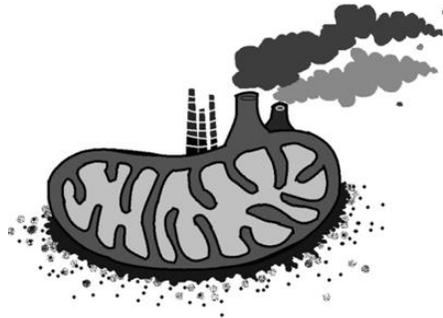


FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Trabajo De Fin De Grado

TÍTULO: ENVEJECIMIENTO Y DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL



AUTORA: *Verónica Donate Donate*

TUTOR: *Alexis Oliva Martín*

CO-TUTOR: *Aída Elizabeth Córdoba Lanús*

ÁREA DE CONOMIENTO: *Farmacia y Tecnología Farmacéutica*

San Cristóbal de La Laguna, 2022

ÍNDICE DE CONTENIDOS

<u>Índice</u>	<u>Pág.</u>
Resumen.....	3
Abstract.....	4
Abreviaturas.....	5
1. <i>Introducción</i>	6
2. <i>Objetivos</i>	8
3. <i>Metodología</i>	8
4. <i>Resultados y discusión</i>	9
4.1 <i>Mitocondrias</i>	9
4.2 <i>Envejecimiento y disfunción mitocondrial</i>	9
4.2.1 <i>Especies reactivas del oxígeno (EROs)</i>	10
4.2.2 <i>Integridad mitocondrial y biogénesis</i>	12
4.2.3 <i>Mitohormesis</i>	13
4.3 <i>Enfermedades relacionadas con la dinámica mitocondrial</i>	14
4.4 <i>Terapias dirigidas a la disfunción mitocondrial</i>	16
4.4.1 <i>Terapias antioxidantes</i>	19
5. <i>Conclusión</i>	21
6. <i>Bibliografía</i>	23

Resumen

El envejecimiento de la población y el creciente número de personas mayores en el mundo ha convertido a las enfermedades relacionadas con la edad (neurológicas, cardiovasculares, endocrinas, etc.) en un importante problema de salud en muchos países. Debido a ello, han surgido numerosas teorías, que intentan explicar las causas del envejecimiento, entre ellas la teoría de los radicales libres. Uno de los nueve procesos moleculares que conducen al envejecimiento está relacionado con la disfunción mitocondrial. Las mitocondrias son la fuente fundamental de producción de radicales libres, siendo estos capaces de alterar todas las biomoléculas y destruirlas.

Muchas terapias, entre ellas las antioxidantes, tratan de poner freno a estas enfermedades, ayudando a paliar los síntomas y a retrasar la evolución de la enfermedad. Una dieta basada en antioxidantes parece ser eficaz para prolongar la supervivencia y reducir ciertas patologías.

Palabras clave: disfunción mitocondrial, mutaciones del ADN mitocondrial, ROS, envejecimiento, material genético, antioxidantes.

Abstract

Due to the aging of the population and the growing number of older people in the world, age-related diseases (neurological, cardiovascular, etc.) are a major health problem in many countries. Due to this fact, numerous theories have emerged, and among them the theory of free radicals which is one of the most important. One of the nine molecular processes that lead to aging is related to mitochondrial dysfunction. Mitochondrias are the crucial source of free radical production, being able to alter all biomolecules and destroy them.

Many antioxidant therapies try to put a stop to these diseases, since these treatments can help to control symptoms and delay the progression of the disease. An antioxidant-based diet appears to be effective in prolonging survival and reducing certain pathologies.

Keywords: mitochondrial dysfunction, mtDNA mutations, ROS, aging, genetic material, antioxidants.

Abreviaturas

EROs	Especies reactivas del oxígeno
ADNmt	ADN mitocondrial
ARNr	ARN ribosómico
ARNt	ARN de transferencia
ADNn	ADN nuclear
EM	Enfermedades mitocondriales
TOR	Objetivo de la rapamicina, del inglés, target of rapamycin

1. Introducción

El envejecimiento es una etapa del ciclo vital, que empieza alrededor de los 65 años y acaba con la muerte. Este se define como la acumulación de daños moleculares y celulares a lo largo de la vida, con la degeneración lenta y progresiva de nuestros tejidos, órganos y sus funciones esenciales. Esto ha sido objeto de multitud de estudios con el fin de determinar las causas que lo producen y como puede frenarse el proceso con el propósito de retrasar sus manifestaciones y la aparición de enfermedades asociadas (1).

El proceso de envejecimiento no es un proceso universal, ya que estos fenotipos no se experimentan en todos los organismos.

En la última década se han identificado una serie de procesos moleculares involucrados en el envejecimiento (Figura 1). Se han definido nueve: inestabilidad genómica, acortamiento telomérico, alteraciones epigenéticas, pérdida de la proteostasis, desregulación de la sensibilidad a los nutrientes, senescencia celular, agotamiento de las células madre, alteración de la comunidad intercelular y disfunción mitocondrial (2).

