LOS NUEVOS AVANCES DE LOS COMPLEMENTOS NUTRICIONALES ANTIEDAD

¿Y SI EL ENVEJECIMIENTO YA NO FUERA INELUCTABLE?



REVISADO - AUMENTADO - ACTUALIZADO

LOS NUEVOS AVANCES DE LOS COMPLEMENTOS NUTRICIONALES ANTIEDAD



SUMARIO

EL METODO DEL ENGINEERING /
Los siete daños mortales
Ganar tiempo
¿Una esperanza de vida de mil años? 11
Y ahora, ¿qué hacemos?
LOS ACTIVADORES DE LA TELOMERASA 16
¿Qué son los telómeros?
¿Qué es la telomerasa?
Reconstituir la actividad de la telomerasa 18
¿Es cancerígena la telomerasa? 19
¿Qué sustancias activan la telomerasa? 21
El astragalósido IV
El cicloastragenol
El resto de nutrientes que actúan sobre
el mantenimiento de los telómeros 30
El magnesio ascorbil-fosfato
La L-carnosina
El extracto de Terminalia chebula
El extracto de té verde
El extracto de la palma de aceite

	El extracto de verdolaga	32
	Los omega-3 marinos	32
LA B	IOGÉNESIS MITOCONDRIAL	34
	¿Qué son las mitocondrias?	. 34
	¿Cómo optimizar el funcionamiento de las mitocondrias?	34
	¿Es posible potenciar la biogénesis mitocondrial?	35
	Número de código PQQ	. 35
	La PQQ activa determinados genes	36
	Múltiples aplicaciones	36
	Protección óptima de las mitocondrias contra el estrés oxidativo	36
	Neuroprotección y mejora de la función cognitiva	37
	Cardioprotección y mejora de los niveles de energía	38
	La PQQ en asociación con los nutrientes sinérgicos	38
LOS	MIMÉTICOS DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA	43
	Una etapa clave en la investigación de la longevidad	44
	La expresión de los genes de la longevidad activada	
	por la restricción calórica	45
	Los efectos beneficiosos de la restricción calórica en el ser humano	46
	La investigación de una alternativa a la restricción calórica	46
	El resveratrol	. 47
	En el origen ¡una paradoja!	47
	En todos los frentes para una cardioprotección óptima	50
	Una temible arma anticáncer	51
	Una potente actividad antiinflamatoria	52
	Una considerable neuroprotección	53
	Y, por último, sólidas propiedades antiedad	54
	¿Cómo amplificar los efectos del resveratrol?	. 56
	El pterostilbeno	56
	La polidatina	56
	La quercetina	57
	La fisetina	57
	Los polifenoles del extracto de corteza de pino	57
	La niacinamida, una herramienta de primera generación	
	de la terapia génica antiedad	58
	El oxaloacetato	. 59

Qué es el ácido oxaloacético	9
¿En qué afecta la falta de oxaloacetato al metabolismo?5	9
¿Cuáles son las ventajas de un aporte complementario de oxaloacetato? 6	0
El oxaloacetato imita y reproduce los efectos de la restricción calórica 6	1
También una sustancia antidiabética	3
Un protector anticáncer global	4
¿Qué recordar?	4
Para llegar más lejos: la importancia de la proporción NAD+/NADH 6	5
La berberina	7
Un activador de la AMPK que puede sustituir a la metformina 6	7
LOS ACTIVADORES DE LAS CÉLULAS MADRE 7	1
Los pioneros de las células madre reciben el premio Nobel	3
El fucoidano	4
El astrágalo	б
El Polygonum multiflorum	б
El extracto de arándano salvaje	7
El beta 1,3/1,6 glucano	7
La L-carnosina	8
La vitamina C	9
La vitamina D3	9
El gen de la inmortalidad8	0
EL RESTO DE SUSTANCIAS PROMETEDORAS 8	1
La saikosaponina A	1
La centrofenoxina	5
Los polifenoles de manzana8	9
El epimedio	0
La L-teanina9	1
El reishi	
La selegilina	4
PARA CONCLUIR	7
Bibliografía y recursos	8
Enlaces 9	q

LOS NUEVOS AVANCES DE LOS COMPLEMENTOS NUTRICIONALES ANTIEDAD



Desde la más alta antigüedad, el hombre ha tratado de prolongar su existencia y la energía de su juventud. Las religiones y los alquimistas tomaron el releve e hicieron la promesa de la vida eterna. En la actualidad, la nutrición y la medicina antiedad sientan las bases científicas que permiten pensar que nuestro futuro tiene futuro. Hasta hace poco tiempo, los médicos aun pensaban que los principales factores del envejecimiento eran la intoxicación intestinal crónica y la degeneración del sistema inmunitario.

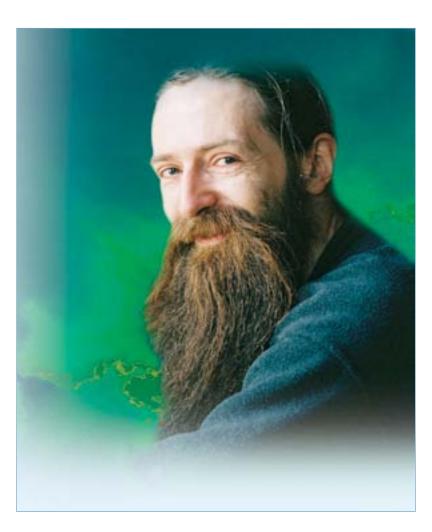
Mucho más allás de estas soluciones clásicas y simplistas, la nutrición preventiva y la medicina antiedad entreabren ahora unas puertas que, en un futuro bastante próximo, podrían permitirnos prever una longevidad muy claramente superior a la que actualmente consideramos como posible. Por supuesto, todo esto es todavía una hipótesis y aun quedan muchos problemas por resolver... Pero algunos trabajos parecen muy prometedores, como los de el biogerontólogo inglés, Aubrey de Grey, cuya estrategia antiedad se desmarca de manera notable de las de sus colegas...

Antes de él sólo existían dos técnicas para intervenir sobre el envejecimiento.

1 • La primera consiste en ralentizar el proceso por el que los daños relacionados con la degeneración orgánica causan las enfermedades. Así, se retrasa el momento en que estas enfermedades se agravan y por último, se vuelven mortales. El problema es que, por definición, esta estrategia posee una acción a muy corto plazo, puesto que los daños siguen sumándose y cada vez se hace más difícil luchar contra tal acumulación. Más aun cuando el umbral mortal de acumulación de daños por lo general no tarda en alcanzarse.

2 • El segundo enfoque consiste en ralentizar el proceso por el cual el metabolismo causa estos daños. Esto se realiza esencialmente «limpiando» dicho metabolismo. Así, se logra retrasa un poco la edad en que aparecen las enfermedades. Pero el envejecimiento solo se aplaza. En consecuencia, los daños ya acumulados en el momento en que se puso en marcha el tratamiento seguirán amontonándose y desarrollándose sin deternerse. Por otra parte, esta estrategia, para ser auténticamente eficaz, necesitaría un conocimiento científico del metabolismo infinitamente más avanzado del que disponemos en la actualidad, en especial si se desea evitar la exposición a efectos secundarios que harían más mal que bien.

En consecuencia, Aubrey de Grey prefiere optar por una tercera estrategia que él denomina «de engineering».



D^r Aubrey de Grey Biogerontólogo

EL MÉTODO DEL ENGINEERING

El enfoque de este informático de formación está mucho más cerca del de un ingeniero que del de un médico. E incluso aunque considera el envejecimiento una enfermedad, en este caso mortal, su propósito tiende más a reparar que a sanar. Según él, la razón por la que se revela tan difícil curar médicamente el envejecimiento reside en el hecho de que el metabolismo es excesivamente complejo y que el estado actual de conocimientos, no lo comprendemos lo bastante bien, incluido a nivel celular. Y se entiende que las enfermedades vinculadas al envejecimiento aun no se controlan de manera satisfactoria. Las perspectivas clásicas de los tratamientos antiedad por tanto no serían realmente prometedoras en un futuro inmediato. Es el motivo por el que enfoque de Aubrey de Grey para retrasar el envejecimiento no se interesa ni en el metabolismo ni en la patología, si no en los que se sitúa entre ambos, es decir en los daños.



¿Qué entiende él por daños?

Los daños son los efectos de las reacciones químicas resultantes del metabolismo. Aparecen y se acumulan de forma continua antes incluso del nacimiento, pero solo causan enfermedades al final de la existencia. Por ejemplo, un hombre de 40 años aun es capaz de correr y de pensar más o menos como lo hacía cuando tenía 20; pero su esperanza de vida se ha reducido considerablemente porque los daños se han acumulado y en varios años comenzará a entrever las primeras consecuencias. Sobre la base de estas constataciones se concibió el método del engineering.

¿Cuáles son los principios de este método?

Este método consiste en no intervenir a nivel del metabolismo o de las patologías, sino más bien a nivel de los daños que ligan ambos procesos. Al dedicarse a reparar los daños que se acumulan durante la vida, parecería posible, según Aubrey de Grey, mantenerlos por debajo del umbral en el que se convierten en patógenos. Y esto sería más fácil en tanto que no es indispensable repararlos por completo para obtener el resultado deseado.

Solo haría falta reparar de forma suficiente estos daños para prolongar la vida de la persona... hasta el momento que la ciencia permita repararlos aun mejor.

El método del engineering es, por tanto, muy diferente, conceptualmente, a los otros dos. No obstante, su creador, que evidentemente no carece de detractores y comentaristas que lo toman por un extravagante, afirma que su enfoque es en realidad mucho más factible que el resto.

¿Por qué sería eficaz este método?

- 1 Porque interviene lo bastante pronto, antes de que las degradaciones e vuelvan incontrolables.
- 2 Porque no interviene sobre el metabolismo, demasiado misterioso todavía para nuestros conocimientos actuales.
- 3 Porque, como no interviene sobre el metabolismo, minimiza considerablemente los eventuales efectos secundarios de los tratamientos.



Los siete daños mortales

El método del engineering ofrece pues en cierta manera a la ciencia de los productos antiedad un medio de esquivar su ignorancia actual. Y además no tiene otra ambición, ya que únicamente se dirige a permitir a aquellos a los que interese, vivir el tiempo suficiente para disfrutar, en varias decenas de años, de los avances que la ciencia habrá conseguido. Pero la mayor ventaja del método del engineering es que, sin ser realmente sencillo, sigue siendo el menos complicaado. Se circunscribe a la cuestión de la reparación de los daños a «siete elementos mortales».

Son los tipos de daños que se acumulan durante la vida y que, al final, contribuyen al envejecimiento y se vuelven patológicos.

¿Cuáles son?

- 1 Las mutaciones nucleares y epigenéticas cancerígenas: son las mutaciones cancerígenas del ADN en el núcleo de las células y las proteínas de enlace del ADN.
- 2 Las mutaciones mitocondriales: las mutaciones del ADN de las mitocondrias (las centrales energéticas de las células) que alteran el funcionamiento de la célula.
- 3 Los residuos intracelulares: son los residuos de diversa smoléculas y especialmente de las proteínas, que no se han eliminado y ensucian la célula. Son responsables de la ateroesclerosis y de las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer.
- 4 Los residuos extracelulares: son los mismos residuos que los anteriores pero que aquí se acumulan entre las células.
- 5 La pérdida de células: una vez llegan al máximo de su capacidad de replicación (el «límite de Hayflick»), las células mueren sin ser reemplazadas, lo que hace a los órganos, y especialmente al corazón, cada vez más frágiles, debilita el sistema inmunitario y causa diversas enfermedades como la del Parkinson...
- 6 La senescencia celular: cuando llegan al final de su evolución, determinadas células ya no se replican, pero tampoco mueren. Se vuelven entonces peligrosamente disfuncionales, segregan sustancias tóxicas y provocan en especial la diabetes.
- 7 Los conectores extracelulares: son proteínas de enlaces intercelulares que, al volverse demasiado numerosas y rígidas, conllevan diversos problemas, en especial en la visión.

Así, actuando específicamente sobre estos daños mortales con ayuda de terapias celulares, estimulaciones inmunitarias, enzimas contra la telomerasa, etc., Aubrey de Grey piensa poder prolongar de manera significativa la existencia; en todo caso, con mayor facilidad que actuando sobre el metabolismo o las patologías. Más aun en la medida en que las funciones metabólicas o las patologías aun no se conocen por completo en la actualidad y puesto que la lista podría alargarse... quizá hasta el infinito.

Ganar tiempo

Aubrey de Grey no cree en una inmortalidad biológica, sino biotecnológica, es decir, en un enfoque de ingeniería, en una estrategia de reparación consistente en evitar la acumulación de los daños.

Esta inversión del envejecimiento se podría realizar en la medida en que se revela menos complicada que tratar de retrasar la aparición del envejecimiento, enfoque que sería comparable al « mantenimiento del barco a flote cuando hay una fuga ».

Además, esta inversión podría contentarse con estar incompleta para dar exactamente el mismo resultado que si estuviera completa..., lo que no es el caso para el retraso del envejecimiento. Aquí, la tasa de mejora podría pues ser modesta... porque no se trata más que de prolongar la vida hasta el día en que se pueda eternizarla de verdad. La apuesta de futuro parecerá absurda a algunas personas, pero en la medida en que el envejecimiento obstruye ineludiblemente el futuro, ¿por qué no intentarlo? El progreso científico y técnico es además una constante en la mayoría de las tecnologías existentes. Con este motivo, Aubrey de Grey da el ejemplo de los vuelos motorizados que ha tardado siglos en ser realizado pero que, una vez conseguido, se mejoró muy rápidamente en el último siglo. Y encontramos el mismo tipo de cronología en la informática, la lucha antiinfecciosa y en muchos otros ámbitos. Por este motivo no resulta insensato creer que una vez que se hayan creado las terapias aplicables a una población de unos 50 años y capaces de ampliar su esperanza de vida en 30 o 50 años, esta misma población se podrá beneficiar en 30 o 50 años de las reparaciones que presenten un mejor resultado susceptibles de prolongar la vida cincuenta años más, etc. Esta es la filosofía del método del engineering.

El punto de vista de Aubrey de Grey

«Si usted ya tiene 100 años, no podremos volver a darle 30 o 50 años de vida suplementaria, porque usted será demasiado débil para soportar un tratamiento experimental más bien agotador. Si tiene 80 años, seguiremos sin ser capaces de hacer mucho por usted. Pero si tiene 50 años, esto equivale a saltar un acantilado con un cohete a reacción sobre la espalda; un cohete que usted encenderá a mitad de camino. Este cohete, compuesto por este tratamiento, le permite evitar la caída y, con un poco de suerte, un fin complicado chocándose contra el suelo. Al contrario, antes de llegar al suelo, comenzará a remontar. En otras palabras, usted comienza ya a ser más joven biológicamente, estar menos sujeto al riesgo de enfermedades relacionadas con la edad. Y si usted tiene 30 años al comienzo del tratamiento, ni siquiera se acerca al suelo…»

¿Una esperanza de vida de mil años?

Pero todo esto... ¿para cuándo es? A esta pregunta, evidentemente Aubrey de Grey solo puede responder en términos de esperanzas. A veces dice que probablemente el primer individuo que llegue a la edad de 150 años ya ha nacido y en la actualidad tiene unos 50 años. Y que probablemente la primera persona que llegue a los 1000 años solo tenga diez años menos que la primera persona que llegue a los 150 años. Pero inmediatamente después admite que todo esto es extremadamente especulativo. Quizá el primer ciento cincuentenario aun no ha nacido... si la suerte o la financiación no están al servicio de la ciencia. Hablando más en serio, y haciendo cuentas, anuncia que con la condición de disfrutar de una inversión de 100 millones de dólares al año - Aubrey de Grey ya ha logrado reunir financiaciones importantes - necesitaría una decena de años para lograr el rejuvenecimiento de los ratos, es decir un retorno real o aparente al estado de juventud.

Este rejuvenecimiento consiste en toma una línea de ratones con buena salud, dejarla vivir hasta los tres años sin ningún medicamento ni régimen y después aplicarle el método para triplicar el año que normalmente le quedaría de vida, logrando que alcanzase los seis años. En lo que respecta a los seres humanos, habría un 50% de posibilidades de obtener esta duplicación de la esperanza de vida en una persona de 50 años y esto 15 años después de haber tenido éxito en el proyecto de rejuvenecimiento de los ratones.

Evidentemente, concluye, si no tenemos suerte... todo esto tardará más bien 100 años. Pero tenemos un 50% de posibilidades de que esto sea posible en 15 años.

¿Quién es Aubrey de Grey?

El Dr. Aubrey de Grey trabaja en el departamento de genética de la Universidad de Cambridge, en Gran Bretaña. El objetivo de su trabajo de biogerontología, la especialidad que se interesa en aquello que se produce en el organismo cuando envejece, es facilitar el desarrollo de un auténtico tratamiento del hombre en proceso de envejecimiento.

Ha desarrollado un programa potencial para dichas reparaciones, denominado «*Strategies for Enginee-red Negligible Senescence*» (SENS) o Estrategias para orquestar la senescencia despreciable, que divide los problemas del envejecimiento en siente clases principales de lesiones e identifica unos enfoques detallados para tratar cada una de ellas. Uno de los aspectos clave de SENS reside en su capacidad de ampliar sin límites la duración de la vida con buena salud, incluso con unos procesos de reparación que sigan siendo imperfectos. La reparación solo necesita aproximarse a la perfección de una manera lo bastante rápida como mantener el nivel de lesiones por debajo de niveles patógenos. El D^r. de Grey ha denominado a este ritmo necesario de mejora de los tratamientos de reparación «longevity escape velocity» o «*velocidad de evasión de la longevidad*». En 2007, publicó el libro *Ending Aging* (Acabar con el envejecimiento) que presenta sus ideas al gran público.

¿Qué métodos existen en la actualidad?

Hoy en día, los adeptos del antiedad se contenta con un adoptar un modo de vida cercano al ascetismo, evitando envenenarse por comportamientos peligrosos o toxicomaníacos, haciendo todo el ejercicio posible y vigilando de cerca su alimentación. Muchos añaden a ello un aporte complementario nutricional basado en la ciencia, cuyos beneficios ya han quedado demostrados. De hecho, diversos mecanismos de envejecimiento se pueden ralentizar de manera significativa mediante un aporte nutricional complementario apropiado:

la toma diaria de un complemento «multi» de calidad* para aportar todos los días e incluso varias veces al día todas las sustancias esencial para el buen funcionamiento del organismo y reducir el riesgo de cáncer. De hecho, un nuevo estudio ha venido a confirmar recientemente el interés de un complemento multivitamínico para la reducción del riesgo de cáncer. El complejo multivitamínico utilizado por el estudio se componía del conjunto de vitaminas hidro y liposolubles, de los principales minerales y oligoelementos (magnesio, zinc, selenio, yodo, manganeso, cromo, molibdeno, boro) e igualmente de dos carotenoides indispensables que son la luteína y el licopeno. Todos estos nutrientes actúan de forma concertada unos con otros y palían cualquier carencia alimentaria. Así, los resultados de este estudio vienen a confirmar otros estu-

* Haga clic aquí para encontrar el Daily 3®

dios realizados con anterioridad sobre el hecho de que la toma de un complejo de múltiples vitaminas y minerales es la única forma de aportar al organismo todos los días, e incluso varias veces al día, todos los elementos fundamentales para su buen funcionamiento y completar así de manera ideal la alimentación. El aporte complementario cotidiano mediante un multivitamínico es por tanto la protección de la salud indispensable para garantizar un bienestar óptimo a toda la familia.

1 • La toma regular de sustancias antioxidantes para evitar que el organismo «se oxide».

Haga clic aquí para encontrar el AntiOxidant Synergy

2 • El control de la glucación, para evitar la «caramelización» de los tejidos causada por los azúcares y los alimentos glucídicos con IG elevados.

Haga clic aquí para encontrar el Anti-Glycation Formula

3 • El control de la inflamación crónica, que afecta a la mayoría de organismos envejecidos.

Haga clic aquí para encontrar el InflaRelief Formula

4 • Y por último, los complementos hormonales para combatir el declive glandular asociado a la edad.

Haga clic aquí para encontrar nuestros complementos hormonales en Super-Nutrition.com

Referencias

• J. MICHAEL GAZIANO, MD, MPH; HOWARD D. SESSO, ScD, MPH; WILLIAM G. CHRISTEN, ScD; VADIM BUBES, PhD; JOANNE P. SMITH, BA; JEAN MACFADYEN, BA; MIRIAM SCHVARTZ, MD; JOANN E. MANSON, MD, DrPH; ROBERT J. GLYNN, ScD; JULIE E. BURING, ScD. *Multivitamins in the Prevention of Cancer in Men* - The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2012;():1-10. doi:10.1001/jama.2012.14641.

Y ahora, ¿qué hacer?

Los complementos nutricionales clásicos permiten ralentizar el envejecimiento, pero desgraciadamente no «detenerlo».

Los trabajos de Aubrey de Grey representan, sin duda, un avance metodológico extremadamente importante. Pero estos últimos años se ha visto llegar un auténtico tsunami científico a la biología, la farmacia y la nutrición. En la línea de los trabajos de Aubrey de Grey, o de forma paralela, se han publicado centenares de artículos que ponen en duda el dogma de la longevidad relativamente limitada de la especie humana. Un gran número de estos estudios afectan a la investigación



aplicada. Existen los «investigadores que buscan» y los «investigadores que encuentran».

La auténtica buena noticia es que, afortunadamente, en la actualidad el arsenal antiedad se ha enriquecido considerablemente y que ya existen varios productos, casi todos disponibles como complementos nutricionales, que se inscriben en este proceso. Por tanto, todos el mundo puede empezar a utilizarlos para combatir los siete daños mortales puestos en evidencia por Aubrey de Grey y, en última instancia, invertir, y no solo ralentizar, el mecanismo infernal que conduce a la degeneración y después, a la tumba.

Estas sustancias pertenecen a varias categorías:

1 · Los activadores de la telomerasa

La identificación de estas sustancias representa un considerable avance. La telomerasa permite la síntesis y el crecimiento del ADN telomérico. Los telómeros, situados en los extremos de los cromosomas, permiten que las células se repliquen. Cuando se acortan demasiado, las células mueren. Gracias a los activadores de telomerasa, se puede esperar que las células superen el límite de Hayflick y sigan replicándose. Así escaparíamos a los mecanismos insoslayables del envejecimiento.

2 · La generación de nuevas mitocondrias

Las mitocondrias son las centrales energéticas de las células. Cuando envejecemos, desaparecen y las que quedan son cada vez menos eficaces y producen cada vez más desechos. De ello resulta una enorme pérdida de energía, problemas físicos y cognitivos incesantes y una degradación celular acelerada.

Este importante déficit energético está implicado en la mayoría de enfermedades degenerativas asociadas al envejecimiento. Sin embargo, se acaba de descubrir un nutriente que permite no solo mejorar el funcionamiento de las mitocondrias existentes, sino aumentar igualmente el número de mitocondrias, es decir, facilitar la biogénesis activando los genes que gobiernan su reproducción. Y esto no se produce en el interior de las células senescentes.

3 · Los productos que reproducen la restricción calórica.

A partir de los trabajos del D^r. Roy Walford se sabe que una restricción calórica severa, pero sin desnutrición, es el medio más seguro y validado para prolongar de manera significativa, en torno a un 20%, la duración de la vida de la mayoría de mamíferos (en determinadas especies más sencillas se llega casi al 100%). Los trabajos de Walford se han validado parcialmente incluso en los seres humanos durante la experiencia Biosfera II, en la que él ha participado personalmente. La restricción calórica permite influir positivamente en la mayoría de los siete daños puestos de manifiesto por Aubrey de Grey. Al activar determinados genes e inhibir otros, la restricción calórica ralentiza el envejecimiento de forma muy importante. Desgraciadamente, es muy difícil de mantener y exige mucha fuerza de voluntad. Por eso, los científicos han buscado sustancias que imitan los efectos de la restricción calórica y que interfieran del mismo modo con los genes que controlan la longevidad. En esta obra se tratarán varias de estas sustancias, identificadas y probadas.

4. La activación de las células madre

La investigación sobre las células madre suscita grandes esperanzas en los ámbitos de la medicina y de la lucha contra el envejecimiento y las enfermedades que lo acompañan.

Trabajos recientes han mostrado que determinados nutrientes y extractos de plantas permiten estimular y aumentar la producción natural de células madre por la médula ósea.



LOS ACTIVADORES DE TELOMERASA

En el corazón mismo de las células, y más en concreto en las extremidades de los cromosomas, al nivel de los telómeros, se encuentra una de las claves que permitiría retrasar el envejecimiento celular y, de este modo, aumentar la esperanza de vida... Viaje al corazón de la célula y del patrimonio genético...

¿Qué son los telómeros?

Todo se sitúa pues al nivel del núcleo de las células, en la doble hebra de ADN. De hecho, los telómeros son las extremidades de estas hebras de ADN. Su misión consiste en proteger el genoma de las pérdidas de información que la división celular supone al recortar los cromosomas.

Desgraciadamente, los telómeros acaban ineludiblemente, sobre todo cuando existen fuertes tendencias a la inflamación o al estrés, por acortarse... Tanto es así que, a los 80 años, los telómeros de una persona se habrán reducido de dos a tres veces en relación con su tamaño original, en el momento de su nacimiento.

De hecho, con cada división celular, los telómeros se acortan, puesto que su replicación siempre está incompleta. Cuanto más se multiplican las secuencias de división celular o existe más estrés oxidativo, más se acortan los telómeros. Así, a partir de un determinado umbral, de un determinado tamaño crítico del telómero, la célula se convierte en senescente. Hasta ahora, se trataba de un mecanismo « ineluctable » del envejecimiento.



Según múltiples investigaciones, el acortamiento progresivo de los telómeros estaría íntimamente vinculado a numerosas patologías asociadas al envejecimiento (enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, etc.) y podría ser, así mismo, un factor predictivo de una mortalidad precoz en las personas ancianas. El telómero se puede considerar por tanto uno de los relojes biológicos más importantes que indican la hora del envejecimiento orgánico.

Sin embargo, existe una enzima, la telomerasa, que invierte el proceso de degradación de los telómeros. Esta telomerasa permite la síntesis y el crecimiento de los telómeros, así como la reparación del ADN.

¿Qué es la telomerasa?

