

**Título del protocolo:**

Efectos de la cerveza y sus componentes sobre el envejecimiento y la longevidad celular

Investigador principal: Dr. Alexander de Luna

Institución: Laboratorio Nacional de Genómica para la Biodiversidad, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN

Coautores: LBG. Lizzeth Salazar

Dra. Erika Garay

Dr. Luis Herrera-Estrella

Resumen de la investigación propuesta:

El envejecimiento es el principal factor de riesgo para desarrollar enfermedades crónicas tales como diabetes, cardiopatía, cáncer o neurodegeneración. Un cúmulo de evidencias sugiere que el retardo en la aparición de los signos del envejecimiento celular prolonga la esperanza de vida sana de los individuos. En este trabajo, se examinarán los efectos de distintos componentes de la cerveza sobre el envejecimiento, con un énfasis especial en la identificación de sustancias que promueven la longevidad celular. Los experimentos se enfocarán en la caracterización del envejecimiento cronológico de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* --uno de los organismos modelo más importantes en la biogerontología moderna-- y se hará uso de una plataforma experimental robotizada desarrollada por los autores. De esta manera, se determinará la esperanza de vida de células envejecidas en presencia de extractos de diferentes variedades de lúpulo, cebada o malta, así como de distintos compuestos químicos presentes en la cerveza. Para contribuir al entendimiento de las bases biológicas del envejecimiento, se revelará el mecanismo de acción de las sustancias identificadas mediante análisis genéticos de expresión global y de mutantes a escala genómica. Con el apoyo del Consejo de Investigación sobre Salud y Cerveza de México, esta investigación representará el primer esfuerzo sistemático para evaluar y entender los efectos de la cerveza y sus componentes sobre el envejecimiento y la longevidad.

1) Antecedentes:

La evidencia epidemiológica sugiere que el consumo moderado de cerveza puede disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y ciertos tipos de cáncer[1-6]. Se ha sugerido que este fenómeno se debe a la acción biológica de algunos de los componentes no-alcohólicos de la cerveza[6,7]. Por ejemplo, los polifenoles de la cebada y del lúpulo tienen propiedades antioxidantes que protegen de enfermedades



crónicas[8] . Asimismo, se ha observado que el xanthohumol, compuesto natural del lúpulo, tiene propiedades anticancerígenas[9,10].

Los efectos benéficos de compuestos naturales sobre la salud pueden estar relacionados con la inhibición del envejecimiento celular, es decir, un retardo en la acumulación del daño en moléculas y organelos [11,12]. Tal es el caso del resveratrol, compuesto natural presente en la uva y el vino tinto. El resveratrol activa procesos celulares de protección y reparación y, por tanto, prolonga la longevidad de una variedad de organismos modelo [13,14] y tiene efectos cardioprotectores, antidiabéticos y neuroprotectores[15-17]. Por su parte, las catequinas --polifenoles presentes en el té verde y en ciertas variedades de cerveza-- aumentan la longevidad de moscas y nemátodos [18,19].

La levadura *Saccharomyces cerevisiae* es uno de los modelos que más han contribuido a entender las bases biológicas del envejecimiento [20,21]. Las investigaciones en este organismo unicelular han derivado en algunos de los fármacos con mayor potencial para tratar el envejecimiento en humanos, tales como la rapamicina y la espermidina[20,22]. En esta investigación, se explotará una poderosa metodología desarrollada por los autores para caracterizar de manera automatizada el envejecimiento cronológico de células de *S. cerevisiae*[23].

2) Planteamiento del problema:

La acción biológica de moléculas naturales en la dieta puede tener un efecto benéfico en términos de desarrollo de condiciones crónicas. En este sentido, existe evidencia de que los componentes no alcohólicos de la cerveza y otras bebidas pueden disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares, diabetes, osteoporosis y cáncer[1-10]. Sin embargo, la comprensión de los mecanismos biológicos que subyacen dicho fenómeno es muy limitada.

En esta propuesta se plantea que los efectos de la cerveza y sus componentes sobre la salud están relacionados con un efecto benéfico general sobre la longevidad celular. Desde dicha perspectiva, el envejecimiento es la acumulación de daño en moléculas y organelos que resulta en la pérdida de homeostasis y fragilidad de los organismos. Un cúmulo de evidencia sugiere que el retraso en la aparición de dichos signos del envejecimiento aumenta la esperanza de vida sana, es decir, el tiempo sin enfermedades típicas de la vejez[12,22].

Como una primera aproximación, se usará uno de los modelos experimentales que más ha contribuido a entender las bases biológicas del envejecimiento: la levadura *Saccharomyces cerevisiae*[20-22]. El tiempo de vida reducido de este organismo unicelular y su facilidad de manipulación genética han impulsado notoriamente el avance del campo. Más aún, con el desarrollo de un método automatizado implementado por los autores [23] se ha abierto la puerta a una mayor escala de análisis del envejecimiento de la levadura. Esta novedosa plataforma será aprovechada para evaluar y entender los efectos de la cerveza y sus componentes sobre el envejecimiento y la longevidad.



3) Hipótesis:

El consumo moderado de cerveza está asociado con una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares, cáncer y osteoporosis. Por tratarse de condiciones típicas de la vejez, es de esperar que dicho fenómeno se deba, en parte, a que algunas sustancias presentes en la cerveza retardan el envejecimiento celular. Por tanto, la exposición a dichas sustancias prolongará la longevidad cronológica de células de *Saccharomyces cerevisiae*.

4) Objetivos:

El objetivo general de este trabajo de investigación es determinar la esperanza de vida de poblaciones de células envejecidas en presencia de los ingredientes y compuestos presentes en la cerveza, con un énfasis especial en la identificación de compuestos químicos que prolongan la longevidad celular. Los objetivos específicos son:

Objetivo específico 1: Determinar la esperanza de vida cronológica de células de *S. cerevisiae* envejecidas en presencia de extractos y compuestos químicos presentes en diferentes variedades de lúpulo y de cebada.

Objetivo específico 2: Determinar el mecanismo de acción de los compuestos identificados mediante análisis de expresión genética y de mutantes a nivel del genoma completo.

5) Justificación:

Esta investigación será el primer esfuerzo sistemático para evaluar la relación de la cerveza y sus componentes con el envejecimiento y la longevidad. A pesar de que existe evidencia epidemiológica de que el consumo moderado de cerveza puede disminuir la incidencia de ciertas enfermedades crónicas, el entendimiento de los mecanismos biológicos que subyacen dicho fenómeno es muy limitado. En esta propuesta se plantea la hipótesis que los efectos de la cerveza y sus componentes sobre la salud están relacionados con un efecto benéfico general sobre la longevidad celular. Para poner a prueba esta hipótesis, se medirán los efectos de distintos ingredientes y compuestos presentes en la cerveza sobre la esperanza de vida cronológica de células de *Saccharomyces cerevisiae*. El uso de un novedoso método automatizado permitirá poner a prueba cientos de muestras en paralelo. Asimismo, se aprovecharán los recursos de secuenciación masiva y colección de cepas mutantes disponibles en el Langebio-Cinvestav para revelar los mecanismos de acción biológica de los compuestos identificados. Con lo anterior, se contribuirá de manera significativa a entender la relación entre la cerveza, la salud y la longevidad.