Todos estos procesos están involucrados en el envejecimiento normal de un organismo, de modo que cuando se producen alteraciones en cualquiera de estas vías, el proceso de envejecimiento puede acelerarse o retrasarse (3).



Figura 1: Mecanismos moleculares asociados al envejecimiento (2).

Los estudios realizados en diferentes modelos animales como *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta), *Caenorhabditis elegans* (nematodo) y *Mus musculus* (ratón) han aportado datos importantes que relacionan la longevidad de un ser humano con distintos procesos biológicos. Los proyectos de genoma humano y la secuenciación de estos modelos experimentales han permitido la comparación de genes homólogos.

El envejecimiento está regulado por genes específicos, de modo que se estudian las vías metabólicas y fisiológicas activadas por esos genes para establecer posibles puntos de ataque que pudieran ayudar a incrementar la longevidad en el ser humano (4).

Entre los procesos moleculares del envejecimiento centraremos este trabajo en la **disfunción mitocondrial**.

En 1956, Harman propuso la teoría de los radicales libres del envejecimiento. Este investigador propone que las especies reactivas de oxígeno (EROs o del inglés, reactive oxygen species, ROS), producidas a partir del metabolismo mitocondrial, provocan un daño progresivo que resulta en un declive funcional conocido como envejecimiento. Los radicales libres generados durante la respiración aeróbica causarían un daño oxidativo y se

acumularían continuamente, lo que conduciría a la pérdida gradual de los mecanismos homeostáticos, interfiriendo así con los patrones de expresión génica y la pérdida de las capacidades funcionales celulares, llevando al envejecimiento y la muerte (5).

Conforme se ha avanzado en los estudios, la hipótesis original de los radicales libres en el envejecimiento se ha ido adecuando para explicar la existencia de una interrelación entre la producción de oxidantes, la protección antioxidante y la reparación del daño oxidativo (5). Las mitocondrias se consideran la fuente más importante de EROs (6).

Las células tienden a producir oxidantes y antioxidantes. Mientras que los oxidantes estimulan la producción de antioxidantes endógenos, la administración de antioxidantes inhibe varios componentes de las defensas endógenas. Todos estos hallazgos sugieren que el estado oxidativo de la célula se mantiene mediante mecanismos de retroalimentación (5).

2. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica sobre el estado del conocimiento actual sobre la disfunción mitocondrial como uno de los procesos que conducen al envejecimiento biológico, el cual estaría implicado en la aparición y desarrollo de diferentes enfermedades asociadas.

3. Metodología

La elaboración de este trabajo se ha llevado a cabo mediante una búsqueda bibliográfica de diversos artículos científicos (originales y de revisión) en las bases de datos PubMed, Scielo, NIH, etc.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: aging, mitochondrial dysfunction, antioxidants, ROS (envejecimiento, disfunción mitocondrial, antioxidantes, EROs).

Los artículos consultados han sido publicados en un periodo de tiempo comprendido entre el año 2000 y el 2021, tanto en idioma inglés como español.

4. Resultados y discusión

4.1 Mitocondrias

Las mitocondrias son orgánulos que se encuentran en la mayoría de las células eucariotas. Se caracterizan por presentar una doble membrana que consta de una membrana externa, un espacio intermembrana, una membrana interna, además de una cresta y la matriz. Son orgánulos móviles, que de forma continua desarrollan eventos de fusión y fisión.

Las mitocondrias tienen su propio genoma, el ADNmt, que es pequeño, circular y de doble cadena, y en los seres humanos consta de 37 genes: 13 genes codifican subunidades del sistema de fosforilación oxidativa, 22 codifican ARNt, y 2 codifican ARNr (7). El ADNmt es una molécula compacta de 16,5 kb localizada dentro de la matriz mitocondrial.

El mecanismo de replicación del ADNmt humano no implica recombinación y ocurre a través del desplazamiento de la cadena. Sin embargo, las funciones mitocondriales están bajo el control de dos genomas: ADNmt y ADN nuclear (ADNn) (8).

Una sola mitocondria o diferentes mitocondrias en la misma célula pueden contener múltiples variantes de ADNmt. Este fenómeno se denomina heteroplasmia (9).

4.2 Envejecimiento y disfunción mitocondrial

La disfunción mitocondrial es considerada un aspecto distintivo del envejecimiento. Sus causas son debidas a que las mitocondrias son sensibles a mutaciones en el ADNm y ADNn, así como, a la alteración de la homeostasis, lo que genera una serie de daños que las vuelve disfuncionales (10).

A medida que los organismos y las células envejecen, la eficacia de la cadena respiratoria tiende a disminuir, aumentándose la fuga de electrones y reduciéndose la generación de ATP (Figura 2).

Las alteraciones que se producen se han visto relacionadas con numerosas enfermedades.