La telomerasa es una enzima nucleoprotéica que cataliza la síntesis y el crecimiento del ADN telomérico y estimula la reparación de los daños causados al ADN.

La historia de la telomerasa comienza nada más empezar el desarrollo del embrión. Es entonces, mientras se suceden las divisiones celulares a un ritmo extremadamente elevado, cuando esta enzima se emplea de lleno. Compuesta por una proteína y un ARN, la telomerasa repara sin romper la extremidad de los cromosomas durante todo el desarrollo fetal, conservando así la integridad de los telómeros.

No obstante, desde el nacimiento las cosas adquieren otro cariz, puesto que las tasas de telomerasa comienzan a disminuir y no dejan de reducirse hasta la edad adulta. A partir de este momento, todavía se encuentra telomerasa en las células sexuales y en las células madre, pero prácticamente ha desaparecido al nivel de las células somáticas.

Sin embargo, cuando se trata de regenerar los tejidos, las células madre activan la telomerasa en la medida de lo necesario. Pero este vestigio de actividad no es evidentemente suficiente para detener el declive general de la telomerasa a lo largo de los años, sobre todo cuando el organismo está sometido a estrés con frecuencia. En efecto, el estrés supone un aumento de la necesidad de renovación celular y genera un número mayor de divisiones celulares. Como consecuencia, los telómeros se utilizan mucho más rápido... y el envejecimiento aparece mucho más temprano. Este acortamiento acelerado de los telómeros, en caso de déficit de telomerasa, se ha confirmado más de una vez por los estudios. Todos ellos han demostrado que la consecuencia inmediata de este acortamiento siempre ha sido una limitación drástica de la duración de la vida de las células.

Existe por tanto una relación directa clara entre unas tasas bajas de telomerasa, la pérdida de telómeros y la senescencia celular con el envejecimiento de los tejidos y las numerosas disfunciones orgánicas que de él se derivan.

De manera aun más precisa, los estudios han demostrado que cuanto más se acortan los telómeros, más alto es el riesgo de ateroesclerosis, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, Alzheimer, infecciones, diabetes, fibrosis, síndromes metabólicos y cáncer. Sin hablar, naturalmente de la mortalidad global.

De hecho, en un estudio realizado sobre 50 personas de más de 60 años, aquellas que tenían los telómeros más cortos presentaron ocho veces más riesgo de morir de enfermedades infecciosas y tres veces más riesgo de morir de una crisis cardíaca porque los telómeros demasiado cortos ya no permiten que las células inmunitarias se repliquen lo bastante rápido como para luchar contra las infecciones eventuales.

Reconstituir la actividad de la telomerasa

Incluso aunque las células somáticas adultas ya no produzcan telomerasa, contienen no obstante sus componentes. Así, basta forzar uno de dichos componentes, la subunidad catalítica (hTRT), para reconstituir la actividad de la telomerasa.

Introduciendo este gen hTRT en las células humanas primarias, se puede alargar los telómeros... y modificar espectacularmente el crecimiento de las células.

Un estudio realizado durante más de un año sobre las células vasculares, la retina y el prepucio tratados de este modo, demostró que las células que producían telomerasa siguieron dividiéndose mientras que aquellas que no la producían se volvían senescentes.

Otro estudio, sobre ratones modificados genéticamente para que carecieran totalmente de telomerasa, mostró que dichos animales envejecían con una velocidad acelerada, se volvían infértiles y padecían diabetes, osteoporosis o patologías neurodegenerativas... y, así, morían muy jóvenes.

Además, al reactivar la telomerasa durante un mes sobre otro grupo de este mismo tipo de ratones, se constataron unos resultados sorprendentes:

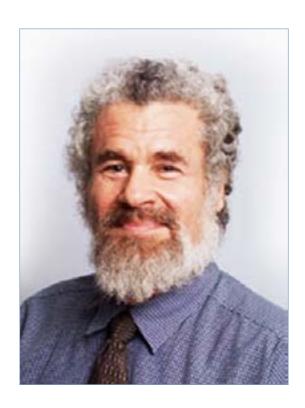
- · la vuelta a la normalidad de la fertilidad;
- la recuperación del bazo, el hígado y los riñones;
- la inversión de los efectos del envejecimiento en el cerebro. Los cerebros habían engordado y las neuronas volvieron a ser activas.

Todos estos estudios permiten pues a numerosos científicos anticipar que toda sustancia que aumente la actividad de la telomerasa podría tratar las patologías ligadas al envejecimiento.

¿Es cancerígena la telomerasa?

Al saber que la telomerasa alarga los telómeros y vuelve a la célula virtualmente «inmortal», apareció una pregunta evidente: ¿cuál sería su efecto sobre las células cancerosas? O, peor aún, ¿no transformaría las células sanas en células cancerosas? Se sabe de hecho que el tumor es una proliferación de células que se han vuelto inmortales y que se replican con gran actividad. Una célula cancerosa se distingue de una célula normal especialmente por su inmortalidad. Frente a esta terrible cuestión, que podría hacer temer la imposibilidad de utilizar la telomerasa para combatir el envejecimiento, se llevaron a cabo nuevos estudios.

Publicados en 1999, desmienten de manera radical los temores que se tenían en este ámbito. El D^r. Woodring Wright asegura en una publicación ¹, que «a adición de telomerasa a las células humanas en cultivo no causa su conversión en células cancerosas». Parece que incluso aunque las células humanas se multipliquen una cantidad muy importante de veces (más de 200 veces) más allá de su esperanza de vida... eso no supone la aparición de ninguna célula cancerosa.



D^r Woodring Wright

Las células tratadas con telomerasa simplemente conservan todas las propiedades y la salud de su juventud y no se ven afectadas por ninguna anomalía cromosómica.

Esto también se ha confirmado mediante otro estudio que demostraba igualmente la ausencia de todo tumor maligno en los ratones tratados.

Todo ello tiende a demostrar que las causas de cancerización de las células se deben a otras mutaciones que no tienen nada que ver con la telomerasa. Esto permite que solo las células se sigan multiplicando con total vitalidad, como lo hacían en el embrión. Y lo que es mejor, según el D^r. De Pinho ², « la telomerasa debería al contrario impedir que las células normales se volvieran cancerosas, en la medida en que previenen los daños sobre el ADN».



Referencias

- 1 Inhibition of human telomerase in immortal human cells leads to progressive telomere shortening and cell death. Herbert B., A.E. Pitts, S. I. Baker, S. E. Hamilton, W. E. Wright, J. W. Shay, D. R. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; (96/25): 14276-14281.
- 2 DEPINHO R. A. et al., Telomerase activation reverses tissue degeneration in aged telomere-deficient mice. *Nature* 469, 102-106, January 2010. Published online 28 November 2010.

¿Qué sustancias activan la telomerasa?

Los seres humanos están estudiando y utilizando diversas moléculas desde hace varios años. Las investigaciones realizadas sobre estas sustancias muestran claramente que pueden estimular la telomerasa, aumentar el número de telómeros y alargarlos de forma sensible y, en consecuencia, invertir determinados mecanismos del envejecimiento aplazando la muerte de las células, considerada antaño ineluctable tras un determinado número de divisiones. Probablemente estas moléculas no sean las primeras de una lista que seguro que no deja de ampliarse en los próximos años.

Las dos sustancias más interesantes provienen de una planta utilizada en la farmacopea tradicional china desde hace milenios: la raíz seca de astrágalo (Astragalus membranaceus). Tradicionalmente, esta plana se utiliza por sus propiedades reconstituyentes y estimulantes del sistema inmunitario:

- aumenta la cantidad de células madre de la médula ósea y el tejido linfático y favorece su desarrollo hasta convertirse en células inmunitarias activas;
- · reactiva las células inmunitarias en reposo;
- produce inmunoglobulinas;
- estimula a los macrófagos;
- activa las células naturales asesinas (Natural Killer) y los linfocitos T;
- induce la producción endógena de interferón y potencia sus acciones en las infecciones víricas;
- aumenta la resistencia a los efectos inmunodepresores de los medicamentos de la quimioterapia;
- y, en último lugar, estimula la producción de interleucina-6 y del factor necrosante de los tumores.

Los numerosos estudios realizados sobre esta planta permitieron evidenciar sus múltiples propiedades excepcionales y desde entonces se sabe que además de sus virtudes inmunoestimulantes, es: antioxidante, antiinflamatorio, antifibrótico, neuroprotector y cardioprotector, ya que inhibe la formación de lípidos oxidados en el miocardio, aumenta la vasodilatación, disminuye la coagulación sanguínea y tiene efectos cardiotónicas y beneficiosas sobre la angina de pecho. Además, de momento, no se ha notificado ningún efecto secundario, ni durante los diferentes estudios ni en varios años de utilización en los seres humanos.

Pero sobre todo, según estudios recientes, este extracto es capaz de actuar sobre la activación de la telomerasa en los queratinocitos, los fibroblastos y las células inmunitarias en cultivo. Para ser todavía más precisos, hay que añadir que, según los estudios, si la longitud media de los telómeros no ha aumentado, el porcentaje de telómeros cortos en cambio ha disminuido de manera significativa. Saber que ante todo hay que impedir que los telómeros se acorten más allá del umbral crítico, donde se produce la senescencia celular, es un comienzo muy prometedor. Más allá de las virtudes de toda la planta, los investigadores se interesan más concretamente por los principios activos que esta encierra y que explican la mayoría de sus propiedades. Por tanto, de esta planta se puede aislar y concentrar, mediante un procedimiento extremadamente complejo y costoso, dos principios activos de estructura química parecida, responsables de sus sorprendentes propiedades antiedad:

- El astragalósido IV, un glucósido muy estudiado en los centros de investigación de China y Europa y
- El cicloastragenol, una saponina compuesta de un conjunto de glucósidos oleosos.



El astragalósido IV

Entre los compuestos activos de la planta se encuentran los astragalósidos, numerados del I al VIII, entre ellos el astragalósido IV. Esta sustancia natural está presente en cantidades infinite-simales en la raíz del astrágalo y, muy a menudo, su presencia ni siquiera es detectable en las cápsulas de planta completa. El astragalósido IV, reconocido por sus propiedades inmunoestimulantes, antibacterianas y antioxidantes, es sin duda una de las mejores sustancias nutricionales antiedad de la actualidad. Se encuentra entre los muy poco frecuentes complementos capaces de activar la telomerasa, frenar el acortamiento de los telómeros e, incluso, alargar los telómeros más cortos.

Estimula la proliferación de las células madre

Las células madre mesenquimatosas (CMM) son células madre pluripotenciales que se pueden diferenciar en una variedad de tipos celulares ¹, como:

- los osteoblastos (células óseas),
- los condrocitos (células del cartílago),
- los adipocitos (células grasas).

El astragalósido IV es capaz, *in vitro*, de estimular la proliferación de las CMM. Teniendo en cuenta las investigaciones en marcha sobre la utilización de las células madre para tratar una gran cantidad de enfermedades, se abre un abanico inmenso de posibilidades para numerosas aplicaciones terapéuticas.

Es cardioprotector

Según los estudios realizados sobre el astragalósidos IV, esta sustancia es capaz de:

- invertir la disfunción endotelial causada por una hiperaminoacidemia (presencia excesiva de aminoácidos en la orina), que contribuye enormemente a los problemas cardiovasculares;
- reducir considerablemente la importancia del infarto (en perros sometidos a la ligadura de las arterias coronarias);
- mejorar la función cardíaca postisquémica y las arritmias de reperfusión en los corazones de ratas in vitro.

Además, esta protección cardíaca se acompaña de un aumento significativo del flujo cardíaco, tanto *in vivo* como *in vitro* ².

El astragalósido IV aumenta no solo la actividad antioxidante endógena de la superóxido dismutasa (SOD), como se ha demostrado *in vivo*, pero atenúa la disfunción endotelial causada por una hiperhomocisteinemia. Además, un pretratamiento con SOD tuvo un efecto similar al del astragalósido IV, a saber: una atenuación de la disfunción endotelial causada por la homocisteína ⁴.

La hipertrofia del ventrículo izquierdo en la rata se redujo igualmente tras la administración de astragalósido IV. También se han reducido otros factores mensurables asociados. En otro estudio, se inhibió la actividad excesiva del sistema renina-angiotensina en las ratas que padecen hipertensión e hipertrofia cardiaca inducida mediante un tratamiento con astragalósido IV.

Este previene el cáncer de mama

Se han analizado los efectos de diferentes concentraciones de inyección de astrágalo, astragalósido IV y de formononetina sobre la proliferación de las células del cáncer de mama y se ha demostrado que dicha sustancia inhibe la proliferación de determinadas células del cáncer de mama. Los efectos antiproliferación varían en función de la concentración de los productos activos ⁷.

Sería útil en caso de enfermedad de Parkinson

La regeneración de las células por el astragalósido IV puede ser igualmente útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Recordemos que esta enfermedad está causada por la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas. Por tanto, el estrés oxidativo y la degeneración de estas neuronas están implicadas en la patogénesis de esta enfermedad.

El astrágalo está reconocido tradicionalmente para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas y su capacidad de proteger las neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson.

Al examinar el efecto *in vitro* del astragalósido IV sobre la 6-hidroxidopamina (6-OHDA) se ha constatado que dicha sustancia atenúa los efectos destructores de la 6-OHDA sobre las neuronas dopaminérgicas de manera dependiente de la dosis.

La 6-OHDA es una amina neurotóxica, presente de manera natural en la orina, que tiene la capacidad de destruir las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas. Con frecuencia se utiliza en laboratorio para provocar un parkinsonismo en los animales a fin de probar medicamentos contra esta enfermedad. Los efectos neuroprotectores del astragalósido IV, específicamente sobre las neuronas dopaminérgicas, llevan a pensar que con él disponemos de un verdadero potencial terapéutico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson ⁸.

Cabe recordar: las propiedades del astragalósido IV

Aulnmunoestimulante

- Aumenta el número de células inmunitarias activas, inmunoglobulinas y macrófagos.
- Activa los linfocitos T y las células asesinas naturales.
- Aumenta la producción de linfocitos T y B y la producción de anticuerpos ³.
- Aumenta el número de células madre en la médula espinal y favorece su desarrollo en forma de células inmunitarias activas.

Antiinflamatorio

 Atenúa la progresión de la inflamación de las vías respiratorias en el asma crónico.

Antibacteriano

Actúa, in vitro, sobre Shigella dysenteriae, Streptococcus haemolyticus,
 Diplococcus pneumoniae y Staphylococcus aureus.

Antivírico

- inhibe la replicación de determinados virus.
- produce interferón y potencia su actividad sobre las infecciones víricas.

Antioxidante

• Inhibe, in vitro, el 40% de la peroxidación lipídica.

Cardioprotector

- Tiene efectos beneficiosos sobre la insuficiencia cardíaca congestiva y la angina de pecho.
- Ayuda a la recuperación de acontecimientos cardiovasculares.

Neuroprotector

- Mejora el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.
- Protege las neuronas dopaminérgicas, cuya degeneración causa la enfermedad de Parkinson.
- Protege contra la toxicidad de las quimioterapias.

Antiglucación

• previene las complicaciones neuropáticas de los diabéticos.

Haga clic aquí para encontrar una fórmula de astragalósido IV certificada

Referencias

- 1 Sevimli-Gür C., Onbaşılar I., Atılla P., Genç R., Cakar N., Deliloğlu-Gürhan I., Bedir E. *In vitro* growth stimulatory and *in vivo* wound healing studies on cycloartanetype saponins of *Astragalus* genus. *J. Ethnopharmacol.* 2011 Apr 12;134(3):844-50.
- 2 Wei-Dong Zhang, Hong Chen, Chuan Zhang, Run-Hui Liu, Hui-Liang Li, Hong-Zhuan Chen. Astragaloside IV from *Astragalus membranaceus* Shows Cardioprotection during Myocardial Ischemia *in vivo* and *in vitro*. *Planta Med* 2006; 72(1): 4-8.
- 3 Wang YP, Li XY, Song CQ, Hu ZB. Effect of astragaloside IV on T, B lymphocyte proliferation and peritoneal macrophage function in mice. *Acta Pharmacol. Sin.* 2002 Mar;23(3):263-6.
- 4 QIU LH, XIE XJ, ZHANG BQ. Astragaloside IV improves homocysteine-induced acute phase endothelial dysfunction via antioxidation. *Biol. Pharm. Bull.* 2010; 33 (4): 641-6.
- 5 TAN Y. F., YIN X. C., XIONG Y. J., WANG Y. (Stem cell factor secretion by bone mesenchymal stem cells stimulated with astragaloside IV). *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2010 Apr;12(4):290-2.
- 6 Shi H., Ma C., Liu Y., Zhou J., Hu Z., Wu D., (Inhibitory effect on activated reninangiotensin system by astragaloside IV in rats with pressure-overload induced cardiac hypertrophy). *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2009 Dec; 34(24):3242-6.
- 7 Deng Y., Chen H. F. (Effects of Astragalus injection and its ingredients on proliferation and Akt phosphorylation of breast cancer cell lines). *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2009 Dec.; 7(12): 1174-80.
- 8 Chan W. S., Durairajan S. S., Lu J. H., Wang Y., Xie L. X., Kum W. F., Koo I., Yung K. K., Li M. Neuroprotective effects of Astragaloside IV in 6-hydroxydopamine-treated primary nigral cell culture. *Neurochem. Int.* 2009 Nov.; 55(6):414-22. Epub 2009 May 4.



El cicloastragenol

Sin embargo, el astragalósido IV no es el único principio activo de la planta astrágalo. Los cicloartanos, de tipo saponinas, también son importantes constituyentes de la raíz del astrágalo, dotados de propiedades cicatrizantes sobre las llagas, y que justifican una de sus utilizaciones en medicina tradicional.

Las saponinas son glucósidos amfipáticos, por lo tanto, son a la vez hidrófilos y lipófilos y, entre ellos, el cicloastragenol, probado en animales y seres humanos desde hace ya varios años, se presenta como la más potente en el marco de los tratamientos antiedad.

Un excelente activador de la telomerasa

Como se ha descrito claramente con anterioridad, todas las células somáticas humanas se dividen un número finito de veces; y cuando dicho límite está próximo, las células se califican de senescentes. Cuando llegan al límite, dejan de dividirse y mueren: es el límite de Hayflick. El acortamiento de los telómeros se considera así como uno de los principales mecanismo del envejecimiento celular.

Por tanto, existe un gran interés para encontrar inductores de la telomerasa que puedan contribuir a retardar la aparición del envejecimiento celular.

En el marco de esta investigación sobre nutracéuticos se han testado el resveratrol y el cicloastragenol por su capacidad para mejorar las funciones de las células T *in vitro*.

En este estudio, se evaluó el efecto de dichas sustancias sobre:

- la capacidad proliferativa celular;
- los niveles de actividad de la telomerasa;
- los niveles de marcadores de superficie;
- la secreción de citocinas por los linfocitos T CD4 y CD8.

Los resultados muestran que el cicloastragenol aumenta moderamente la actividad de la telomerasa y la capacidad proliferativa de los linfocitos T CD4 y CD8. Dichos resultados sugieren que estas sustancias son capaces de inhibir la aparición de los CD4 y CD8 y la senescencia celular ². Por otra parte, los investigadores han constatado que la saponina no es citotóxica para las células cancerosas, pero aumenta la proliferación de los linfocitos ³. Al igual que para el astragalósido IV, es de rigor una visión libre sobre el certificado de análisis cuando se trata de encontrar este producto.

El cicloastragenol disfruta ya de cierta notoriedad al otro lado del Atlántico, ya que es el componente principal del TA65° de Telomerase Activation Sciences («TA Sciences»), un producto comercializado desde 2005 y que es consumido por miles de personas. No es fácil procurarse el TA-65°, ya que lo distribuye de forma exclusiva una red de médico «franquiciados» que facturan el tratamiento a entre 2000 y 4000 dólares por periodo de seis meses. Aunque TA Sciences mantenga la composición del TA-65° en «secreto», la competencia la mandó analizar y demostró que el cicloastragenol y el astragalósido IV eran los únicos componentes detectables. (Una cápsula de TA-65° contiene en torno a 5 mg de cicloastragenol y 20 mg de astragalósido IV). Por tanto, cabe pensar que el cicloastragenol «genérico», aunque mucho más barato, es igualmente eficaz.

Los estudios realizados en personas que toman TA-65® demostraron un aumento del número de linfocitos T, una mejora de la función inmunitaria, una densidad ósea superior, pero también y sobre todo un alargamiento de los telómeros más cortos por activación de la telomerasa. A este respecto, el cicloastragenol constituye una poderosa arma antiedad capaz de reparar los daños causados al ADN, ya que actúa:

- al nivel de telomerasa, estimulándola;
- en la disminución del número de telómeros más cortos;
- en la activación de los linfocitos T.

La estructura química del cicloastragenol es relativamente próxima a la del astragalósido IV. No obstante, gracias a su bajo peso molecular, el cicloastragenol atraviesa fácilmente la barrera intestinal.

Su asimilación óptima permite un aumento de la eficacia, a pesar de tomar una dosis baja.

Su toma diaria, solo, combinado o alternado con el astragalósido IV permitirá controlar el envejecimiento y alargar de forma natural la esperanza de vida, dado que el espectro de acción de ambos complementos es evidentemente mayor si se combinan.

Como sucede con el astragalósido IV, no cabe esperar aportar suficiente con la toma de cápsulas de planta de astrágalo, que solo contiene una cantidad infinitesimal. Habría que consumir centenas de cápsulas de toda la planta y decenas de cápsulas de extracto 50:1, las más poderosas que existen, para obtener la cantidad de cicloastragenol que ha demostrado totalmente su eficacia.

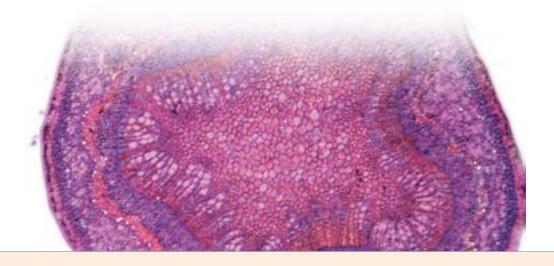
Por tanto, hay que tomar obligatoriamente un complemento nutricional concentrado y purificado.

La posología debe igualmente estar determinada en función de la edad. Parece ser de hecho que la eficacia del cicloastragenol depende de la dosis, y que las personas cuyos telómeros son más cortos (que con frecuencia son también las de más edad) obtienen mejores resultados y más rápidos con dosis más elevadas, que llegan hasta los 25 e incluso los 50 mg al día. Así, mientras los treinteañeros pueden contentarse con 10 mg, los septuagenarios deben basarse en un aporte cotidiano de entre 25 y 50 mg.

Algunas precauciones necesarias

La farmacología y la farmacocinética del cicloastragenol han saltado a la crónica científica con motivo de su capacidad de regular la telomerasa en las células. Pero el cicloastragenol tiene además una acción de modulación sobre los linfocitos en la medida en que modifica las propiedades de la telomerasa. Hay que saber que entre el 85 y el 95% de las células cancerosas tienen una actividad en la que la telomerasa desempeña un papel. Sin embargo, la telomerasa no es la causa del cáncer. Esto ya fue demostrado por el D^r. Woodring Wright.

Haga clic aquí para encontrar una fórmula de cicloastragenol certificada



Referencias

- 1 Andrews, W. West, M. Report: «Turning on Immortality: The Debate Over Telomerase Activation.» *Life Extension Magazine*. August 2009.
- 2 VALENZUELA H. F., FULLER T., EDWARDS J., FINGER D., MOLGORA B., Cycloastragenol extends T cell proliferation by increasing telomerase activity. *J. of Immun.* 2009, 182, 90.30.
- 3 Verotta L., Guerrini M., El-Sebakhy N. A., Assad A. M., Toaima S. M., Radwan M. M., Luo Y. D., Pezzuto J. M., Cycloartane and oleanane saponins from egyptian astragalus spp. as modulators of lymphocyte proliferation. *Planta Med.* 2002 Nov.; 68 (11): 986-94.

El resto de nutrientes que actúan sobre el mantenimiento de los telómeros

Nuevos estudios prometedores siguen validando la utilidad de otros nutrientes y fitonutrientes para el mantenimiento de los telómeros.

Como recordatorio, los telómeros son los delgados filamentos que aparecen en el extremo de nuestros cromosomas y que los protegen. Durante la división celular, el ADN de dichos cromosomas se debe multiplicar pero, en cada ocasión los telómeros se acortan y disminuye la duración de la vida celular. Como ya se ha dicho con anterioridad, el acortamiento de los telómeros está estrechamente vinculado al envejecimiento celular y la aparición del conjunto de enfermedades que acompaña al envejecimiento.

La telomerasa es una enzima que permite alargar los telómeros más cortos. Los estudios recientes demuestran que no es tanto la longitud media de los telómeros lo que se ve afectado de forma significativa por la telomerasa sino la de los telómeros más cortos. En efecto, el mejor indicador de la senescencia e incluso de la prevalencia de la mortalidad es el porcentaje de telómeros cortos.

El cicloastragenol y el astragalósido IV han demostrado su capacidad de estimular la telomerasa y volver a alargar los telómeros más cortos, lo que constituye un avance enorme, pero desgraciadamente estos no actúan o solo en parte sobre la longitud media de los telómeros. Así, siempre se aconseja asociar a estas sustancias otros nutrientes y fitonutriente que complementes y profundicen sus acciones.

Los investigadores seleccionaron un determinado número de sustancias susceptibles de contribuir a paliar dicho acortamiento, en ocasiones de forma muy importante, y que tengan una actividad real, constatada y verificada.

El magnesio ascorbilo-fosfato (Asc2P)

• Se trata de una forma rara y estable de vitamina C que puede penetrar en las células. Los estudios *in vitro* demostraron que su adición a las células humanas vasculares endoteliales permitía, mediante la supresión del estrés oxidativo intracelular, evitar el acortamiento de los telómeros hasta en un 62%, mientras que la forma natural de la vitamina C, el ácido L-ascórbico, sigue sin ningún efecto. Además, esta forma de vitamina C permite evitar el aumento del tamaño de la célula, un valioso indicador de la senectud celular.

