

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso 2018-2019

Fármacos Geroprotectores, ¿mito o realidad?

- Beatriz González Dorta
- Tutor: Alexis Oliva Martín
- Co-tutora: Elizabeth Córdoba Lanus

San Cristóbal de La Laguna, mayo de 2019.

ÍNDICE

Abstract.....	3
Resumen.....	3
1. Introducción.....	4
1.1. Concepto de envejecimiento.....	4
1.2. Geroprotectores y dianas del envejecimiento.....	6
2. Objetivos.....	8
3. Material y métodos	9
4. Resultados y Discusión.....	10
4.1. Rapamicina.....	11
4.2. Resveratrol, curcumina y espermidina.....	12
4.2.1. Resveratrol.....	12
4.2.2. Curcumina.....	14
4.2.3. Espermidina.....	15
4.3. Metformina.....	15
4.4. Senolíticos.....	18
4.5. Precursores NAD ⁺	18
5. Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21

ABSTRACT

It is expected that by the year 2050, 2000 million people over 60 years will live in the world, 22% of the population. Improve the quality of life of these people and the costs that the diseases associated with aging generate, becomes a global priority.

Although geroprotective drugs to treat aging, aren't currently available, metformin and rapamazine have shown to increase life expectancy and have improved associated diseases in trials carried out with experimental animals. This opens a door to the study and extrapolation of these results to humans, with the complications that this entails.

This review identifies the main targets involved in the aging process that could be part of the response to this problem, as well as the connection presented by these targets with drugs and substances that can improve human health with the minimum of side effects.

Also, in this work a brief summary is made of those substances with geroprotector activity and the characteristics that they present.

Key words: geroprotector, aging, drugs, metabolic pathways.

RESUMEN

En el año 2050 se prevé que en el mundo vivan 2000 millones de personas mayores de 60 años, un 22% de la población. Mejorar la calidad de vida de estas personas y los costos que generan las enfermedades asociadas al envejecimiento pasan a ser una prioridad mundial.

Aunque en la actualidad no se dispone de fármacos geroprotectores comercializados para tratar el envejecimiento, la metformina y la rapamacina han demostrado aumentar la esperanza de vida y mejorar las enfermedades asociadas a este proceso, en ensayos realizados con animales de experimentación. Esto abre una puerta al estudio y extrapolación de estos resultados a humanos, con las complicaciones que esto conlleva.

Esta revisión identifica las principales dianas implicadas en el proceso de envejecimiento y que podrían ser parte de la respuesta ante esta problemática, así como la conexión que presentan estas dianas con fármacos y sustancias que puedan mejorar la salud humana con el mínimo de efectos secundarios. Asimismo, en este trabajo se hace un breve resumen de aquellas sustancias con actividad geroprotectora y las características que presentan las mismas.

Palabras claves: geroprotector, envejecimiento, fármacos, vías metabólicas.

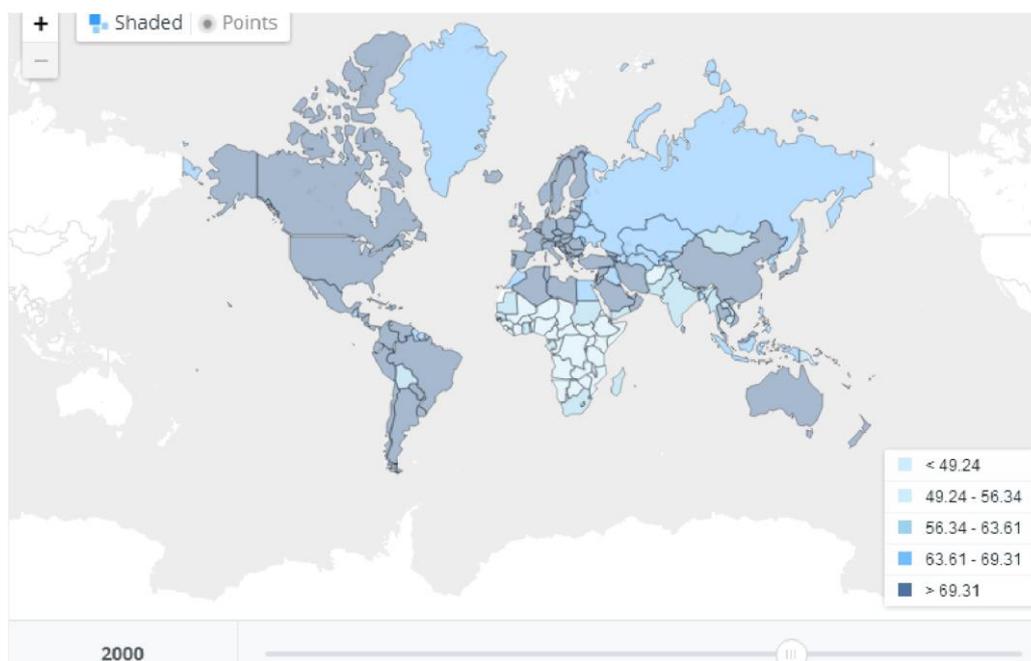
1. Introducción

1.1. Concepto de envejecimiento

Según la OMS, el envejecimiento es, desde un punto de vista biológico, la consecuencia de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, un aumento del riesgo de enfermedad, y finalmente, a la muerte (1).

Dado que la mayor parte de la población mundial tiene una esperanza de vida igual o superior a los 60 años, y que en el caso de España y la mayoría de los países europeos supera los 80 años (Figura 1), es inevitable que se produzca un aumento de enfermedades asociadas con la edad como la enfermedad de Alzheimer, la artritis reumatoide, la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares (2).

El aumento de la edad y el envejecimiento son los factores de riesgo más importantes para la aparición de muchas enfermedades crónicas que generan un aumento acelerado en la prevalencia de la multimorbilidad y generan un profundo impacto en la salud pública (Figura 2).



