

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa



División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Posgrado en Biología Experimental

Tesis para obtener el grado de Maestría en Biología Experimental

Tratamiento combinado de una rutina de ejercicio, un antioxidante y un senolítico
para retrasar la aparición de la sarcopenia en el envejecimiento

P R E S E N T A

Biol. Julián de Jesús Lira Rotstein.

Comité de tutores:

Co-Dir: Dra. Adriana Alarcón Aguilar. No. Económico: 4189

Co-Dir: Dr. Armando Luna López

Asesora UAMI: Dra. Mina Konigsberg Fainstein No. Económico: 18046

29 de mayo de 2026

Declaración de originalidad

El que suscribe: **Julián de Jesús Lira Rotstein**, alumno del posgrado en Biología Experimental con matrícula 2241800315, de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud, de la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa y autora de la tesis o idónea comunicación de resultados titulada: **“Tratamiento combinado de una rutina de ejercicio, un antioxidante y un senolítico para retrasar la aparición de la sarcopenia en el envejecimiento”**,

Declaro que:

1. La tesis o idónea comunicación de resultados que presento ante el H. jurado para lo obtención del grado de maestro es de mi autoría y original creación, producto del resultado de mi trabajo de investigación personal e individual; el cual cuenta con las correspondientes citas textuales del material bibliográfico utilizado y con el debido otorgamiento de los créditos autorales.
2. En la tesis o idónea comunicación de resultados no he reproducido párrafos completos; ilustraciones, fotografías, diagramas, cuadros y tablas, sin otorgamiento del crédito autoral y fuente correspondiente.
3. En consecuencia, relevo de toda responsabilidad a la Universidad Autónoma Metropolitana de cualquier demanda o reclamación que llegara a formular alguna persona física o moral que se considere con derecho sobre la tesis o idónea comunicación de resultados, respondiendo por la autoría y originalidad de la misma, asumiendo todas las consecuencias económicas y jurídicas si ésta no fuese de mi creación.

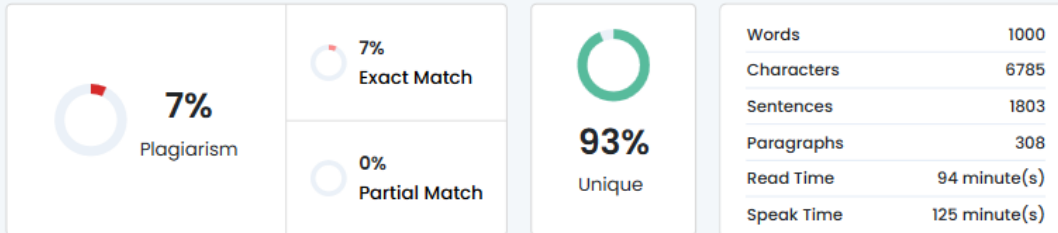
La presente declaración de originalidad se firma en la Ciudad de México el 10 de julio de 2026.

Atentamente



Julián de Jesús Lira Rotstein

Plagiarism Scan Report



Content Checked For Plagiarism

Introducción

Envejecimiento

El envejecimiento, considerado un decaimiento en la funcionalidad dependiente a la edad que se presenta en todos los organismos (López-Otín, et al. 2023), está caracterizado por cambios fisiológicos, bioquímicos y moleculares que conllevan a los individuos envejecidos a adquirir diversas enfermedades y a la disfuncionalidad. Este proceso biológico sea correlacionado con una multitud de factores diversos, afectando de manera diferente e individual a cada organismo. Los individuos pierden la capacidad de adaptarse ante estímulos intrínsecos y extrínsecos, y resistir alteraciones homeostáticas, llevando a la pérdida de funciones fisiológicas, celulares y bioquímicas. Estas alteraciones generan fragilidad y predisponen a las personas envejecidas a enfermedades crónicas degenerativas (como obesidad, diabetes, osteoporosis, demencia, cáncer, sarcopenia, etc.). Para poder comprender mejor el envejecimiento, Lopez-Otín (2011, 2023) propuso la definición de características, o Hallmarks, del envejecimiento como un conjunto de fenómenos celulares, fisiológicos y metabólicos que son comunes en todas las definiciones de envejecimiento. Estos son inestabilidad genómica, proteostasis alterada, detección de nutrientes desregulada, atrición telomérica, alteraciones epigenéticas, disfunción metabólica mitocondrial, agotamiento de células Stem, o multipotenciales, comunicación celular alterada, y senescencia celular.

