

**Título del protocolo**

Obtención de nutraceuticos derivados del desecho de la cerveza y su potencial neuroprotector en ratones transgénicos para la enfermedad de Alzheimer

Investigador principal

Claudia Pérez Cruz

Institución

Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I.P.N.

Institución

Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, C.P. 07360 México, México, D.F.

Coautores

- Dra. Enriqueta Martínez-Rojas. Hochschule Neubrandenburg, University of applied Science. Alemania
- Prof. Dr. Leif- Alexander Garbe, Hochschule Neubrandenburg, University of applied Science. Alemania

Resumen de la investigación propuesta

La biotecnología es pilar esencial para la implementación de procesos sustentables que ofrecen una importante reducción en la generación de desechos, creando así una cadena productiva cuyo objetivo es la máxima utilización de los residuos. Incluso se han desarrollado bioprocesos sustentables usando el reciclaje de los desechos generados durante la producción de la cerveza, resultando en la generación de pigmentos del grupo carotenoide, como el licopeno. El licopeno es un compuesto con excelente actividad antioxidante e importantes beneficios para la salud.

En esta propuesta se pretende demostrar la eficacia terapéutica del licopeno obtenido a partir del orujo de la cerveza en un modelo de neurodegeneración asociado al estrés oxidativo, y así demostrar su competencia funcional en base al costo-beneficio del producto. Aunado a esto se pretende iniciar, fomentar y afianzar los lazos de cooperaciones bilaterales México-Alemania en materia de bioeconomía, alimentación y salud pública, tendiendo como actores principales al Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV) en México y a la Universidad de Ciencias Aplicadas de Neubrandenburg, Alemania. Ambas instituciones poseen experiencia, personal capacitado, así como el Know-how necesario para trabajar en conjunto en la transferencia de investigación y divulgación de conocimientos aplicados a la solución de problemas sociales provenientes de enfermedades neurodegenerativas como es la enfermedad de Alzheimer (EA).



1) Antecedentes

La EA es el tipo más frecuente de demencias en la población adulta a nivel mundial, con una incidencia de arriba del 20% en los sujetos ancianos que rebasan los 70 años. La incidencia de EA ha ido incrementando en los últimos años y se pronostica que México será uno de los países con mayor número de sujetos afectados debido a diversos factores de riesgo presentes en nuestra población (ej. obesidad y la diabetes)¹. Lamentablemente, a la fecha no existe cura o tratamiento efectivo contra esta devastadora enfermedad, por lo que es de urgente necesidad desarrollar estrategias terapéuticas que disminuya el deterioro cognoscitivo.

La disfunción mitocondrial está ampliamente relacionada con la patogénesis de la EA² ocasionando un incremento en el estrés oxidativo celular y por ende, muerte neuronal. Diversas publicaciones indican que la suplementación con antioxidantes es una buena estrategia terapéutica para disminuir el desarrollo de EA³. El licopeno es un potente antioxidante que logra recuperar la función mitocondrial en modelos *in vitro* 4–6, así como en animales administrados con el péptido Abeta₁₋₄₂ 7,8. Sin embargo, no se ha podido demostrar el efecto del licopeno en un modelo transgénico de la EA. Cabe señalar que el licopeno comercial es principalmente extraído de los tomates, lo que hace este producto muy costoso y poco accesible para la población. Por lo tanto, este proyecto propone evaluar el efecto terapéutico del licopeno obtenido mediante un proceso sustentable y económico al ser generado mediante un proceso orgánico del orujo de la cerveza.

2) Planteamiento del problema

La gran mayoría de los colorantes utilizados en la industria alimenticia son obtenidos de extractos de plantas. Este método ha sido utilizado desde la antigüedad, sin embargo, resulta poco rentable ya que depende de las buenas prácticas agrícolas y de las condiciones climáticas. Para cubrir los requerimientos industriales se ha recurrido a la síntesis química, denominando entonces a estos productos como colorantes artificiales. Una alternativa poco estudiada hasta el momento es la generación no solo de pigmentos sino de otros nutraceuticos, como el licopeno, a partir de la biotransformación de residuos agroindustriales. Tal es el caso de la tecnología sustentable en donde se utiliza la biotransformación del orujo de cerveza por acción de microorganismos para la generación de compuestos con un alto valor nutricional y con importantes beneficios para la salud humana⁹ pero que hasta el momento, su eficacia biológica no ha podido ser demostrada en estudios *in vivo*.

