



David Beltrán Riquelme, parte del equipo de investigación, en el laboratorio. csc

¿Se puede ayudar a prevenir el deterioro celular asociado a la edad? La respuesta para un grupo de investigadores del Cebas-CSIC es que sí. Y para esa afirmación se valen de la biotecnología, poniendo el foco en un componente metabólico: las urolitinas, producidas por las bacterias intestinales tras consumir alimentos ricos en elagitaninos, como son la granada, fresas, nueces o frambuesas. Frente al deterioro progresivo de las células durante el envejecimiento, que provoca una disminución gradual de la velocidad de la marcha y la fuerza muscular, así como el deterioro neurológico, las urolitinas tienen efectos protectores, además de ser beneficiosas para la salud en general. El problema es que no todos los individuos pueden producir urolitinas cuando consumen los alimentos ricos en elagitaninos mencionados anteriormente, lo que hace que esta protección frente al deterioro asociado al envejecimiento varíe de un individuo a otro.

De hecho, el 10% de la población española sana no produce urolitinas y otro alto porcentaje son bajo-productores. «La capacidad o no de producir cada una de las urolitinas se debe a las diferencias en la microbiota intestinal de las personas. Tras consumir alimentos ricos en elagitaninos, la microbiota intestinal humana, coloquialmente conocida como flora intestinal, es capaz potencialmente de producir distintas urolitinas con propiedades saludables. Sin embargo, la composición

Naturolitinas para prevenir el deterioro celular

Salud. Un grupo de investigación del CSIC, respaldado por la Fundación Séneca, estudia producir biotecnológicamente urolitinas para proteger frente a este factor asociado al envejecimiento



LYDIA MARTÍN



Equipo de profesionales del grupo de investigación. csc

de bacterias que configura la microbiota intestinal es diferente de unas personas a otras, es como una huella dactilar, por eso difiere tanto su capacidad de producir urolitinas», señala la investigadora María Victoria Selma.

Estos porcentajes son incluso mayores en otros países como EE UU, con un 33% no productores de urolitinas y un 27% de baja producción. Esta diferencia podría deberse al estilo de vida y hábitos alimentarios, que tienen un efecto en la configuración de la microbiota intestinal. «Los hábitos alimentarios de la población española y china, con un consumo mayor de alimentos vegetales, podría ser responsable de una microbiota intestinal más rica y adaptada a la producción de urolitinas que la de otros países occidentales», indica la doctora Selma. Añade datos de un estudio reciente que han realizado en la Región de Murcia con pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson, en los que el porcentaje de no productores de urolitinas también aumentaba conforme avanzaba la gravedad de la enfermedad, lo que se asociaba a una disminución de la riqueza de bacterias intestinales en estos pacientes.

Por tanto, en la población española, la reducción de riqueza de la microbiota intestinal, asociada a ciertas enfermedades neurodegenerativas, también produce un incremento del porcentaje de no productores de urolitinas, asociado a aumento de permeabilidad intestinal y disbiosis (desequilibrio de la microbiota).

Bajo este prisma, María Victoria Selma, científica titular del

Consejo Superior de Investigaciones Científica (CSIC), junto con su equipo, se planteó producir biotecnológicamente las urolitinas de forma similar a como ocurre en la naturaleza, pasando a denominarse en este caso naturolitinas. Así nace el proyecto 'Implementación y validación de la tecnología para producir naturolitinas con efecto preventivo frente al deterioro celular asociado a la edad', en el que también trabajan los investigadores del Grupo de Calidad, Seguridad y Bioactividad de Alimentos Vegetales (Laboratorio de Alimentación y Salud, Cebas-CSIC) David Beltrán Riquelme, Rocío García Villalba, Antonio González Sarrías, Juan A. Giménez Bastida, Adrián Cortés Martín, Carlos Eduardo Iglesias-Aguirre y María Dolores Frutos Lisón. La Doctora Selma, junto con los Profesores F. A. Tomás-Barberán y J. C. Espín, lleva más de 20 años estudiando los beneficios de los alimentos vegetales en la salud, y su línea de investigación se ha centrado especialmente en intentar explicar la implicación de la microbiota intestinal en los efectos saludables de las frutas y hortalizas y en la prevención de enfermedades crónicas como síndrome metabólico, cáncer y otras enfermedades degenerativas.