Existen varias teorías que buscan explicar por qué sucede el envejecimiento, Desde teorías mutagénicas, degeneración de la proteostasis, alteraciones metabólicas, y acumulación de células senescentes. Todas estas teorías poseen evidencia de su participación en el proceso de envejecimiento, pero individualmente ninguna teoría es suficiente como causa única del fenómeno biológico.

Otro factor que se ha relacionado con el proceso de envejecimiento es el estrés oxidante. La teoría de Harman propuesta en 1956 (Harman, D. 1956), propone que el envejecimiento se debe a la acumulación de daños oxidantes en las biomoléculas a lo largo de la vida, lo que lleva a la disminución de las funciones fisiológicas, bioquímicas y moleculares de los individuos envejecidos. Se ha reportado ampliamente al estrés oxidante como un factor relevante en la progresión de la sarcopenia durante el envejecimiento. La sobreproducción de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO), que son gran variedad de moléculas derivadas de reacciones del oxígeno molecular atmosférico (O_2), como el anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo ($-OH$), depende de diversos factores, entre los que destacan los cambios en el metabolismo energético, principalmente la cadena de transporte de electrones mitocondrial, el sedentarismo, la nutrición y factores ambientales como la contaminación (Carvajal. 2019). El metabolismo endógeno también contribuye a la generación del estrés oxidante. Las principales fuentes de producción de ERO son la xantina oxidoreductasa, la NADPH oxidoreductasa (nicotinamida adenín dinucleótido fosfato), los complejos mitocondriales de la cadena de transporte de electrones, la mieloxiperoxidasa (MPO), la lipoxigenasa, y la ciclooxigenasa (Carvajal. 2019).

Además, se ha observado en el envejecimiento una disminución de la respuesta antioxidante, por lo que ambos procesos inducen un deterioro en el tejido muscular asociado al estrés oxidante (Russo C., et al.,

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

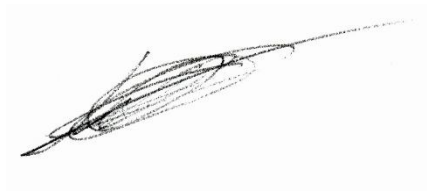
Ciudad de México, a 10 de Julio de 2026

Comisión Académica del Posgrado en Biología Experimental
Presente

El que suscribe Julián de Jesús Lira Rotstein alumno(a) con número de matrícula 2241800315, de la Maestría en Biología Experimental de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa (UAM-I), manifiesto mi compromiso de mantener de forma confidencial y de no utilizar, divulgar o difundir por ningún medio, en beneficio propio o de terceros, la información, la documentación y datos de toda índole a los que tenga acceso y reciba con motivo del proyecto de investigación Tratamiento combinado de una rutina de ejercicio, un antioxidante y un senolítico para retrasar la aparición de la sarcopenia en el envejecimiento a desarrollar en Instituto Nacional de Geriatria, lo anterior en términos del artículo 6, fracción V, de los Lineamientos para el Acceso a la Información de la Universidad Autónoma Metropolitana. Esta obligación subsistirá incluso después de haber obtenido el grado.

Así mismo reconozco que toda información o dato obtenido dentro del proyecto que desarrolle pertenece a la Universidad Autónoma Metropolitana.

En caso de que contravenga este compromiso, la Universidad se reserva el derecho de ejercer las acciones civiles y penales que procedan y, en consecuencia, asumo cualquier responsabilidad por el manejo indebido o sin la previa autorización expresa de la UAM-I de la referida información o resultados, así como por los eventuales perjuicios que pudiese ocasionarse a esta Casa de Estudios.