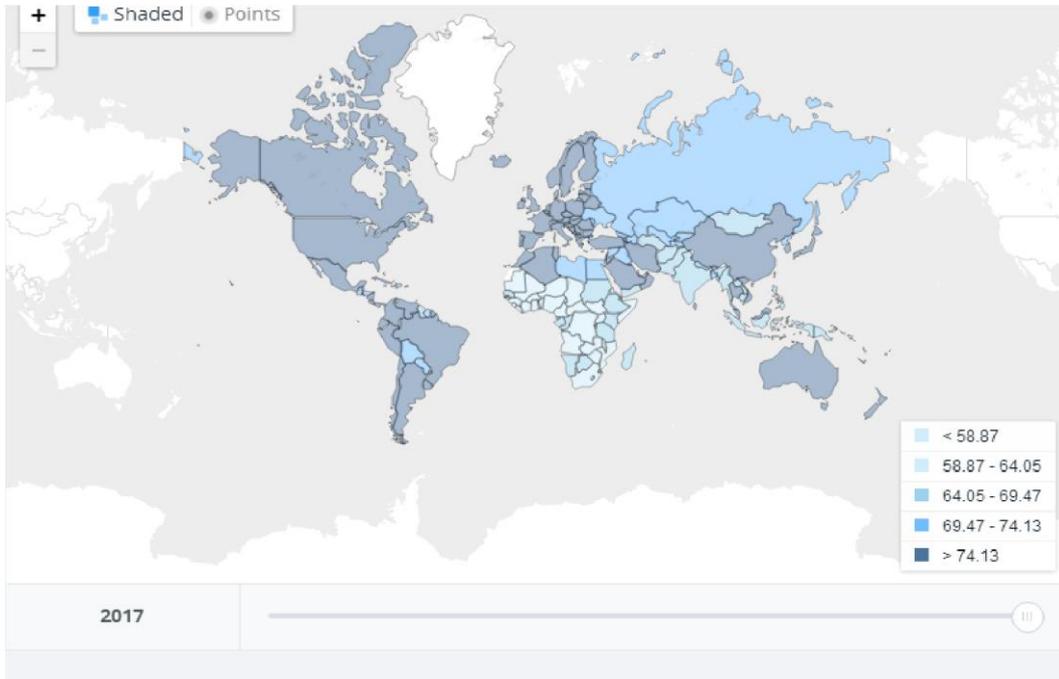


Figura 1. A: esperanza de vida al nacer en el año 2000; y B: esperanza de vida al nacer en el año 2017 ⁽³⁾.

Es entonces cuando surge el interés por retrasar el envejecimiento de la población, con el fin de disminuir las enfermedades asociadas y frenar el aumento exponencial de los costes asociados a esta problemática.

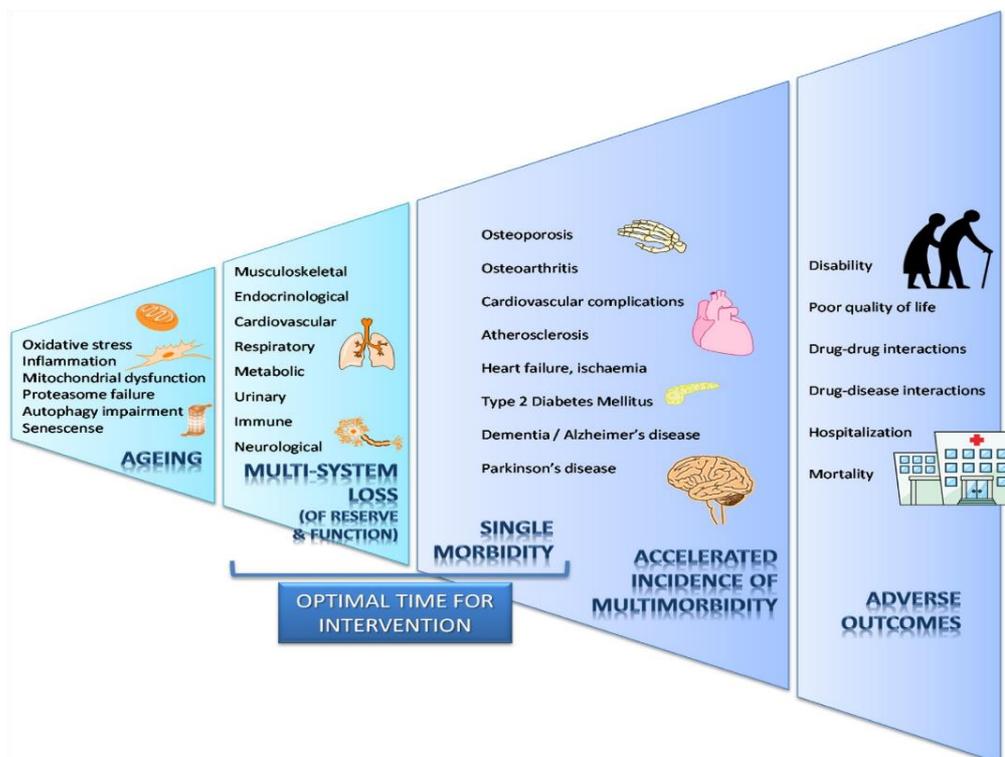


Figura 2. Representación esquemática de los diferentes eventos que puede sufrir una persona desde alteraciones relacionadas con la edad a la multimorbilidad ⁽⁴⁾.

1.2. Geroprotectores y dianas del envejecimiento

Con el fin de retrasar la progresión del envejecimiento y el aumento de la prevalencia de la multimorbilidad es necesario identificar marcadores o factores de riesgo que predicen el inicio del envejecimiento y de las enfermedades asociadas.

Muchas investigaciones se han centrado en intentar caracterizar y categorizar las características celulares y moleculares que influyen en el proceso del envejecimiento con la finalidad de poder actuar a esos niveles. Es en este contexto cuándo el concepto de geroprotector cobra vital importancia. Un geroprotector debe abarcar la capacidad de aumentar la vida útil del organismo modelo, así como prolongar la esperanza de vida, siempre y cuándo, permita mantener al mismo tiempo una elevada calidad de la misma. A pesar de que en la actualidad no hay fármacos geroprotectores autorizados con esa indicación terapéutica, existen más de 200 fármacos que podrían retrasar el envejecimiento, muchos en fase de investigación (5).

Para entender cómo actúa cada sustancia prototipo como geroprotector es necesario conocer los procesos más relevantes dónde van a actuar estas sustancias y que, por lo tanto, determinan de forma notoria el fenotipo del envejecimiento.

López-Otín publicó en 2013 los que serían los principales procesos directamente relacionadas con el envejecimiento: inestabilidad genómica, acortamiento telomérico, alteraciones epigenéticas, pérdida de la proteostasis, desregulación de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madres y alteración en la comunicación intercelular (6). Procesos muy complejos interrelacionados e influenciados, la mayoría de ellos, por otros muchos aspectos metabólicos a tener en cuenta (Figura 3).