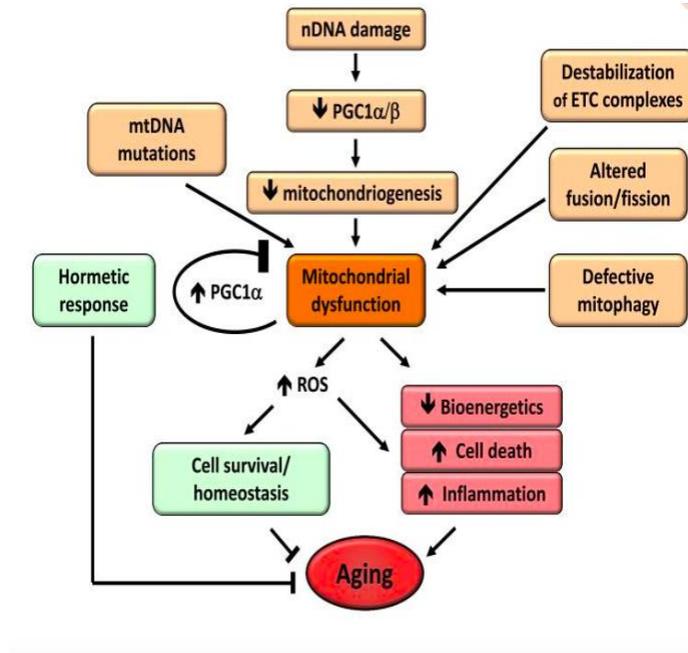


Figura 2: La función mitocondrial se ve alterada por mutaciones del ADNmt asociadas al envejecimiento, disminución de la mitocondriogénesis, desestabilización de la cadena de transporte de electrones complejos (del inglés, Electron Transport Chain, ETC), alteración de la dinámica mitocondrial, o un control defectuoso de calidad por mitofagia. Esto genera especies reactivas de oxígeno (EROs) que, por debajo de un cierto umbral, inducen señales de supervivencia para restaurar la homeostasis celular. Sin embargo, a niveles altos pueden contribuir al envejecimiento. Del mismo modo, el daño mitocondrial leve puede inducir una respuesta hermética (mitohormesis) que desencadene procesos adaptativos y compensatorios. (2).

4.2.1 Especies reactivas del oxígeno (EROs)

Las EROs son un grupo de moléculas que contienen oxígeno con diferente reactividad química. Se les considera como metabolitos del oxígeno parcialmente reducidos que poseen una fuerte capacidad oxidante. Este tipo de moléculas son necesarias para muchas reacciones de señalización celular, como la activación de genes, la regulación de una vía metabólica, etc. (11).

Las principales especies reactivas del oxígeno son: radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno (H_2O_2), anión superóxido (O_2^-), oxígeno molecular, oxígeno nítrico (NO), peróxido (ROO), semiquinona (Q) y ozono (O_3) implicado en el proceso de señalización celular (Tabla 1).

Tabla 1: Principales especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno.

<i>Especies reactivas del oxígeno (EROs)</i>	
Radicales	No Radicales
Superóxido (O_2^-)	Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)
Hidroxilo (OH)	Oxígeno molecular (O_2)
Radical alcoxilo (RO)	Ácido hipocloroso (HOCl)
Radical peroxilo (ROO)	Ozono (O_3)
	Peróxido orgánico (ROOH)
	Ácido hipobromoso (HOBr)

<i>Especies reactivas del nitrógeno (ERNs)</i>	
Radicales	No Radicales
Óxido nítrico (NO)	Peroxinitrito ($ONOO^-$)
Dióxido de nitrógeno (NO_2)	Trióxido de dinitrógeno (N_2O_3)
	Tetraóxido de dinitrógeno (N_2O_4)
	Ácido nitroso (HNO_2)
	Catión nitrosilo (NO^+)
	Anión nitroxilo (NO^-)
	Ácido peroxinitroso ($ONOOH$)
	Peroxinitritos alquílicos ($ROONO$)

Adaptado de Carvajal C., 2019. (12)

Un exceso de EROs hace que las proteínas se oxiden en muchos sitios, produciendo cambios permanentes, quedando así la proteína dañada e inservible. Esta es la razón por la que demasiadas EROs alteran de manera tóxica el metabolismo celular y terminan provocando multitud de trastornos y enfermedades (13).

Las investigaciones sugieren que las EROs pueden dañar la membrana mitocondrial interna y los componentes de la cadena de transporte de electrones además del ADN mitocondrial, causando daño y al mismo tiempo aumentando el estrés oxidativo debido a la producción de oxidantes (14). El ADNmt es extremadamente susceptible al daño oxidativo. Su falta de intrones, histonas y otras proteínas asociadas al ADN lo hacen muy vulnerable. Los EROs inducen fragmentación y deleciones del ADNmt (13,14).

El estrés oxidativo es un proceso natural que se produce en nuestro cuerpo debido a un exceso de radicales libres y a la falta de antioxidantes para contrarrestarlos.

La hipótesis del estrés oxidativo en el envejecimiento se basa en que el nivel de estrés oxidativo depende de la velocidad de generación de oxidantes y de los niveles de defensa antioxidante, los cuales están genéticamente controlados, pero a la vez están influenciados por factores epigenéticos, que son reguladores de la expresión de los genes a través de modificaciones del ADN y de proteínas. El estrés oxidativo ejerce una influencia reguladora en la expresión génica, daña proteínas, y es diferente en los distintos estadios del desarrollo (15).