La L-carnosina

• Este dipéptido, todavía denominado beta-alanina-L-histidina, es una molécula natural que se encuentra en el músculo esquelético y el cerebro. Se reconoce por sus propiedades antiglucación y antioxidante y también ha mostrado en un medio de cultivo, y en particular sobre los fibroblastos de pulmones, que combatía los daños y los acortamientos de los telómeros en un 32% y permitía así un alargamiento sustancial de la duración de la vida.

El extracto de Terminalia chebula

 El extracto del fruto de esta planta, estandarizado al 30% de taninos ha demostrado, durante un estudio realizado en la facultad de Farmacia de la Universidad Daejeon de Corea, unos efectos citoprotectores frente al estrés oxidativo (y en particular, los daños oxidativos vinculados a los UBV), así como efectos inhibidores sobre el envejecimiento celular. Estos resultados constatados en relación con un lote de control no tratado mediante el Terminalia chebulia, pusieron en evidencia un acortamiento un 45% menor de los telómeros.

El extracto de té verde

• El extracto de té verde estandarizado en polifenoles, y sobre todo en EGCC (Galato de epigalocatequina), es reconocido por su capacidad de alargamiento de los telómeros en el ser humano. Un amplio estudio chino realizado por la Universidad de Hong Kong que reunió a más de 2000 participantes de 65 años o más, demostró que un consumo de al menos 700 ml al día de té verde permitía obtener un alargamiento medio de los telómeros superior al 46%, lo que equivaldría a una prolongación de cinco años de la vida, en particular en los hombres.

El extracto de palma aceitera

• El Tocomax™, un extracto estandarizado del fruto de la palma aceitera aporta un 22% de D-gama-tocotrienol. Los tocotrienoles son isómeros de la vitamina E y refuerzan la acción de los tocoferoles. Un estudio *in vitro* ha mostrado la acción protectora del D-gama-tocoferol sobre el estrés oxidativo y su posibilidad de inducir un alargamiento significativo de la longitud de los telómeros modulando la acción de la telomerasa. En este estudio, las células estaban expuestas durante 24 horas a dicha sustancias o durante dos horas al peróxido de hidrógeno. En las dosis utilizadas en este estudio, las células sometidas a la acción del d-gama-tocotrienol manifestaron un alargamiento de sus telómeros superior al 16% en relación con las no tratadas.

El extracto de verdolaga

• El extracto de verdolaga (*Portulaca oleracea*) ha sido objeto de un estudio en el que ratones de tres meses recibieron por vía subcutánea inyecciones de este extracto durante dos semanas con una dosis de 2,5 mg/kg/24 h. Los resultados evidenciaron diversos efectos beneficiosos del extracto de verdolaga sobre los ratones: un mejor aprendizaje y una memorización superior, efectos neuroprotectores, un aumento de los niveles de SOD y sobre todo, un aumento de la actividad de la telomerasa y de los telómeros de las células cerebrales, superior en más del 27% en relación con los ratones de control. En este estudio, la administración *in vivo* de verdolaga mostró una ralentización de entre el 24 y el 57% del acortamiento de los telómeros, tras tan solo dos semanas de aporte complementario.

Haga clic aquí para encontrar una formulación que permita preservar la longitud media de los telómeros

Los omega-3 marinos

- Según un estudio reciente publicado en «Brain, behaviour and immunity», la toma de complementos de omega-3 marinos durante solo cuatro meses se ha asociado a un alargamiento de los telómeros en las células inmunitarias.
- Diversos estudios anteriores a este señalaron que los telómeros son muy sensibles al estrés oxidativo y que la longitud de los mismos es un valioso marcador del envejecimiento biológico.
- El equipo del profesor Jan Kiecolt-Glaser de la Universidad de Ohio y de Elizabeth Blackburn, pionera de las investigaciones sobre los telómeros, seleccionó a 106 adultos con sobrepeso. Cada uno de ellos se asignó a uno de los tres grupos siguientes: el primero recibía 2,5 g/día de omega-3, el segundo 1,25 g/día y finalmente, el último recibía sin saberlo una cápsula de placebo.
- Los resultados mostraron que tras cuatro meses de aporte complementario de ácidos grasos omega-3, el nivel de F-isoprostanos, un marcador del estrés oxidativo, disminuyó sensiblemente en los dos grupos a los que se administró un complemento con omega-3.
- No se constato ninguna diferencia sobre la telomerasa, sin embargo, se ha asociado una mejor relación entre el omega-6 y el omega-3 con los telómeros más largos, lo que sugiere que una mejor relación entre estas dos familias de ácidos grasos puede tener un impacto directo sobre el envejecimiento celular.
- Los marcadores inflamatorios disminuyeron igualmente entre un 10 y un 12% en los dos grupos que recibían complementos de omega-3, mientras que los niveles aumentaron

- en un 36% en el grupo control. Esta constatación sugiere claramente que la inflamación es un parámetro que influye directamente en la longitud de los telómeros.
- Un aporte complementario de omega-3 marinos durante cuatro meses aumentó de forma notable la longitud media de los telómeros y permitió así actuar sobre uno de los procesos clave del envejecimiento celular. Los resultados de este estudio confirman un estudio anterior publicado en 2010 que demostró que unas tasas elevadas de omega-3 circulantes podrían ralentizar el envejecimiento celular de los pacientes coronarios.

Haga clic aquí para encontrar una formulación Omega 3 marinos



Referencias

• Janice K. Kiecolt-Glaser, Elissa S. Epel, Martha A. Belury, Rebecca Andridge, Jue Lin, Ronald Glaser, William B. Malarkey, Beom Seuk Hwang, Elizabeth Blackburn. Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: a randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*. Available online 23 September 2012, ISSN 0889-1591, 10.1016/j.bbi.2012.09.004.

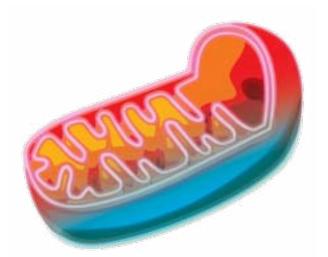
LA BIOGÉNESIS MITOCONDRIAL

¿Qué son las mitocondrias?

Las mitocondrias son, de alguna manera, las centrales energéticas de las células que les permiten funcionar a pleno rendimiento. Presentes en cantidades importantes en los organismos jóvenes (de 2000 a 2500 por célula), desaparecen poco a poco con la edad y las que quedan son menos eficaces y producen más desechos. De esta disfunción se deriva un déficit energético importante que está implicado en la mayoría de enfermedades degenerativas relacionadas

con el envejecimiento: alteraciones físicas y cognitivas, aceleración de la degradación celular, alteraciones cardiovasculares... La disfunción mitocondrial se ha vinculado por tanto de manera definitiva prácticamente a todas las enfermedades mortales del envejecimiento, desde la enfermedad de Alzheimer hasta la diabetes de tipo 2, pasando por la insuficiencia cardíaca, etc.

Los investigadores han registrado de hecho signos de datos mitocondrial claramente



superiores en las células del cerebro del ser humano de más de 60 años, en comparación con el de 40 años. La salud y la función de las mitocondrias, generadoras de energía celular, se consideran ahora tan importantes como que numerosos científicos piensan que:

Longevidad mitocondrial = Longevidad del organismo envejecido

¿Cómo optimizar el funcionamiento de las mitocondrias?

En 2002, el célebre estudio de Dr. Bruce Ames (profesor emérito de bioquímica del universo de California, Berkeley) demostró que la sinergia de la acetil-L-carnitina y el ácido R-lipoico permitía optimizar el funcionamiento de las mitocondrias y ralentizar así el proceso de envejecimeinto. Ahora se sabe que otros nutrientes, como el resveratrol y la coenzima Q10, permiten mejorar también el funcionamiento de las mitocondrias existentes y actuar plenamente sobre la longevidad.

¿Es posible potenciar la biogénesis mitocondrial?

Mejorar el funcionamiento de las mitocondrias existentes es una cosa, pero aumentar su número, incluso en las células senescentes, es decir facilitar la biogénesis mitocondrial activando los genes que gobiernan su reproducción, protección y reparación sería un avance excepcional. Y todo ello es posible desde ahora con la PQQ (pirroquinolona quinona). De hecho, dejando aparte la práctica de intensos ejercicios aeróbicos o la restricción calórica muy severa, en la actualidad no existe ningún medio para aumentar la cantidad de mitocondrias. Al potenciar y generar nuevas mitocondrias, este complemento nutricional antiedad garantiza la longevidad de todas las células.

Número de código... PQQ

Uno de los avances más serios en el ámbito de la bioenergética mitocondrial.

La PQQ está omnipresente en el mundo natural, y en particular en todas las especies vegetales. Su presencia en el polvo interestelar llevó a varios expertos a la hipótesis de un papel central de la PQQ en la evolución de la vida en la Tierra ². Es un potente factor de crecimiento en las plantas, las bacterias y los organismos superiores ⁵, ⁶. Ni los seres humanos ni las bacterias que colonizan el tubo digestivo humano tienen capacidad para sintetizarla ³.

Los estudios muestran en concreto que cuando se priva a los animales de PQQ en su alimentación presentan un retraso del crecimiento, una inmunidad deficiente, una alteración de la capacidad de reproducción, una disminución de las mitocondrias en sus tejidos, una reducción de la tasa de concepción, del número de descendientes y de las tasas de supervivencia en los animales jóvenes ^{7, 8, 9}. Y naturalmente, la reintroducción de la PQQ en la alimentación invierte estos efectos, restaura la orgánica normal y aumenta simultáneamente el número de mitocondrias, así como su eficacia energética.

Esto lleva a los investigadores a clasificar la PQQ entre los nutrientes esenciales ^{4.} ¿Nueva vitamina o nueva coenzima? Su denominación importa poco en relación con su eficacia contra el envejecimiento.

De hecho, la revelación más espectacular data de 2010, cuando los investigadores de una universidad californiana constataron que la PQQ protegía no solo a las mitocondrias de los daños oxidativos, sino que además estimulaba de forma positiva su crecimiento ¹. Dicho de otro modo, favorece la generación de nuevas mitocondrias en las células senescentes.

La PQQ activa determinados genes

Los investigadores californianos también revelaron que la PQQ activaba determinados genes que rigen la reproducción, la protección y la reparación mitocondrial e invertía el envejecimiento celular mediante tres moléculas excepcionales:

La PCG-1 o «peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 alpha», es un regulador que estimula directamente a los genes mejorando la respiración, el crecimiento y la reproducción mitocondrial y celular. Esta capacidad de regular al alza el metabolismo celular influye favorablemente sobre la tensión arterial, el colesterol y los triglicéridos.

La CREB, o «Cyclic adenosine monophosphate response element-binding », es una proteína que desempeña un papel central en el desarrollo embrionario y en el crecimiento. Estimula el crecimiento de nuevas mitocondrias, protege y repara el ADN celular.

La DJ-1, que lleva simplemente el nombre del gen DJ-1, es una proteína implicada en la función y la supervivencia celular. Se ha revelado como un potente antiestresante-oxidante, de una importancia de primer orden para la salud del cerebro, especialmente en la prevención de la enfermedad de Parkinson y otros problemas neurológicos.

Múltiples aplicaciones

La PQQ se opone pues de manera radical a la disfunción y a la degeneración mitocondrial y es capaz de generar nuevas mitocondrias en las células envejecidas. Pero esto no es todo, ya que protege el cerebro, el corazón y los músculos del envejecimiento y la degeneración.

Protección óptima de las mitocondrias contra el estrés oxidativo

Las mitocondrias, como el resto de motores que producen bioenergía, son extremadamente vulnerables a los daños oxidativos. La primera causa de disfunción mitocondrial es el estrés oxidativo y el interés esencial de la PQQ en la prevención antiedad radica a nivel mitocondrial. Gracias a su alta estabilidad ¹⁰, la PQQ se revela como una potente arma antioxidante, muy superior a los antioxidantes clásicos para proteger el ADN mitocondrial. En efecto, parece ser entre 30 y 5000 veces más potente que la mayoría de antioxidantes ordinarios, como la vitamina C.

Al transferir una gran cantidad de electrones, neutraliza los principales radicales libres que dificultan el buen funcionamiento de las mitocondrias, sin sufrir una degradación molecular. Además se ha revelado especialmente eficaz en la neutralización del omnipresente radical superóxido y del radical hidroxilo ¹¹. La PQQ proporciona por tanto prestaciones mucho más amplias que los antioxidantes clásicos consumidos por lo general a diario o como cura. Por eso no sorprende que la PQQ tenga una eficacia óptima en la lucha contra las enfermedades degenerativas ligadas a la edad y los descensos de energía de los dos órganos más importantes del cuerpo: el cerebro y el corazón.

Neuroprotección y mejora de la función cognitiva

La PQQ ha demostrado sus capacidades para optimizar la salud y el conjunto del sistema nervioso central. Protege de manera notable a las células del cerebro contra los daños oxidativos tras la aparición de isquemias, inflamaciones y lesiones oxidativas resultado de un brusco retorno de la sangre y los nutrientes del que está encargada hacia los tejidos ¹³. En este caso, la PQQ reduce de manera significativa la dimensión de la zona cerebral dañada ¹⁴.

La PQQ mejora los resultados de las pruebas de memoria ¹² e interactúa de forma positiva con los sistemas de neurotransmisores del cerebro. Protege en particular las neuronas modificando la ubicación del receptor NMDA (N-metilo-D-aspartato) ^{15, 16} que es un potente mediador de excitotoxicidad, es decir de sobreestimulación de las neuronas asociada a numerosas enfermedades neurodegenerativas ^{17, 18, 19}. Además, protege contra la neurotoxicidad causada por las toxinas, incluido el mercurio ²⁰. Según ciertos estudios, la PQQ impide el desarrollo de una proteína (alfa-sinucleína) asociada a la enfermedad de Parkinson ²¹ y protege igualmente a las células nerviosas de los estragos oxidativos de la proteína beta-amiloide asociada a la enfermedad de Alzheimer ²². Un estudio realizado en 2010 ha desvelado que la PQQ podría impedir la formación de estructura moleculares beta-amiloides ²³.

La PQQ ha demostrado también sus capacidades protectora de la memoria y la cognición en los animales y los seres humanos envejecidos ^{24, 25}. Puesto que estimula la producción y la liberación del factor de crecimiento nervioso en las células y las neuronas ²⁶, esto puede explicar en parte porqué el aporte complementario de PQQ a las ratas envejecidas ha supuesto una mejora marcada de las funciones de su memoria ²⁴.

Un estudio reciente, a doble ciego y con placebo, ha demostrado que una toma diaria de 10 a 20 mg de PQQ mejora de manera importante la memoria a corto plazo, así como las posibilidades de concentración en los adultos jóvenes comparados con el grupo de control que solo recibía el placebo.

En las personas de edad madura, durante un estudio doble ciego realizado en 2007 a Japón, el aporte complementario con 20 mg al día de PQQ conllevó mejoras considerables en las pruebas de la función cognitiva ²⁵ (más del doble de buenos resultados), sobre todo, cuando los pacientes tomen también 300 mg al día de CoQ10. Los resultados del estudio sugieren por tanto una relación sinérgica entre la PQQ y la coenzima Q10 que amplificó los resultados en las pruebas de memoria. Esta asociación puede utilizarse para mejorar el estado mental, la calidad de vida y contribuir a ralentizar o a prevenir el declive cognitivo.

Cardioprotección y mejora de los niveles de energía

Las investigaciones han demostrado que la PQQ ayudaba a las células del músculo cardíaco a resistir al estrés oxidativo. En caso de accidente cerebrovascular o crisis cardíaca en animales, el aporte complementario de la PQQ permite reducir notablemente el tamaño de las zonas dañadas ²⁷. Y esto tanto si el complemento se administra antes o después del acontecimiento. Los investigadores del Centro Médico VA en la UC San Francisco hicieron pruebas comparativas entre la PQQ y el Metoprolol, un betabloqueante, y concluyeron que «*la PQQ era superior al Metropolol en la protección de las mitocondrias contra los daños oxidativos* ²⁸». Posteriores investigaciones realizadas por el mismo equipo demostraron que la PQQ ayudaba a las células del músculo cardíaco a resistir el estrés oxidativo ²⁹. La PQQ ofrece pues una cardioprotección innegable.

Además, como las mitocondrias son responsables de la producción de energía, la toma de PQQ facilita y hace más eficaz la práctica de la actividad física.

La PQQ en asociación con nutrientes sinérgicos...

Como se ha visto en el preámbulo, determinados nutrientes, como la acetil-L-carnitina, el ácido R-lipoico, la L-carnosina, el resveratrol y la coenzima Q10 permiten mejorar el funcionamiento de las mitocondrias existentes.

...con la acetil-L-carnitina y el ácido R-lipoico

Entre ellos, la acetil L -carnitina y el ácido R-lipoico son sin duda los más eficaces, como demostró el famoso estudio del Dr. Ames. Puesto que facilita el transporte de los ácidos grasos en las mitocondrias de las células, la acetil-L-carnitina permite que las grasas alimentarias se conviertan más fácilmente en energía y músculo. Como el cerebro necesita importantes cantidades de energía, la acetil-L-carnitina y la L-carnitina desempeñan un papel especialmente crucial. Parece que los ésteres como la acetil-L-carnitina poseen propiedades neuroprotectoras, neuromoduladoras y neurotróficas únicas, especialmente importantes para combatir los procesos de diferentes enfermedades ³⁰.

A finales de los años 80, se hizo evidente que los diferentes efectos de la acetil-L-carnitina sobre la salud de los neurotransmisores y las células del cerebro tenían un punto común: sus efectos beneficiosos sobre la capacidad de las células de mantener y restaurar el funcionamiento mitocondrial a pesar del paso de los años. Las investigaciones han mostrado que un aporte complementario de acetil-L-carnitina rejuvenece las mitocondrias, cuyas estructuras y funcionamiento se han debilitado por el proceso de envejecimiento.

Por su parte, el ácido alfa-lipoico se produce en cantidades ínfimas en el organismo. Se encuen-

tra en los alimentos que contienen mitocondrias, como la carne roja. Se le denomina el antioxidante universal porque, a diferencia del resto de antioxidantes, atraviesa las membranas celulares y ejerce su acción antioxidante al mismo tiempo en las partes lipídicas y las partes hídricas del cuerpo, incluido el cerebro. El ácido R-alfa-lipoico es la forma biológicamente activa del ácido alfa-lipoico, sintetizado de forma natural por el organismo. Es el antioxidante mitocondrial clave. Numerosos estudios lo han asociado a la acetil-L-carnitina para determinar los efectos sinérgicos de estos dos componentes sobre el funcionamiento de las mitocondrias. Los efectos beneficiosos observados en estos estudios incluyen mejoras de la memoria, cambios positivos en la pérdida auditiva ligada al envejecimiento y una disminución de las lesiones oxidativas. Además, el ácido alfa-lipoico ayuda a proteger las mitocondrias contra los deterioros estructurales relacionados con el envejecimiento, que son susceptibles de interferir con su funcionamiento óptimo 31, 32, 33.

En su entrevista en la revista NutraNews de mayo de 2010, el D^r. Ames indicaba claramente: «Cuando administramos ácido R-lipoico combinado con acetil L-carnitina, todas las funciones que observamos, que se habían reducido con la edad, se recuperaron. La mitocondria fabricaba menos oxidantes y el potencial de la membrana mejoraba». El D^r. Ames demostró la implicación de la disfunción mitocondrial en las enfermedades degenerativas, incluido el cáncer y el deterioro neurológico. También se probó que la administración conjunta de acetil-L-carnitina y de ácido R-lipoico permitía reproducir los efectos de la restricción calórica y restaurar un funcionamiento mitocondrial óptimo, tanto en el corazón como en el cerebro.

Por tanto, se recomienda completar la acción de la PQQ, único nutriente capaz de generar nuevas mitocondrias, con la de estos dos nutrientes, que son los mejor validados para optimizar el funcionamiento de las mitocondrias existentes.

Haga clic aquí para encontrar la PQQ en una fórmula mitocondrial certificada

...con la CoQ10

Además, parece que el uso concomitante de coenzima Q10 permite mejorar de manera significativa los beneficios derivados de la toma de PQQ. Lo que no sorprende, dado que el importante papel de la CoQ10 como carburante mitocondrial para favorecer la respiración celular y aumentar la producción de adenosina trifosfato (ATP).

Estudios recientes muestran en concreto mejores resultados cardiovasculares y cognitivos cuando se asocian los dos nutrientes que cuando se toman por separado. Esto no es una sorpresa, ya que el corazón y el cerebro son, con mucho, los dos órganos que consumen más energía.

Un estudio japonés realizado en 2007 ha mostrado que la PQQ, tomada en dosis de 20 mg al día, mejoraba la memoria, la atención y las funciones cognitivas. Los resultados del grupo al que se administró PQQ eran dos veces superiores a los del grupo de placebo. La toma conjugada de 300 mg de CoQ10 amplió aun más los resultados de las pruebas de memoria. Así pues, las aptitudes mentales y la calidad de vida se pueden mejorar en las personas ancianas y el tratamiento constituye una ayuda para la prevención de la ralentización de las funciones cognitivas en las personas de edad avanzada.

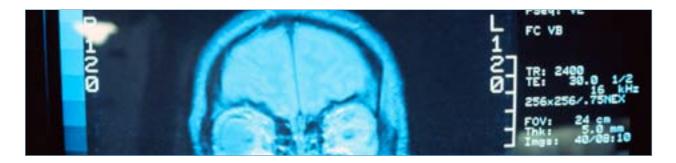
Otro estudio demostró además que la PQQ era mucho más activa cuando se combinaba con antioxidantes y que en asociación con la CoQ10, los parámetros neurodegenerativos mejoraban y la neurotropina, factor de crecimiento neervioso, se veía estimulada. Lo mismo sucede cuando la asociación PQQ-CoQ10 permite ralentizar la degeneración cerebral, reducir la formación de la placa amiloide (una de las probables causas de la enfermedad de Alzheimer y la demencia) y quizá también la atrofia cerebral (la disminución de volumen del cerebro con la edad).

La PQQ y la CoQ10, tomadas de manera simultánea, mejoran el estado antioxidante y la salud mitocondrial mediante mecanismos complementarios. También aportan un apoyo multiforme para las funciones cardiovasculares y cerebrales. Mejoran el estado mental y la calidad de vida de las personas ancianas y se pueden utilizar para ralentizar o prevenir el deterioro cognitivo de las personas de mediana edad.

Haga clic aquí para encontrar la PQQ + CoQ10

La PQQ, soluble en agua, no se acumula y no produce, incluso en dosis elevadas, fenómenos de intolerancia. Por tanto, cualquier persona puede consumir esta sustancia con la esperanza de detener uno de los mecanismos más importantes del envejecimiento.

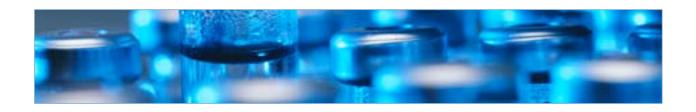
La PQQ viene pues a enriquecer el arsenal de sustancias antiedad ya reconocidas y puede utilizarse al mismo tiempo o de manera alterna con, como acabamos de ver, los activadores de la telomerasa (cicloastragenol, astragalósido IV), pero igualmente con los productos miméticos de la restricción calórica (resveratrol, oxaloacetato) que son objeto del capítulo siguiente.



Referencias

- 1 CHOWANADISAI W, BAUERLY KA, TCHAPARIAN E, WONG A, CORTOPASSI GA, RUCKER RB. Pyrroloquinoline quinone stimulates mitochondrial biogenesis through cAMP response element-binding protein phosphorylation and increased PGC-1alpha expression. *J. Biol. Chem.* 2010 Jan 1;285(1):142-52.
- 2 RUCKER R, CHOWANADISAI W, NAKANO M. Potential physiological importance of pyrroloquinoline quinone. *Altern. Med. Rev.* 2009 Sep; 14(3):268-77.
- 3 SMIDT CR, BEAN-KNUDSEN D, KIRSCH DG, RUCKER RB. Does the intestinal microflora synthesize pyrroloquinoline quinone? *Biofactors*.1991 Jan;3(1):53-9.
- 4 ZHANG Y, ROSENBERG PA. The essential nutrient pyrroloquinoline quinone may act as a neuroprotectant by suppressing peroxynitrite formation. *Eur. J. Neurosci.* 2002 Sep. 16(6):1015-24.
- 5 STITES TE, MITCHELL AE, RUCKER RB. Physiological importance of quinoenzymes and the O-quinone family of cofactors. *J. Nutr.* 2000 Apr;130(4):719-27.
- 6 CHOI O, KIM J., KIM JG, et al. Pyrroloquinoline quinone is a plant growth promotion factor produced by *Pseudomonas fluorescens* B16. Plant Physiol. 2008 Feb.;146(2):657-68.
- 7 STITES T, STORMS D, BAUERLY K, et al. Tchaparian. Pyrroloquinoline quinone modulates mitochondrial quantity and function in mice. *J. Nutr.* 2006 Feb.;136(2): 390-6.
- 8 STEINBERG F, STITES TE, ANDERSON P., et al. Pyrroloquinoline quinone improves growth and reproductive performance in mice fed chemically defined diets. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2003 Feb.; 228 (2):160-6.
- 9 BAUERLY KA, STORMS DH, HARRIS CB, et al. Pyrroloquinoline quinone nutritional status alters lysine metabolism and modulates mitochondrial DNA content in the mouse and rat. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006 Nov.;1760(11):1741-8.
- 10 PAZ MA, MARTIN P, FLUCKIGER R, MAH J, GALLOP PM. The catalysis of redox cycling by pyrroloquinoline quinone (PQQ), PQQ derivatives, and isomers and the specificity of inhibitors. *Anal Biochem.* 1996 Jul. 1;238(2):145-9.
- 11 URAKAMI T, YOSHIDA C, AKAIKE T, MAEDA H, NISHIGORI H, NIKI E. Synthesis of monoesters of pyrroloquinoline quinone and imidazopyrroloquinoline, and radical scavenging activities using electron spin resonance *in vitro* and pharmacological activity *in vivo. J. Nutr. Sci. Vitaminol.* (Tokyo). 1997 Feb.; 43(1):19-33.
- 12 OHWADA K, TAKEDA H, YAMAZAKI M, et al. Pyrroloquinoline quinone (PQQ) prevents cognitive deficit caused by oxidative stress in rats. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2008 Jan.; 42:29-34.
- 13 Jensen FE, Gardner GJ, Williams AP, Gallop PM, Aizenman E, Rosenberg PA. The putative essential nutrient pyrroloquinoline quinone is neuroprotective in a rodent model of hypoxic/ischemic brain injury. *Neuroscience*. 1994 Sep.; 62(2): 399-406.
- 14 Zhang Y, Feustel PJ, Kimelberg HK. Neuroprotection by pyrroloquinoline quinone (PQQ) in reversible middle cerebral artery occlusion in the adult rat. *Brain. Res.* 2006 Jun. 13;1094(1):200-6.
- 15 AIZENMAN E, HARTNETT KA, ZHONG C, GALLOP PM, ROSENBERG PA. Interaction of the putative essential nutrient pyrroloquinoline quinone with the N-methyl-Daspartate receptor redox modulatory site. *J. Neurosci.* 1992 Jun.;12(6):2362-9.
- 16 AIZENMAN E, JENSEN FE, GALLOP PM, ROSENBERG PA, TANG LH. Further evidence that pyrroloquinoline quinone interacts with the N-methyl-D-aspartate receptor redox site in rat cortical neurons *in vitro*. *Neurosci*. *Lett*. 1994 Feb. 28;168(1-2): 189-92.
- 17 Hossain MA. Molecular mediators of hypoxic-ischemic injury and implications for epilepsy in the developing brain. *Epilepsy Behav*.