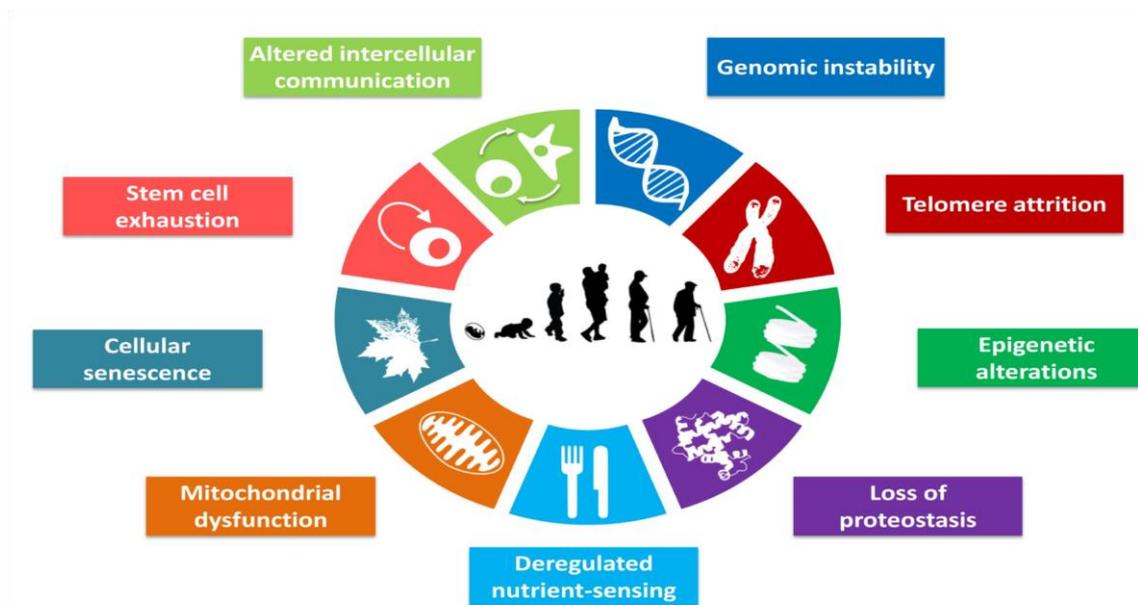


Figura 3. The Hallmarks of Aging ⁽⁶⁾.

Así es que destaca, la alteración de la homeostasis o proteostasis de las proteínas como uno de los procesos vinculados al envejecimiento y algunas enfermedades relacionadas con este. La autofagia es una vía de degradación lisosomal que mantiene la homeostasis tisular mediante el reciclaje de componentes celulares dañados y envejecidos, que desempeña funciones importantes en el desarrollo del sistema nervioso, así como en la función neuronal y la supervivencia (7). Es un proceso regenerador para la célula y que, por ello, retrasa o impide el envejecimiento con un efecto protector para enfermedades como el Parkinson o el Alzheimer.

Un evento que mejora este proceso de autofagia es la restricción calórica, (reducción en la ingesta de alimentos sin malnutrición), extendiendo el promedio y/o la vida útil de varios organismos, incluyendo levaduras, moscas, gusanos, peces, roedores y monos Rhesus (Figura 4). Tanto en roedores como en monos, se ha visto que la restricción calórica retrasa la pérdida de determinadas funciones y se reduce la incidencia de enfermedades importantes. En humanos causa una reducción en los marcadores metabólicos de varias enfermedades, como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer (8).

		Lifespan increase	Beneficial health effects
		Dietary restriction	Dietary restriction
	Yeast	3 fold	Extended reproductive period
	Worms	2-3 fold	Resistance to misexpressed toxic proteins
	Flies	2 fold	None reported
	Mice	30-50%	Protection against cancer, diabetes, atherosclerosis, cardiomyopathy, autoimmune, kidney and respiratory diseases, reduced neurodegeneration
	Monkeys	Trend noted	Prevention of obesity, protection against diabetes, cancer and cardiovascular disease
	Humans	Not determined	Prevention of obesity, diabetes, hypertension Reduced risk factors for cancer and cardiovascular disease

Figura 4: Incremento de vida y efectos beneficiosos en la salud por restricción calórica ⁽⁸⁾.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo se ha basado en realizar una revisión bibliográfica de las principales sustancias y/o fármacos con posible capacidad geroprotectora mediante el conocimiento de sus estructuras, vías metabólicas responsables del envejecimiento, sobre las que actúan, y estudios recientes más relevantes, así como las expectativas futuras de cada uno de ellos.

3. METODOLOGÍA

Para la elaboración del presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando artículos de revistas científicas de diferentes bases de datos y/o buscadores científicos como NCBI (PubMed), Research Gate, Science Direct, SciELO, ElSevier entre otras, así como la consulta en algunas páginas web como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), MedlinePlus, ChEBI. Se consideraron aquellas publicaciones científicas con fecha no anterior al año 2000, en habla inglesa y española.

Los términos de búsqueda empleados en las bases de datos citadas han sido: “aging”, “geroprotector”, “hallmarks”, “drug”, “metformin”, “rapamycin”, “autophagy”.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez realizada la revisión bibliográfica encontramos que los trabajos relacionados con los fármacos geroprotectores se centraban, sobre todo, en una serie de compuestos que actúan imitando la restricción calórica, complementando los niveles de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+) y eliminando las células senescentes. De los compuestos indicados destacamos la rapamicina, resveratrol, espermidina, metformina, refuerzos de NAD^+ , y senolíticos (9).

Estas moléculas modulan de diferentes formas las vías responsables del envejecimiento, destacando entre ellas la quinasa de la rapamicina (TOR), la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), las sirtuinas y la señalización del factor de crecimiento insulínico (IGF-1) (9) (Figura 5).

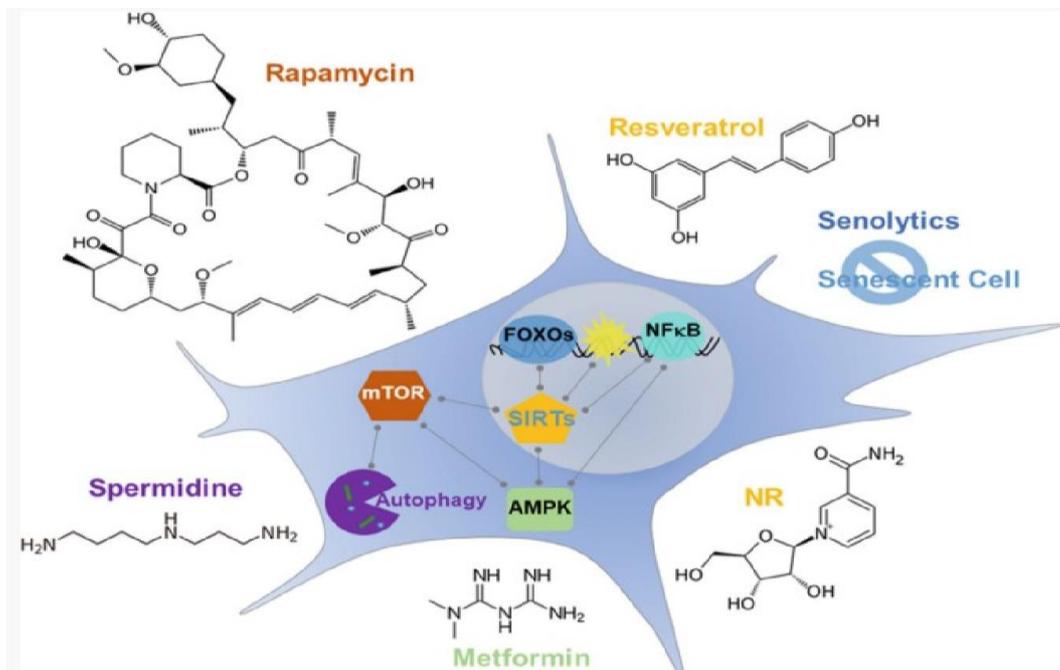


Figura 5: Genes diana farmacológicos/vías de envejecimiento/longevidad ⁽⁹⁾.

