



ENVEJECIMIENTO Y LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN MTORC1

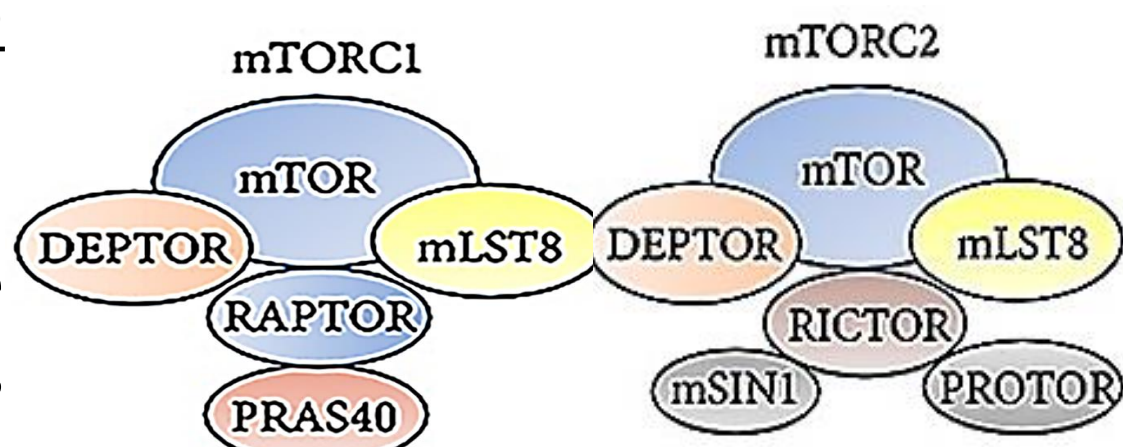
Andrea Morales Vázquez

Trabajo de Fin de Grado. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.



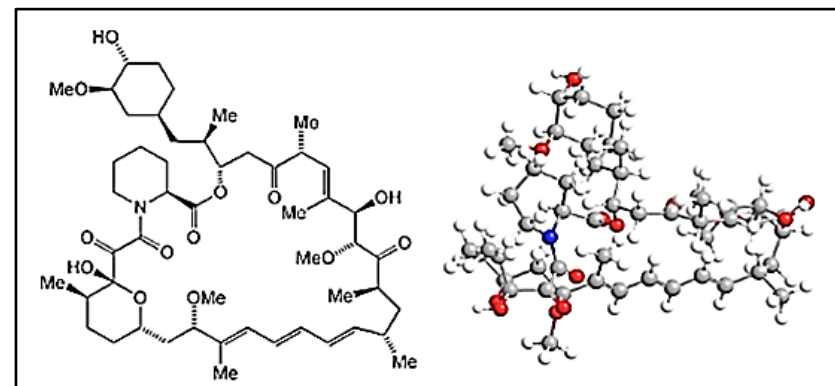
1. INTRODUCCIÓN

La diana de rapamicina de mamíferos (mTOR) es una proteína serina/treonina quinasa de la subfamilia de las quinazas relacionadas con la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). Constituye la subunidad catalítica de dos complejos multiproteicos:



Envejecimiento: pérdida gradual de la integridad fisiológica en la mayoría de tejidos y organismos.
Alteración de las funciones e incremento de la vulnerabilidad.
Desórdenes entre los que se incluyen la neurodegeneración, la obesidad, la diabetes y las enfermedades.

La rapamicina es un fármaco antifúngico del grupo de los macrólidos, aislado por primera vez en los 70 de una bacteria del suelo (*S. hygroscopicus*). Era la única sustancia farmacológica conocida que presentaba efectos reguladores sobre el envejecimiento en todos los organismos modelo estudiados. Actualmente, se han conseguido desarrollar moléculas análogas con aplicaciones similares.