- 18 Dong XX, Wang Y, Qin ZH. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol. Sin.* 2009 Apr.; 30(4):379-87.
- 19 FORAN E, TROTTI D. Glutamate transporters and the excitotoxic path to motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxid. Redox. Signal.* 2009 Jul.; 11(7):1587-602.
- 20 HARA H, HIRAMATSU H, ADACHI T. Pyrroloquinoline quinone is a potent neuroprotective nutrient against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity. Neurochem Res. 2007 Mar.; 32(3):489-95.
- 21 Kobayashi M., Kim J., Kobayashi N., et al. Pyrroloquinoline quinone (PQQ) prevents fibril formation of alpha-synuclein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006 Oct. 27;349(3):1139-44.
- 22 Zhang J. J., Zhang R. F., Meng X. K. Protective effect of pyrroloquinoline quinone against Abeta-induced neurotoxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y Cells. *Neurosci. Lett.* 2009 Oct. 30;464(3):165-9.
- 23 KIM J., KOBAYASHI M., FUKUDA M., et al. Pyrroloquinoline quinone inhibits the fibrillation of amyloid proteins. *Prion*. 2010 Jan.; 4(1): 26-31.
- 24 TAKATSU H., OWADA K., ABE K., NAKANO M., URANO S. Effect of vitamin E on learning and memory deficit in aged rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* (Tokyo). 2009;55 (5):389-93.
- 25 NAKANO M., UBUKATA K., YAMAMOTO T., YAMAGUCHI H. Effect of pyrroloquinoline quinone (PQQ) on mental status of middle-aged and elderly persons. *FOOD Style* 2005 Sep;7(2):204-13. 21. 2009;13(7):50-3.
- 26 Murase K., Hattori A., Kohno M., Hayashi K. Stimulation of nerve growth factor synthesis/secretion in mouse astroglial cells by coenzymes. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1993 Jul.; 30(4):615-21.
- 27 Zhu B. Q., Zhou H. Z., Teerlink J. R., Karliner J. S. Pyrroloquinoline quinone (PQQ) decreases myocardial infarct size and improves cardiac function in rat models of ischemia and ischemia/reperfusion. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2004 Nov.; 18(6): 421-31.
- 28 Zhu B. Q., Simonis U., Cecchini G. et al., Comparison of pyrroloquinoline quinone and/or metoprolol on myocardial infarct size and mitochondrial damage in a rat model of ischemia/ reperfusion injury. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2006 Jun.; 11 (2):119-28.
- 29 TAO R., KARLINER J. S., SIMONIS U. et al. Pyrroloquinoline quinone preserves mitochondrial function and prevents oxidative injury in adult rat cardiac myocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007 Nov. 16;363(2):257-62.
- 30 VIRMANI A. et al., Role of carnitine esters in brain neuropathologies, Mol. *Aspects Med.*, 2004 Oct., 25(5-6):533-49.
- 31 Hagen T. M. et al., Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 1998 Aug. 4, 95(16):9562-6.
- 32 Liu J. et al., Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid, PROC. NATL. ACAD. Sci. USA, 2002 Mar. 19, 99(4):2356-61.
- 33 Hagen T. M. et al., Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats improves metabolic function while decreasing oxidative stress, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 2002 Feb. 19, 99(4):1870-5.



LOS MIMÉTICOS DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA



A partir de los trabajos del Dr. Roy Walford se sabe que una restricción calórica severa, pero sin desnutrición, es el medio más seguro para alargar de manera significativa, entre el 20 y el 30% aproximadamente, la duración de la vida de la mayoría de mamíferos. En algunas especies se llega casi al 100%. Los trabajos de Walford se validaron incluso sobre el ser humano parcialmente durante la experiencia Biosfera II, en la que él participó personalmente...

La vía más validada científicamente para aumentar la esperanza de vida de un organismo monocelular o de un mamífero es la restricción calórica. Los investigadores saber desde hace varias décadas que reducir el consumo de calorías hasta en un 40% ralentiza de manera muy importante el proceso de envejecimiento y aumenta la duración de la vida de los animales de laboratorio, desde el saltamontes hasta los mamíferos. Así, en las ratas, una disminución del 30% de los aportes calóricos supone un aumento del 30% de la longevidad. También se sabe que la restricción calórica protege a los animales del cáncer y otras enfermedades vinculadas al envejecimiento.

Han hecho falta más de 60 años para que los investigadores comiencen a dilucidar los misterios de la restricción calórica. Este régimen hipocalórico estricto, que aumenta de manera importante la esperanza de vida, fue descrito por primera vez en 1935 en las ratas ¹. Pero solo ahora se empieza a entender los mecanismos puestos en juego. Estos descansan sobre alteraciones beneficiosas de la expresión de los genes, una de las respuestas de adaptación del organismo a la reducción del consumo de calorías.

Este retraso del envejecimiento retrasa la aparición de las enfermedades degenerativas, mejorando los biomarcadores del envejecimiento, desde el ritmo metabólico hasta la sensibilidad a la insulina pasando por la salud cardíaca y la función cognitiva ². A la inversa, el consumo excesivo de calorías puede tener también importantes consecuencias. Comer más de lo que el organismo necesita puede llenar la sangre de triglicéridos, azúcar, homocisteína y sustancia química proinflamatorias, lo que tiene como resultado la aceleración de los procesos de envejecimiento y el deterioro de múltiples biomarcadores de salud.

Una etapa clave en la investigación de la longevidad

En 1989 varios investigadores que trabajaban sobre el antienvejecimiento presentaron un estudio muy importante sobre la restricción calórica en monos rhesus. La elección de estos animales se hizo porque muestran unas características biológicas y de envejecimiento extremadamente cercanas a las de los seres humanos. Los monos se dividieron en dos grupos. La mitad de ellos pudieron alimentarse con normalidad, sin restricciones. La otra mitad se sometió a una alimentación un 30% más baja en calorías que la que habría consumido normalmente. Al cabo de 20 años, el 30% de los monos del grupo de control había muerto por causas relacionadas con el envejecimiento, frente a solo el 13% del grupo sometido a la restricción calórica. En otras palabras, la restricción calórica dividió por tres el riesgo de enfermedades degenerativas. Además, a lo largo de los 10 años de estudio, todos los biomarcadores de salud medidos eran mejores en el grupo sometido a la restricción calórica (disminución de la presión arterial, tasa de triglicéridos, mejora de la glucemia, reducción de la incidencia del cáncer). Los animales sometidos a la restricción calórica perdieron peso en grasa, pero sin sufrir la pérdida de masa muscular observada en el otro grupo. La restricción calórica inhibió así mismo la reducción del volumen cerebral, más en concreto en las zonas que rigen las funciones motrices y cognitivas ³. Los primates sometidos a una restricción calórica estaban pues más alerta y gozaban de mejor salud que sus congéneres, alimentados de manera normal.

La expresión de los genes de la longevidad activada mediante la restricción calórica

Los investigadores mostraron que es posible modificar los mensajes que los genes transmiten al organismo. Es el proceso de expresión de los genes que se produce cuando un estímulo procedente del interior o del exterior del cuerpo activa o inhibe determinados genes (protectores o nocivos).

Los investigadores identificaron una familia de genes, denominados sirtuinas, presentes en los tejidos de casi todas las formas de vida, desde organismos unicelulares hasta plantas y mamíferos. Datos cada vez más numerosos sugieren que las sirtuinas regulan el metabolismo energético, la señalización endocrina y determinadas respuestas al estrés. Las sirtuinas se activan también mediante un amplio abanico de señales, en respuesta al estrés, como los periodos de hambruna o de restricción calórica, lo que sugiere que tienen un amplio papel en la fisiología de los mamíferos.

Las sirtuinas se conocen por actuar como genes guardianes que protegen las células y aumentan su supervivencia. Las sirtuinas forman una clase de enzimas, las deacetilasas, que supuestamente ralentizan el envejecimiento actuando sobre numerosos mecanismos celulares como la reparación del ADN, la resistencia al estrés oxidativo o la muerte celular.

La acción de las sirtuinas comienza cuando las señales exteriores indican un deterioro de las condiciones medioambientales. Entonces se despiertan los genes de la longevidad para inducir modificaciones defensivas a nivel celular, como las consistentes en ralentizar el metabolismo y aumentar la respiración celular para ayudar al organismo a adaptarse a un programa de supervivencia más favorable.

Se ha demostrado que la sirtuina del ser humano, la SIRT1 por ejemplo, ahoga el sistema de la enzima P53, normalmente implicada en la inhibición del crecimiento de los tumores y que favorece la muerte celular (la apoptosis). Al ahogar la actividad de la P53, SIRT1 evita el ciclo de apoptosis y de envejecimiento prematuro que normalmente se desencadena cuando el ADN celular está dañado o estresado, lo que da a las células tiempo suficiente para reparar todas las lesiones y prevenir las muertes celulares inútiles.

También se ha mostrado que una segunda sirtuina, la SIRT2, que se encuentra en la levadura, se activa cuando se halla sometida a estrés. Aumenta la estabilidad del ADN y acelera la reparación celular al tiempo que aumenta la duración general de la vida de las células ^{4, 5}.

De forma más general, la activación de las sirtuinas podría aumentar la sensibilidad a la insulina, la lipólisis, reducir la inflamación y tener un papel preventivo en las enfermedades degenerativas y la carcinogénesis. Un estudio mostró que los ratones transgénicos que sobreexpresan la sirtuina SIRT1 presentaban el mismo fenotipo que los ratones sometidos a una restricción calórica.

Los efectos beneficiosos de la restricción calórica en el ser humano

Por razones éticas y prácticas, la restricción calórica aun no se ha estudiado mucho en el ser humano. No obstante, observaciones dispersas sugieren que puede tener efectos beneficiosos sobre este. Así, por ejemplo, los habitantes de la isla japonesa de Okinawa, que practican un régimen especialmente pobre en calorías, tienen una duración de la vida excepcional ⁶.

Algunos datos indican que la restricción calórica ralentiza el envejecimiento y reduce el riesgo de enfermedades morales en el ser humano. Las personas que se impusieron una reducción del 20% en el consumo de calorías durante un periodo de entre dos y seis años perdieron masa grasa y vieron cómo sus marcadores de envejecimiento, incluidos la presión sanguínea, los niveles de colesterol y el control de la glucemia, mejoraban ⁷. Incluso breves periodos de restricción calórica pueden mejorar temporalmente la temperatura corporal y la sensibilidad a la insulina que son, de hecho, marcadores de la longevidad ⁸. En los estudios clínicos, breves intervalos de restricción calórica redujeron la inflamación que se encuentra como factor subyacente en la aparición de numerosas enfermedades degenerativas. También se observaron resultados más juveniles del músculo cardíaco, por lo que la restricción calórica parece aumentar la cantidad de mitocondrias vitales para la producción de energía en el corazón y el músculo esquelético, reduciendo las lesiones oxidativas que el envejecimiento acelera ^{9, 10}.

La investigación de una alternativa a la restricción calorica

La restricción calórica permite influir positivamente en la mayoría de los siete daños puestos en evidencia por Aubrey de Grey. Al activar determinados genes e inhibir otros, ralentiza el envejecimiento de forma muy importante.

Desgraciadamente, es muy difícil de soportar y exige mucha voluntad. Parece difícil imaginar a seres humanos sometiéndose a un régimen hipocalórico draconiano durante toda su existencia a fin de aumentar su esperanza de vida. Por contra, la comprensión de los mecanismos en juego permitió aislar sustancias naturales o sintéticas que reproducen los efectos beneficiosos de la restricción calórica. Así pues, un equipo de Harvard, intrigado por los efectos beneficiosos de la restricción calórica, comenzó a investigar otros medios de modular la actividad de las sirtuinas sin recurrir a una reducción del consumo alimentario. Tras un proceso inicial de investigación, los científicos constataron que diversos metabolitos extraídos de plantas actuaban como componentes activadores de sirtuinas.

Se identificaron varias de dichas sustancias. Las dos principales son el resveratrol y el oxaloacetato que pueden acoplarse a otras sustancias complementarias como la quercetina, el pterostilbeno, que refuerzan los efectos de la restricción calórica inhibiendo la inflamación sistémica, reforzando la salud de las mitocondrias y protegiendo a los tejidos cerebrales y cardíacos de los deterioros causados por el envejecimiento.

El resveratrol

El resveratrol es un potente antioxidante de origen vegetal y una temible sustancia antiedad. Se encuentra especialmente en la uva y, por tanto, en el vino tinto. Se le atribuyen los efectos de la famosa «paradoja francesa», es decir, la capacidad de mantener, gracias al vino tinto, una relativa salud cardiovascular a pesar de una alimentación por lo demás bastante nociva en este plano, ya que conlleva alimentos de alto índice glucémico o que aportan ácidos grasos saturados o trans.

El resveratrol es por tanto un fitonutriente - por no decir el fitonutriente - aconsejado para mantener y proteger la salud cardiovascular. Sin embargo, sus virtudes no se acaban ahí y las investigaciones realizadas sobre esta sustancia llegan todas a las mismas conclusiones:

- el resveratrol es un potente sustancia anticáncer calidad que combate el desarrollo de las células cancerosas en sus diferentes estadios;
- el resveratrol protege al cerebro del estrés oxidativo y por tanto, de la mayoría de enfermedades neurodegenerativas;
- por último, y por supuesto, es una sustancia natural antiedad.

En el origen... una paradoja.

El resveratrol es un estilbeno de la familia de las fitoalexinas. Es además un compuesto polifenólico de la clase de los flavonoides y por tanto un potente antioxidante. Muchas plantas y en particular la viña producen esta sustancia protectora para responder a las agresiones patógenas, a la exposición a los rayos ultravioletas o al ozono. No obstante, en el caso de la viña, el resveratrol se concentra sobre todo en las hojas, la piel y la pepitas de los granos de uva. Además, se encuentra en la fermentación de los vinos tintos, pero no en la de los blancos.

Los científicos japoneses fueron los primeros que comenzaron a interesarse en esta sustancia en los años 80. Un remedio tradicional, el «Kojo-Kon» había llamado su atención. Este medicamento contenía una planta, el Polygonum cuspidatum, que se empleaba en el tratamiento de toda clase de enfermedades como las alergia, las inflamaciones cutáneas y las hiperlipidemias. Aislaron entonces el principio activo de esta planta, el resveratrol ¹. Después, a partir de 1985, las investigaciones se multiplicaron y se descubrieron las diferentes propiedades metabólicas de esta sustancia.

Durante la realización de estudios sobre los leucocitos de las ratas, los científicos descubrieron la capacidad del resveratrol de inhibir la producción de eicosanoides. Estos últimos incluyen las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos que participan en las reacciones inflamatorias y la agregación plaquetaria.

Tras este descubrimiento, la investigación sobre el resveratrol continuó, evidentemente. En esta

época se empieza a hablar de la «paradoja francesa», es decir, de la extraña cohabitación entre una alimentación rica en grasas malas y un bajo porcentaje de enfermedades cardiovasculares en las poblaciones afectadas.

¿A qué se debía esta paradoja? ¡A consumir vino tinto! Y del vino tinto al resveratrol el vínculo se descubrió enseguida. Sin embargo, la razón exacta por la que el resveratrol reduce los efectos nefastos de una alimentación demasiado grasa y disminuye al mismo tiempo el riesgo de enfermedades cardiovasculares sigue sin saberse realmente. Solo se sabe que sus propiedades antioxidantes y anticoagulantes están implicadas.

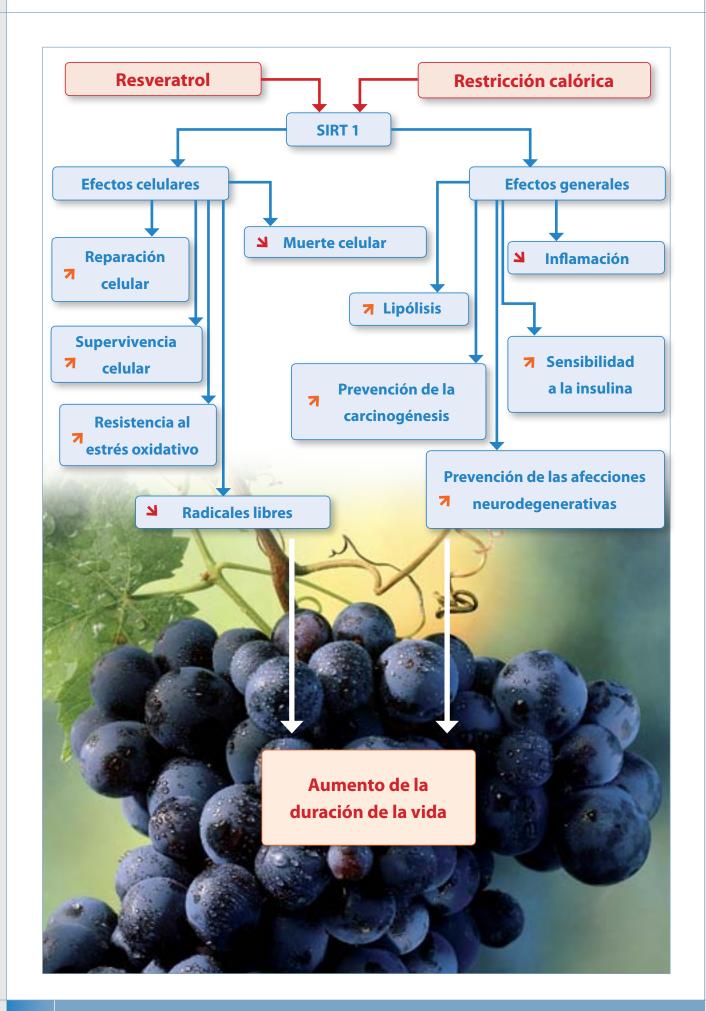
El resveratrol es un notable antioxidante que combate en especial los radicales libres presentes en las células sanguíneas.

Un estudio consistió en incubar las células sanguíneas humanas con resveratrol y una sustancia que producía lesiones oxidativas. Resultado: el resveratrol protegió a las células de todo daño oxidativo y detuvo el desencadenamiento de la muerte celular de forma dependiente de la dosis. De este modo, las células mononucleares de la sangre periférica adquieren un poder antioxidante cuando son tratadas con resveratrol ².

En este ámbito, el resveratrol funciona de tres maneras diferentes::

- Compite con la CoQ10 y disminuye la cadena oxidativa compleja III, el sitio de producción de las especies oxigenadas reactivas.
- Destruye los radicales superóxidos que se forman en las mitocondrias.
- Inhibe la peroxidación lipídica causada por los productos de la reacción de Fenton durante la producción de energía.





En todos los frentes para una cardioprotección óptima

Esta fue su primera indicación: el resveratrol actúa positivamente sobre numerosos mecanismos que son causa de las enfermedades cardiovasculares. Como antioxidante, evita la degradación de los lípidos por la peroxidación e impide, de forma dependiente de la dosis, la entrada en la pared vascular de los LDL oxidados. *In vitro*, se ha demostrado que tratar las células del parénquima del hígado con resveratrol suponía una ralentización de la secreción del colesterol esterificado y los triglicéridos... sin por ello cambiar los niveles intracelulares de triglicéridos. En consecuencia, se cree que el resveratrol podría disminuir la secreción hepática de los VLDL que se transforman a continuación en LDL en la circulación sanguínea, bloqueando así el metabolismo hepático de las lipoproteínas.

Por otra parte, se ha demostrado que un aporte complementario de transresveratrol tomado por personas con buena salud, inhibe la agregación plaquetaria de forma dependiente de la dosis ³.

Los investigadores también constataron otro efecto inhibidor muy potente sobre la síntesis del tromboxano por las plaquetas. Diez micromoles de resveratrol bastan para alcanzar una inhibición del 60%, lo que es claramente superior a lo que permiten todos los polifenoles del vino y otros antioxidantes. Cabe saber que el tromboxano es esencial en la evolución de los problemas cardiovasculares, ya que participa en el proceso de coagulación patológica, comprime las arterias, daña la pared endotelial de los vasos sanguíneos y favorece el desarrollo del ateroma.

En cambio, el resveratrol y otros antioxidantes son susceptibles de estimular la producción de prostaciclina, una sustancia que evita la formación de coágulos sanguíneos, mantiene la dilatación de las arterias y favorece la buena salud de las paredes endoteliales. Esta prostaciclina es además sintetizada por las paredes endoteliales en buen estado de salud gracias a una enzima: la prostaciclina sintasa. Desgraciadamente, el trabajo de esta enzima se ve reducido prácticamente a la nada por determinados radicales libres y especialmente por los lípidos peroxidados o hidroperóxidos. La producción de prostaciclina pasa pues necesariamente por la reducción de los hidroperóxidos y la peroxidación lipídica. Es aquí donde entra en juego el resveratrol con otros bioflavonoides, las vitaminas C y E y el selenio. Estos nutrientes actuarán así en sinergia y reducirán la agregación plaquetaria, maximizarán la producción de prostaciclina y minimizarán la de tromboxano y radicales libres.

Por último, el resveratrol restablece de las tasas satisfactorias de óxido nítrico que posee una importancia capital para el buen funcionamiento del sistema cardiovascular. Este presiden la relajación de las arterias, lo que permite el paso del flujo sanguíneo. Además, una alimentación

demasiado rica en grasas malas reduce en un tercio las cantidad de óxido nítrico. Se comprende entonces en qué medida un aporte complementario de resveratrol se revela, también aquí, muy útil para invertir esta tendencia.

Una temible arma anticáncer

Quizá es en este ámbito en el que el resveratrol ofrece más promesas. Además, los investigadores que multiplican los estudios sobre este tema conocen cada vez mejor esta increíble sustancia.

El resveratrol es la primera sustancia natural susceptible de detener las diferentes etapas del desarrollo de toda clase de neoplasias, es decir, el inicio, la promoción y la progresión. De hecho, el resveratrol actúa sobre el cáncer tanto bloqueando los estrógenos y los andrógenos como modulando los genes. Combate pues una gran cantidad de neoplasias malignas, tanto de forma preventiva como curativa. Algunos estudios recientes demuestran que mata las células cancerosas, tanto si llevan como si no el gen supresor del tumor ⁴.

Además, el hecho de que las células cancerosas tengan receptores positivos o negativos de los estrógenos, siempre da resultados así de buenos.

Otro estudio descubrió uno de los mecanismos del resveratrol al revelar que el organismo transforma este polifenol en un agente anticáncer capaz de dirigirse y matar las células cancerosas. En especial se entendió cómo la enzima del citocromo P450, que se encuentra en diferentes tumores, metabolizaba el resveratrol en un fitoestrógeno, el piceatanol, de propiedades anticancerosas. Y naturalmente, la muerte de las células cancerosas desencadenada por este piceatanal y, por tanto, por el resveratrol, no daña en absoluto las células normales ⁵.

Además, el resveratrol también parece capaz de reforzar ciertas quimioterapias. Investigadores de la Universidad de Notre-Dame descubrieron que el resveratrol potenciaba enormemente los efectos de la vitamina D, ya que la vitamina D3 presenta la particularidad de transformarse en un esteroide inhibidor del crecimiento de las células cancerosas de mama.

Otros científicos, austríacos, al final de estudio particularmente elaborado, llegaron a la conclusión de que el resveratrol impide que las células cánceres produzcan metástasis en los huesos. Pero los mejores resultados se registraron con los cánceres de páncreas, mama y riñón. Para el cáncer de colon y próstata los resultados siguen siendo esperanzadores, pero de menor envergadura.

Otra propiedad del resveratrol: disminuye los efectos nefastos del ácido linoleico, un ácido graso omega-6 presente en gran cantidad en la alimentación occidental y que favorece el crecimiento de las células cancerosas. Este ácido linoleico se transforma en ácido araquidónico que, a su vez,

se convierte en una especie de hormona (como la prostaglandina E² o el leucotrieno B4) estimulando los procesos inflamatorios y, en consecuencia, el crecimiento de las células cancerosas. Además, este tipo de alimentación occidental basta experimentalmente por sí solo para causar cáncer de colon en los roedores de laboratorio.

Los investigadores japoneses confirmaron que, incluso a dosis alimentarias, el resveratrol bloquea el efecto promotor de crecimiento del ácido linoleico e inhibe el crecimiento de células cancerosas de mama. En otro estudio, al trasplantar células de cáncer avanzado de próstata humano a roedores, los investigadores midieron los efectos de un extracto de uva que contenía resveratrol y quercetina. Sin más pruebas, estas dos sustancias se propusieron a continuación como tratamiento del cáncer de próstata en el hombre.

Además, investigadores de la Universidad de Colorado estudiaron los efectos de un extracto de pepitas de uva asociado a citocinas naturales sobre células de cáncer avanzado de próstata. Su conclusión fue que esta otra mezcla podría ser una alternativa más eficaz y menos tóxica que la quimioterapia en el tratamiento clínico del cáncer de próstata.

Por último, un último estudio confirmó, sobre diferentes tipos de cáncer avanzado de próstata, que el resveratrol era el más potente de los polifenoles probados contra las células cancerosas.