Diversos estudios postulan que la aplicación de dietas suplementadas con licopeno se asocian a una menor incidencia para desarrollar EA¹⁰. Desafortunadamente, el alto costo del licopeno comercial impide su fácil acceso y comercialización, por lo que en esta propuesta se propone caracterizar el potencial neuroprotector del licopeno obtenido de



la biotransformación de los desechos de la cerveza, desde ahora denominado licopeno-sustentable, como una estrategia terapéutica preventiva y de bajo costo para disminuir la incidencia de demencias o incluso EA en nuestra población.

3) Hipótesis

La ingesta de cerveza sin alcohol suplementada con licopeno-sustentable mejorará la función mitocondrial, la función sináptica y el desempeño cognitivo en un modelo transgénico para la enfermedad de Alzheimer.

4) Objetivos

El objetivo general de esta propuesta está enfocada en la extracción, caracterización y purificación de licopeno obtenido de la biotransformación de los desechos de la cerveza, así como la evaluación de su efecto neuroprotector en ratones transgénicos APP/PS1.

Como objetivos específicos:

- 1) Evaluar el desempeño cognitivo de ratones APP/PS1 tratados con cerveza sin alcohol suplementada con licopeno-sustentable.
- 2) Determinar la carga oxidativa en corteza de ratones APP/PS1 tratados con cerveza sin alcohol suplementada con licopeno-sustentable.
- 3) Analizar el efecto de la ingesta de licopeno-sustentable en la actividad enzimática mitocondrial y proteínas relacionadas en cerebro de ratones APP/PS1.
- 4) Analizar la integridad sináptica en hipocampo de ratones APP/PS1 tratados con cerveza sin alcohol suplementada con licopeno-sustentable.
- 5) Determinar la eficacia terapéutica del licopeno-sustentable en comparación con el licopeno comercial.

Finalmente se persigue fomentar el intercambio entre alumnos de ambas instituciones con la finalidad de agilizar la transferencia del conocimiento y de la tecnología, cuya finalidad es la generación de un prototipo de producto que pudiera generarse a nivel industrial para uso en el sector público.

5) Justificación

La industria cervecera alemana ha utilizado exitosamente sus residuos para la generación de biogás, bioetanol, sin dejar de lado la implementación de formulaciones alimenticias para ganado. Actualmente existen pocos estudios en donde se utilice el



orujo de cerveza como medio de cultivo para microorganismos de interés industrial, de los cuales se pueden obtener compuestos de alto valor agregado como los carotenoides. Los carotenoides son compuestos que se encuentra de forma natural en plantas y organismos fotosintéticos como algas, hongos y bacterias y presentan importantes propiedades antioxidantes. Se sabe que las dietas ricas en antioxidantes ofrecen efectos benéficos contra la aparición de demencias y otras enfermedades crónico-degenerativas.

Actualmente, en el mercado mundial existe un especial interés por los beta-carotenos y licopeno con una creciente tendencia de incrementar la producción orgánica de estos compuestos. En base a lo antes descrito se propone la obtención de licopeno de manera orgánica utilizando los desechos de la industria cervecera. En general, se propone el uso de micrororganismos como microfabricas capaces de transforman el orujo de cerveza como materia prima, resultando en compuestos químicos finos con alto valor nutricional y posible efecto neuroprotector. Mediante este procedimiento se estaría generando una alternativa económica sustentable para la producción de licopeno, el cual se podría usar como fortificante de la cerveza sin alcohol y así promover su uso moderado como estrategia terapéutica para enfermedades neurodegenerativas como es la enfermedad de Alzheimer.