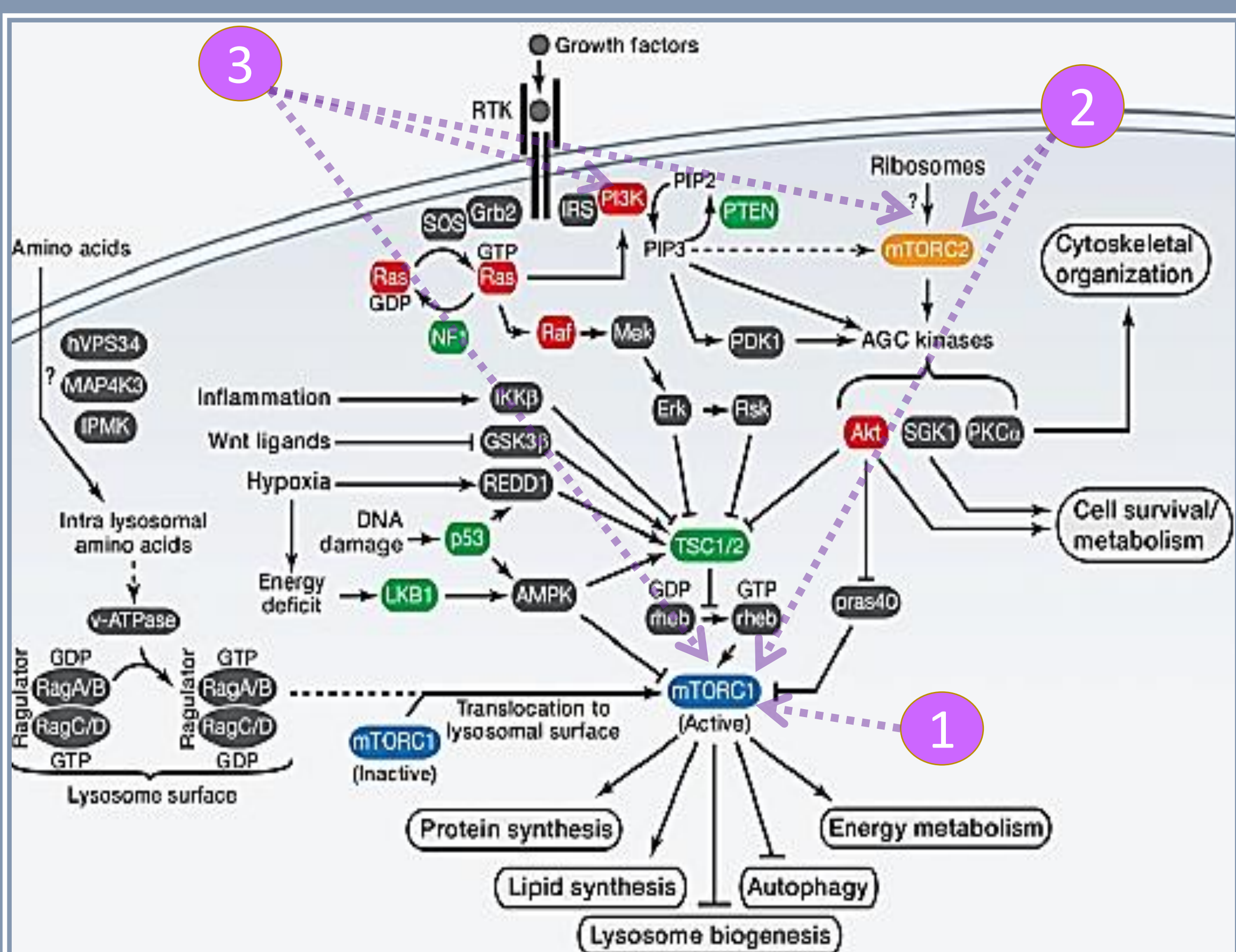
2. OBJETIVOS

- Ofrecer una visión general sobre la vía de señalización mTOR y la implicación de uno de sus complejos, mTORC1, en el envejecimiento.
- Desarrollar el concepto de envejecimiento, así como los mecanismos y las diferentes patologías asociadas al mismo, y su interés clínico.

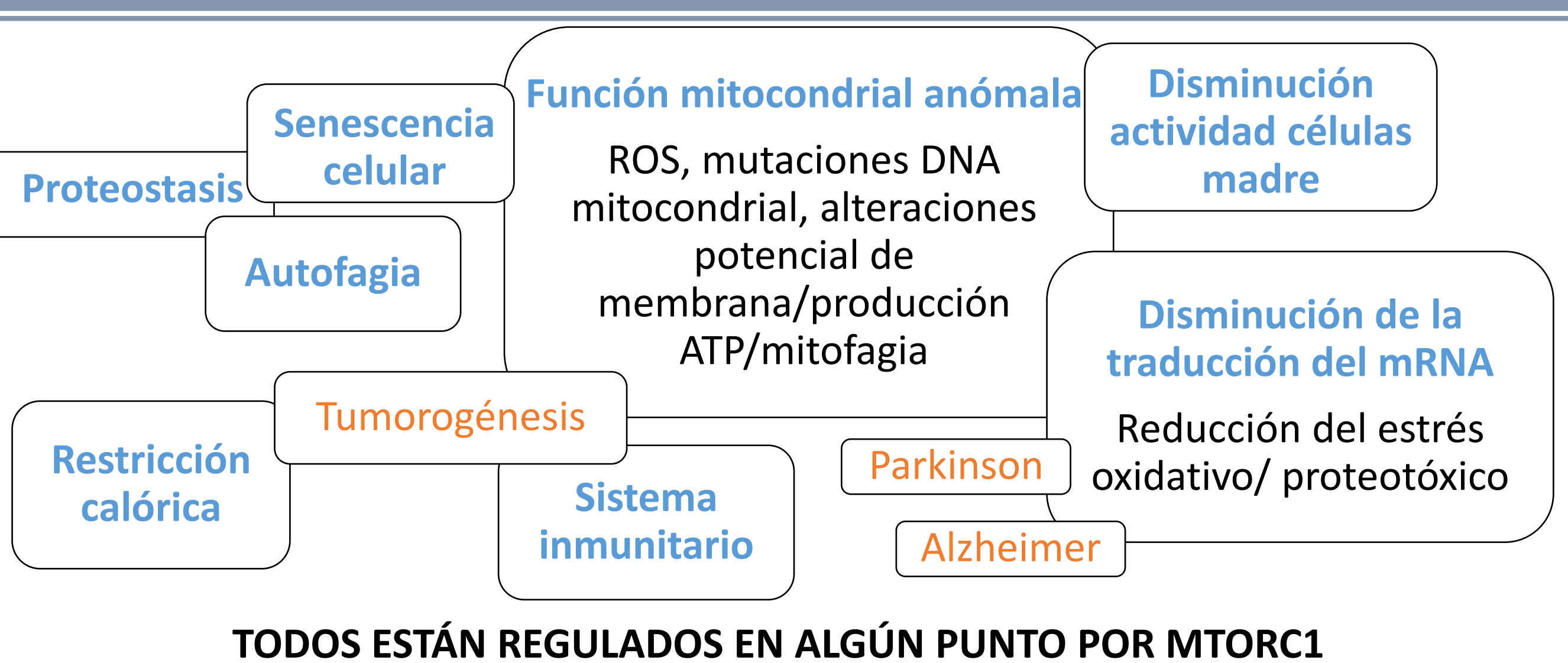
3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una búsqueda y revisión bibliográfica de diversos artículos científicos y publicaciones presentes en revistas recogidas en las bases de datos: PubMed, Google académico y MedlinePlus.