Una potente actividad antiinflamatoria

La inflamación es útil al organismo. Es una respuesta a una herida o a un estrés y ayuda a combatir las bacterias. Pero también puede revelarse como peligrosas en determinadas patologías: enfermedades autoinmunitarias, alteraciones cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer, Huntington o cáncer que puede agravarse o incluso estar causadas por una inflamación crónica. La medicina antiedad está absolutamente volcada hacia todas las soluciones que permitan intervenir de manera preventiva y a largo plazo contra la inflamación neurológica crónica más leve. Científicos chinos ⁶ han demostrado especialmente la eficacia del resveratrol en el tratamiento de la inflamación causada por una lesión de la médula espinal. Si se inyecta el resveratrol inmediatamente después de la herida, la inflamación se controla con la misma eficacia que con la prednisona, un medicamento antiinflamatorio. La ventaja del resveratrol es que este asegura, además, una protección contra los radicales.

En Inglaterra ⁷, los estudios *in vitro* han permitido constatar la capacidad del resveratrol para ralentizar la inflamación en el síndrome respiratorio obstructivo crónico. La inflamación que actúa en esta patología pulmonar evolutiva e irreversible que acaba por impedir la respiración, incluye células macrófagas que producen interleucina y otras sustancias inmunitarias estimulantes. Dicho esto, estos macrófagos fabrican además sustancias que prolongan la vida de las células. Desgraciadamente, este proceso se acompaña de un aumento de la inflamación y de los radicales libres. Los investigadores ingleses procedieron pues al estudio de los macrófagos en muestras de líquido pulmonar procedente de 15 fumadores y de otros 15 pacientes que padecían síndrome respiratorio obstructivo crónico. La introducción del resveratrol en las muestras detuvo la producción de interleucinas en un 94% en los macrófagos de fumadores y a un 88% en la de los pacientes afectados por el síndrome respiratorio obstructivo. El resveratrol inhibe así la liberación de las citocinas inflamatorias y constituye un tratamiento eficaz en los síndromes respiratorios obstructivos.

Una considerable neuroprotección

Como antioxidante de calidad, el resveratrol protege el cerebro de los ataques de los radicales. Pero tiene así mismo su lugar en el tratamiento de patologías muy específicas:

- La congestión cerebral, que se produce cuando la sangre ya no puede llegar al cerebro y priva a este de oxígeno y nutrientes. Entonces se liberan neurotransmisores que dejan que el calcio penetre en las neuronas, sumergiendo así al cerebro en radicales libres susceptibles de causar la muerte de las células.
- La enfermedad de Alzheimer, que se ve favorecida por las lesiones oxidativas sobre las células del cerebro. Ahora bien, según investigadores de la Universidad de Missouri, el resveratrol protege al sistema nervioso central del estrés oxidativo y detiene la oxidación de las partículas de lipoproteínas. Según estos científicos, las lipoproteínas oxidadas podrían causar un estrés oxidativo que iniciaría la muerte de las células neuronales, lo que con el tiempo desembocaría en una inflamación neurológica y quizá incluso en la enfermedad de Alzheimer.

Dichos estudios revelaron por tanto un nuevo mecanismo empleado por el resveratrol para neutralizar los radicales libres implicados en el proceso. Y su conclusión fue que era posible inhibir el proceso inflamatorio con ayuda de un complemento a base de resveratrol y vitamina C y E. Además, se descubrió un péptido anormal, denominado beta-amiloide, responsable de un importante estrés oxidativo que provoca la muerte de numerosas neuronas en el cerebro de los pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer donde forma placas fáciles de reconocer durante las autopsias. Una vez más, un estudio concluyó que el resveratrol tenía un efecto protector sobre la toxicidad de las placas beta-amiloides en las células endoteliales. El extracto de piel de uva tinta que se utilizó para esta prueba redujo la producción de radicales libres asociada a la beta-amiloide y protegió las membranas de las células epiteliales de las lesiones de los radicales 8.

Por último, un último estudio confirmó la hipótesis según la cual el resveratrol podría proteger de la enfermedad de Alzheimer gracias a su potente actividad antioxidante. Aquí, los

investigadores analizaron los efectos del resveratrol sobre células humanas de neuroblastoma sensibles al estrés oxidativo generado por la beta-amiloide. El resveratrol permite de aumentar ampliamente las concentraciones de glutatión, un neutralizador intracelular de radicales libres, y eliminar la neurotoxicidad causada por la beta-amiloide ⁹.

La asociación de resveratrol, vitaminas C y E, protege mejor el cerebro que cualquier antioxidante tomado de manera independiente ¹⁰.

Y por último, unas sólidas propiedad antiedad

Los laboratorios de investigación Biomol y los investigadores de la Facultad de Medicina de Harvard ¹¹ demostraron recientemente que el resveratrol activaba un «gen de longevidad» en la levadura, lo que aumenta la duración de la vida de esta en un 80%. El aumento de la longevidad se debía a la imitación de los efectos de la restricción calórica.

En determinadas especies, cabe recordar que la restricción calórica consigue aumentar la duración de la vida en cerca del 100% y entre un 20 y un 30% como mínimo en los mamíferos. La restricción calórica ejerce un efecto beneficioso sobre la expresión génica. De hecho, los genes tienen directamente el poder de interferir con la esperanza de vida al ejercer una acción reguladores sobre los factores del envejecimiento, que van de la inflamación y de la función metabólica a la respuesta inmunitaria. Por tanto, la restricción calórica favorecerá un funcionamiento celular sano mediante múltiples vías fisiológicas que incluyen:

- el bloqueo de los factores inflamatorios;
- la optimización del metabolismo de las grasas y los glúcidos;
- la disminución de la glucemia;
- el mantenimiento del funcionamiento endotelial;
- la inhibición del desarrollo y la proliferación cancerosa.

El resveratrol imita no solo todos estos efectos, sino además:

- favorece la sensibilidad a la insulina;
- estimula el funcionamiento de las mitocondrias;
- protege contra los efectos nocivos de una alimentación demasiado grasa.

Así, al igual que la restricción calórica, el resveratrol activa los genes de longevidad denominados «sirtuinas». El equipo de investigadores eligió evidentemente la célula de levadura más estrechamente emparentada con el ser humano para analizar el poder del resveratrol de acti-

var las sirtuinas. Se emitió entonces la hipótesis de que, si el resveratrol se revelaba capaz de modificar la producción de los genes diana recientemente identificados, ello reflejaría el papel de la proteína en el animal y confirmaría su vínculo con la ampliación de la duración de la vida, al menos por la levadura. La levadura vivió así entre un 60 y un 80% más tiempo que la normal gracias al resveratrol, incluso en dosis bajas.

A continuación, los experimentos complementarios realizados sobre células humanas revelaron que el resveratrol activaba un camino similar que necesitaba una sirtuina humana, la SIRT1. Este garantizó la supervivencia del 30% de las células humanas irradiadas con rayos gamma, en comparación con un 10% para las células sin tratar con resveratrol.

Se realizaron otras experiencias en moscas, gusanos y se están realizando en ratones. De dichos estudios, él deduce que el responsable de la activación del famoso gen de longevidad no es tanto el potencial antioxidante del resveratrol, sino su estructura química. Actúa de hecho acelerando el ritmo de la reacción conocida bajo el nombre de «desacetilación». De esta reacción depende la activación de un determinado gen.

En las células cancerosas, por ejemplo, se activan genes que no deberían activarse y a la inversa. El resveratrol actuaría pues controlando la desacetilación que, al activar el gen de longevidad, aumenta la duración de la vida de la célula o del organismo.

La persona envejece y muere porque las células senescentes pierden su capacidad de replicar a la perfección el ADN en cada nueva célula. A partir de ese momento, el ADN comete cada vez más errores. Pequeños trozos de ADN se vuelven activos y se reproducen, lo que impide que la célula funcione con normalidad. El principal interés antiedad del resveratrol es que al estimular el gen de la longevidad reduce exactamente en un 60% la frecuencia de esta dispersión del ADN en pequeños segmentos.

Los resultados son por tanto muy prometedores. Tanto que la Unión Europea concedió una subvención a los científicos concernidos para continuar con sus investigaciones sobre el interés del resveratrol en el marco de la salud. Este proyecto europeo, dirigido por Marek Murias, evaluará por tanto los efectos antioxidantes y antiproliferadores de los metabolitos de glucuronida y de sulfato de resveratrol que el hígado humano produce mediante la metabolización del resveratrol.

¿Cómo ampliar los efectos del resveratrol?

Ya lo hemos visto, el resveratrol combina bien con otros nutrientes que potencian sus efectos. Cuando el resveratrol se asocia a determinadas sustancias que modulan la expresión de los genes, mejoran los biomarcadores del envejecimiento y refuerzan los mecanismos de lucha contra las enfermedad se produce una sinergia particularmente interesante.

Las sustancias más interesantes son el pterostilbeno y la polidatina, que son dos derivados del resveratrol, y otros nutrientes como la quercetina, la fisetina y el extracto de corteza de pino que refuerzan dicha sinergia.

El pterostilbeno

La medicina ayurvédica utiliza el pterostilbeno desde hace siglos. El pterostilbeno y el resveratrol don estilbenos, estrechamente emparentados en el plano estructural, lo que les confiere funciones similares pero no idénticas. Los investigadores mostraron que actúan de forma sinérgica para activar los genes de longevidad. El pterostilbeno imita también numerosos efectos de la restricción calórica.

A ello añade numerosas propiedades antiinflamatorias, antineoplásicas y antioxidantes y la regulación de los genes implicados en la aparición del cáncer, la ateroesclerosis, la diabetes y la inflamación, que son el origen de numerosas enfermedades.

Sus diferentes propiedades le permiten luchar con eficacia, como complemento del resveratrol, contra determinados efectos del envejecimiento.

La polidatina

La polidatina es un glucósido del resveratrol. En otras palabras, es una molécula de resveratrol ligada a una molécula de azúcar. Cuando la polidatina entra en la circulación sanguínea, la molécula de resveratrol se separa de la de azúcar. De este modo, el glucósido de resveratrol se absorbe a un ritmo diferente del transresveratrol clásico, lo que mejora eficazmente la biodisponibilidad, la semivida y la potencia del resveratrol. Así su efecto se prolonga y se aumenta.

Estas sinergias se refuerzan también mediante la asociación del resveratrol, o de sus derivados, con otros nutrientes:

La quercetina

La quercetina es un potente antioxidante y un prodigioso antiinflamatorio que se utiliza para la prevención de enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico o el cáncer. Esta sustancia podría tener un efecto sobre la longevidad, simplemente porque reducen el impacto de cierto número de enfermedades crónicas. Pero podría parece que tiene también una acción independiente, ya que algunos datos indican que podría tener un efecto directo sobre la esperanza de vida, al menos sobre organismos experimentales. Investigadores portugueses mostraron así que al aumentar la resistencia al estrés oxidativo, la quercetina aumenta en un 60% la esperanza de vida de las células de levadura en cultivo 12.

Un equipo de biólogos alemanas demostró que alimentar al gusano *C. elegans* con una alimentación rica en flavonoides mejoraba su salud y su longevidad global ¹³. A continuación identificaron un conjunto de cuatro genes específicos que parecía estar activado por la quercetina ¹⁴. Otros investigadores observaron así mismo pruebas que indicaban que la quercetina podría limitar determinados efectos de la restricción calórica sobre la esperanza de vida.

La fisetina

La fisetina, un flavonoide extraído de Buxus indica, posee una acción estabilizadora sobre el resveratrol al impedir su destrucción. Y sobre todo, envía una señal de «encendido» a las células portadoras del gen antiedad, lo que garantiza la protección del ADN y las neuronas, en concreto en periodos de estrés oxidativo.

Los polifenoles del extracto de corteza de pino

El extracto de corteza de pino de las Landas contiene antioxidantes muy potentes, polifenoles denominados oligoproantocianidinas o OPC. Las OPC, los polímeros de catequina y de apicatequina, son capaces de neutralizar todas las especies reactivas del oxígeno, o radicales libres. Tiene además una fuerte actividad antiinflamatoria que utiliza múltiples vías:

- bloquean la activación del NF-kB en los macrófagos limitando la producción de moléculas de adherencia;
- inhiben, in vitro, la activación de citocinas proinflamatorias IL-1. Ex-vivo, bloquean la actividad de los COX 1 y 2.

Además, mejoran la función endotelial, lo que reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular y reducen la insuficiencia venosa. Por último, ayudan a reducir la glucemia e inhiben la absorción de los glúcidos. Favorecen la bajada de la presión sistólica, la mejora del perfil lipídico y la normalización de la actividad plaquetaria.

La niacinamida, una herramienta de primera generación de la terapia génica antiedad

La niacinamida, o nicotinamida, es una de las dos formas de vitamina B3, la otra es la niacina. La niacinamida es necesaria para centenares de reacciones enzimáticas. La investigación mostró sus efectos beneficiosos en un amplio abanico de problemas de salud, y más en concreto, sobre su capacidad de aumentar la actividad de la proteína antiedad SIR2p.

Haga clic aquí para encontrar una formulación sinérgica con el resveratrol

Referencias

- 1 H. Arichi et al (1982) Effects of stilbene components of the roots of *Polygonum cuspidatum*... on lipid metabolism. *Chem. Pharm. Bull.* 30, 1766-70.
- 2 Losa G.A. Resveratrol modulates apoptosis and oxidation in human mononuclear cells. *Eur. J. Clin. Invest.* 2003 Sept.; 33(9): 818-23.
- 3 Pace-Asciak C.R. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin. Chim. Acta*, 1995; 235: 207-19.
- 4 Pozo-Guisado E. et al. The antiproliferative activity of resveratrol results in apoptosis in MCF-7 but not in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *J. Steroids Biochem. Mol. Biol.* 2003; 84: 149-57.
- 5 POTTER G.A. et al. The cancer preventive agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1. *Br. J. Cancer.* 2002 Mar. 4; 86(5):774-8.
- 6 YANG Y. B. et al. Effects of resveratrol on secondary damage after acute spinal cord injury in rats. *Acta. Pharmacol. Sin.* 2003; 24: 703-10.
- 7 CULPITT S. V. et al. Inhibition by red wine extract, resveratrol, of cytokine release by alveolar macrophages in COPD, *Thorax*, 2003 Nov.; 58(11): 592-6.
- 8 Russo A. et al. Red wine micronutrients as protective agents in Alzheimer's like induced insult. *Life Sci.* 2003; 72: 2369-79.
- 9 SAVASKAN E. et al. Red wine ingredient resveratrol protects from beta-amyloid neurotoxicité. *Gerontology* 2003; 49: 380-3.
- 10 Chanvitayapongs S. et al. Amelioration of oxidative stress by antioxidants and resveratrol in PC12 cells. *Neuroreport* 1997; 8: 1499-502.
- 11 Howitz K. T. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. 2003 Sep. 11; 425 (6954): 191-6.
- 12 Belinha I. et al., Quercetin increases oxidative stress resistance and longevity in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Agric. Food Chem.* 2007 March 21; 55(6): 2446-51.
- 13 Рієтѕсн к. et al., Quercetin-mediated lifesspan in *Caenorhabditis elegans* is modulated by age-1, Sek-1, daf-2 and unc-43. *Biogerontology* 2008 Nov. 29.
- 14 SAUL N. et al., Quercetin-mediated longevity in *Caenorhabditis elegans*: is DAF-16 involved? *Mech. Ageing Dev.* 2008 Oct.; 129(10): 611-3.

El oxaloacetato

Una sustancia capaz de imitar la restricción calórica y, de este modo, aumentar la duración de la vida y retrasar la aparición de enfermedades relacionadas con la edad.

¿Qué es el ácido oxaloacético?

El ácido oxaloacético, o oxaloacetato, que es su forma iónica, se encuentra de manera natural en las naranjas y las manzanas recién cogidas. Sin embargo, esta molécula es altamente inestable y no se conserva más de un día a temperatura ambiente.

En el organismo, el oxaloacetato está presente en cada célula y sus metabolitos están directamente implicados en la producción de energía mitocondrial, ya que aparecen como intermediario en el ciclo del ácido cítrico, en el ciclo de Krebs y en la neoglucogénesis. El ácido oxaloacético es pues un ácido dicarboxílico esencial para el metabolismo.

El organismo fabrica oxaloacetato pero, en ciertos casos, las mutaciones genéticas afectan a la producción de piruvato de carboxilasa, una enzima mitocondrial que convierte el piruvato en oxaloacetato, lo que hace que el organismo sea incapaz de producir oxaloacetato en cantidad suficiente.

¿En qué afecta la falta de oxaloacetato al metabolismo?

La falta de oxaloacetato en el organismo le afecta de tres maneras:

se impide el procedimiento del ciclo del ácido cítrico, lo que limita la expresión de la energía destinada al organismo.

Puesto que el oxaloacetato es necesario en la primera etapa de la neoglucogénesis que produce el carburante necesario para el organismo durante el ayuno, su carencia afecta de manera más o menos grave a determinados tejidos, como los del corazón o el cerebro, que necesitan la glucosa producida por la neoglucogénesis. Como uno de los productos de la degradación del oxaloacetato es el ácido aspártico, necesario para el ciclo de la urea, una reducción de las concentraciones de este conlleva un aumento de las concentraciones de amoniaco en el suero.



Por estos motivos, el pronóstico de las personas con concentraciones reducidas de oxaloacetato es más bien sombrío y una falta de oxaloacetato es muy nociva para el organismo ⁹.

¿Qué ventajas tiene el aporte complementario de oxaloacetato?

El ácido oxaloacético es una pequeña molécula que, si se toma como complemento soluble por vía oral, se distribuye por todo el cuerpo a través de la circulación sanguínea ¹⁰. Es muy inestable en estado natural y no se conserva más de un día a temperatura ambiente. Gracias a un procedimiento complejo, el oxaloacetato puede entonces estabilizarse y hacerse totalmente biodisponible. Esta sustancia acaba de recibir además una de las primerísimas patentes en el marco de la prolongación de la duración de la vida, ya que reproduce los efectos de la restricción calórica. En este sentido, el oxaloacetato se aproxima a las propiedades del resveratrol, pero actúa mediante mecanismos diferentes, como veremos más adelante.

Según investigaciones muy recientes, el aporte complementario de oxaloacetato sería extremadamente beneficioso, no solo en los ratones, sino también el ser humano, ya que esta sustancia mejora numerosos parámetros primordiales y aporta una gran protección:

- refuerza significativamente el estado antioxidante, Y las capacidades únicas del ácido oxaloacético se derivan de su capacidad de transportar los antioxidantes a las mitocondrias, ya que es capaz de atravesar sin dificultad la membrana mitocondrial ¹⁷;
- regula la glucemia y mejora la resistencia a la insulina;
- combate la desnaturalización de los ácidos nucleicos en las mitocondrias;
- en dosis elevadas protege el ADN mitocondrial en las células del tejido cerebral ¹⁹.
 Es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que protege al cerebro de determinados daños;
- reduce la toxicidad de determinados metales pesados en las células de los islotes pancreáticos y las neurona ^{31, 32};
- protege las neuronas contra el peróxido de hidrógeno ³³ y el resto de radicales libres ^{20, 21, 34, 35};
- garantiza la protección de las células del epitelio pigmentario retiniano contra la DMAE, en asociación con el zinc²⁸;
- posee una acción positiva sobre la artritis y la rigidez articular;
- bloquea la producción de grasas por el organismo;
- repara el ADN de las células, la piel u otros tejidos, dañados por los rayos UV;
- mejora los resultados en todas las pruebas de resistencia en los ratones;

- reduce determinados síntomas generados por el alcoholismo crónico (pérdida de peso, náuseas, diarrea, temblores...) o simplemente los de la resaca, tras un consumo excesivo puntual;
- tiene un efecto positivo sobre el tubo digestivo e inhibe eventuales ulceraciones en la rata ³⁶;
- reduce la apoptosis (la muerte celular programada);
- retrasa la aparición de la mayoría de las complicaciones asociadas a las enfermedades ligadas al envejecimiento;
- reduce la incidente o el tratamiento del cáncer primario o metastásico y se puede tomar antes, durante o después de la quimioterapia;
- Y sobre todo, permite regular la expresión de ciertos genes beneficiosos que se activan durante la restricción calórica y permite así prolongar en un 25% la duración de la vida de los animales de laboratorio y, en particular, de los ratones ^{7, 8}.

El oxaloacetato imita y reproduce los efectos de la restricción calorica

El oxaloacetato se encuentra entre las sustancias más eficaces para reproducir los efectos beneficiosos de la restricción calórica, pero sin necesidad de reducir el aporte alimentario. La restricción calórica, mediante la disminución de la ración alimentaria en entre un 30 y un 50%, es el único método reconocido para prolongar la duración de la vida de los mamíferos.

Conduce a cambios en el metabolismo y a la expresión de genes que aumentan la duración de la vida. Tiene una influencia beneficiosa en la mayoría de los parámetros biológicos y retrasa la aparición de las enfermedades degenerativas (demencia, Alzheimer, Parkinson). En el ser humano, reduce el riesgo de aterosclerosis, el pico glucémico en ayunas, la presión arterial sistólica y diastólica, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol total y actúa sobre la reducción de la incidencia de las enfermedades cardíacas, enfermedades renales, diabetes de tipo 2, y cáncer ^{1, 3}. Aportar, mediante el complemento nutricional, el equivalente de la restricción calórica constituye un importante progreso para combatir el envejecimiento y las enfermedades degenerativas.

Sin embargo, se revela muy difícil de aplicar a diario. En consecuencia, toda sustancia capaz de «imitar» los efectos en su lugar entre los grandes avances de la nutrición antiedad. El oxaloacetato es uno de los raros productos que han demostrado su capacidad de aumentar la duración de la vida de los ratones macho que, como en los seres humanos, viven menos tiempo que las hembras. Cuando se alcanzó la tasa de mortalidad media del 50%, se constató que el aporte complementario en oxaloacetato provocaba un aumento de la duración media de la vida de en torno al 25% en relación con los ratones control. Además de estos resultados espectaculares, los

investigadores constataron que los ratones sometidos solo al aporte de oxaloacetato presentaban síntomas mínimos de inflamación, artrosis y una menor tendencia al fenómeno de curvatura ligada a la edad. Además, la densidad de tejido óseo era más elevada en relación con la de los animales de control, lo que indicaba una eficacia contra la osteoporosis. Estudios ulteriores mostraron que la actividad del oxaloacetato no se limita a las ratonas. Se ha podido verificar que la duración de la vida de la drosophila melanogaster aumenta en un 20% de media tras la adición de oxaloacetato a la alimentación. Se obtuvieron resultados comparables también con el gusano nematodo *C. elegans*.

E incluso si existen diferentes reacciones entre las especies y no existen certezas absolutas en lo referente a sus efectos en el ser humano, queda sin embargo el derecho de concederle importantes presunciones de eficacia a la vista de numerosos estudios en humanos que están realizando en la actualidad el National Institute on Aging, en los Estados Unidos.

El oxaloacetato imita las condiciones celulares obtenidas con la restricción calórica permitiendo el restablecimiento de la proporción NAD+/NADH. De hecho, al traspasar con facilidad las membranas celulares, se reduce a malato mediante la enzima malato deshidrogenasa en el citosol. Esta reacción convierte también el NADH en NAD+, lo que aumenta la proporción NAD+/NADH. El aumento de esta proporción está directamente relacionado con el efecto de señalización que permite la expresión de genes beneficiosos, imitando así de manera eficaz el efecto de la restricción calórica.

Incluso si no se entienden todas las razones que conducen a un aumento de la duración de la vida gracias a la restricción calórica, algunas de ellas sí se han identificado:

- la activación de la proteína adenosina monofosfato (AMP) 4;
- el aumento del nicotinamida adenina dinucleótido (NAD+) por su versión reducida (NADH) en las mitocondrias⁵;
- la protección del ADN mitocondrial ⁶.

El aporte complementario de ácido oxaloacético se presenta en la actualidad como uno de los métodos más seguros para imitar la restricción calórica.

También una sustancia antidiabética

El aporte complementario de ácido oxaloacético se ha probado en seres humanos y animales. Yoshikawa ¹⁰ estudió primero el ácido oxaloacético en el marco del tratamiento de la diabetes, tras haberlo identificado como principio activo en el extracto de bonetero alado (Eunoymus alata), una hierba tradicional utilizada desde hace siglos y todavía utilizada en la actualidad para tratar la diabetes en los países asiáticos ²³.

Yoshikawa mostró que la toma de oxaloacetato de sodio permitía que la sustancia entrara en la circulación sanguínea una hora después de su consumo, y reducía la glucemia en ayunas en sangre y orina hasta niveles normales en la mayoría de pacientes diabéticos, y todo ello sin efectos secundarios. En los estudios con animales, Yoshikawa demostró que el oxaloacetato de sodio aumentaba en un 300% la absorción de glucosa por los tejidos en los animales diabéticos y en un 180% en los animales normales.

Las propiedades antidiabéticas del ácido oxaloacético se deben tener en cuenta en la medida en que proporcionan un método de restricción calórica mimético más seguro que otros métodos tradicionales. El tratamiento más habitual de la diabetes utiliza la metformina, que aunque eficaz, comporta un bajo riesgo de acidosis láctica, una afección potencialmente mortal. Además, la utilización de la metformina como mimético de la restricción calórica exigiría el consumo de medicamentos durante toda la vida, lo que, evidentemente, aumentaría el riesgo personal de acidosis láctica en más de un 1 por 1000. Aunque dicha tasa sea aceptable en el marco del tratamiento de la diabetes según una hipótesis de riesgo/beneficio, no se puede aceptar en el marco de la utilización de la metformina como mimético de la restricción calórica con el objetivo de aumentar la longevidad.

Este es el motivo por el que el ácido oxaloacético constituye un mimético de la restricción calórica más seguro que el uso de por vida de medicamentos contra la diabetes.



Un protector global contra el cancer

Existe un consenso para admitir que la restricción calórica es muy eficaz en la reducción de la tasa de incidencia del cáncer ¹. En consecuencia, se sospecha de forma intensa que la restricción calórica mimética tiene el mismo resultado. ¿Un aporte complementario de ácido oxaloacético podría reducir la capacidad de determinados tipos de células cancerosas para reproducirse, sin por ello afectar a los tejidos normales?