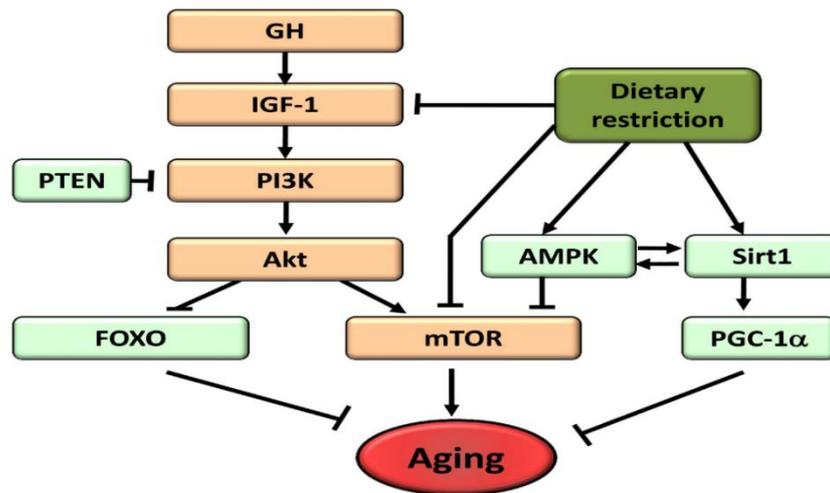


Figura 7: Sensores de nutrientes desregulados: las moléculas que favorecen el envejecimiento se muestran en naranja, mientras que las moléculas con propiedades antienvjecimiento se muestran en verde claro ⁽⁶⁾.

4.2. RESVERATROL, CURCUMINA Y ESPERMIDINA

El resveratrol, la curcumina y la espermidina son sustancias que generan un efecto positivo en el proceso de autofagia aliviando los síntomas del envejecimiento y posponiendo la progresión de enfermedades relacionadas con la edad, aunque su efecto cómo geroprotector aún no se conoce suficientemente bien.

4.2.1 Resveratrol (RES)

Es un compuesto natural que se obtiene de las pieles de uvas, bayas y otras frutas, ampliamente presente en la dieta mediterránea, posee propiedades antioxidantes además de otras actividades biológicas (Figura 8).

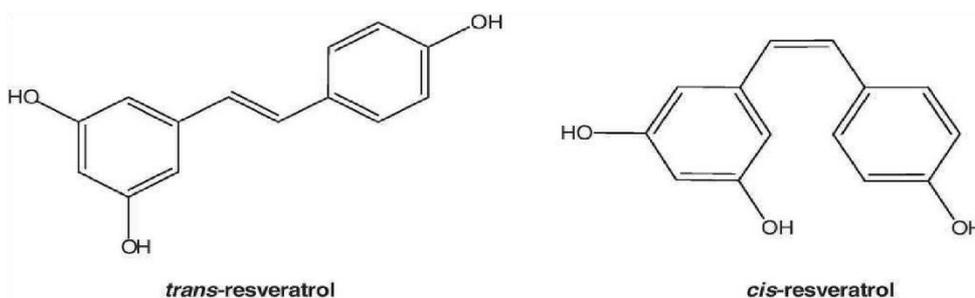


Figura 8: Estructura química del trans-resveratrol el cis-resveratrol ⁽¹⁵⁾.

Este compuesto podría actuar como geroprotector activando las sirtuinas, en particular SIRT1, además de tener muchos otros efectos positivos en diferentes cánceres y a nivel neurológico (16). Las sirtuinas, proteínas desacetilasas de histonas tipo III, están involucradas en la relación entre el balance energético y la transcripción génica, permitiendo que la célula responda a la restricción calórica y sobreviva a situaciones de estrés oxidativo. En esta relación, las sirtuinas regulan genes de la familia FOXO, cMYC, hTERT, p53, entre otros. La activación o silenciamiento de estos genes es importante en los procesos de apoptosis, reparación y muerte celular (17) (Figura 9).

En los casos del resveratrol y el activador de sirtuina SRT1720, existen pruebas convincentes de que protegen del daño metabólico y mejoran la respiración mitocondrial de una manera dependiente de PGC-1 α . Sin embargo, el resveratrol parece no prolongar la vida útil en modelos de ratón en condiciones de alimentación normales (18).

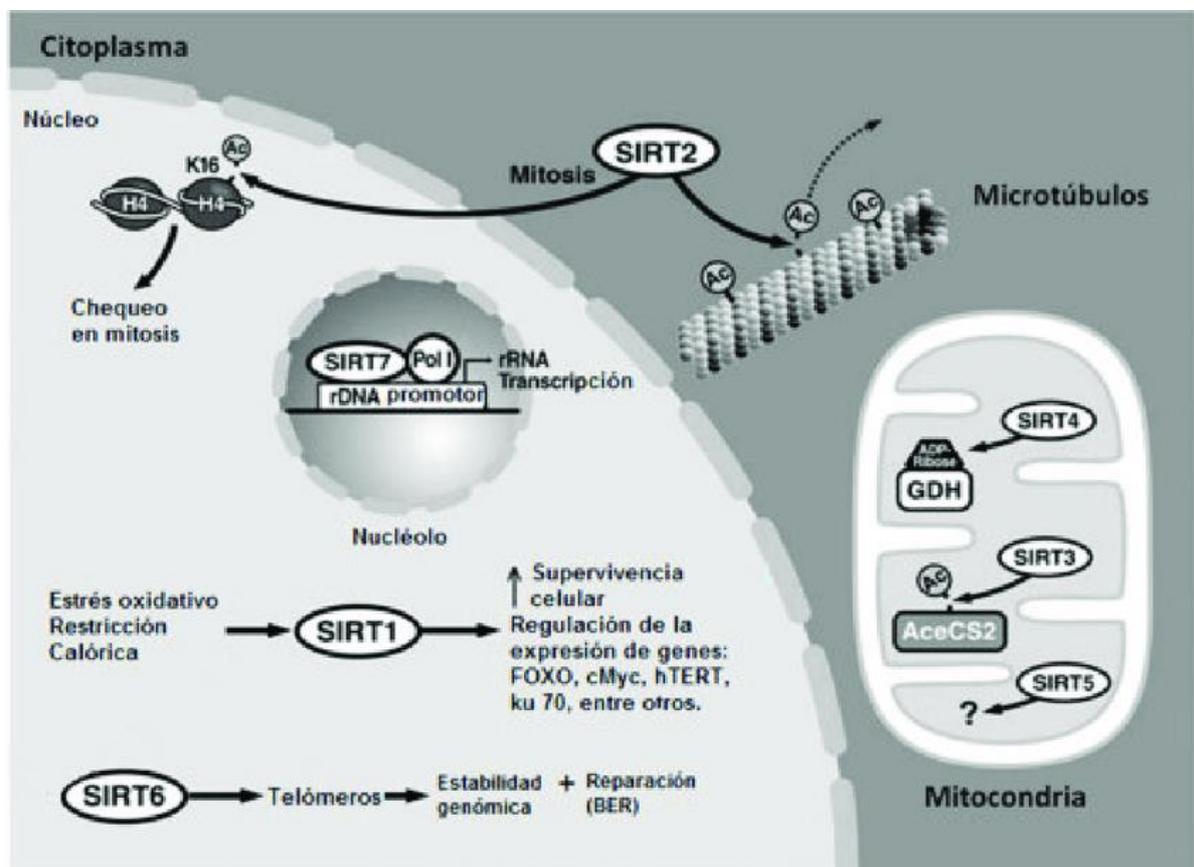


Figura 9: Actividad, localización celular y función de las diferentes sirtuinas en mamíferos (17).

