/>
4. <http://b2science.org/>
5. [http://symposium.cshlp.org/content/76/81 .long](http://symposium.cshlp.org/content/76/81.long)
6. Burnett C et al. (2011) Nature, 477: 482-485.
7. Hofmann JW et al. (2015) Cell, 160 : 477-488.

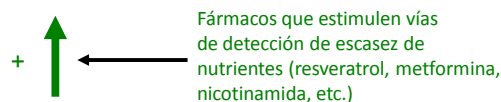
Figura. Relación entre los sistemas implicados en la detección de nutrientes y la longevidad.

DISPONIBILIDAD DE NUTRIENTES

Insulina, IGF, mTOR, otros agentes



LONGEVIDAD / SALUD



Sirtuinas, AMPK, otros agentes

RESTRICCIÓN CALÓRICA