4.2.2 Integridad mitocondrial y biogénesis

Las mitocondrias disfuncionales pueden afectar a las señales de apoptosis aumentando la permeabilidad de las mitocondrias en respuesta al estrés y desencadenando reacciones inflamatorias al favorecer la activación de inflamomas mediada por EROs y / o facilitando su permeabilización (16). Además, la disfunción mitocondrial puede afectar directamente a la señalización celular e inter-organular, al afectar la superficie existente entre la membrana mitocondrial externa y el retículo endoplasmático. Las disfunciones también alteran el equilibrio redox, predisponiendo al envejecimiento y cambios metabólicos.

La familia de las sirtuinas, desacetilasas, está compuesta por siete miembros y tres de ellos se encuentran en las mitocondrias, SIRT3, SIRT4 y SIRT5. SIRT3 es la principal desacetilasa mitocondrial, cuya función es modular la producción de EROs y limitar su daño en los componentes celulares. La SIRT3 tiene como dianas muchas enzimas que participan

en el metabolismo mitocondrial, como son los complejos de la cadena respiratoria o la superóxido dismutasa (SOD) que es una importante enzima mitocondrial antioxidante. Por esto, la activación de la SIRT3 es importante para mantener la homeostasis de estos orgánulos (17). Estas sirtuinas mitocondriales actúan de manera sinérgica o antagónica para proteger del envejecimiento y las anomalías metabólicas que sucedan (18).

Las sirtuinas han sido relacionadas con una protección contra enfermedades asociadas al envejecimiento como es el cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, gracias a una variedad de mecanismos que incluyen la regulación de la respuesta al estrés, la apoptosis y la reparación del ADN (19, 20).

La reducción de la eficiencia de la biogénesis mitocondrial con el envejecimiento puede ser el resultado de múltiples mecanismos convergentes, incluyendo la reducción de la biogénesis de mitocondrias (21).

4.2.3 Mitohormesis

La mitohormesis es un término utilizado para definir una respuesta biológica en la que la inducción de una cantidad reducida de estrés mitocondrial conduce a un incremento en el bienestar y viabilidad dentro de una célula, tejido u organismo (22).

En la mitohormesis, la disfunción mitocondrial durante el envejecimiento se ha relacionado con los estimulantes debido a que los tratamientos levemente tóxicos van a provocar respuestas compensatorias beneficiosas que superan la reparación del daño y mejoran la salud celular. Las reacciones excitatorias, como son el glutamato y aspartato, la serotonina..., pueden desencadenar respuestas de defensa mitocondrial en el mismo tejido en el que son defectuosas, e incluso en otros tejidos más distantes (22).

4.3 Enfermedades relacionadas con la dinámica mitocondrial

Las alteraciones genéticas en la mitocondria y su disfunción pueden ocasionar los conocidos como trastornos o enfermedades mitocondriales. Por otro lado, la disfunción mitocondrial puede estar en el origen del desarrollo de enfermedades ligadas al envejecimiento.

○ Las *enfermedades mitocondriales (EM)* son un grupo de trastornos genéticos hereditarios que se caracterizan por defectos en la fosforilación oxidativa, causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial o ADN nuclear (23). Cuando las mitocondrias son defectuosas, las células no tienen suficiente energía, lo que genera que las moléculas de oxígeno y combustible que no se utilizan se vayan acumulando en las células, provocando importantes daños. Esto es debido a que la mayoría de las proteínas mitocondriales están codificadas por el ADN nuclear (ADNn), mientras que una fracción muy pequeña está codificada por el ADN mitocondrial (ADNmt). Las mutaciones en los genes de ADNmt o ADNn relacionados con las mitocondrias son las responsables. El mtDNA se hereda por vía materna. Por lo general estos trastornos ocurren en individuos jóvenes, antes de los 20 años. Las enfermedades pueden afectar a uno o a múltiples órganos y varían de leves a graves, pudiendo ser fatales en algunos casos (24).

La frecuencia de estas enfermedades no está bien documentada y solo unos pocos estudios en el mundo la han investigado en áreas geográficas específicas. En España se estiman 3.274 casos (2.761 casos con mutaciones patogénicas en 140 genes entre 1990 y 2020) (25) (Figura 3).