Las investigaciones han demostrado claramente que la puesta en contacto del oxaloacetato, *in vitro*, con tejidos humanos de cáncer de pulmón detenía la reproducción de las células cancerosas, pero no la de los tejidos normales. Y esta acción se mantenía todavía seis semanas después de que se retirara el ácido oxaloacético de los tejidos ²⁶.

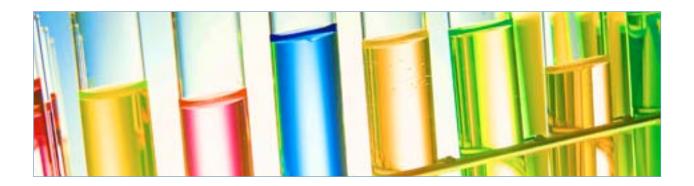
Hecho interesante: el bonetero alado impide también la propagación de determinados tipos de cáncer manteniendo siempre una baja citotoxicidad. El mecanismo de acción parece tener efectos inhibidores sobre las metaloproteinasas matriciales (MMP) que están implicadas en las metástasis de los tumores ²⁷. Incluso si los resultados *in vitro* son extremadamente prometedores, queda verificarlos *in vivo*.

¿Qué recordar?

El aporte complementario de ácido oxaloacético imita con éxito algunos de los efectos observados en los animales con restricción de las calorías. Los estudios en animales muestran un aumento de la duración de la vida y otras ventajas sustanciales para la salud, incluida la protección del ADN mitocondrial, retiniano y de los tejidos neuronales y pancreáticos. Los estudios en el ser humano indican una reducción sustancial de la glucemia en ayunas y una mejora de la insulinorresistencia.

Además, los estudios de toxicidad crónica y aguda indican una toxicidad muy baja del ácido oxaloacético, parecida a la de la vitamina C.

El oxaloacetato, como mimético de la restricción calórica, causa numerosas y beneficiosas modificaciones de la expresión genética que permiten alargar realmente la vida.



Tras su estudio, la FDA estadounidense, designó el oxaloacetato como un medicamento sin interés comercial para el tratamiento del glioma (incluido el glioblastoma). Esta designación se utiliza para fomentar el desarrollo de sustancias naturales que contribuyen a luchar contra las enfermedades sin interés comercial y que normalmente no se desarrollarían, a causa del pequeño número de personas al que afectan.

El oxaloacetato también es objeto en la actualidad de ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Próximamente se publicarán los resultados de estos estudios.

Para profundizar: la importancia de la proporción NAD+/NADH

Los productos de degradación del oxaloacetato en el organismo están bien documentados e incluyen el piruvato, el ácido aspártico y el malato. Una vez en el cuerpo, el oxaloacetato (ion soluble en agua) puede reaccionar de varias maneras.

Una de esas reacciones es la conversión del oxaloacetato en L-malato, catalizado por la enzima malato deshidrogenasa. Durante esta conversión, el NADH se convierte también en NAD+, lo que aumenta de manera considerable la proporción NAD+/NADH.

Cuando las calorías se reducen, el organismo produce la glucosa necesaria a partir del piruvato, en un proceso denominado neoglucogénesis. Los estudios en animales a los que se ha reducido las calorías muestran un cambio en la actividad de los genes metabólicos que conlleva la producción de las enzimas responsables de la neoglucogénesis ³.

En el marco del proceso de la neoglucogénesis, el NADH se convierte en NAD+ cuando el biofosfoglicerato se convierte en 3-fosfogliceraldehído. De ello se deriva un aumento de la proporción NAD+/NADH.

En los estudios en levaduras, el aumento de dicha proporción se ha vinculado claramente a la restricción calórica y ha supuesto un aumento de la duración de la vida 11, 12.

Para las células humanas, la prolongación de la vida está relacionada con los aumentos de nicotinamida fosforibosiltransferasa, y precursores de NAD+ 14.

Los niveles de energía y la duración de la vida parecen además estar relacionados con la actividad de la AMPK o proteína cinasa activada por 5-adenosina monofosfato, que es estimulada por el aumento de la proporción NAD+/ NADH ¹⁵. La activación del AMPK parece asimismo ser el mecanismo subyacente de la metformina, un antidiabético que se ha propuesto como mimético de la restricción calórica y ha demostrado su capacidad de aumentar la duración de la vida en las ratonas ¹⁶. Así, para obtener resultados sobre la longevidad mediante la restricción calórica, es necesaria una activación de la AMPK ⁴. Durante las pruebas, los animales de control que reciben un aporte complementario de oxaloacetato muestran un aumento signi-

ficativo de la duración de la vida... salvo cuando se inactiva la AMPK ⁷. Por tanto, en presencia de un aporte complementario de oxaloacetato, la activación de la AMPK por intermediación de un aumento de la proporción NAD+/NADH supone una imitación de la restricción calórica. Además, y siempre en el marco de un aporte complementario de oxaloacetato, el aumento del NAD+ mitocondrial también se ha demostrado en el proceso de la restricción calórica y ha permitido a la célula optimizar sus oportunidades de supervivencia durante un estrés genotóxico ⁵. Este efecto de penetración del ácido oxaloacético en la mitocondria ¹⁷ se aumenta además por el ácido L-ascórbico (vitamina C).

Otros estudios más recientes han verificado el paso del ácido oxaloacético a través de la membrana mitocondrial ¹⁸. En especial se ha demostrado que en los animales a los que se ha introducido un complemento con oxaloacetato, la prolongación de la supervivencia se debe al aumento del nivel de NAD+ mitocondrial e, igualmente, que el ADN mitocondrial está protegido por un aporte complementario de oxaloacetato ¹⁹. Sin embargo, no se sabe si esta última propiedad se debe a los aumentos de los niveles de NAD+ en las mitocondrias o al hecho de que el ácido oxaloacético es un potente antioxidante ^{20, 21}.

Es posible que la protección de la mitocondria sea igualmente una causa del aumento de la duración de la vida en los animales que reciben un complemento de oxaloacetato.

Sea como sea, se ha demostrado que la restricción calórica retrasaba la acumulación de las mutaciones del ADN mitocondrial ⁶. Los animales cuya función mitocondrial es anormal presentan un envejecimiento prematuro ²².

Por tanto, la conclusión parece lógica: el mantenimiento y la mejora de la mitocondria gracias al aporte complementario de oxaloacetato son susceptibles de aumentar la duración de la vida.

Haga clic para encontrar el oxaloacetato certificado



La berberina

Un activador de la AMPK que reemplazar la metformina

Durante los experimentos con animales, los investigadores dejaron patente que todas las sustancias que frenaban la acción de la insulina permitían aumentar la esperanza de vida. Y además la restricción calórica actúa a este nivel. Así, todas las sustancias, sintéticas o naturales, capaces de reducir la insulinemia y la glucemia limitan el envejecimiento. En medicina alopática, el medicamento más recetado para aumentar la sensibilidad de los receptores a la insulina y limitar la producción de glucosa por el hígado (neoglucogénesis) es la metformina. Estudios recientes llevados a cabo sobre esta sustancia demostraron que su ingestión bloqueaba la actividad de determinados genes que contribuyen a esta neoglucogénesis y activaba otros genes encargados de la metabolización de la glucosa, de manera idéntica a la restricción calórica.

Las medicinas china y ayurvédica utilizan numerosas plantas todavía desconocidas por la medicina occidental. Entre ella, la Berberis vulgaris, también denominada agracejo común, que contiene en sus bayas un alcaloide vegetal potente: la berberina. Esta sustancia, tradicionalmente empleada por sus propiedades inmunoestimulantes, antifúngicas, antibacterianas y sus capacidades de enfrentarse a los problemas intestinales, se ha revelado como un mimético muy bueno de la metformina.

La berberina causa, como la restricción calórica, un estrés mínimo moderado a nivel celular que, a largo plazo, es más bien favorable. De hecho, cuando una célula sufre un estrés puntual, sintetiza una enzima metabólica, la AMPK (adenosina monofosfato cinasa) que previene y repara prioritariamente los estragos celulares, dejando de lado la síntesis de proteínas, lípidos y glúcidos que necesitan mucha energía.

Así, la energía disponible se destinada principalmente a los procesos de prevención y reparación celulares, en detrimento del resto de funciones accesorias que se frenan. Este paso al «modo supervivencia» obliga a las células a retrasar sus funciones no esenciales y a orientar los recursos hacia la protección y la reparación.

La berberina, al activar la AMPK, actúa a varios niveles:

- Mejora la sensibilidad a la insulina, por lo que facilita el transporte de la glucosa intracelular, lo que permite al organismo utilizar mejor los azúcares y la insulina y reducir así la tasa de glucosa en la sangre.
- Puesto que estimula el metabolismo de los ácidos grasos en las mitocondrias, reduce los niveles sanguíneos de los lípidos circulantes: triglicéridos y colesterol LDL.

- Permite reducir de forma notable la glucemia, ya que favorece la extracción de los transportadores de glucosa del torrente sanguíneo.
- Y, por último, puesto que aumenta la producción de GLUT ⁴, un transportador de glucosa que solo se encuentra en los músculos y las células grasas, permite una mejora notable de la sensibilidad a la insulina.

El conjunto de estas propiedades permite aproximar la berberina a la molécula de metformina. Los estudios más representativos tratan además de la eficacia de la berberina en comparación con la metformina en pacientes con diabetes de tipo 2 38 asociada o no a una dislipidemia 39. La berberina, de propiedades clásicamente reconocidas a nivel cardiovascular, inmunitario e intestinal, se presenta entonces también como un excelente complemento nutricional antiedad.

Según las investigaciones efectuadas sobre la berberina, la posología media recomendada varía de 1 a 1,5 g al día, repartidos en dos o tres tomas, antes de las tres comidas principales. Para sentir todos sus efectos, es deseable efectuar un tratamiento de tres meses como mínimo, ya que su acción óptima se observa tras dos semanas de ingestión regular.

Aparte de un ligero estreñimiento temporal al inicio del tratamiento indicado por algunos usuarios, la berberina está totalmente desprovista de efectos secundarios.

Las principales ventajas de la berberina se resumen pues en:

- una descenso notable de la glucemia;
- una reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c);
- una reequilibración de las concentraciones de insulina circulantes;
- un descenso de los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol total sanguíneos;
- y, sobre todo, una capacidad de imitar la restricción calórica y, por tanto, un aumento de la esperanza de vida.

Haga clic aquí para encontrar la berberina certificada



Referencias

- 1 Mai V, Colbert LH, Berrigan D, et al. Calorie restriction and diet composition modulate spontaneous intestinal tumorigenesis in Apc(Min) mice through different mechanisms. *Cancer Res.* 2003; 63: 1752-5.
- 2 Koubova J, Guarente L. How does calorie restriction work? Genes Dev. 2003; 17: 313-21.
- 3 DHAHBI J. M., MOTE P. L., WINGO J., TILLMAN J. B., WALFORD R. L., SPINDLER S. R. Calories and aging alter gene expression for gluconeogenic, glycolytic, and nitrogenmetabolizing enzymes. *Am. J. Physiol.* 1999; 277: E352-60.
- 4 Greer E. L., Dowlatshahi D., Banko M. R., et al. An AMPK-FOXO pathway mediates longevity induced by a novel method of dietary restriction in *C. elegans. Curr. Biol.* 2007; 17: 1646-56.
- 5 Yang H., Yang T., Baur J. A., et al. Nutrient-sensitive mitochondrial NAD+ levels dictate cell survival. *Cell* 2007; 130: 1095-107.
- 6 McKiernan S. H., Tuen V. C., Baldwin K., Wanagat J., Djamali A., Aiken J. M. Adultonset calorie restriction delays the accumulation of mitochondrial enzyme abnormalities in aging rat kidney tubular epithelial cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007; 292: F1751-60.
- 7 WILLIAMS D. S., CASH A. B., HAMADAN L., DIEMER T. Oxaloacetate supplementation increases lifespan in C. elegans through an AMPK/FOXOdependent pathway. *Aging Cell* 2009; Accepted Article"; doi: 10.1111/j. 1474-9726.2009.00527.x.
- 8 LANE M. A., INGRAM D. K., ROTH G. S. The serious search for an antiaging pill. Sci Am 2002; 287: 36-41.
- 9 AHMAD A., KAHLER S. G., KISHNANI P. S., et al. Treatment of pyruvate carboxylase deficiency with high doses of citrate and aspartate. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 87: 331-8.
- 10 Yoshikawa K. Studies on the anti-diabetic effect of sodium oxaloacetate. Tohoku *J. Exp. Med.* 1968; 96: 127-41.
- 11 LIN S. J., GUARENTE L. Nicotinamide adenine dinucleotide, a metabolic regulator of transcription, longevity and disease. Curr Opin *Cell Biol.* 2003; 15: 241-6.
- 12 EASLON E., TSANG F., SKINNER C., WANG C., LIN S. J. The malateaspartate NADH shuttle components are novel metabolic longevity regulators required for calorie restriction-mediated life span extension in yeast. *Genes Dev.* 2008; 22: 931-44.
- 13 VAN DER VEER E., Ho C., O'Neil C., et al. Extension of human cell lifespan by nicotinamide phosphoribosyltransferase. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 10841-5.
- 14 BELENKY P., RACETTE F. G., BOGAN K. L., MCCLURE J. M., SMITH J. S., BRENNER C. Nicotinamide riboside promotes Sir2 silencing and extends lifespan via Nrk and Urh1/Pnp1/Meu1 pathways to NAD+. *Cell* 2007; 129: 473-84.
- 15 RAFAELOFF-PHAIL R., DING L., CONNER L., et al. Biochemical regulation of mammalian AMP-activated protein kinase activity by NAD and NADH. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 52934-9.
- 16 Anisimov V. N., Berstein L. M., Egormin P. A., et al. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice. *Cell Cycle* 2008; 7: 2769-73.
- 17 HASLAM J. M., KREBS H. A. The permeability of mitochondria to oxaloacetate and malate. *Biochem. J.* 1968; 107: 659-67.
- 18 Johnson J. D., Creighton D. J., Lambert M. R. Stereochemistry and function of oxaloacetate keto-enol tautomerase. *J. Biol. Chem.* 1986; 261: 4535-41.
- 19 YAMAMOTO H. A., MOHANAN P. V. Effect of alpha-ketoglutarate and oxaloacetate on brain mitochondrial DNA damage and seizures induced by kainic acid in mice. *Toxicol. Lett.* 2003; 143: 115-22.
- 20 Puntel R. L., Nogueira C. W., Rocha J. B. Krebs cycle intermediates modulate thiobarbituric acid reac-

- tive species (TBARS) production in rat brain in vitro. Neurochem. Res. 2005; 30: 225-35.
- 21 Puntel RL, Roos DH, Grotto D, Garcia SC, Nogueira C. W., Rocha J. B. Antioxidant properties of Krebs cycle intermediates against malonate pro-oxidant activity *in vitro*: a comparative study using the colorimetric method and HPLC analysis to determine malondialdehyde in rat brain homogenates. *Life. Sci.* 2007; 81: 51-62.
- 22 Navarro CL, Cau P, Levy N. Molecular bases of progeroid syndromes. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15 Spec No 2: R151-61.
- 23 FANG X. K., GAO Y., YANG H. Y., et al. Alleviating effects of active fraction of Euonymus alatus abundant in flavonoids on diabetic mice. *Am. J. Chin. Med.* 2008; 36: 125-40.
- 24 Howlett H. C., Bailey C. J. A. risk-benefit assessment of metformin intype 2 diabetes mellitus. *Drug. Saf.* 1999; 20: 489-503.
- 25 SALPETER S. R., GREYBER E., PASTERNAK G. A., SALPETER E. E. Risk of fataland nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2594-602.
- 26 FARAH I. O. Differential modulation of intracellular energetics in A549 and MRC-5 cells. *Biomed. Sci. Instrum.* 2007; 43: 110-5.
- 27 CHA B. Y., PARK C. J., LEE D. G., et al. Inhibitory effect of methanol extract of Euonymus alatus on matrix metalloproteinase-9. *J. Ethnopharmacol.* 2003; 85: 163-7.
- 28 WOOD J. P., OSBORNE N. N. Zinc and energy requirements in induction of oxidative stress to retinal pigmented epithelial cells. *Neurochem. Res.* 2003; 28: 1525-33.
- 29 Bressler N. M., Bressler S. B., Fine S. L. Age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* 1988; 32: 375-413.
- 30 Friedman D. S., O'Colmain B. J., Munoz B., et al. Prevalence of agerelated macular degeneration in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 2004; 122: 564-72.
- 31 Chang I., Cho N., Koh J. Y., Lee M. S. Pyruvate inhibits zinc-mediated pancreatic islet cell death and diabetes. *Diabetologia* 2003; 46:1220-7
- 32 Berry E. V., Toms N. J. Pyruvate and oxaloacetate limit zinc-induced oxidative HT-22 neuronal cell injury. *Neurotoxicology* 2006; 27:1043-51.
- 33 Desagher S., Glowinski J., Premont J. Pyruvate protects neurons against hydrogen peroxide-induced toxicity. *J. Neurosci.* 1997; 17: 9060-7.
- 34 O'Donnell-Tormey J., Nathan C. F., Lanks K., DeBoer C. J., De La Harpe J. Secretion of pyruvate: an antioxidant defense of mammalian cells. *J. Exp. Med.* 1987; 165: 500-14.
- 35 ROBERTS E., SIMONSEN D. G. Protection against hydrazine toxicity by alphaketoglutarate and oxalacetate: enhancement of arginine protection. *Biochem. Pharmacol.* 1965; 14: 351-3.
- 36 KURODA K., AKAO M. Inhibitory effect of fumaric acid and dicarboxylic acids on gastric ulceration in rats. *Arch. Int. Pharmacodyn Ther.* 1977; 226: 324-30.
- 37 WILLCOX B. J., CURB J. D., RODRIGUEZ B. L. Antioxidants in cardiovascular health and disease: key lessons from epidemiologic studies. *Am. J Cardiol.* 2008; 101: 75D-86D.
- 38 YIN J., XING H., YE J., Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental. Metabolism.* 2008 May;57(5):712-7.
- 39 Zhang Y., Li X., Zou D., Liu W., Yang J., Zhu N., Huo L., Wang M., Hong J., Ren G., Ning G., Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 Jul.; 93(7):2559-65. Epub 2008 Apr. 8.

LOS ACTIVADORES DE LAS CÉLULAS MADRE

La investigación sobre las células madre, adultas o embrionarias, suscita grandes esperanzas en el campo de la medicina y de la lucha contra el envejecimiento y las enfermedades que lo acompañan. La utilización de células embrionarias es objeto de grandes debates de ética en todo el mundo y no está autorizada en todos los países. Por ejemplo, está prohibida en Francia.

Las células madre humanas se aislaron, cultivaron y diferenciaron por primera vez en 1998 en embriones. Según su origen, se distinguen diferentes tipos:

- las células totipotenciales obtenidas en los cuatro primeros días de crecimiento del embrión, las únicas que permiten el desarrollo de un ser humano;
- las células madre pluripotenciales, obtenidas a partir del blastocito, que tienen como objetivo la formación de los tejidos del organismo;
- las células madre multipotenciales, presentes en el organismo adulto y que son el origen de diversos tipos de células diferenciadas;
- las células madre unipotenciales que solo generan un tipo de células diferenciadas.

Las células madre se presentan de forma natural en los órganos y permiten una regeneración de las células.

En determinados tejidos, las células se renuevan constantemente. Sus células madre producen células diferenciadas para sustituir a las células cuyo tiempo de vida se ha superado. Los glóbulos rojos, los transportadores del oxígeno del cuerpo, solo viven 120 días. Son constantemente reemplazados por nuevas células formadas a partir de células madre de la médula espinal. En el aparato digestivo, las células madre intestinales se diferencian constantemente en células que tapizan el intestino, sustituyendo a aquellas que se han perdido. Las células madre cutáneas fabrican la piel, otras, en los folículos, fabrican los cabellos. Las células madre producen un amplio abanico de células inmunitarias que se diferencian en células inmunitarias adultas en respuesta a señales específicas emitidas por sustancias como las hormonas cuyos niveles aumentan durante las infecciones y las inflamaciones.

El interés de las células madre hematopoyéticas en el tratamiento de las enfermedades hematológicas ya se ha demostrado. En este caso, se utilizan células madre procedentes de la médula

Las células madre de la médula ósea permiten regenerar todas las líneas sanguíneas a partir de la médula ósea. Este proceso es la base de los trasplantes de médula ósea realizados tras los tratamientos del cáncer con quimioterapia que pueden destruir todas las líneas sanguíneas. En este caso, las células de la médula ósea puede proceder de un donante compatible con el enfermo.

Se extraen de los huesos de las crestas ilíacas y se conservan a la espera del final de la quimioterapia. A continuación, una vez reinyectadas en el paciente por vía sanguínea, estas células son capaces de volver a colonizar la médula ósea y devolver la vida a todas las líneas sanguíneas. En la actualidad, se reconoce que las células madre adultas pueden obtenerse de diferentes fuentes, como el sistema nervioso central, los músculos esqueléticos, el páncreas o incluso la grasa. Además, los científicos han conseguido aislar y cultivar células madre adultas con mucha más facilidad de lo que se preveía.

Trabajos recientes han mostrado que las células madre adultas son capaces, en determinadas condiciones, y una vez reimplantadas en otro órgano, de adquirir las características de este nuevo entorno.

Activar de forma natural las células madre representa por tanto un avance de los más prometedores para enfrentarse al envejecimiento y ganar en duración y calidad de vida.

La terapia mediante células madre representará en los años futuros un progreso considerable para luchar contra las afecciones degenerativas para las que la medicina clásica a menudo solo obtiene resultados efímeros o transitorios.

Aunque hoy es posible recurrir en determinados países a inyecciones de células madre adultas de la médula ósea, la aplicación de este método todavía está lejos de ser una práctica corriente. Este es el interés de los estudios realizados estos últimos años por determinados investigadores, que han conseguido, gracias a la utilización de nutrientes y extractos de plantas, estimular y aumentar la cantidad de células madre adultas de la médula ósea.

Efectivamente, los científicos dan prioridad a la médula ósea para obtener esta actividad de regeneración, ya que estas células evolucionan a diario para producir nuevas líneas de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Las células maduras se vierten a continuación en el torrente sanguínea donde ejercen sus funciones vitales y regeneradoras.

Entre los nutriente que los trabajos han desvelado como los más activos figuran el ácido fólico, la vitamina B12, el hierro y otros componentes más o menos conocidos como el fucoidano, el extracto de *Polygonum multiflorum* o el arándano salvaje, o el beta 1,3/1,6 glucano.

Pero, ¿qué efectos cabe esperar obtener al utilizar sustancias activadoras de las células madre?

- Un aumento de la duración media de la vida.
- Una reducción del proceso de déficit de las funciones inmunitarias que conlleva un aumento de la vulnerabilidad a las infecciones, al cáncer y a otras afecciones crónicas inflamatorias...
- Una mejoría de las enfermedades y los dolores ligados a las afecciones degenerativas (miofascitis macrofágica, enfermedad de Hunter, miopatías, Alzheimer, Huntington, Parkinson, esclerosis en placas...)

Los pioneros de las células madre reciben el premio Nobel

El 9 de octubre de 2012, el Dr. John Gurdon B., de la Universidad de Cambridge, en Inglaterra, y el Dr. Shinya Yamanaka, de la Universidad de Kioto, en Japón, recibieron el premio Nobel de Medicina por sus trabajos sobre las células madre pluripotenciales inducidas (iPS). Estos dos científicos han contribuido en efecto a sentar las bases de la medicina regenerativa, con la idea de regenerar todos los tejidos del cuerpo humano mediante la inyección de células pluripotenciales. Esta nueva tecnología permite tratar preventivamente los mecanismos del envejecimiento.

De esto modo se hace posible utilizar estos avances científicos para volver a dar a una célula somática, sea la que sea, la omnipotencia de una célula madre pluripotencial, a partir de fibras de la piel, las células sanguíneas o los cabellos. Las células rejuvenecidas que se obtienen así son en todos los aspectos idénticas a las creadas décadas antes.

Lo que solo era una esperanza o la visión de unos pocos se convertirá en realidad mañana...

El fucoidano

Reconocido por sus propiedades inmunoestimulantes y anticáncer en Japón, el fucoidano se extrae de una variedad de alga, la Laminaria japonica, perteneciente a la familia de las laminarias. Este polisacárido sulfatado es capaz de reforzar el sistema inmunitario, ayudarlo a defenderse con mayor eficacia contra diversos virus y aumentar la protección del organismo favoreciendo la apoptosis de las células cancerosas. Además, parece que las personas que lo consumen en grandes cantidades tienen una esperanza de vida más larga, como testimonia la longevidad de los habitantes de Okinawa, que incluyen las algas marrones en su alimentación diaria. Las investigaciones científicas sobre el fucoidano empezaron en los años 60 y, desde entonces, han sido objeto de cerca de 700 publicaciones. El conjunto de resultados de dichas investigaciones, junto con los datos anecdóticos proporcionados por el largo pasado de utilización de las algas marrones ricas en fucoidano en Japón, Hawai y las islas Tonga, indican que el fucoidano parece capaz de aliviar gran cantidad de problemas de salud y aumentar la esperanza de vida.

Activa el sistema inmunitario

La primera línea de defensa de nuestro sistema inmunitario está constituida por células NK o células asesinas naturales (natural killer). Las investigaciones indican que cuando personas con mala salud aumentan su consumo de gluconutrientes, el número de sus células asesinas naturales aumenta de forma importante.

Numerosos polisacáridos influyen en diferentes respuestas inmunitarias. Un estudio examinó *in vitro* el efecto inmunomodulador del fucoidano. Los linfocitos de bazo de ratón se vuelven citotóxicos para las células tumorales tras haberse introducido en cultivos con fucoidano. Los macrófagos tratados con fucoidano muestran una actividad tumoricida inducida, un aumento de la fagocitosis, una actividad de la enzima lisosomial y una producción de nitrito, H₂O₂, factor necrosante tumoral (TNF)-alfa e interleucina ⁶. El efecto tumoricida de los macrófagos causado por el fucoidano parece estar causado en parte por la producción de radicales libres y citocinas. Estos datos sugieren que el fucoidano es un activador de los linfocitos y los macrófagos y que esta propiedad podría influir en su eficacia para la inmunoprevención del cáncer ¹.