Son numerosos los efectos beneficiosos postulados que soportan el consumo de resveratrol, si bien las concentraciones requeridas para obtener esos beneficios para la salud pueden ser altas. Es difícil hacer una afirmación concluyente sobre el efecto real del resveratrol en la salud animal, debido a la variabilidad en el diseño de los estudios realizados. Todavía hay algunos interrogantes que deben arrojar una respuesta, como son la dosis de resveratrol y la duración del tratamiento en cada organismo para tener la respuesta esperada (19). Aclarar los aspectos sobre la estabilidad y

farmacocinética de los metabolitos del resveratrol son fundamentales para entender y profundizar en las propiedades terapéuticas del resveratrol.

4.2.2 Curcumina

Es un compuesto extraído de los rizomas de la planta Cúrcuma (*Curcuma longa*). Se caracteriza por ser un polifenol natural de alto peso molecular y lipófilo (20). En varios estudios realizados en animales, se ha comprobado como la curcumina provoca el alargamiento de la vida útil de los organismos modelo (20).

Estos estudios indican que la curcumina puede aliviar los síntomas del envejecimiento y posponer la progresión de enfermedades relacionadas con la edad, en las que la senescencia celular está directamente relacionada.

También se ha observado que participa en la regulación de las vías de señalización de detección de nutrientes (sirtuinas y AMPK) y, por lo tanto, es capaz de simular el proceso de restricción calórica y dieta, y aumentar los beneficios provenientes de la actividad física moderada. La actividad de la curcumina depende de la concentración, el rígen (natural o modificada), el tipo de célula (diferencias en la vulnerabilidad) y el contexto (organismo, enfermedad, forma de administración). A pesar de que algunos datos presentan un papel beneficioso, también existen otros donde se pueden observar efectos desfavorables como la inducción de la senescencia celular (21).

Cómo se puede ver en la Figura 10, dosis bajas de curcumina ejercen un efecto positivo en el organismo y a nivel celular activando la vía de las sirtuinas y AMPK, pero con dosis más elevadas la curcumina puede ser tóxica o citostática lo que conllevaría a la inhibición de las sirtuinas y AMPK.

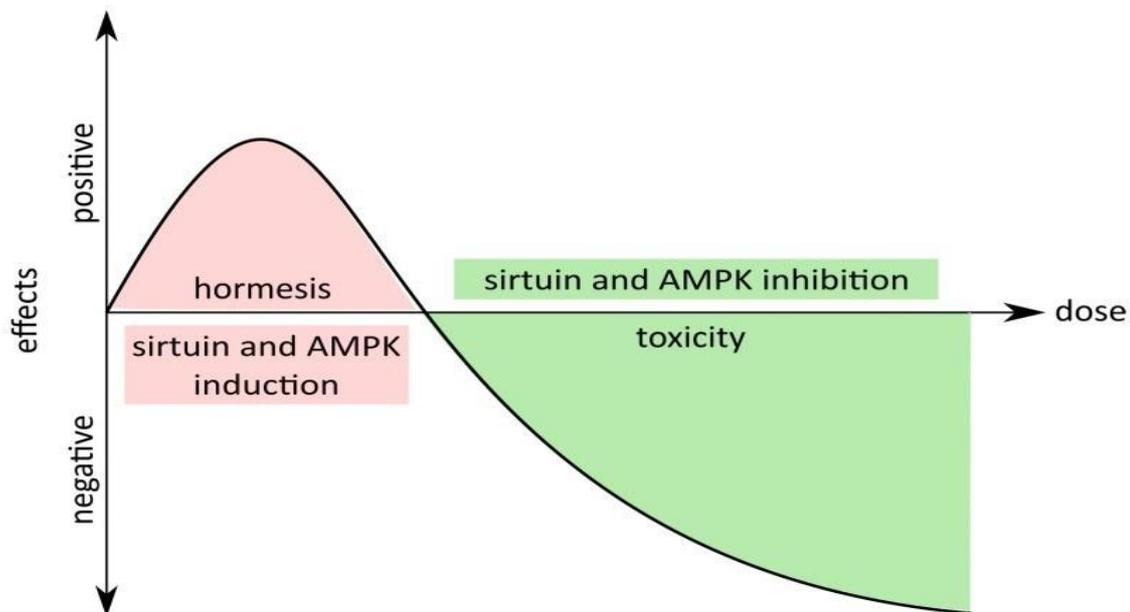


Figura 10: Propiedades horméticas de la curcumina⁽²¹⁾.

4.2.3 Espermidina

Es una poliamina de fórmula molecular $C_7 H_{19} N_3$. Su estructura consta de una cadena alifática con tres grupos amino (22), lo que le confiere su naturaleza catiónica, presentes en las células de todos los organismos vivos (Figura 11).

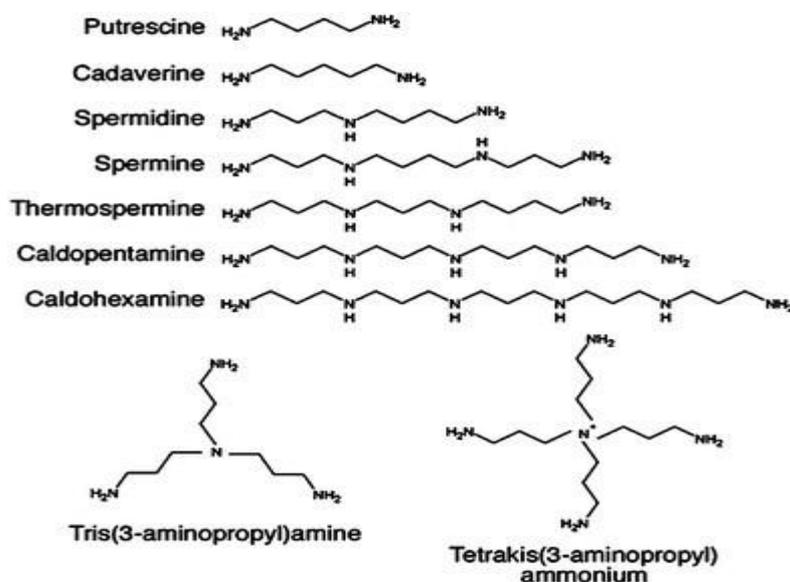


Figura 11: Nombre y estructuras de las poliaminas ⁽²²⁾.