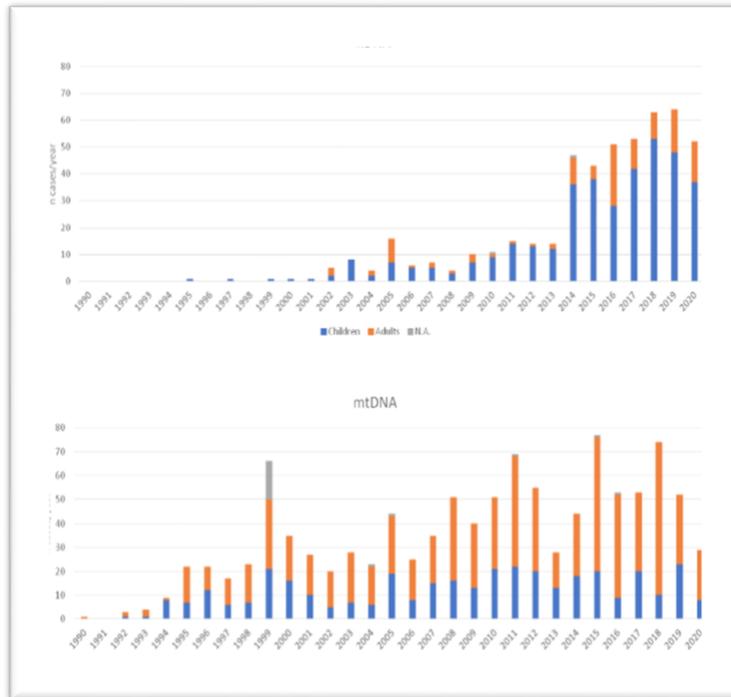


Figura 3: Número de casos diagnosticados por año en enfermedades mitocondriales provocadas por mutaciones en el ADNmt y ADNn según la edad (25).

La gran mayoría de las enfermedades mitocondriales son progresivas y multi-sistémicas. Los órganos comúnmente afectados son aquellos con altas demandas de energía, como el músculo esquelético y cardíaco, el riñón, la retina, los órganos endocrinos y el sistema nervioso central. Sin embargo, casi cualquier órgano o tejido puede sufrir sus consecuencias. Los estudios epidemiológicos destacan la heterogeneidad de la enfermedad y el infra diagnóstico (26).

El diagnóstico de los trastornos mitocondriales se basa en el examen clínico, exámenes bioquímicos e histopatológicos, estudios funcionales y pruebas genéticas moleculares.

- Entre las *enfermedades relacionadas con la disfunción mitocondrial* y el envejecimiento se encuentran las enfermedades neurodegenerativas, neoplásicas, endocrinas como la diabetes, y cardiovasculares como la hipertensión pulmonar, ductus arterioso persistente, etc. La disfunción mitocondrial se ve alterada especialmente en las enfermedades neurodegenerativas ya que son las que más afectan al ser humano cuando envejece. Entre

ellas encontramos al parkinsonismo familiar, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica (27).

La llegada de la genética molecular, el descubrimiento de biomarcadores y nuevas plataformas de secuenciación del exoma y del genoma completo han cambiado los enfoques tradicionales para diagnosticar estas enfermedades.

4.4 Terapias dirigidas a la disfunción mitocondrial

La base del tratamiento de las enfermedades mitocondriales es tratar de paliar o revertir los síntomas una vez se hayan instaurado en la persona y evitar la progresión de la enfermedad (28). El manejo terapéutico implica la prescripción empírica de cofactores enzimáticos, antioxidantes, suplementos de vitaminas y otros nutrientes en base al fenotipo clínico, historial y análisis bioquímico.

Entre el conjunto de tratamientos para hacer frente a la disfunción mitocondrial, podemos destacar:

1. Disminuir *el acúmulo de metabolitos tóxicos*, mediante fármacos que permiten la eliminación o impiden la formación de metabolitos.
2. Disminuir *el estrés oxidativo*, para lo cual se administran antioxidantes.
3. Implementar una *terapia nutricional*, que es fundamental para conseguir un correcto aporte de macronutrientes y completar las necesidades nutricionales.

1. En relación con la *disminución de metabolitos tóxicos*, una forma de tratamiento son algunos de los fármacos que se comportan como geroprotectores. Actualmente estos medicamentos se están probando en humanos. Hasta el momento solo se han identificado cinco clases de geroprotectores (29):

La **metformina**: es un fármaco antidiabético. En diferentes ensayos este medicamento demostró prevenir la aparición de diabetes, mejorar los factores de riesgo cardiovascular y reducir la mortalidad, entre otros (30).

Los **fármacos senolíticos**: son fármacos que atacan y eliminan las células senescentes. Estos han demostrado un gran potencial geroprotector en modelos animales. Un gran número de laboratorios de investigación están desarrollando senolíticos nuevos o reutilizados, cuya seguridad en humanos apenas comienza a probarse, sin resultados hasta el momento sobre la eficacia (31).

Los **análogos de la rapamicina**: éste inhibe la vía TOR (32). El campo del envejecimiento se ha centrado en los efectos de la restricción dietética sobre la duración de vida y salud.

Dentro de este campo las proteínas objetivo de la rapamicina (TOR) y la restricción dietética han demostrado un cambio en la inversión metabólica desde la reproducción y el crecimiento hasta el mantenimiento para extender la supervivencia. TOR es una proteína versátil que actúa como un centro principal que integra tanto las señales de factores de crecimiento, disponibilidad de nutrientes, estado energético y diversos factores estresantes (31, 32).

Los **activadores de sirtuinas** son compuestos que mejoran la actividad de las mismas (33). Ciertos compuestos, como resveratrol, quercetina, curcuminas y catequinas, son capaces de activar las sirtuinas. Recordemos que las sirtuinas mitocondriales tienen como dianas muchas enzimas que participan en el metabolismo mitocondrial cuya principal función es modular la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y limitar su daño en los componentes celulares. Su respuesta junto con la restricción calórica da lugar a una protección contra las enfermedades asociadas a la edad, mejorando la esperanza de vida (33).