Julián de Jesús Lira Rotstein

Nombre completo y firma

El Programa de Maestría en Biología Experimental de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Sistema Nacional de Posgrados (SNP) de la SECIHTI, registro 001481 y cuenta con apoyo de la misma Secretaria

Número de beca: 1333179

El jurado designado por la Comisión Académica del Posgrado en Biología Experimental de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana aprobó la Tesis titulada: “Tratamiento combinado de una rutina de ejercicio, un antioxidante y un senolítico para retrasar la aparición de la sarcopenia en el envejecimiento”, que presentó

Biólogo Julián de Jesús Lira Rotstein

El día 29 de mayo del año 2026

Sinodales

Dra Mina Konisberg
Fainstein
Presidente

Universidad Autónoma
Metropolitana Unidad
Iztapalapa. División de
Ciencias Biológicas y de
la Salud. Laboratorio de
Bioenergética y
Envejecimiento W-206
Instituto Nacional de
Geriatría. Departamento
de Investigación Básica.
Laboratorio de Biología
del Envejecimiento.



Dra Isabel Arrieta Cruz
Secretaria

Instituto Nacional de
Geriatría. Departamento
de Investigación Básica.
Laboratorio de Biología
del Envejecimiento.



Dra Beatriz Mena
Montes
Vocal 1



Dra. Stefanie Paola
López Cervantes
Vocal 2

Universidad Autónoma
Metropolitana Unidad
Iztapalapa. División de
Ciencias Biológicas y de
la Salud. Laboratorio de
Bioenergética y
Envejecimiento W-206



Comité Tutorial

Dra. Adriana Aguilar Alarcón	Co-Directora Interna	Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Laboratorio de Bioenergética y Envejecimiento W-206
Dr. Armando Luna López	Co-Director Externo	Instituto Nacional de Geriatria. Departamento de Investigación Básica. Laboratorio de Biología del Envejecimiento. Investigador en Ciencias Médicas "E"
Dra. Mina Konisberg Faisntein	Asesora	Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Laboratorio de Bioenergética y Envejecimiento W-206

Agradecimientos

A mis padres quienes me han dado todo por seguir mis sueños

Patricia Rostein Rodríguez

Pedro Lira Lucas

A mis maestros por brindarme las herramientas para llegar hasta este punto

Dr. Armando, gracias por todo su apoyo y paciencia

Dra. Adriana, gracias por su comprensión y amabilidad

Dra Mina, gracias por su apoyo y comprensión

Raúl, por apoyarme siempre que se lo pedí

Dra. Bety, por compartir su experiencia y conocimiento

Luis, por su apoyo incluso en los momentos más difíciles

A mis gatitos por acompañarme en las noches largas y siempre ser adorables

Tomy y Nena

A mis amistades por jamás darme la espalda cuando los he necesitado

A Lib por comprenderme y acompañarme

A Dani por quedarse a mi lado y preocuparse tanto por mi

Resumen

La sarcopenia es una pérdida progresiva de la fuerza y la función de músculo esquelética. Afecta entre el 5 y el 10 % de los adultos mayores de 60 años y hasta el 40 % de los mayores de 80. Su progresión está impulsada por el estrés oxidativo, la inflamación de bajo grado (inflammaging) y el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). Las intervenciones actuales, como el ejercicio, la suplementación proteica y la terapia hormonal, ofrecen beneficios parciales. La combinación de un fármaco senolítico como el ácido acetilsalicílico (AAS) y un activador de Nrf2 como la tert-butilhidroquinona (TBHQ), junto con el ejercicio, podría proporcionar una protección complementaria contra estos mecanismos.

Métodos

Mediciones morfométricas, composición corporal mediante DEXA. Western Blot (Pax-7, Myf5, MyoD, MyoG). Estado redox mediante HPLC, MDA, carbonilación, SOD y CAT. Análisis de citoquinas y quimiocinas Bio-Plex.

Conclusión

El tratamiento combinado de ejercicio + TBHQ + AAS produjo los mejores resultados generales. En la capacidad funcional, la expresión del marcador miogénico, los niveles de GSH y el equilibrio antiinflamatorio sistémico. El ejercicio por sí solo mejora la supervivencia, pero fue insuficiente para prevenir la progresión de la sarcopenia. Estos hallazgos respaldan una estrategia multiobjetivo que combine la activación del antioxidante Nrf2, la eliminación senolítica y el entrenamiento físico como un enfoque prometedor para retrasar la pérdida muscular relacionada con la edad. Aún es necesaria la validación traslacional en modelos humanos.