Debido a sus cargas positivas, las poliaminas se unen a macromoléculas como el ADN, el ARN y las proteínas. Están involucrados en diversos procesos, incluida la regulación de la expresión génica, la traducción, la proliferación celular, la modulación de la señalización celular y la estabilización de la membrana. También pueden regular la muerte celular, particularmente la apoptosis (23).

Un estudio reciente que tenía como objeto comprobar la asociación potencial entre el contenido de espermidina en la dieta y la mortalidad en humanos, concluyó que los hallazgos obtenidos pueden prestar apoyo epidemiológico al concepto de que la nutrición rica en espermidina está potencialmente relacionada con una mayor supervivencia en los seres humanos (24).

4.3. METFORMINA

La metformina es uno de los antidiabéticos orales más vendidos y de los más económicos, considerado como tratamiento de primera línea para la diabetes tipo 2. Pertenece al grupo de las biguanidas (dimetilbiguanida) (Figura 12) (25). Su mecanismo de acción se basa en reducir la glucosa en plasma postprandial y basal (en ayuno), por lo que se trataría no de un fármaco hipoglucemiante, sino antihiper glucémico (26).

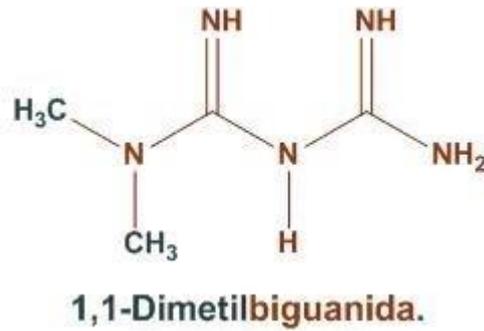


Figura 12: Estructura química de la metformina ⁽²⁷⁾.

El interés suscitado por la metformina se debe a que, aparte de los ya conocidos efectos de ésta como son el efecto hipoglucemiante directo y la disminución de los eventos cardiovasculares a largo plazo, parece ser diana de varios mecanismos relacionados con el envejecimiento. Las múltiples acciones de la metformina relacionadas con el envejecimiento a nivel celular y del organismo se muestran en Figura 13 (28).

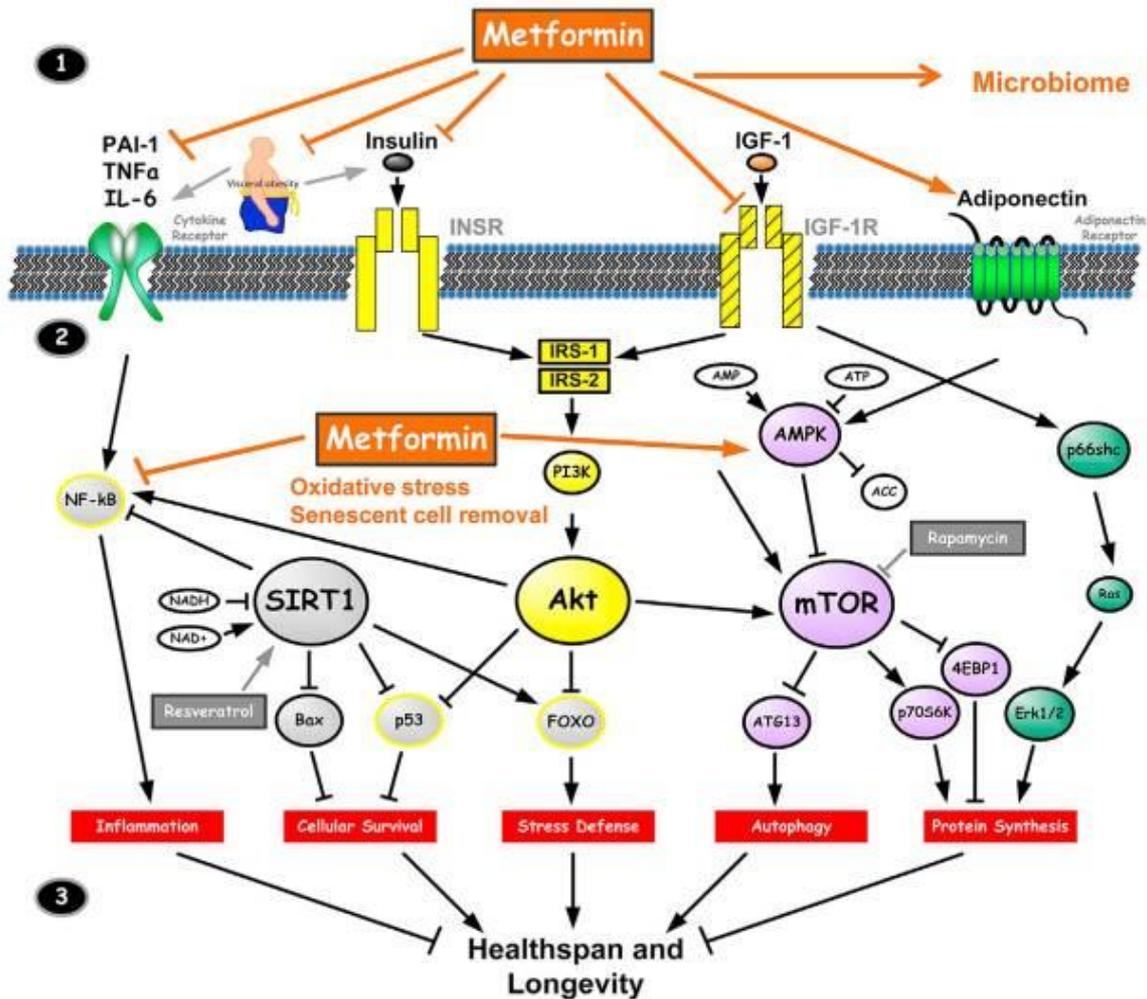


Figura 13: Vías propuestas relacionadas con el envejecimiento donde se indica los puntos en los que se ha demostrado que la metformina tiene efectos ⁽²⁸⁾.

La metformina produce una disminución de los niveles de insulina, disminución de la señalización de IGF-1, inhibición de mTOR, inhibición del complejo mitocondrial 1 en la cadena de transporte de electrones y reducción de la producción endógena de especies reactivas de oxígeno (ROS), activación de la quinasa activada por AMP (AMPK), y reducción del daño en el ADN. (28)

Se ha documentado que en el nemátodo *C. elegans*, la metformina prolonga la vida útil mediante varios mecanismos posibles, incluida la alteración del microbioma, específicamente mediante el cambio del metabolismo del folato microbiano y la metionina. Hasta la fecha, no hay evidencia de tales efectos en los seres humanos (29). También existe una creciente evidencia de que la metformina puede retrasar el envejecimiento y aumentar la vida útil in vivo, específicamente, en nematodos y varias cepas de roedores al agregar metformina a la dieta (29) (Figura 14).