Los **precursores de NAD⁺** como el ribósido de nicotinamida y el mononucleótido de nicotinamida. En modelos animales, ambos precursores han demostrado efectos geroprotectores frente a diversas enfermedades asociadas al envejecimiento, en cambio para los humanos no se ha demostrado eficacia ni efectos geroprotectores(34).

2. Para prevenir y/o *disminuir el estrés oxidativo* además de la administración de antioxidantes, sería beneficioso una alimentación saludable y actividad física. El estrés oxidativo tal y como se comentó anteriormente, está implicado en el desarrollo de diversas enfermedades como es el Parkinson, el Alzheimer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares...etc. El estrés oxidativo provoca la alteración de sistemas fisiológicos claves para el mantenimiento de la homeostasis; entre ellos el sistema inmune, lo que conduce a un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el proceso de envejecimiento (35). Este

tipo de inflamación a lo largo de la vida es opuesto a la inflamación transitoria y aguda, la cual es un mecanismo evolutivo destinado para proteger a la persona de infecciones y lesiones. Las intervenciones para mejorar la longevidad, como la restricción dietética, reducen estos biomarcadores inflamatorios. Por ello una vida y salud prolongada puede suponer el resultado de un buen equilibrio entre los procesos proinflamatorios y antiinflamatorios (36, 37).

Además, el estrés oxidativo guarda relación con los relojes circadianos. Y entre los ritmos circadianos, se encuentran los ritmos de actividad del sistema inmunitario, de actividad de los sistemas antioxidantes y de la función mitocondrial. Cuando estos sistemas se desajustan se produce un estado de estrés oxidativo/nitrosativo que conlleva un grave daño al organismo. Una de las características del envejecimiento es la pérdida progresiva de los patrones de comportamientos circadiano (ciclos de sueño y vigilia) y una disminución de la expresión génica circadiana (38).

De forma similar las respuestas homeostáticas están reguladas por los relojes circadianos que son vitales para mantener la salud mediante la actividad rítmica de las funciones neuronales, fisiológicas y endocrinas. La alteración de estos ritmos tanto genéticamente como por perturbaciones ambientales se han relacionado con patologías derivadas de la edad, la neurodegeneración, la obesidad y la diabetes tipo 2 (39).

3. Por último, es de vital importancia realizar un análisis con respecto de la *terapia nutricional*. Esto incluye comprobar el estado nutricional de una persona y dar los alimentos o nutrientes apropiados, algunos de estos nutrientes son la L-arginina, la L-citrulina, la L-creatina, la taurina, el piruvato y la L-carnitina, compuestos beneficiosos que se distinguen por tener una alta relación beneficio-riesgo, además de ser bien tolerados en pacientes.

Por todo ello, la nutrición y el envejecimiento constituye un nexo inseparable. Existe una fuerte evidencia de que una alimentación óptima se asocia a una mayor esperanza de vida y a una reducción en el riesgo de sufrir todo tipo de enfermedades crónicas. Se ha hecho muchas afirmaciones sobre las diferentes dietas con este tipo de beneficios, sin embargo, ciertamente resulta una dificultad notable valorar sus efectos sobre la duración de la propia vida y de la salud (40).

4.4.1 Terapias antioxidantes

Un antioxidante es cualquier sustancia que retrasa o previene la oxidación de un sustrato oxidable a pesar de estar presente en concentraciones más bajas que el sustrato (41).

Las células y los órganos del cuerpo tienen sistemas antioxidantes, los cuales pueden ser enzimáticos, no enzimáticos o proteínas de unión. Todos actúan sinérgicamente para neutralizar las diferentes especies reactivas del oxígeno, formando una red de antioxidantes (42).

Los antioxidantes no enzimáticos son la vitamina C o ácido L-ascórbico, la vitamina E, los carotenos, la coenzima Q (CoQ10), los polifenoles, el glutatión y el ácido lipoico. Destacando que los polifenoles son potentes antioxidantes con la capacidad de eliminar los radicales superóxidos, radicales lipídicos y además son capaces de estimular la producción de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD) (Tabla 2).

Los antioxidantes enzimáticos son la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa. Otros antioxidantes son las vitaminas como la nicotinamida, niacinamida, los ácidos grasos como el omega 3 y 6, los metabolitos como el ácido úrico y los minerales como el cinc, hierro, cobre, selenio. (Tabla 2).

El consumo de una dieta rica en antioxidantes naturales se ha asociado con la prevención y/o el tratamiento de la arterosclerosis, incluso cuentan con un efecto beneficioso sobre las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad, la resistencia a la insulina y además pueden tener consecuencias sobre la función cardíaca. (43).

Tabla 2: Antioxidantes no enzimáticos y enzimáticos

Antioxidantes no enzimáticos		Antioxidantes enzimáticos
Hidrosolubles	Liposolubles	Enzimáticos
Ácido ascórbico	Tocoferol	Superóxido dismutasa
Glutación	Ubiquinol	Glutación peroxidasa
Cisteína	Retinoides	Catalasa
Ácido lipoico	Carotenos	Glutación reductasa
Ácido úrico		

Adaptado de Zamora JD., 2007 (44).