Abstract

Sarcopenia is a progressive loss of skeletal muscle mass strength and function. It affects 5 to 10% of adults over 60 and up to 40% of those over 80. Its progression is driven by oxidative stress, low grade inflammation (Inflammaging), and the senescence associated secretory phenotype or SASP. Current interventions like exercise, protein supplementation and hormone therapy offer partial benefits. Combining a senolytic drug like Acetyl Salicylic Acid (AAS) and a Nrf2 activator like tert-butyl hydroquinone (TBHQ) alongside exercise may provide complementary protection against these mechanisms

Methods

Morfometric measurements, DEXA body composition. Western Blot (Pax-7, Myf5, MyoD, MyoG) Redox state by HPLC, MDA, Carbonilation, SOD and CAT. Bio-Plex 23 citokyne panel screening.

Conclusion

The combined treatment of exercise + TBHQ + AAS produced the best overall outcomes. in functional capacity, myogenic biomarker expression, GSH levels, and systemic anti-inflammatory balance. Exercise alone improves survival but was insufficient to prevent sarcopenic progression. These findings support a multi targeted strategy antioxidant Nrf2 activation, senolytic clearance, and physical training as a promising approach to delay age-related muscle loss. Translational validation in human models remains necessary

Índice

Introducción	13
Envejecimiento	13
Sarcopenia	15
Senescencia celular	18
Obesidad	19
Sistemas Antioxidantes	20
Glutación	21
NRF2	23
Hormesis	24
Antecedentes	29
Tratamientos	29
Senolíticos	33
Ácido Acetil Salicílico	34
Tert-Butil Hidroquinona	34
Pregunta de investigación	36
Hipótesis	36
Objetivos	37
Generales	37
Particulares	37
Materiales y Métodos	37
Grupos Experimentales	37
Rutina de ejercicio y dosis de administración	39
Toma de parámetros de parámetros físicos	40
Punto Final Experimental	40
Evaluación del Estado Redox	41
Western Blot	43
Resultados	44
Rutina de Ejercicio Progresiva	44
Análisis Morfométrico	44

Proliferación Muscular	49
Pax7	49
Myf5 en Gastrocnemio	50
MyoD en Gastrocnemio	51
MyoG en Gastrocnemio	51
Evaluación del Estado Redox	52
Lipoperoxidación	54
Carbonilos	55
Cinética enzimática	56
Catalasa	56
Superóxido dismutasa	57
Senescencia celular	58
Inmunohistoquímica	58
Perfil Inflamatorio	60
Discusión	62
Conclusión	73
Perspectivas	74
Bibliografía	74

Introducción

Envejecimiento

El envejecimiento, considerado un decaimiento en la funcionalidad dependiente a la edad que se presenta en todos los organismos (López-Otín, et al. 2023), está caracterizado por cambios fisiológicos, bioquímicos y moleculares que conllevan a los individuos envejecidos a adquirir diversas enfermedades y a la disfuncionalidad. Este proceso biológico sea correlacionado con una multitud de factores diversos, afectando de manera diferente e individual a cada organismo. Los individuos pierden la capacidad de adaptarse ante estímulos intrínsecos y extrínsecos, y resistir alteraciones homeostáticas, llevando a la pérdida de funciones fisiológicas, celulares y bioquímicas. Estas alteraciones generan fragilidad y predisponen a las personas envejecidas a enfermedades crónicas degenerativas (como obesidad, diabetes, osteoporosis, demencia, cáncer, sarcopenia, etc.). Para poder comprender mejor el envejecimiento, Lopez-Otín (2011, 2023) propuso la definición de características, o Hallmarks, del envejecimiento como un conjunto de fenómenos celulares, fisiológicos y metabólicos que son comunes en todas las definiciones de envejecimiento. Estos son inestabilidad genómica, proteostasis alterada, detección de nutrientes desregulada, atrición telomérica, alteraciones epigenéticas, disfunción metabólica mitocondrial, agotamiento de células Stem, o multipotenciales, comunicación celular alterada, y senescencia celular.

Existen varias teorías que buscan explicar por qué sucede el envejecimiento, Desde teorías mutagénicas, degeneración de la proteostasis, alteraciones metabólicas, y acumulación de células senescentes. Todas estas teorías poseen evidencia de su

participación en el proceso de envejecimiento, pero individualmente ninguna teoría es suficiente como causa única del fenómeno biológico.