Posee una actividad anticancerosa

El fucoidano mostró un efecto anticanceroso marcado en los modelos con animales, tanto administrado mediante inyección directa en la sangre o en la cavidad peritoneal, como por vía oral. Más en concreto, se ha observado una disminución significativa de la aparición del cáncer

en ratones y ratas después de que se les implantaran células cancerosas. Este efecto se ha observado en varios modelos en animales con cáncer, incluidos la leucemia y el cáncer de mama.

El fucoidano parece actuar por dos mecanismos anticancerosos: la apoptosis, que causa la destrucción de determinados tipos de células cancerosas de crecimiento rápido y mediante la destrucción directa de las células cancerosas sin afectar a las células sanas.

Se alimentó a los ratones durante diez días con alimentos que contenían fucoidano. A continuación, se les inocularon células afectadas por leucemia. Los animales volvieron a recibir alimentos con fucoidano durante 40 días. El fucoidano inhibió los tumores en un 65%. Su acción destructora de tumores parece haberse ejercido a través de la respuesta de los linfocitos T y de las células NK ².

Y sobre todo... favorece la regeneración cellular

Como otros principios activos extraídos de las algas, el fucoidano, en una determinada concentración, mostró propiedades de estimulación sobre las células madre de la médula ósea.

Un estudio clínico en el que los voluntarios sanos ingirieron durante 12 días 3 g de fucoidano a diario demostró un aumento significativo de la proporción de células madre hematopoyéticas en la sangre periférica. No se observó ningún efecto secundario. Según otros estudios, supuso un aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina y, a nivel molecular, mejoró la expresión de genes específicos de la osteogénesis y la diferenciación osteogénica, favoreciendo así la regeneración ósea.

El fucoidano, al actuar directamente sobre la movilización de las células madre, permitirá una mejor reparación de los tejidos lesionados, tanto cardiovasculares tras un infarto, como en articulaciones u órganos vitales.



El astragalósido IV

Como ya hemos visto, el astragalósido IV ya se reconoce por su actividad sobre el alargamiento de los telómeros. La medicina tradicional china, entre otras, utiliza desde hace siglos la planta adaptógena astrágalo (Astragalus membranaceus), de la que se extrae el astragalósido IV, para aumentar la vitalidad y la fuerza.

La investigación contemporánea ha demostrado que esta planta estimula el sistema inmunitario de diferentes maneras, especialmente aumentando la cantidad de células madre en la médula ósea y los tejidos linfáticos y favoreciendo su desarrollo en células inmunitarias activas.

El astragalósido IV permite además la proliferación de las células madre mesenquimatosas y de las células madre tisulares multipotenciales que dan lugar a los tejidos conjuntivos del esqueleto, como los huesos o los cartílagos.



El Polygonum multiflorum

El extracto de esta planta aun denominada FO-TI, se conoce en la medicina china como tónico sanguíneo y sobre todo, como importante elemento de longevidad, por su capacidad para aumentar las tasas circulantes de superóxido dismutasa (SOD) y monoamina oxidasa.

Según los estudios taiwaneses efectuados en ratones, la administración cotidiana de dosis muy importantes de Polygonum multiflorum (200-1000 mg/kg) ha permitido hacer patente un aumento significativo de los glóbulos rojos sanguíneos y sobre todo un porcentaje más alto de hematocrito en relación con el grupo control. Además, estos estudios muestran que dichas dosis estimulan la proliferación de las células madre estromales y hematopoyéticas de la médula ósea.

El extracto de arándano salvaje

Según ciertos estudios, el extracto de Vaccinium uliginosum estandarizado al 25% de antocianidinas puede prevenir e invertir ciertas funciones celulares que se deterioran con la edad. El extracto de arándano salvaje incrementa en concreto la neurogénesis en el cerebro de las ratas ancianas. De hecho, los investigadores experimentaron un trasplante de tejido neural tras unos daños celulares generados por una enfermedad degenerativa o una lesión cerebral. Por regla general, los tejidos trasplantados tienen pocas posibilidades de sobrevivir, en particular si los beneficiarios tienen edades avanzadas. Pero cuando se alimentó a los animales con una dieta que contenía complementos de extracto de arándano, el crecimiento del trasplante y la organización celular fueron comparables a los comparados en los beneficiarios más jóvenes. Así pues, los extractos de arándano podrían ejercer sus efectos beneficiosos al aumentar la proliferación de células madre neurales.

El beta 1,3/1,6 glucano

La mayoría de investigaciones sobre este polisacárido extraído de la avena pusieron en evidencia sus poderosos efectos inmunomoduladores.

Estudios más recientes permiten sugerir que el 1,3/1,6 glucano favorece la hematopoyesis y refuerza la proliferación de células madre, mejorando así la reparación de los glóbulos blancos en la médula ósea. La acción protectora del beta-1,3-glucano sobre los efectos perjudiciales de las radiaciones se demostró en 1985, cuando el Instituto de investigaciones radiobiológicas de las fuerzas armadas estadounidenses anunció los resultados de experimentos recientes. Myra D. Patchen y su equipo habían expuesto a ratones a dosis letales de radiaciones.

Cuando se administraba a los animales una dosis por vía oral de beta-1,3-glucano extraído de levadura tras haberlos expuesto a radiaciones, el 70% de ellos estaban totalmente protegidos de sus efectos perjudiciales ³. La Dra. Patchen también sugirió que el beta-1, 3-glucano se debería considerar un medio eficaz de reconstruir el sistema inmunitario y prevenir la infección tras una quimioterapia o una radioterapia en el tratamiento del cáncer. También sugirió que el beta-1, 3-glucano parece actuar como un antioxidante y que podría incluso proteger a los macrófagos de las lesiones causadas por radiaciones, toxinas, metales pesados y radicales libres.

La inyección de beta-glucano en el peritoneo de ratones cuyo cuerpo se ha expuesto a rayos X retrasó su mortalidad de forma importante, así como el crecimiento de los tumores en los animales con cáncer. 40 días después de la exposición a las radiaciones, cerca del 30% de los ratones tratados con beta-glucano sobrevivió, frente a solo el 3% de los ratones no tratados. Los investigadores descubrieron que el beta-glucano refuerza la proliferación de las células madre, favoreciendo la reparación de los glóbulos blancos en la médula ósea dañada.

Una sola dosis de beta-glucano aumentó de forma importante el número de leucocitos y linfocitos de los animales. Además, la actividad de las células asesinas naturales y las de las células asesinas activadas por las linfocinas se vieron aumentadas de manera significativa mediante dosis repetidas de beta-glucano. Estos mecanismos parecen desempeñar un papel en la prevención de las infecciones secundarias asociadas a las irradiaciones. Contribuyen probablemente también a la atenuación del crecimiento de los tumores en los animales con cáncer, a través de la estimulación de un inmunidad antitumoral. Estos resultados sugieren que el beta-glucano podría ser un tratamiento adyuvante prometedor contra el cáncer ⁴.

La L-carnosina

La L-carnosina, que actúa sobre el mantenimiento de los telómeros (ver capítulo anterior), mejora la capacidad replicativa de los mioblastos en cultivo. Determinados mioblastos, denominados células satélite, se mantienen en la periferia de las fibras musculares e intervienen en su reparación cuando están dañadas. Sin embargo, con la edad, puede instalarse una sarcolemas y las células satélite ya no están en posición de reparar los daños.

Según un estudio efectuado sobre los mioblastos, las células madre responsables de la formación de los músculos esqueléticos, el aporte de L-carnosina permite aumentar su capacidad de replicación e, igualmente, disminuir la actividad de la beta-galatosidasa.



La vitamina C

Se ha descubierto en los últimos años la posibilidad de reprogramar las células adultas en células madre pluripotenciales. Un equipo de investigadores chinos ha mostrado recientemente que durante esta reprogramación, se producen cantidades importante de radicales libres, susceptibles de explicar la falta de eficacia de este proceso de reprogramación. También mostraron que añadir la vitamina C mejora la producción de células madre completamente reprogramadas y constataron que otros antioxidantes no tenían este mismo efecto. La vitamina C parece actuar acelerando los cambios de expresión de genes, lo que favorece una transición más eficaz a un estado totalmente reprogramado ⁵.

La vitamina D3

Más del 90% de las necesidades de vitamina D debería estar cubierto por la exposición al sol, pero cabe constatar que las poblaciones de los países occidentales, tanto de Francia, como de Bélgica, Estados Unidos, Suiza o Canadá, tienen niveles muy insuficientes de vitamina D. Y esto es particularmente cierto durante los meses de invierno.

Ahora conocemos los peligros relacionados con un déficit de vitamina D3. Los científicos han mostrado el papel fundamental que tiene en la división y la división celular y la influencia que tiene sobre el sistema inmunitario.

De hecho, un nivel insuficiente de vitamina D está relacionado con prácticamente todos los problemas correlacionados con el envejecimiento, incluido el cáncer, las enfermedades vasculares o la inflamación crónica. Las investigaciones indican que una dosis de 5.000 UI al día podría tener varios efectos beneficiosos. También es la dosis recomendada por el consejo de la vitamina D. Los estudios también mostraron que la vitamina D, asociada a otras sustancias naturales, puede tener efectos sobre las células madre adultas y, por ello, aumentar la neurogénesis y mejorar las capacidades cognitivas. Así, los investigadores analizaron una sinergia de componentes que asociaban extractos de arándanos, té verde, L-carnosina y vitamina D3. La administración de esta asociación única de compuestos a las ratas redujo claramente el estrés oxidativo, pero sobre todo demostró su capacidad de favorecer la multiplicación y la migración de las células madre neurales hacia las células cerebrales dañadas (por ejemplo, tras un accidente cerebrovas-

Haga clic aquí para encontrar una formulación que estimula de forma natural la producción de células madre

cular isquémico).

El gen de la inmortalidad...

Desde hace ya algunos años, algunos investigadores alemanes se volcaron sobre la hidra (pólipo de agua dulce) que parece inmortal... De hecho, si se corta, la hidra se regenera con mucha rapidez. Sus propiedades estarían ligadas a sus células madre que no envejecen y son capaces de proliferar hasta el infinito. Tras el análisis de todos los genes, se descubrió que el gen «FoxO3» conocido desde hace tiempo y relacionado con la longevidad de las personas centenarias, que también se encuentra en la hidra. Además, cuando los investigadores inactivaron este gen FoxO3, observaron una disminución significativa del número de células madre y un menor funcionamiento del sistema inmunitario.

Estos resultados muestran que el gen FoxO3 desempeña un papel importante contra el envejecimiento y abre la esperanza de la inmortalidad gracias a la terapia génica.



Referencias

- Anna-Marei Boehm, Konstantin Khalturin, Friederike Anton-Erxleben, Georg Hemmrich, Ulrich C. Klostermeier, Javier A. Lopez-Quintero, Hans-Heinrich Oberg, Malte Puchert, Philip Rosenstiel, Jörg Wittlieb, Thomas C. G. Bosch., FoxO is a critical regulator of stem cell maintenance in immortal Hydra. *PNAS* 2012; published ahead of print November 12, 2012, doi:10.1073/pnas.1209714109.
- 1 Choi E. M. et al., Immunomodulating activity of arabinogalactan and fucoidan *in vitro*. *J. Med. Food*, 2005 Winter, 8(4): 446-53.
- 2 The role of NK cells in antitumor activity of dietary fucoidan from *Undaria pinnatifida* sporophylls (Mekabu), *Planta Med.* 2006 Oct. 20, Department of Pathology, School of allied health sciences, Kitasato University, Kitasato Kanagawa, Japan.
- 3 PATCHEN M. L. et al., Glucan: mecanisms involved in its « radioprotective » effect, *J. Leux Biol.*, 1987, 42:95-105.
- 4 Enhancement of radioprotection and anti-tumor immunity by yeast-derived beta-glucan in mice, *J. Med. Food*, 2005 Summer, 8(2):154-8.
- 5 Cell Stem Cell, published on-line on December 24th 2009.

LAS OTRAS SUSTANCIAS PROMETEDORAS

Este capítulo agrupa las sustancias difíciles de clasificar en un categoría determinada, pero que ya han demostrado su capacidad para alargar la duración de la vida animal. Teniendo en cuenta su seguridad de utilización y sus beneficios para la salud, aconsejamos incluirlas en un régimen antiedad.

La saikosaponina A

Este nuevo desintoxicante celular dirigido a los genes, podría alargar la duración de la vida activando el gen p16, supresor de tumores

El combate establecido contra los estragos asociados al envejecimiento y para la prolongación de la vida humana vive una perpetua efervescencia. Los últimos avances en el ámbito genético producen nuevas e inmensas esperanzas ¹.

Los científicos han hecho un avance genético que, según ellos, podría prolongar la vida humana e incluso proteger contra el cáncer. Los experimentos realizados en ratones han demostrado que la duración de su vida se podía prolongar en unas proporciones que podrían alcanzar el 45% y ello sin tumores cancerosos. Esto significa que un humano podría vivir, en determinadas condiciones, hasta una edad cercana a los 125 años y sin cáncer, ya que los genes considerados como responsables están presentes de manera natural a la vez en el ratón y en el ser humano, y en ambos tienen papeles idénticos. Los genetistas o expertos en oncología llegan a conclusiones sobre la identificación y utilización de estos genes:

- El gen de la telomerasa refuerza el sistema inmunitario y sobre todo permite alargar los telómeros (filamentos situados en el extremo de los cromosomas) más cortos. Responde perfectamente al astragalósido IV y al cicloastragenol.
- El resveratrol y sus derivados activan más específicamente el gen P53 (denominado «supresor de tumores»).

Y por último, el gen P16, también denominado «Tumor Suppressor Gene» (gen supresor de tumores), completa este conjunto, al controlar las mitosis celulares anárquicas. La concentración en gen P16, que aumenta el envejecimiento de los tejidos humanos, ha permitido considerar su utilización reciente como análisis sanguíneo de referencia que sirve como marcador del nivel de envejecimiento celular.

Durante una conferencia, Manuel Serrano, un investigador español del CNIO, declaró: «Cuando se activa el gen P53 y el gen P16 en los ratones, la incidencia de cáncer se reduce prácticamente a cero». Los investigadores españoles concluyeron que la activación de estos tres genes: el de la telomerasa, el gen P53 y el gen P16, constituían un apoyo de gran importancia en la lucha contra la aparición y para la regresión de los tumores por apoptosis (muerte celular programada). Y añadieron: «No pensamos que los ratones hayan vivido más tiempo porque no hayan tenido cáncer, sino porque estos genes protegen frente al envejecimiento».

Es por tanto la primera vez que los científicos han estado en condiciones de prolongar la duración de la vida de los ratones de esta manera (mediante una inserción de una copia suplementaria de tres genes), protegiéndolos contra el cáncer. Antes, los ratones envejecían sin cáncer, pero la duración de vida no se modificaba de manera significativa. Y solo la restricción calórica permitía prolongar su esperanza de vida. Estos ratones transgénicos, autorizados a reproducirse, reforzaron su nuevo modelo de ADN, creando así un grupo de «superratones» con una vida más larga, capaces de vivir cuatro años y medio, mientras que de media solo viven tres años, y que, sobre todo, se benefician de una protección óptima contra el cáncer.



Cuando la investigación occidental se encuentra con la medicina tradicional china...

El *Buplerum falcatum*, o hierba gitana, pertenece a la familia de las Apiáceas y forma parte de las plantas utilizadas en las medicinas tradicionales china y japonesa. Normalmente se considera un desintoxicante celular que ayuda a combatir las infecciones crónicas y los estados inflamatorios (en particular las hepatitis). Más recientemente, la hierba de la gitana ha visto aumentar su popularidad a la vista de los resultados obtenidos en el tratamiento del cáncer. Sus principios activos son las saikosaponinas A, B, C y D.

Entre ellas, la forma A se revela particularmente interesante pero rarísima. En efecto, este glucósido triterpenoide es una forma muy poco frecuente y costosa de obtener, ya que habría que consumir 50 g de *Buplerum* para obtener 4 mg de saikosaponina A. Para activar este gen P16, el gen supresor de tumores, se seleccionó y aisló esta nueva sustancia de origen vegetal ². Diversos estudios demostraron el efecto inmunodepresor de la saikosaponina A. De hecho, inhibe de forma significativa la proliferación y la activación de las células T de manera dependiente de la dosis y causa la apoptosis de las células cancerosas por vía mitocondrial, lo que sugiere un tratamiento potencial de las enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias ^{3, 4}.

Un de los estudios asoció la saikosaponina A al astragalósido IV. Se constató que los ratones tratados vivían mucho más tiempo que los ratones de control, independientemente del estadio de su tumor. Los investigadores chinos observaron así mismo que los ratones portadores de neoplasias variables, cuyo tratamiento se enriquecía únicamente con saikosaponina A, presentaban una mayor longevidad que los ratones sanos. Esta entusiasta investigación en animales ya ha permitido el desarrollo de tratamientos en el ser humano en servicios oncológicos de varios hospitales chinos.



Las asociaciones correctas para ampliar sus efectos

La saikosaponina A ve cómo se amplían sus efectos beneficiosos cuando se asocia con otras sustancias antiedad, pero no al mismo tiempo. La ingestión de saikosaponina A se aconseja entonces de forma discontinua o alterna, una semana de cada dos, a la del astragalósido IV o el cicloastragenol, que activan el gen de la telomerasa, y con el resveratrol y sus derivados, que activan el gen P53.

Incluso si no se dispone de la distancia necesaria para establecer un protocolo de administración estricto, se puede basar en:

- Bien una toma de saikosaponina A en dosis de 4 mg por la noche y de astragalósido
 IV o cicloastragenol por la mañana.
- Bien una alternancia de estas sustancias, un día una y un día, otra.

Y, hasta la fecha, no se ha percibido ninguna reacción adversa.

Precauciones de uso: como la saikosaponina A es un vasodilatador, comparable a la niacina, las personas que utilizan vasodilatadores coronarios, las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia deberían abstenerse de utilizar la saikosaponina A.

Haga clic aquí para encontrar saikosaponina A certificada

Referencias

- 1 Maria A. Blasco, Bruno M., Bernardes de Jesus : CNIO scientists successfully test the first gene therapy against ageing-associated decline. Fundación Centro Nacional de Investigaciones oncológicas Carlos III.
- 2 Wu W. S., Hsu H. Y.: Involvement of p-15(INK4b) and p-16(INK4a) gene expression in saikosaponin A and TPA-induced growth inhibition of HepG2 cells. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2001 Jul.; 13;285(2):183-7.
- 3 Sun Y., Cai T. T., Zhou X. B., Xu Q.: Saikosaponin A inhibits the proliferation and activation of T cells through cell cycle arrest and induction of apoptosis. *Int. Immunopharmacol.* 2009 Jul.; 9(7-8):978-83. doi: 10.1016/j.intimp. 2009.04.006. Epub 2009 Apr 16.
- 4 YANO H., MIZOGUCHI A., FUKUDA K., HARAMAKI M., OGASAWARA S., MOMOSAKI S., KOJIRO M. The herbal medicine sho-saiko-to inhibits proliferation of cancer cell lines by inducing apoptosis and arrest at the GO/G1 phase. *Cancer Res*. 1994 Jan. 15;54(2): 448-54.

La centrofenoxina

Para combatir el envejecimiento del cerebro

La centrofenoxina, conocida también con el nombre de meclofenoxato, se desarrolló en 1959 y se utiliza ampliamente en el ser humano desde hace más de 30 años para luchar contra los problemas cerebrales relacionados con el envejecimiento y la alteración de la memoria.

La centrofenoxina está compuesta de dos sustancias:

- El DMAE (dimetiletanolamina), que es un componente natural que se encuentra en alimentos como el pescado. Es además un metabolito de la colina, presente de manera natural en el cuerpo humano.
- El PCPA, que es un componente sintético similar a una variedad de fitohormonas denominadas «auxinas». Es igualmente un análogo del ácido piroglutámico (PCA), presente de manera natural en el cerebro.

Ambas sustancias son, entre otras, potentes antioxidantes capaces de proteger el cerebro de las lesiones de los radicales. Los efectos terapéuticos beneficiosos de la centrofenoxina se han observados especialmente en casos de atrofia cerebral, lesiones cerebrales debidas al envejecimiento, congestión cerebral, alcoholismo crónico o intoxicaciones por barbitúrico.

Previene el deterioro mental

Los estudios clínicos en pacientes de los servicios geriátricos que manifiestan síntomas como confusión, debilidad extrema, perturbaciones de la memoria o de la concentración intelectual, revelaron notables progresos y una mejoría de los síntomas tras solo algunas semanas de tratamiento.

La toma regular de centrofenoxina puede así prevenir el deterioro mental y mejorar el rendimiento de la memoria en personas con buena salud o afectadas por una demencia ³.

En un estudio doble ciego realizado en 50 personas ancianas con un grado medio de demencia, la centrofenoxina produce una estimulación de la memoria significativamente más importante que la de un placebo. Supone asimismo un mejor estado general ⁹.

Un estudio geriátrico doble ciego sugiere que la centrofenoxina aumenta la capacidad de transferencia de nuevas informaciones a la memoria secundaria. Este mejor funcionamiento de la memoria se acompaña de una mayor capacidad de llevar a cabo las actividades cotidianas. Los pacientes expresaron los efectos beneficiosos del tratamiento en términos de mejora de la vigilancia y por una sensación de bienestar.

Refuerza la producción de energía del cerebro

La centrofenoxina tiene un efecto estimulante sobre el funcionamiento del cerebro. Aumenta el consumo neuronal de glucosa y oxígeno, así como la producción de dióxido de carbono, lo que aumenta la síntesis de energía mediante el aumento de las tasas de ATP.

Los investigadores observaron en las ratas un aumento sostenido de la actividad cerebral metabólica, incluso en condiciones de hipoxia, un aumento de la actividad cortical eléctrica (el reflejo de la actividad metabólica del cerebro) de cerca del 40% en los animales adultos o ancianos.

Un colinérgico superior

El hígado convierte el DMAE, principal componente de la centrofenoxina, en colina mediante la adición de un grupo metilo. La centrofenoxina proporciona así al cerebro DMAE y colina. Esta última, una sustancia similar a las vitaminas del grupo B, es aportada a la vez por la alimentación (hígado, carne, huevos) y producida por el organismo en pequeñas cantidades. Los alimentos transformados y determinados modos alimentarios (vegetarianismo o veganismo) aportan muy poco. Además, una alimentación demasiado pobre en colina es incompatible con un buen estado de salud ^{4, 5}.

En efecto, la colina es esencial para el funcionamiento óptimo del cerebro y se utiliza para fabricar otras sustancias como la acetilcolina, un neurotransmisor indispensable para la memoria, el aprendizaje y la concentración intelectual.

Permite igualmente producir dos componentes esenciales de la membrana celular, como la fosfatidilcolina o la esfingomielina. Un déficit de colina puede en ocasiones conducir a una autocanibalización permanente, una ruptura de las membranas y la muerte de las células. Además, un cierto número de estudios han asociado un exceso de autocanibalización neuronal de colina a lo largo de la vida con la génesis de la enfermedad de Alzheimer.

La centrofenoxina es por tanto probablemente el medio más eficaz de aumentar las concentraciones sanguíneas y cerebrales de colina y acetilcolina.

Un potente antioxidante

Con la edad, las membranas neuronales se vuelven por lo general menos fluidas y más rígidas con motivo de las lesiones provocadas por los radicales libres hidroxilos y los enlaces cruzados de las proteínas. La disminución de la fluidez de las membranas neuronales deteriora su capaz de conducir los impulsos eléctricos. Esta fluidez se reduce con la peroxidación de los lípidos causada por el radical hidroxilo ⁶.

Mantener un nivel importante permanente de fosfatidilo DMAE en las membranas de las células

neuronales mediante una toma regular de centrofenoxina podría constituir pues una eficacia estratégica para:

- oponerse al envejecimiento del cerebro;
- reparar o regenerar las membranas celulares neuronales y sinápticas dañadas por el radical hidroxilo;
- aumentar de manera significativa la fluidez de las membranas neuronales 7.

Una capacidad de aumentar la síntesis de ARN

Normalmente, en el cerebro, la producción de ARN total, ARN mensajero y proteínas cae de forma considerable con la edad.

Según estudios efectuados en ratas ancianas, la toma de centrofenoxina aumenta de manera significativa la síntesis de ARN y la lleva prácticamente al nivel de la de la rata adulta. El ARN (derivado del ADN en el núcleo celular) permite a las células recibir sus «instrucciones» de los genes nucleares y que nuevas proteínas sustituyan a las que usa o dañan el radical hidroxilo ².

Reduce de manera muy eficaz determinados residuos celulares

Según los datos procedentes de estudios realizados en animales, la centrofenoxina reduce de manera muy significativa los niveles de lipofuscina ¹. La lipofuscina es un producto residual, compuesto de fragmentos de membranas proteínas dañadas y ácidos grasos. Se acumula en las células a lo largo de los años hasta ocupar en ocasiones un 30% de su volumen en los animales ancianos. A medida que las células almacenan cada vez más lipofuscina, funcionan peor y pueden morir rápidamente cuando se alcanza un volumen crítico. En ocasiones se denomina a la lipofuscina el pigmento del envejecimiento. Aparece en efecto en forma de manchas marrones en determinadas partes del cuerpo: en las manos se denomina «flores de cementerio» y en la cara «manchas seniles».

Estudios en animales y seres humanos mostraron que unos niveles bajos de lipofuscina están correlacionados con un funcionamiento celular sano, mientras que unos niveles elevados son sinónimo de una mala salud celular.

La administración prolongada de centrofenoxina a animales ancianos con buena salud supuso una reducción importante de lipofuscina en el cerebro ⁸. Su memoria y su capacidad de aprendizaje son así restauradas a unos niveles similares a los de los animales jóvenes. Además, su esperanza de vida era mucho más larga que la de aquellos que no la recibían. Por tanto, este

estudio es el único que demuestra científicamente que la toma de centrofenoxina prolonga la esperanza de vida de los animals.

Así, la centrofenoxina forma parte de manera innegable de aquellas sustancias que aumentan la longevidad de los animales de laboratorio y su acción para reducir los niveles de lipofuscina, un desecho metabólico intracelular, es único y se dirige directamente a uno de los siete daños mortales mencionados por Aubrey de Grey.