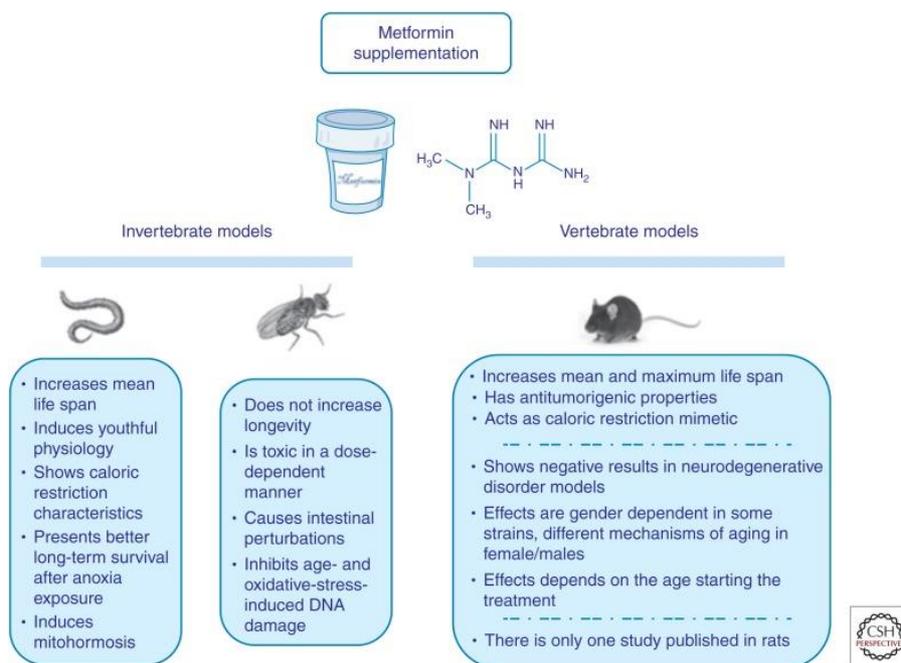


Figura 14: Resumen de los efectos de la suplementación con metformina en invertebrados (*Caenorhabditis elegans* y *Drosophila melanogaster*) y modelos de vertebrados (roedores, principalmente ratones) (30).

Según los datos recogidos en los diferentes estudios publicados con diferentes modelos de animales, la metformina parece ser un candidato prometedor como fármaco que prolonga la vida. Cuenta a su favor la larga historia de uso clínico que presenta, así como el hecho de que generalmente es bien tolerada. Aun así, aunque los resultados iniciales son esperanzadores, se necesitan más investigaciones que permitan esclarecer varios aspectos como, por ejemplo, las dosis de metformina necesarias para conseguir los efectos deseados, ya que las dosis reportadas utilizadas en los estudios con resultados positivos exceden, en muchos casos, los niveles terapéuticos usados actualmente en humanos (30).

La propuesta de TAME (*Targeting Aging with Metformin*), primer ensayo clínico en humanos con este fármaco, aún en desarrollo, y otros ensayos clínicos a pequeña escala podrían proporcionar la evidencia necesaria para demostrar que la biología del envejecimiento en humanos se puede modular para extender la vida saludable (31).

4.4. SENOLÍTICOS

La senescencia celular es un proceso fisiológico irreversible por el cual las células detienen su ciclo vital. Se trataría de un camino alternativo de respuesta a lo que se denomina apoptosis o muerte celular programada, produciendo sustancias inflamatorias que alteran el entorno y que contribuyen a su deterioro. La senescencia tiene un papel importante tanto durante el desarrollo como en el envejecimiento del organismo (32)

Se ha postulado que las células senescentes, en contraste con el efecto protector que poseen, liberan sustancias químicas irritantes y perjudiciales para las células “sanas” que les rodean. Esto genera que se vea favorecida la propagación y cronicidad de la inflamación, y las enfermedades asociadas a este proceso. Así, surge la búsqueda de compuestos, llamados “medicamentos senolíticos”, capaces de eliminar selectivamente las células senescentes de los organismos, sin afectar a las células con un funcionamiento normal (33).

Estudios recientes han demostrado que la combinación de dos fármacos senolíticos es capaz de eliminar de forma selectiva las células senescentes. Se trata de **dasatinib** (medicamento cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad de diferentes familias de cinasas) y **quercetina** (flavonoide más abundante en la dieta humana). Esta combinación de fármacos actúa disminuyendo el número de células senescentes naturales y la secreción de citoquinas proinflamatorias relacionadas con la fragilidad en el tejido adiposo humano. Dicho estudio proporciona pruebas de que las células senescentes pueden causar disfunción física y disminución de la supervivencia, incluso en ratones jóvenes, mientras que los senolíticos pueden mejorar la vida útil, aún en ratones viejos (34).

Aunque aún no hay conclusiones definitivas en humanos, los ensayos realizados hasta ahora son prometedores.

4.5. PRECURSORES NICOTINAMIDA ADENINA DINUCLEÓTIDO

La nicotinamida adenina dinucleótido (abreviado NAD⁺, y también llamada difosfopiridina nucleótido y Coenzima I), es una coenzima que se encuentra en todas las células vivas. El compuesto es un dinucleótido, ya que consta de dos nucleótidos unidos a través de sus grupos fosfato con un nucleótido que contiene un anillo adenosina y el otro que contiene nicotinamida (Figura 15) (35).

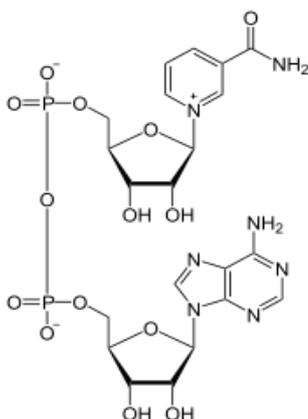


Figura 15: Estructura de la coenzima NAD⁺ ⁽³⁵⁾.

Los bajos niveles de esta coenzima se han convertido en una característica fundamental del envejecimiento que puede predisponer a una amplia gama de enfermedades crónicas. Esta carencia se ha detectado en las principales enfermedades neurodegenerativas, como las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, en las enfermedades cardiovasculares y la atrofia muscular. También se ha indicado que las intervenciones fisiológicas y farmacológicas que aumentan los niveles celulares de NAD⁺ pueden retrasar aspectos del envejecimiento y prevenir algunas enfermedades relacionadas con la edad (36).

Otros estudios indican que el uso como suplementos de la dieta de precursores de NAD⁺, nicotinamida (NAM / vitamina B3), ácido nicotínico (NA), triptófano (Trp), ribosido de nicotinamida (NR) y mononucleótido de nicotinamida (NMN) principalmente, no solo prolongan la vida útil, sino que también mejoran la esperanza de vida en levaduras, moscas, gusanos y ratones, además de mejorar otros aspectos como son: la salud mitocondrial, la fuerza muscular y la función motora (37).

Muchos de los estudios realizados sugieren que la reposición de NAD⁺ retrasaría el envejecimiento normal en modelos animales de laboratorio. En el caso de los humanos es necesario el desarrollo de nuevas tecnologías para detectar simultáneamente NAD⁺ y sus metabolitos, teniendo en cuenta que el papel pleiotrópico de NAD⁺ en la fisiología humana es complejo (38).