Otro factor que se ha relacionado con el proceso de envejecimiento es el estrés oxidante. La teoría de Harman propuesta en 1956 (Harman, D. 1956), propone que el envejecimiento se debe a la acumulación de daños oxidantes en las biomoléculas a lo largo de la vida, lo que lleva a la disminución de las funciones fisiológicas, bioquímicas y moleculares de los individuos envejecidos. Se ha reportado ampliamente al estrés oxidante como un factor relevante en la progresión de la sarcopenia durante el envejecimiento. La sobreproducción de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO), que son gran variedad de moléculas derivadas de reacciones del oxígeno molecular atmosférico (O_2), como el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo ($\cdot OH$), depende de diversos factores, entre los que destacan los cambios en el metabolismo energético, principalmente la cadena de transporte de electrones mitocondrial, el sedentarismo, la nutrición y factores ambientales como la contaminación (Carvajal. 2019). El metabolismo endógeno también contribuye a la generación del estrés oxidante. Las principales fuentes de producción de ERO son la xantina oxidorreductasa, la NADPH oxidorreductasa (nicotinamida adenín dinucleótido fosfato), los complejos mitocondriales de la cadena de transporte de electrones, la mieloperoxidasa (MPO), la lipoxigenasa, y la ciclooxigenasa (Carvajal. 2019).

Además, se ha observado en el envejecimiento una disminución de la respuesta antioxidante, por lo que ambos procesos inducen un deterioro en el tejido muscular asociado al estrés oxidante (Russo C., et al., 2024). Lo anterior sugiere que, para

retrasar la aparición de los factores relacionados al envejecimiento, podría ser útil la administración de un compuesto antioxidante durante esta etapa de la vida (Neves, et al. 2020).

La creciente población de adultos mayores representa un desafío crítico para la salud pública de México. De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía, INEGI (2020), se espera que la proporción de personas adultas mayores a 60 años crezca del 10% actual, al 30% para 2050, esto se debe principalmente al desarrollo del sistema de salud, lo que ha incrementado la esperanza de vida (CONAPO. 2020). Este cambio en la proporción poblacional traerá consigo una incidencia mayor en las enfermedades relacionadas con la edad, como lo son las enfermedades crónicas-degenerativas, diabetes, cardiopatías y artritis. Este aumento en la demanda de los servicios de salud llevará a la saturación de estos, poniendo en riesgo la atención y el mantenimiento de la calidad de vida y salud de las personas adultas mayores.

Sarcopenia

La sarcopenia, también forma parte de las enfermedades relacionadas con la edad, es comúnmente ignorada como factor clave en el envejecimiento a pesar de que ésta incrementa el riesgo a caídas y accidentes, fracturas, discapacidad, y la pérdida de independencia funcional. En los últimos años, la sarcopenia ha ganado atención debido a su prevalencia, la cual es del 5 al 10% de la población adulta mayor a 60 años, y del 40% en personas mayores a 80 años (Secretaría de Salud, 2016). Un

estudio realizado en la Ciudad de México en el año 2020 (Godinez-Escobar, et al. 2020) observó una prevalencia del 22.53% en personas mayores de 60 años. La disminución en la realización de las actividades de la vida cotidiana y la falta de independencia, son factores que influyen directamente en la calidad de vida de las personas adultas mayores. Por lo que, en los últimos años, se ha empezado a investigar los mecanismos biológicos que forman parte de esta enfermedad, y también tratamientos efectivos que ayuden a disminuir el progreso de esta enfermedad, y aumentar la calidad de vida de las personas.

La sarcopenia es un trastorno muscular esquelético progresivo vinculado al envejecimiento, que compromete la fuerza, la función y el rendimiento físico (Cruz et al., 2010) (Shaw, et al. 2017). Su conceptualización ha evolucionado significativamente: mientras que en 2010 el énfasis diagnóstico recaía sobre la pérdida de masa muscular, la revisión de 2019 del EWGSOP (Grupo de Trabajo Europeo en Sarcopenia en Adultos Mayores) posicionó a la fuerza muscular como el parámetro central, dado que predice con mayor precisión desenlaces adversos como caídas, fracturas y mortalidad (Cruz et al., 2019). Cabe destacar que la fuerza de agarre, medida por dinamometría, es un indicador clave del estado muscular asociado a discapacidad y mortalidad (Bohannon y Magasi, 2015; Dodds et al., 2016).