Para resumir, la centrofenoxina

- Mejora de manera significativa el proceso de memorización, en particular aumentando la velocidad a la que se puede utilizar la información memorizada.
- Mejora la utilización y el metabolismo de la glucosa en el cerebro, lo que influye de forma positiva en las capacidades de concentración y atención y contribuye a la sensación de bienestar.
- Es el único agente conocido que permite reducir de manera demostrada la acumulación de la lipofuscina, una toxina asociada al envejecimiento, en las células del
 cerebro, el corazón, los pulmones y la piel. Las células invadidas por la lipofuscina,
 una clase de «residuo» metabólico, ya no son capaces de comunicarse ni de funcionar correctamente. Los pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer tienen
 concentraciones anormalmente alta de lipofuscina en el cerebro.

Haga clic aquí para encontrar la centrofenoxina certificada

Referencias

- 1 Centrophenoxine: effects on aging mammalian brain, NANDY K., 1978, *J. Am. Ger. Soc.* 26, 74-81. A survey of the available data on a new nootropic drug, Zs-NAGY et al., 1994, BCE-001 *Ann. N. Y. Acad sci.* 717, 102-14.
- 2 Centrophenoxine increases the rate of total and mRNA synthesis in brain cortex of old rats: an explanation of its action in terms of the membrane hypothesis of aging. Zs-NAGY et al., 1984, *Exp. Gerontol. Geriatr.* 9, 17-30.
- 3 The differential effects of meclofenoxate on memory loss in the elderly, Marcer D. et al, 1977, Age and ageing, 6, 123-31.6. Age-related change in the multiple unit activity of the rat brain parietal cortex and the effect of centrophenoxine, Roy D. et al, 1988, Exp. Gerontol. 23, 161-74.
- 4 Choline: an important nutrient in brain development, liver function and carcinogenesis, *Zeisel S.*, 1992, J. Am. Coll. Nut. 1, 478-81.
- 5 Choline, an essential nutrient for humans, Zeisel S. et al., FASEB J. 5, 2093-98.
- 6 Alterations in the molecular weight distribution of proteins in rat brain synaptosomes during aging and centrophenoxine treatment of old rats, NAGY K. et al., 1984, *Mech. Age dev.* 28, 171-176.
- 7 Fluidising effects of centrophenoxine *in vitro* on brain and liver membranes from different age groups of mice. Wood et al. 1986, *Life Sci.* 39, 2089-95.
- 8 Effects of centrophenoxine on lipofuchsine pigment in the nervous system of old rats, RIGA S. et al., 1974, *Brain Res.* 72, 265-275.
- 9 Effects of centrophenoxine on body composition and some biochemical parameters of demented elderly people. Fulop T. Jr. et al, 1990, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 10, 239-51.

Los polifenoles de manzana

Los polifenoles vegetales son una de las fuentes más prometedoras para resolver los problemas asociados al envejecimiento. Estos contenidos en la manzana han permitido, en tres estudios recientes, alargar la duración de la vida de modelos de animales en laboratorio (hasta un 12% suplementario). Parece que estos resultados se explican por la activación de genes que estimulan las defensas antioxidantes endógenas y por la inhibición de otros genes implicados en las muertes prematuras.

Los estudios epidemiológicos confirman que el consumo de flavonoides en general, y de los de las manzanas en particular, se correlaciona de manera positiva con la longevidad humana. Entre estos polifenoles que se concentran en la piel de la manzana, la floridszina es un flavo-

noide del grupo de las calconas que reduce la resistencia a la insulina y combate eficazmente la glucación mediante varios mecanismos sinérgicos.

Las manzanas son igualmente ricas en ácido clorogénico, en catequinas, epicatequinas y en diversos taninos.

Los polifenoles de manzana son además poderosos antioxidantes, cuyo valor ORAC es el triple que el del extracto de té verde. Dichos polifenoles se enfrentan pues a los radicales libres, en concreto causando un aumento de más del 20% de la actividad de la paraoxanasa, un antioxidante endógeno.

La utilización de los polifenoles de manzana, demostrada por múltiples estudios, es muy polivalente. En el marco de una prevención antiedad, los polifenoles de manzana se utilizan sobre todo como agentes preventivos anticáncer, ya que reducen el riesgo de cáncer de color en un 50% aproximadamente.

Haga clic aquí para encontrar polifenoles de manzana

El epimedio

El epimedio y sus principios activos se emplean actualmente para aumentar la libido y favorecer una buena salud sexual. Recientemente, los investigadores han estudiado los flavonoides de esta planta, y más en concreto, la icariina y la icarisida II, su forma bioactiva *in vivo*, sobre la esperanza de vida del gusano *C. elegans*.

Según este estudio, la icarisida II permite aumentar la duración de la vida de C elegans en más del 20% actuando sobre las moléculas de señalización intracelulares activadas por la insulina y el IGF-1.

Y los investigadores han concluido que «teniendo en cuenta los importantes efectos protectores y la seguridad de uso a largo plazo de la icariina y el icarisido II en los seres humanos, estas sustancias se revelan como prometedoras en el marco de la medicina antiedad».

Haga clic aquí para encontrar el epimedio

Referencias

• CAI W. J., HUANG J. H., ZHANG S. Q., WU B., KAPAHI P., ZHANG X. M., SHEN Z. Y. Icariin and its derivative icariside II extend healthspan via insulin/IGF-1 pathway in *C. elegans. PLoS One.* 2011; 6(12): e28835. doi: 10.1371/journal.pone.0028835. Epub 2011 Dec. 21.

La L-teanina

Utilizada tradicionalmente para reducir los sensaciones de estrés y angustia, la L-teanina se revela igualmente un aminoácido antiedad específico del té (Camellia sinensis). Ya se sabía que la toma de importantes concentraciones de L-teanina repercutía en la reducción de la obesidad, la hipertensión arterial y el riesgo de cáncer.

Los estudios realizados sobre *C. elegans* sugieren en efecto que esta sustancia es capaz de prolongar la duración de la vida en torno al 3,2 y el 4,4%. Según los investigadores, «tomados en conjunto, estos resultados indican que la L-teanina aumenta la duración de la vida de *C. elegans*, lo que sugiere que este compuesto podría evaluarse en los mamíferos y en los seres humanos en el ámbito de la prevención del envejecimiento.

Haga clic aquí para encontrar la L-teanina

Referencias

• Zarse K., Jabin S., Ristow M., L-Theanine extends lifespan of adult *Caenorhabditis elegans*. *Eur. J. Nutr.* 2012 Sep; 51(6):765-8. doi: 10.1007/s00394-012-0341-5. Epub 2012 Mar. 16.

El reishi

El reishi se ha utilizado con fines medicinales desde hace más de dos mil años y los antiguos lo bautizaron como «el hongo de la inmortalidad», con razón. De hecho, a lo largo de estas últimas décadas, los investigadores se han volcado en el análisis de diversos compuestos presentes en este hongo. La ciencia ha validado así sus múltiples propiedades que aseguran una protección global del organismo contra las diversas patologías que disminuyen sin poner en peligro la longevidad.

Entre el centenar de compuestos presentes en el reishi, los investigadores identificaron tres sustancias específicas que poseen poderosos efectos antiedad:

 los polisacáridos, que tienen efectos anticancerosos gracias a sus capacidades para prevenir la formación anómala de vasos sanguíneos y reforzar el sistema inmunitario ^{1, 2}.

- los tritérpenos, que protegen el hígado; disminuyen la presión arterial, bajan la tasa de colesterol, previenen la agregación plaquetaria y, de este modo, reducen el riesgo de ACV y crisis cardíacas; luchan contra las reacciones alérgicas desencadenadas por la histamina y, por último, poseen una actividad anticancerosa ².
- el péptido Ganoderma lucidum que posee potentes propiedades antioxidantes ³.

Lo que hace único a este hongo es su capacidad de actuar en diversos lugares a la vez, desencadenando importantes cambios que participan en el aumento de la longevidad:

- protege el ADN celular de los daños oxidativos que contribuyen al envejecimiento y al cáncer ⁴;
- protege al ADN mitocondrial y a las propias mitocondrias de los daños oxidativos que debilitan sus capacidades de producir energía y las vuelven ineficaces, otra causa importante de envejecimiento ^{5, 7};
- aumenta los niveles y la actividad de múltiples moléculas antioxidantes intracelulares, lo que disminuye la oxidación de las membranas celulares ^{8, 9};
- protege a los riñones de los daños oxidativos y, así, limita los riesgos de insuficiencia renal ¹⁰;
- aumenta la expresión de un gen de la longevidad y aumenta la esperanza de vida de diversas especies, desde las levaduras y los gusanos primitivos hasta los mamíferos, como los ratones ^{11, 12, 13, 14}.

Los investigadores que utilizan el reishi en ratones de laboratorio han evidenciado claramente que su consumo estaba ligado a un aumento de entre el 9 y el 20% de la duración de la vida de los animales, es decir el equivalente a entre 7 y 16 años de esperanza de vida suplementaria en el ser humano ¹³.

Sus propiedades de amplio espectro permiten prevenir y tratar múltiples patologías relacionadas con la edad y, de este modo, determinar el envejecimiento en sus orígenes.



Referencias

- 1 CHENG K. C., HUANG H. C., CHEN J. H. et al., *Ganoderma lucidum* polysaccharides in human monocytic leukemia cells: from gene expression to network construction. *BMC Genomics*. 2007;8:411.
- 2 Boh B., Berovic M, Zhang J., Zhi-Bin L. *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds. *Biotechnol. Annu. Rev.*, 2007;13:265-301.
- 3 Sun J., He H., Xie B. J., Novel antioxidant peptides from fermented mushroom *Ganoderma lucidum.*, *J. Agric. Food Chem.* 2004 Oct. 20;52(21): 6646-52.
- 4 Wachtel-Galor S., Choi S. W., Benzie I. F. Effect of *Ganoderma lucidum* on human DNA is dose dependent and mediated by hydrogen peroxide. *Redox Rep.*, 2005; 10(3): 145-9.
- 5 AJITH T. A., SUDHEESH N. P., ROSHNY D., ABISHEK G., JANARDHANAN K. K. Effect of *Ganoderma lucidum* on the activities of mitochondrial dehydrogenases and complex I and II of electron transport chain in the brain of aged rats. *Exp. Gerontol.*, 2009 Mar., 44(3): 219-23.
- 6 CHERIAN E., SUDHEESH N. P., JANARDHANAN K. K., PATANI G., Free-radical scavenging and mitochondrial antioxidant activities of Reishi-*Ganoderma lucidum* (Curt: Fr.) P. Karst and Arogyapacha-Trichopus zeylanicus Gaertn extracts. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2009; 20(4): 289-307.
- 7 SUDHEESH N. P., AJITH T. A., JANARDHANAN K. K., *Ganoderma lucidum* (Fr.) P. Karst enhances activities of heart mitochondrial enzymes and respiratory chain complexes in the aged rat. *Biogerontology*. 2009 Oct.;10(5):627-36.
- 8 WACHTEL-GALOR S., YUEN J., BUSWELL J. A., BENZIE I. F. F., *Ganoderma lucidum* (Lingzhi or Reishi): A Medicinal Mushroom. In: BENZIE I. F., WACHTEL-GALOR S., eds. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd ed. *Boca Raton*: CRC Press; 2011.
- 9 Sudheesh N. P., Ajith T. A., Ramnath V., Janardhanan K. K., Therapeutic potential of *Ganoderma lucidum* (Fr.) P. Karst. against the declined antioxidant status in the mitochondria of post-mitotic tissues of aged mice. *Clin. Nutr.* 2010 Jun.; 29(3): 406-12.
- 10 LAI K. N., CHAN L. Y., TANG S. C., LEUNG J. C., *Ganoderma lucidum* extract prevents albumin-induced oxidative damage and chemokines synthesis in cultured human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial Transplant.* 2006 May; 21(5):1188-97.
- 11 Weng Y., Lu J., Xiang L. et al., Ganodermasides C and D, two new anti-aging ergosterols from spores of the medicinal mushroom *Ganoderma lucidum*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2011;75(4):800-3.
- 12 Chuang M. H., Chiou S. H., Huang C. H., Yang W. B., Wong C. H., The lifespan-promoting effect of acetic acid and Reishi polysaccharide. *Bioorg. Med. Chem.*, 2009 Nov. 15;17(22): 7831-40.
- 13 Wu Z., Zhang Y., Tan N., Zhao C., Yang J., Zhu J. S., ReishiMax extends the life span of mice: a preliminary report. *The FASEB J.* 2011 April; 25(601.2).
- 14 Weng Y., Xiang L., Matsuura A., Zhang Y., Huang Q., Qi J., Ganodermasides A and B, two novel antiaging ergosterols from spores of a medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* on yeast via UTH1 gene. *Bioorg. Med. Chem.* 2010 Feb.; 18(3): 999-1002.

La selegilina

La selegilina es una molécula de la clase de las anfetaminas, utilizada desde 1960 como medicamento antidepresivo. En la actualidad, se prescribe de forma clásica para tratar la enfermedad de Parkinson, como inhibidor de la monoamina oxidasa B (IMAO B).

Según determinados estudios efectuados sobre animales, la selegilina sería un tratamiento eficaz contra el envejecimiento. Se ha publicado un estudio en una revista médica europea en 1989. En este estudio, se dividieron 132 ratas macho de la misma edad en dos grupos. Un grupo recibió una inyección de solución salina tres veces por semana y el otro recibió una inyección que contenía selegilina tres veces por semana. Los tratamientos comenzaron cuando las ratas tenían 104 semanas de vida.

Las ratas que no recibieron la selegilina murieron a una edad media de 147 semanas. Tras 164 semanas, todas las ratas no tratadas habían muerto, pero las ratas tratadas seguían con vida y con buena salud. Hubo que esperar siete semanas más para que muriera la primera rata tratada. La última rata tratada vivió 226 semanas.

La duración media de la vida de las ratas tratadas con selegilina fue de 192 semanas. Los investigadores consideraron este hecho como especialmente notable, puesto que la duración máxima de vida de esta cepa de ratas de laboratorio es de 182 semanas.

Este aumento de la duración de la vida se debe supuestamente al mantenimiento de una concentración de dopamina superior al 30%, gracias a la acción inhibidora de la selegilina sobre la monoamina oxidasa. Según los investigadores, se podrían esperar resultados similares sobre la prolongación de la vida en los seres humanos. Si las experiencias en animales se traducen directamente en la ralentización del proceso de envejecimiento, en los humanos esto se manifestaría en un aumento del 24% de la duración máxima de la vida, con una prolongación del alargamiento del número de años con buena salud de 25 a 30 años. Para los investigadores, «la salud de la población se podría mantener con 10-15 mg por semana de deprenil® a partir de los 45 años para luchar contra el envejecimiento de las neuronas dopaminérgicas. El deprenil, en uso profiláctico, parece ofrecer perspectivas razonables para mejorar la calidad de vida en las últimas décadas, retrasando el momento de la muerte natural y disminuyendo la probabilidad de ver aparecer enfermedades neurológicas ligadas al envejecimiento».

No obstante, los trabajos del Dr. Knoll están sujetos a controversia y sus ideas no reflejan la opinión dominante en la actualidad. Además, se desconoce la dosis óptima de selegilina para la prolongación de la vida. La extrapolación a partir de los experimentos en animales parecen indicar que es aproximadamente de 5 mg cada dos días o simplemente cada semana, sobre todo en las mujeres.

Referencias

• KNOLL J. Deprenyl Medication: A Strategy to Modulate the Age-Related Decline of the Striatal Dopaminergic System. *Journal of the American Geriatric Society*. V.40., No.8, August, 1992, pp. 839-847.

Sabemos igualmente que otras sustancias muy prometedoras, actualmente en estudio en bacterias o animales, vendrán a enriquecer este arsenal de sustancias que permiten una prolongación notable de la duración de la vida.

La glaucarubinona

La glaucarubinona es una sustancia procedente de Simaruba glauca, un pequeño árbol de América del Sur. Según los experimentos realizados sobre *C. elegans*, esta sustancia parece proteger la esperanza de vida de este gusano en unos 2,7 días (los nematodos solo viven unas semanas) actuando directamente sobre el metabolismo mitocondrial. Por tanto, estos resultados parecen muy prometedores y, según los investigadores, parece interesante evaluar esta sustancia en los mamíferos y los seres humanos para prevenir el envejecimiento y las enfermedades ligadas a la edad ¹.

El alfa-caroteno

Como el beta-caroteno, este carotenoide está presente de forma natural en las zanahorias. Supuestamente reduce a la mitad los riesgos de mortalidad en las personas con un índice de masa corporal elevado (igual o superior a 30). Esto es lo que ha descubierto un estudio de gran envergadura que reunió a cerca de 50 000 participantes en Estados Unidos. Sobre todo, los efectos positivos se han notificado sobre los riesgos de muerte por enfermedad cardiovascular, pero también se ha descubierto que esta sustancia reduce el riesgo de mortalidad por cualquier causa ².

La L-carnosina

Como hemos visto en capítulos anteriores, la L-carnosina, también denominada beta-alanina-L-histidina, actúa sobre el mantenimiento de los telómeros.

Según las experiencias efectuadas con bacterias *Escherichia coli* expuestas a fuertes concentraciones de glucosa, la L-carnosina protege de la glucación y, así, permite prolongar la esperanza de vida ³. Los estudios realizados sobre las moscas drosófilas también ha demostrado que esta sustancia permite prolongar la duración de vida de las moscas macho en cerca del 20% ⁴.

Haga clic aquí para encontrar la L-carnosina



Referencias

- 1 Bossecker A., Müller-Kuhrt L., Siems K., Hernandez M. A., Berendsohn W. G., Birringer M., Ristow M. The phytochemical glaucarubinone promotes mitochondrial metabolism, reduces body fat, and extends lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Horm. Metab. Res.* 2011 Apr.; 43(4): 241-3. doi: 10.1055/s-0030-1270524. Epub 2011 Jan. 24.
- 2 LI C., FORD E. S., ZHAO G., BALLUZ L. S., GILES W. H., LIU S. Serum alpha-carotene concentrations and risk of death among US Adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey Follow-up Study. *Arch. Intern. Med.*, 2011 Mar. 28; 171(6): 507-15. doi: 10.1001/archinternmed.2010.440. Epub 2010 Nov. 22.
- 3 Pepper E. D., Farrell M. J., Nord G., Finkel S. E. Antiglycation effects of carnosine and other compounds on the long-term survival of *Escherichia coli*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2010 Dec.; 76(24):7925-30. doi: 10.1128/AEM.01369-10. Epub 2010 Oct. 15.
- 4 Stvolinsky S., Antipin M., Meguro K., Sato T., Abe H., Boldyrev A. Effect of carnosine and its Trolox-modified derivatives on life span of *Drosophila melanogaster*. Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia. *Rejuvenation Res.*, 2010 Aug.; 13(4): 453-7. doi: 10.1089/rej.2009.1010.

PARA CONCLUIR...

Prolongar la duración de la vida con buena salud, es decir para aspirar a la inmortalidad... ¿quién no ha soñado alguna vez con ella? ¿Y si este sueño hipotético estuviera a punto de convertirse en una realidad próxima? ¿Y si hubiese llegado la hora de invertir la tendencia, o como mínimo, de detener el proceso ineluctable del envejecimiento y tocar con el dedo la eternidad? El futuro nos lo dirá, pero no tenemos motivos para confiar.

En todas las épocas, y en cada siglo, hombres y mujeres han hecho evolucionar nuestras existencias de manera considerable a imagen de Pasteur o Einstein quienes, por sus descubrimientos y sus teorías, han revolucionado el orden establecido de las cosas. En la actualidad, el relevo está asegurado por una línea de científicos de vanguardia, entre ellos Aubrey de Grey, responsable del proyecto SENS (*Strategies for Engineered Neglibible Senescence*), que tiene por objeto la extensión radical de la esperanza de vida humana oponiéndose a las siete causas principales del proceso de envejecimiento (mutaciones nucleares y mitocondriales, desechos intra y extracelulares, pérdida de células, senectud celular y sobreabundancia de conectores celulares).

También está en marcha el proyecto de Dmitry Itskov, «Avatar 2045», que goza del apoyo del Dalai Lama y del futurológo Ray Kurtzweil, dirigido a descargar el cerebro de un ser humano en un avatar, es decir, en un cuerpo de humanoide. Itskov pretende así «liberar a los hombres de la enfermedad, envejecimiento y la muerte».

Lejos de ser una fantasía, estos dos proyectos están bien financiados y reúnen a equipos extremadamente competentes. Ambos permiten entrever por fin una prolongación significativa de la duración de la vida y considerar el envejecimiento, ya no como una fatalidad, sino como una enfermedad que se podría combatir y, sobre todo, curar. Y de este modo pasar a otra era, la de la medicina regenerativa...

El combate establecido contra los estragos asociados al envejecimiento y para el alargamiento de la duración de la vida humana experimenta, por tanto, una efervescencia perpetua. Los últimos avances en el campo genético generan inmensas esperanzas en los científicos que investigan en esta dirección desde hace años. Además, si los conocimientos siguen aumentando de manera exponencial, mientras que las limitaciones crecen de manera lineal, existen muchas posibilidades de que la inmortalidad humana se alcance en 15 o 20 años. Lo importante es mantenerse en forma hasta entonces...

Los complementos científicos validados y de gran calidad le ayudarán a diario en esta búsqueda y desde ahora tiene a su disposición todo un arsenal de nutracéuticos antiedad que actúan

sobre el conjunto del proceso de envejecimiento: génesis de nuevas mitocondrias que asegura la longevidad de todas las células; reproducción de la restricción calórica que aumenta la duración de la vida y retrasa la aparición de las enfermedad ligadas a la edad; alargamiento de los telómeros; retraso del envejecimiento del cerebro o activación de los genes supresores de tumores...

Buen envejecimiento...

«Yo no quiero alcanzar la inmortalidad gracias a mi obra.

Quiero alcanzarla por no morir».

Woody Allen



Bibliografía y recursos

Lecturas recomendadas

The Longevity Factor, Joseph Maroon (Atria Books).

How resveratrol and red wine activate genes for a longer and healthier life.

The immortality edge, Michael Fossel et Greta Blackburn (Wiley).

Realize the secrets of your telomeres for longer, healthier life.

Transcend, Ray Kurzweil et Terry Grossman (Rodale).

Nine steps to living well forever.

Abundance, Peter Diamandis et Steven Kotler. (Free Press - Simon & Schuster)

The future is better than you think.

Ending Aging, Aubrey de Grey et Michael Rae (St Martin's Griffin).

The Rejuvenation Breakthroughs that Could Reverse Human Aging in our Lifetime.

Enlaces

Información general

Frenar el avance del envejecimiento con nutrientes naturals

¿Y si el envejecimiento ya no fuera ineluctable?

Preguntas a Aubrey de Grey

Entrevista a Aubrey de Grey

· Acerca de la telomerasa y el astragalósido IV y el cicloastragenol

El astragalósido IV, una activador de la telomerasa

Encontrar una formulación que conserve la longitud media de los telómeros

Una forma de astragalósido IV certificada

Una forma de cicloastragenol certificada

Acerca de las mitocondrias

Mejorar el funcionamiento de las mitocondrias (Bruno Lacroix)

Entrevista con el Dr. Bruce Ames (citado en el artículo sobre la PQQ)

Una fórmula mitocondrial certificada con POO

La PQQ... el nutriente del año

Encontrar PQQ + Q10

Acerca de las productos que reproducen la restricción calórica

Los nutrientes imitan los efectos de la restricción calórica sobre la longevidad

Resveratrol y adipocitos humanos (sobre la activación del gen Sirt-1)

El resveratrol ralentiza el envejecimiento

El resveratrol activa un gen de longevidad

Una forma de resveratrol certificada

Una forma de oxaloacetato certificado

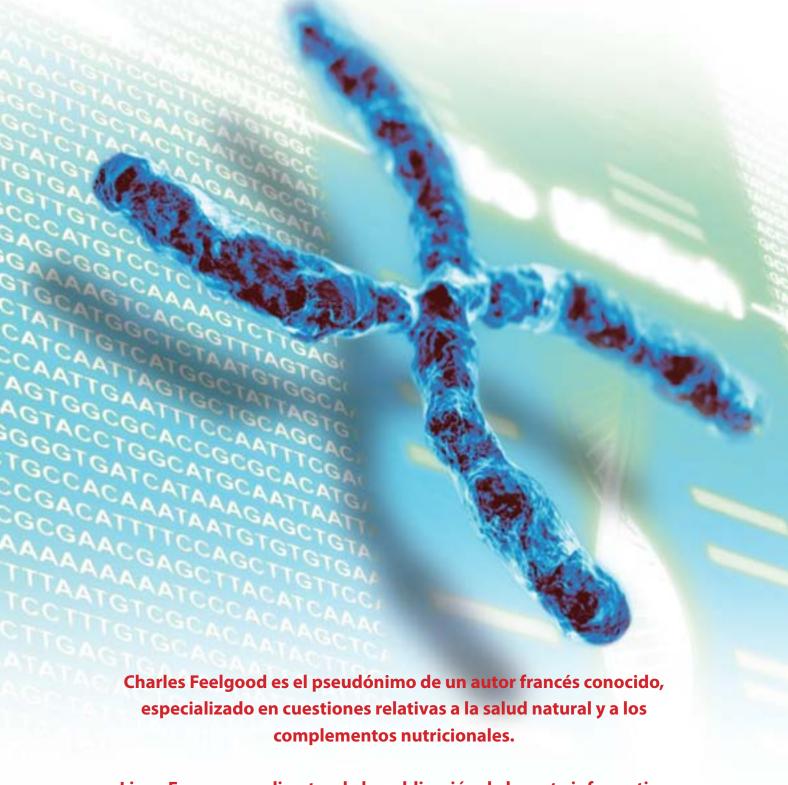
El oxaloacetato alarga la duración de la vida



Encontrará todos los complementos nutricionales mencionados en este libro

en la sección Antiedad

Ingeniería: actividad científica y rigurosa de conceptualización y realización de obras y que se ejecuta dentro de las reglas del rigor científico. Los principios sobre los que descansan la ingeniería y su metodología son eminentemente lógicos.



Linus Freeman es director de la publicación de la carta informativa

NutraNews desde su creación (1997),

publicada por la Fondation pour le libre choix:

www.nutranews.org

Angélique Houlbert es dietista-nutricionista, especializada en el ámbito de los complementos nutricionales desde hace diez años. Es también autora de varias obras de referencia sobre la nutrición y la salud.