5. CONCLUSIONES

- 1.- Existen sustancias y fármacos que han demostrado poder modificar procesos responsables del envejecimiento en modelos animales.
- 2.- En humanos, muchos de los estudios sobre moléculas geroprotectores quedan sin conclusiones exactas, pero existen evidencias al respecto de la mejora en la calidad de vida y el tratamiento de las enfermedades asociadas a este proceso.
- 3.- Las expectativas futuras pasan por el desarrollo de nuevas tecnologías que faciliten la evaluación de los cambios genéticos y epigenéticos en un organismo envejecido, aplicando estudios comparativos para poder actuar a este nivel.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) OMS: Organización mundial de la Salud [Internet] [actualizado 5 de febrero de 2018; consultado 22 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>
- (2) Alvarado García AM, Salazar Maya AM. Análisis del concepto de envejecimiento. Gerokomos. SCIELO. 2014; 25(2).
- (3) Banco Mundial [Internet] [consultado 22 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.LE00.INend=2016&start=2016&type=shaded&view=map&year=2017>
- (4) Figueiraa I, Fernandes A, Mladenovic Djordjevice A, Lopez-Contrerasf A, Henriques MC, Colin S, et al. Interventions for age-related diseases: Shifting the paradigm. Mech Ageing Dev. 2016; 160: 69-92
- (5) Moskalev A, Chernyagina E, Kudryavtseva A, Shaposhnikov M. Geroprotectors: A Unified Concept and Screening Approaches. Ageing and Disease. 2017; 8(3): 354-363.
- (6) López-Otín C, Blasco AM, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. Cell. 2013; 153(6): 1194–1217.
- (7) Liu X, Zhu M, Ju Y, Li A, Sun X. Autophagy dysfunction in neuropathic pain. Neuropeptides. 2019; 75: 41-48. [PubMed: 30910234]
- (8) Fontana L, Partridge L, Longo VD. Dietary Restriction, Growth Factors and Aging: from yeast to humans. Science. 2010; 328(5976): 321–326.
- (9) Qian M, Liu B. Pharmaceutical Intervention of Aging. Adv Exp Med Biol. 2018; 1086:235-254. [PubMed: 30232763]
- (10) Noguera A, Massó J, Soy D, Codina C, Ribas J. Sirolimus: una nueva alternativa en el tratamiento inmunosupresor. Farmacia Hospitalaria. 2002; 26(2): 96-105.

(11) BioCancer [Internet] [consultado 22 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.biocancer.com/journal/1191/81-desarrollo-de-la-rapamicina>

(12) Easton JB, Houghton PJ. mTOR and cancer therapy. *Oncogene*. 2006; 25 (48):6436-46.

(13) Rodríguez Pérez JC. El papel de los inhibidores de mTOR en las enfermedades renales. *Revista Nefrología*. 2011; 31(3):251-5

(14) Arriola Apelo IS, Lamming WD. Rapamycin: An InhibiTOR of Aging Emerges From the Soil of Easter Island. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 71(7): 841– 849.

(15) Gambini J, López-Gruoso R, Olaso-González G, Inglés M, Abdelazid K, El Alami M. Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2013; 48(2) 53-100

(16) McCubrey JA, Lertpiriyapong K, Steelman LS, Abrams SL, Yang LV, Murata RM, et al. Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development, cancer stem cells and microRNAs. *Aging (Albany NY)*. 2017; 9(6):1477-1536. [PubMed: 28611316]

(17) Echeverri-Ruíz NP, Mockus-Sivickas I. Mecanismos celulares en respuesta al estrés: sirtuinas. *Rev.Fac.Med*. 2010; 58 (3)

(18) Saunders LR, Verdin E. Sirtuins: critical regulators at the crossroads between cancer and aging. *Oncogene*. 2007; 26:5489-5504.

(19) Marín MV, Uribe-Velásquez LF, Lenz Souza MI. Papel del resveratrol de uva como antioxidante. *Luna Azul*. 2012; 34: 240-256

(20) Dhilip Kumar SS, Houreld NN, Abrahamse H. Therapeutic Potential and Recent Advances of Curcumin in the Treatment of Aging-Associated Diseases. *Molecules*. 2018; 23(4). [PubMed: 29621160]

(21) Bielak-Zmijewska A, Grabowska W, Ciolko A, Bojko A, Mosieniak G, Bijochet L, et al. The Role of Curcumin in the Modulation of Ageing. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(5):1239

- (22) ChEBI [Internet] [consultado 22 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:16610>
- (23) Kusano T, Berberich T, Tateda C, Takahashi Y. Polyamines: essential factors for growth and survival. *Planta*. 2008; 228: 367-381.
- (24) Kiechl S, Pechlaner R, Willeit P, Notdurfter M, Paulweber B, Willeit K, et al. Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018; 108 (2): 371–380.
- (25) Divins M-J, Antidiabéticos orales. *Farmacia profesional*. 2009; 23 (6): 7-67
- (26) Vademecum [Internet] [consultado 22 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-metformina-a10ba02>
- (27) López T, info-farmacia, 2011. [Internet] [Consultado 22 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/metformina>
- (28) Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab*. 2016; 23:1060– 1065.
- (29) Anisimov VN, Berstein LM, Popovich IG, Zabezhinski MA, Egormin PA, Piskunova TS, et al. If started early in life, metformin treatment increases life span and postpones tumors in female SHR mice. *Aging (Albany, NY)* 2011;3 (2):148-157.
- (30) Novelle M.G, Ali A, Diéguez C, Bernier M, Cabo R, et al. Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6(3).
- (31) Konopka AR, Miller BF. Taming expectations of metformin as a treatment to extend healthspan. *B.F. GeroScience*. 2019; 1-8.
- (32) Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol*. 2011;192(4):547-56.
- (33) Maciel-Barón LA, Pérez VI, Torres C, González-Puertos VY, Konigsberg M, López-Diazguerrero NE. La senescencia celular como denominador común de enfermedades asociadas a la edad. *Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017; 55(4):490-7

(34) Xu M, Pirtskhalava T, Farr NJ, Weigand M.B, Palmer K. A, Weivoda MM, et al. Senolytics Improve Physical Function and Increase Lifespan in Old Age. *Nat Med.* 2018; 24(8):1246–1256.

(35) Coenzima [Internet] [consultado 22 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.coenzima.com/coenzimas_nad_y_nadh

(36) Fang EF, Lautrup S, Hou Y, Demarest TG, Croteau DL, Mark PM, et al. NAD⁺ in Aging: Molecular Mechanisms and Translational Implications. *Trends in Molecular Medicine.* 2017; 23 (10)

(37) Bieganowski P, Brenner C. Discoveries of Nicotinamide Riboside as a Nutrient and Conserved NRK Genes Establish a Preiss-Handler Independent Route to NAD⁺ in Fungi and Humans. *Cell.* 2004; 117 (4):495-502.

(38) E. Verdin. NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science.* 2015; 350: 1208-1213