El protocolo diagnóstico integra tres dimensiones: 1) fuerza de agarre (dinamometría): valores críticos por debajo de 16 kg en mujeres y 27 kg en hombres (Cruz et al., 2019), 2) masa muscular (DEXA): índice muscular esquelético inferior a 5.5 kg/m² en mujeres y 7.26 kg/m² en hombres, calculado a partir de dos

desviaciones estándar por debajo de la media de adultos jóvenes (Baumgartner et al., 1998; Cruz et al., 2010), y 3) rendimiento físico (velocidad de marcha y prueba SPPB): velocidad igual o menor a 0.8 m/s indica sarcopenia grave (Maggio et al., 2016).

Entre sus principales factores de riesgo se encuentran el sedentarismo, la alimentación inadecuada, el desbalance hormonal, el estrés oxidante y alteraciones en la regeneración muscular (Cruz et al., 2019). La acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial potencia la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), deteriorando la función muscular y favoreciendo la fibrosis (Arthur y Cooley, 2012). Cabe señalar que la actividad antioxidante de enzimas como la catalasa y la GST se encuentra reducida en células satélite de sujetos mayores (Fulle et al., 2005), mientras que la delección de SOD genera un fenotipo acelerado de sarcopenia (Ahn et al., 2019; Jang et al., 2020). El declive de GH, IGF-1, testosterona y estrógenos con la edad favorece el incremento de miostatina, un inhibidor del crecimiento muscular (Lozier et al., 2018; Marcell et al., 2001; Tsai et al., 2007). Adicionalmente, la disminución de IGF-1 e IGFBP3 correlaciona con la reducción de la fuerza de agarre en mujeres adultas mayores (Taekema et al., 2011). Moléculas como IL-6, TNF α y proteína C reactiva se asocian directamente con la pérdida de masa muscular (Bian et al., 2017; Bano et al., 2017). Su número y capacidad proliferativa disminuyen con la edad (Carlson et al., 2009; Shefer et al., 2006), retrasando la reparación tisular hasta en un 40% en comparación con organismos jóvenes (Marsh et al., 1997). La expresión alterada de factores regulatorios miogénicos como MyoD, myf5 y miogenina agrava este deterioro (Degens, 2007). Asimismo, la eliminación

del receptor PPAR δ muscular reduce en un 40% el número de células satélite disponibles para la regeneración (Angione et al., 2011), mientras que la sobreexpresión de PGC-1 α ha demostrado ser protectora frente a la sarcopenia (Wenz et al., 2009).

Senescencia celular

En 1961, Hayflick trabajando con fibroblastos, observó que las células en cultivo dejaban de proliferar tras 50 subcultivos, llamó a este fenómeno como degeneración del cultivo, y también como senescencia a nivel celular (Hayflick y Moorehead, 1961). Actualmente conocemos a la senescencia celular como una respuesta al daño al ADN en las células, el cuál puede darse por acortamiento telomérico tras múltiples replicaciones del ADN (López-Otín, 2023). El daño al ADN genera la activación de los sistemas de respuesta al daño, principalmente mediante la expresión de P21 y P16INK4A, lo cual arresta el ciclo celular en un estado no proliferativo indefinidamente (Serrano, et al. 1997). La senescencia celular tiene otras características, como la generación de ERO que puede inducir daño oxidante a células vecinas (von Zglinicki T., 2024), Disfunción mitocondrial y cambios metabólicos asociados a este fenómeno, como el cambio a un metabolismo anabólico (Miwa, et al. 2022). A su vez, la senescencia celular puede desencadenarse por estímulos varios, como señalización oncogénica, daño genotóxico, atrición de telómeros, daño mitocondrial, infecciones virales y bacterianas, daño oxidativo por ERO, alteración en la disponibilidad de nutrientes, y estrés del tipo mecánico (Gorgoulis, et al.- 2019). Aparte, la senescencia puede

ser inducida de manera paracrina a través de citocinas, que actúan como mediadores en la inflamación y fibrosis, como CL2, IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF- β , entre otros (Birch y Jill, 2020), mediante un secretoma característico, pero a la vez complejo, de las células senescentes, conocido como Fenotipo Secretor Asociado a Senescencia, o SASP (Ohtani. 2022). Siendo la senescencia un fenómeno natural de control de daños, Se ha observado que las células senescentes se acumulan en el envejecimiento y en enfermedades crónico-degenerativas (López-Otín, 2023. Serrano y Munoz-Espin, 2021). Se ha observado también que eliminar a las células senescentes mediante alteraciones genéticas, o tratamientos químicos mejoran la salud, calidad de vida y esperanza de vida (Xu, et al. 2018).