Las proteínas pueden inhibir la oxidación de lípidos mediante mecanismos biológicamente diseñados. Las proteínas también tienen un excelente potencial como aditivos antioxidantes en los alimentos porque pueden inhibir la oxidación de lípidos a través de múltiples vías, incluida la inactivación de especies reactivas de oxígeno, la eliminación de radicales libres, la reducción de hidroperóxidos y la alteración de las propiedades físicas de los sistemas alimentarios (45).

La producción de péptidos, (cadenas cortas de aminoácidos) a través de reacciones hidrolíticas parece ser la técnica más prometedora para formar antioxidantes ya que los péptidos tienen una actividad antioxidante mayor que las proteínas (45).

A pesar de la relación entre el estrés oxidativo y la progresión de la enfermedad, especialmente en enfermedades crónicas, la administración de productos antioxidantes se considera a menudo complementaria o de importancia secundaria en la terapia metodológica. Uno de los factores que puede contribuir a esto es el entorno regulatorio actual, donde los antioxidantes no se consideran medicamentos, sino suplementos nutricionales o productos naturales para la salud (46).

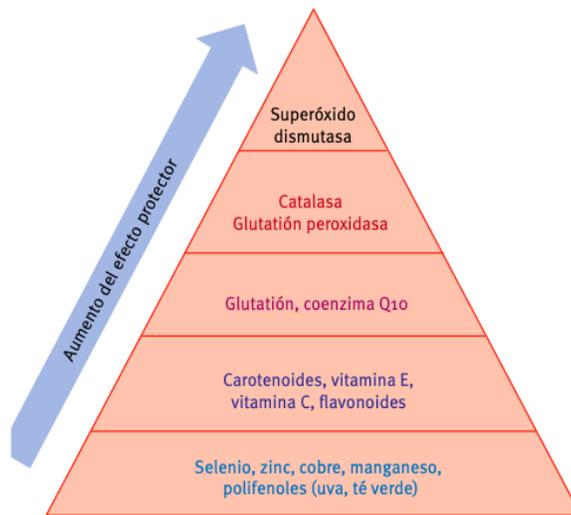


Figura 4: Jerarquía de los antioxidantes (47)

5. Conclusión

El envejecimiento es un proceso gradual y continuo que está ligado al desarrollo de múltiples enfermedades.

Cambios en la estructura y función mitocondrial, así como un aumento de alteraciones en el ADN en edades avanzadas, indican su intervención directa o indirectamente, en el proceso de envejecimiento.

Un exceso de EROs provoca daño en forma de peroxidación de los lípidos de las membranas, oxidación de proteínas y mutaciones del ADNmt, generando alteraciones en los sistemas fisiológicos claves para el mantenimiento de la homeostasis.

La disfunción mitocondrial conduce a una disminución del funcionamiento de muchos órganos, principalmente aquellos que requieren altas demandas de energía y, en consecuencia, a la aparición de enfermedades típicas de la vejez como las enfermedades neurodegenerativas, neoplásicas, endocrinas y cardiovasculares.

La base de los tratamientos dirigidos a paliar la disfunción mitocondrial está enfocado a disminuir *el acúmulo de metabolitos tóxicos*, disminuir *el estrés oxidativo* administrando antioxidantes y complementado con una *terapia nutricional* adecuada.

Comprender los procesos que conducen al envejecimiento y limitan la vida continúa siendo un desafío para los investigadores biomédicos y básicos.

6. Bibliografía

- (1) Alvarado García AM, Salazar Maya Ángela María. Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos* 2014; 25(2):57-62.
- (2) López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217.
- (3) Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest*. 2013;123(3):951-7.
- (4) Santalla M, Portiansky EL, Ferrero PV. *Drosophila melanogaster*, un modelo animal emergente en el estudio de enfermedades cardíacas humanas. *Rev Argent Cardiol* 2016;84(5):1–2.
- (5) Céspedes Miranda E, Rodríguez Capote K, Llopiz Janer N, Cruz Martí N. Un acercamiento a la teoría de los radicales libres y el estrés oxidativo en el envejecimiento. *Rev cuba investig bioméd* 2000;19(3):186–90.
- (6) Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev*. 2014;94(3):909-50.
- (7) Friedman JR, Nunnari J. Mitochondrial form and function. *Nature*. 2014;505(7483):335-43.
- (8) Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell*. 2012;148(6):1145-59.
- (9) Stefano GB, Bjenning C, Wang F, Wang N, Kream RM. Mitochondrial Heteroplasmy. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 982:577-594.