4. VIA DE SEÑALIZACIÓN DE MTORC1



5. PROCESOS IMPLICADOS EN ENVEJECIMIENTO



TODOS ESTÁN REGULADOS EN ALGÚN PUNTO POR MTORC1

6. TEJIDOS AFECTADOS

Alteraciones mediadas por mTORC1	Patologías
↓: autofagia, proteostasis, metabolismo glucídico, función mitocondrial ↑: agregados proteicos	Cerebro Enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson), epilepsia, autismo, tumores
↑: adipogénesis, lipogénesis, conversión tejido marrón en blanco, resistencia inulina	T. Adiposo Obesidad, Diabetes mellitus tipo 2
funciones mitocondriales, metabolismo ácidos grasos, cadena de electrones...	T. Cardíaco Inflamación, fibrosis
↑: anomalías mitocondriales, estrés oxidativo, ↓: fibras musculares	Masa muscular Hipertrofia, sarcopenia
↑: senescencia celular (geroconversión), agotamiento celular, daño tisular y pérdida de función	Piel Malformaciones linfáticas, anomalías vasculares, psoriasis o angiofibroma
↑: traducción del RNAm, síntesis proteínas proto-oncogénicas, biogénesis ribosomal ↓: autofagia	Cáncer Incidencia de tumores malignos en modelos de ratones sin y con la expresión de mTOR reducida

7. FÁRMACOS

- Rapamicina/rapalogs 1ª gen**
X: sustratos insensibles, efecto citostático no deseado, macropinocitosis
- Rapalogs 2ª gen**
V: efecto en todas las dianas
X: reversión a largo plazo
- Inhibidores duales**
X: limitada ventana terapéutica

❖ nivel donde actúan indicado en el diagrama superior

Inconvenientes del uso terapéutico de moléculas relacionadas con mTORC1:

- Toxicidad dosis-dependiente.
- Inespecificidad tisular.
- Inhibición no deseada de mTORC2.
- Politerapia en pacientes graves.

Efectos adversos más frecuentes:

- Inmunodepresión
- Hiperglicemia
- Dislipemia.

Uso en población sana (terapia preventiva) o en enfermedades crónicas podría NO ser tolerable.

8. CONCLUSIONES

Mayor entendimiento de las funciones de las proteínas que interactúan con mTOR, los mecanismos y tejidos implicados, o los efectos que provoca su inhibición, podría permitir el desarrollo de formas más precisas de promover la longevidad y reducir las enfermedades relacionadas a la misma.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. García Aguilar, A. (2017). Mecanismos moleculares de regulación de la vía mTORC1/p70S6K, autofagia y mitofagia: papel de TSC2 (Doctoral dissertation, Universidad Complutense de Madrid).
2. Wang, Z., Jin, W., Jin, H., & Wang, X. (2014). mTOR in viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: function and treatment. *BioMed research international*, 2014.
3. Weichhart, T. (2018). mTOR as regulator of lifespan, aging, and cellular senescence: a mini-review. *Gerontology*, 64(2), 127-134.
4. Papadopoulos, D., Boulay, K., Kazak, L., Pollak, M., Mallette, F., Topisirovic, I., & Hulea, L. (2019). mTOR as a central regulator of lifespan and aging. *F1000Research*, 8.
5. Irtarte Ojeda, Z. G. (2012). Rapamicina una perspectiva contra el envejecimiento. *Revista Científica*, 10, 25.
6. Saxton, R. A., & Sabatini, D. M. (2017). mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*, 168(6), 960-976.
7. Laplanté, M., & Sabatini, D. M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 149(2), 274-293.
8. Blagosklonny, M. V. (2019). Rapamycin for the aging skin. *Aging (Albany NY)*, 11(24), 12822.
9. Blagosklonny, M. V. (2018). Rapamycin, proliferation and geroconversion to senescence. *cell cycle*, 17(24), 2655-2665.