Obesidad

La obesidad ha sido un fenómeno difícil de describir. La organización Mundial de la Salud, OMS, describe a la obesidad como una “enfermedad compleja y crónica” en su catálogo de clasificación de enfermedades (WHO, 2024). La Comisión para el Diagnóstico de la Obesidad (Rubino, et al. 2025) define a la obesidad como la condición en la que se acumula un exceso de adiposidad con o sin la distribución anormal o función del tejido adiposo, y con causas que son multifactoriales y aún no son completamente comprendidas. La obesidad se ha relacionado a múltiples complicaciones como diabetes tipo 2, hipertensión, hígado graso, enfermedades cardiovasculares como falla cardíaca, fibrilación atrial, infarto, apnea obstructiva crónica, osteoartritis, desórdenes mentales y algunos tipos de cáncer (GBD, 2015). La prevalencia de la obesidad en adultos se ha duplicado desde 1990, mientras que

la obesidad en adolescentes se ha cuadruplicado (WHO, 2024). Para poder abordar el problema de la obesidad, se definió el diagnóstico de la enfermedad en dos fases: Obesidad preclínica, a la cual se le considera como un estado de exceso adiposítico con función preservada de otros órganos y tejidos, y predisposición a varias otras enfermedades no comunicantes. El diagnóstico se realiza con base en la presencia de manifestaciones clínicas objetivas de disfunción de algún órgano o la habilidad del individuo de realizar actividades diarias (Rubino, 2025). La obesidad clínica se define como el exceso de un estado adiposítico con función alterada de órganos y tejidos otros, y existencia de una o varias enfermedades comunicantes. Esto puede llevar a daño orgánico severo o, incluso, terminal, causando complicaciones que pongan en riesgo la vida de los individuos. Aunque las guías actuales para el manejo de la obesidad aún definen a la obesidad como un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, se recomienda la medición directa de la proporción de grasa corporal, o un criterio antropométrico como circunferencia de la cintura (Blüher, 2025). La obesidad genera en los organismos alteraciones metabólicas cuyas consecuencias pueden relacionarse a regulación del consumo de alimentos, homeostasis de la glucosa, adipogénesis, termogénesis, inflamación crónica (Wen, et al. 2022).

Sistemas Antioxidantes

Como medida de defensa ante los daños causados por ERO, los organismos cuentan con sistemas que previenen y/o reparan el daño oxidante, conocidos como El Sistema Antioxidante. Está constituido por factores exógenos, como el Ácido Ascórbico y el Tocoferol, los cuáles son obtenidos por la dieta, y factores endógenos,

como el glutatión (GSH), superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT), que son producidos dentro de la célula y se distribuyen en diferentes puntos de medio intracelular, como las membranas, el citosol o la matriz de la mitocondria.

Glutatión

El glutatión, o tripéptido γ -L-glutamyl-L-cisteína-glicina, o también solo GSH es la molécula antioxidante más importante de las células. Posee un peso molecular bajo (307.32 g/mol). Su síntesis es una serie de adiciones de cisteína al glutamato más una glicina. El GSH posee un grupo sulfidril (SH) que genera reacciones de reducción o conjugación, clave en la función antioxidante de la molécula. Con una concentración de entre 1 a 10 mM en las células de los mamíferos, el GSH se considera la molécula más abundante (Forman, et al. 2009). Pero dentro de las células, GSH se encuentra en el citosol en un 80 a 85%, en la mitocondria entre un 10 a 15% y un pequeño porcentaje como proteínas glutationiladas (PSSG) en el retículo endoplasmático (<0.1%) (Appenzeller, 2011. Hansen et al. 2009).