- (10) Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006;443(7113):787-95.
- (11) Mittler R. ROS Are Good. *Trends Plant Sci*. 2017;22(1):11-19.
- (12) Carvajal Carvajal C. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Med leg Costa Rica* 2019;36(1):91–100.
- (13) Hekimi S, Lapointe J, Wen Y. Taking a "good" look at free radicals in the aging process. *Trends Cell Biol*. 2011;21(10):569-76.
- (14) Yang B, Chen Y, Shi J. Reactive Oxygen Species (ROS)-Based Nanomedicine. *Chem Rev*. 2019;119(8):4881-4985.
- (15) Rodríguez Capote K, Céspedes Miranda E. Estrés oxidativo y envejecimiento. *Rev cuba investig bioméd* 1999;18(2):67–76.
- (16) Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science*. 2011;333(6046):1109-12.
- (17) Di Emidio G, Falone S, Artini PG, Amicarelli F, D'Alessandro AM, Tatone C. Mitochondrial Sirtuins in Reproduction. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(7):1047.
- (18) 2. Sack MN, Finkel T. Mitochondrial metabolism, sirtuins, and aging. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2012; 4, a013102.
- (19) Cha YI, Kim HS. Emerging role of sirtuins on tumorigenesis: possible link between aging and cancer. *BMB Rep*. 2013;46(9):429-438

- (20) de Oliveira RM, Sarkander J, Kazantsev AG, Outeiro TF. SIRT2 as a Therapeutic Target for Age-Related Disorders. *Front Pharmacol*. 2012; 3:82.
- (21) Sun W, Liu C, Chen Q, Liu N, Yan Y, Liu B. SIRT3: A New Regulator of Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018:7293861.
- (22) Bárcena C, Mayoral P, Quirós PM. Mitohormesis, an Antiaging Paradigm. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018; 340:35-77.
- (23) Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, Suomalainen A, Thorburn DR, Zeviani M, Turnbull DM. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16080.
- (24) Molnar MJ, Kovacs GG. Mitochondrial diseases. *Handb Clin Neurol*. 2017; 145:147-155.
- (25) Bellusci, M.; Paredes-Fuentes, A.J.; Ruiz-Pesini, E.; Gómez, B.; MITOSPAIN Working Group; Martín, M.A.; Montoya, J.; Artuch, R. “The Genetic Landscape of Mitochondrial Diseases in Spain: A Nationwide Call”. *Genes* 2021, 12(10), 1590.
- (26) Solano A, Playán A, López-Pérez MJ, Montoya J. Enfermedades genéticas del ADN mitocondrial humano. *Salud Publica Mex* 2001;43(2):151–61.
- (27) Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006; 443(7113):787-95.
- (28) El-Hattab AW, Zarante AM, Almannai M, Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Mol Genet Metab*. 2017; 122(3):1-9.

- (29) Nadon NL, Strong R, Miller RA, Harrison DE. NIA Interventions Testing Program: Investigating Putative Aging Intervention Agents in a Genetically Heterogeneous Mouse Model. *EBioMedicine*. 2017; 21:3-4.
- (30) Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab*. 2016; 23(6):1060-1065.
- (31) Kirkland JL, Tchkonja T, Zhu Y, Niedernhofer LJ, Robbins PD. The Clinical Potential of Senolytic Drugs. *J Am Geriatr Soc*. 2017 ;65(10):2297-2301.
- (32) Bitto A, Ito TK, Pineda VV, LeTexier NJ, Huang HZ, Sutlief E, Tung H, Vizzini N, Chen B, Smith K, Meza D, Yajima M, Beyer RP, Kerr KF, Davis DJ, Gillespie CH, Snyder JM, Treuting PM, Kaeblerlein M. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *Elife*. 2016 ;5: e16351.
- (33) Bonkowski MS, Sinclair DA. Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016; 17(11):679-690.
- (34) Verdin E. NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science*. 2015; 350(6265):1208-13.
- (35) Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 908:244-54.
- (36) Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD. An exposome perspective: Early-life events and immune development in a changing world. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 ;140(1):24-40.
- (37) Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes*. 2012;61(6):1315-22.

- (38) Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*. 2009;324(5927):654-7.
- (39) Kondratov RV. A role of the circadian system and circadian proteins in aging. *Ageing Res Rev*. 2007; 6(1):12-27.
- (40) Katz DL, Meller S. Can we say what diet is best for health? *Annu Rev Public Health*. 2014; 35:83-103.
- (41) Elejalde Guerra JI. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *An Med Interna* 2001;18(6):50–9.
- (42) Zhang YJ, Gan RY, Li S, Zhou Y, Li AN, Xu DP, Li HB. Antioxidant Phytochemicals for the Prevention and Treatment of Chronic Diseases. *Molecules*. 2015;20(12):21138-56.
- (43) Malekmohammad K, Sewell RDE, Rafieian-Kopaei M. Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. *Biomolecules*. 2019;9(8):301.
- (44) Zamora JD. Antioxidants:micronu-trients fighting for health. *Rev Chil Nutr* 2007; 34: 1-11.
- (45) Elias RJ, Kellerby SS, Decker EA. Antioxidant activity of proteins and peptides. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2008;48(5):430-41.
- (46) Deen A, Visvanathan R, Wickramarachchi D, Marikkar N, Nammi S, Jayawardana BC, Liyanage R. Chemical composition and health benefits of coconut oil: an overview. *J Sci Food Agric*. 2021;101(6):2182-2193.
- (47) Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol* 2006; 141:312-22.