«Nuestro grupo de investigación es pionero en el estudio de las urolitinas en humanos», señala la doctora Selma. «Fuimos los primeros en identificar y aislar de personas sanas las primeras bacterias intestinales responsables de la producción de algunas urolitinas», añade, recordando que este proceso de identificación de las distintas bacterias implicadas en la producción de todas ellas ha sido un proceso largo y complejo que les ha llevado más de 12 años de trabajo bajo el marco de distintos proyectos de investigación.

Algunas de estas urolitinas también tienen un conocido efecto antiinflamatorio y actúan en la reducción de la permeabilidad intestinal, por lo que pueden ser beneficiosas no solo en la prevención del deterioro celular asociado a la edad, sino también en la salud intestinal. Así, de cara al envejecimiento saludable, el equilibrio o salud intestinal parece ser un factor determinante, ya que cuando la pared del intestino se hace más permeable de lo normal, un mayor número de moléculas (incluidos restos bacterianos y metabolitos de la dieta), pasan desde el intestino a los vasos sanguíneos y a los distintos órganos, provocando una inflamación crónica de bajo grado que juega un papel crucial en una gran variedad de enfermedades crónicas



Llevaron más de 12 años tratando de identificar las bacterias intestinales responsables de producir urolitinas.



La doctora Victoria Selma, en el laboratorio.

relacionadas con la edad, como son las enfermedades cardiometabólicas y neurodegenerativas.

Alternativa a la síntesis química

Actualmente ya han identificado las distintas bacterias intestinales necesarias para producir las distintas urolitinas como ocurre en la naturaleza. En contraposición, el desarrollo de la producción por síntesis química se ha limitado a la obtención de una de ellas, la urolitina A, que es la que se está comercializando en EE UU. «En nuestro equipo de investigación hemos iniciado los trá-

Algunas de estas urolitinas tienen un efecto antiinflamatorio y reducen la permeabilidad intestinal

El grupo ha optimizado su producción a escala de planta piloto, paso previo a la producción industrial

mites para la protección, mediante una patente, de dichos consorcios bacterianos con características multifuncionales (tecnológicas + probióticas de futuro) capaces de producir biotecnológicamente las distintas urolitinas», detalla la doctora Selma.

En ese objetivo, cuentan con el respaldo de la Fundación Séneca a través de sus ayudas 'Prueba de Concepto', gracias a las que pueden continuar con el desarrollo, avanzando hacia la comercialización, licencia y patente. «Esta financiación nos ha permitido comprar un biofermentador donde rea-

lizar la optimización de las condiciones de crecimiento de los consorcios bacterianos, así como de las condiciones de temperatura y atmosféricas necesarias para que podamos producir las distintas urolitinas a la carta», detalla la investigadora principal. Esto supone los pasos previos imprescindibles para su comercialización, lo que supondría «un impulso importante dirigido a la transferencia industrial de la patente».

Avance hacia la comercialización

Considerando que la seguridad de las urolitinas ha sido demostrada vía oral y que han sido consideradas muy recientemente como seguras para el consumo por la FDA de EE UU, al grupo de investigación se le presenta una gran oportunidad para implementar la producción de naturolitinas para el mercado de los alimentos funcionales o fármacos sin residuos químicos. «Existe un gran mercado muy reticente al consumo de moléculas obtenidas por síntesis química donde la producción de naturolitinas tendría gran aceptación. Queremos contribuir a impulsar el desarrollo de complementos alimenticios enriquecidos en naturolitinas para mejorar la salud y calidad de vida de las personas durante el envejecimiento y que todos, productores o no de urolitinas, se vean beneficiados», detalla la investigadora.

Gracias a la Fundación Séneca, el grupo está optimizando su producción a escala de planta piloto, paso previo a la producción a escala industrial, para lo que ya han iniciado contactos con empresas biotecnológicas, tanto españolas como americanas interesadas en su explotación. «El escalado industrial de la producción de naturolitinas, gracias a las colaboraciones empresariales establecidas, permitirían explotar la producción biotecnológica de urolitinas mediante un proceso más sostenible y limpio que la síntesis química y similar a como se realiza en el intestino humano de forma natural», expone la doctora Selma.

Su objetivo es, en definitiva, implementar y validar un proceso de producción de naturolitinas con propiedades anti-envejecimiento. Las naturolitinas incluyendo las urolitinas más bioactivas conocidas hasta la fecha (urolitina A, isourolitina A y urolitina B) podrían utilizarse en alimentos funcionales, complementos alimenticios o fármacos destinados a prevenir el deterioro de la función muscular asociado a la edad o en enfermedades, donde hay un aumento de la permeabilidad intestinal como en las enfermedades cardiometabólicas y neurodegenerativas.