El enlace peptídico que une el glutamato a la cisteína a través de un grupo γ -carboxilo en el GSH (en lugar de un α -carboxilo) hacen a la molécula única, lo que significa que solo una enzima específica puede hidrolizar este enlace para el reciclaje de aminoácidos, esta es la γ -glutamyltranspeptidasa (GGT). Esta enzima no es común en todas las células, tiene que ser metabolizado externamente por células que sí expresen GGT, como es el caso de los hepatocitos, lo que hace que

esta enzima resista la degradación en el medio intracelular. Para reconstituir el GSH, las células absorben los constituyentes de la sangre y el medio extracelular, en un ciclo de síntesis llamado γ -glutamilo (Lu, 2013). Las funciones del GSH incluyen la defensa antioxidante. Desintoxicación de xenobióticos y metabolitos, regulación de los procesos celulares, regulación de la apoptosis, almacenamiento de cisteína, mantener el estado redox, modular las funciones inmunológicas y también ayudar en la generación de matriz extracelular nueva. El potencial de óxido-reducción dentro de las células es mantenido por el GSH, esto a través de mantener el estado tiol de las proteínas, lo que permite las cascadas de señalización intracelular (Gaucher, et al. 2018). Para la síntesis de GSH intervienen dos enzimas y dos reacciones: Glutamato Cisteína Ligasa (GCL) y Glutación Sintetasa (GS). La primera reacción es la formación de γ -glutamilcisteína mediante el uso de glutamato y cisteína por la encima GCL. En la segunda reacción es la transformación de γ -glutamilcisteína a GSH por la adición de una glicina por parte de GS. La enzima GCL promueve la síntesis de GSH al sobreexpresarse, por lo que GCL es la enzima limitante de la reacción (Densoin, et al. 2013). Esta expresión puede aumentar por la presencia de agentes oxidantes y electrófilos, que activan vías de transducción de señales que activan los genes GVLV y GCLM, que contienen elementos en sus regiones promotoras que responden a estos agentes oxidantes y electrófilos. Los elementos de respuesta a electrófilos (EpRE) se unen a proteínas de los miembros de la familia de los factores NRF, Jun y Maf. El factor de transcripción NRF2 tiene la capacidad de unirse a los EpRE como regulador positivo de la expresión de GGT (Zhang, et al. 2006).

NRF2

El factor Nuclear Eritroide 2-p45 derivado 2 (Nuclear Factor-erythroid 2-p45 derived factor 2), o Nrf2 es un factor de transcripción perteneciente a la familia de proteínas básicas con cierre de leucinas bZip en la región C-terminal. Esta unidad bZip es la responsable de unión al ADN, mientras que una región acídica genera la activación. Nrf2 se encuentra reprimido por Keap1 (Kelch-Like-ECH-protein 1) en el citosol, a través de una unión a Cullin-3 (Cul3) y RING-box protein (Rbx1) en un complejo llamado Keap1-Cul3-Rbx1. La presencia de ERO o electrófilos en el citosol degradan a Keap1 al oxidar residuos de cisteína críticos, lo que genera la disociación del complejo y la liberación de Nrf2 (Galicía, et al. 2020). Nrf2 se transloca al núcleo e interactúa con secuencias del Elemento de Respuesta Antioxidante ARE (Antioxidant Response Element) y activa genes como Hemo-oxigenasa-1 (HO-1), glutatión S-transferasa (GST), GPx, NADPH quinona oxidorreductasa (NQO1), SOD, CAT, Glutatión Reductasa, etc. (Galicía et al. 2020). A NRF2 se le considera el regulador maestro de la homeostasis del potencial redox celular, aunque su función puede ser comprometida durante el envejecimiento (Silva-Palacios, et al. 2018) donde se ha observado a Nrf2 promoviendo la síntesis de subunidades de glutamato-cisteína ligasa, y generando la disminución de la reserva de glutatión intracelular, lo que a su vez compromete la homeostasis del potencial redox (Schmidilin, et al. 2019). Nrf2 es, por lo tanto, la principal fuente de cambios adaptativos ante estímulos ambientales estresores, tanto a nivel intracelular, como a nivel orgánico.

Hormesis

Los sistemas que buscan mantener en equilibrio a los organismos se encuentran en constantes fluctuaciones, dinámicos, debido a que los estímulos endógenos, como los ERO, y los externos, como factores ambientales, producen estrés constantemente (Zhang, et al. 2015). Para comprender como los seres vivos, desde los microscópicos hasta los macroscópicos, pueden hacerle frente a los cambios ambientales que podrían poner en riesgo su vida, o incluso cuando terminan sucumbiendo, se desarrolló el concepto de dosis-respuesta (Calabrese. 2001).

La hormesis es el proceso por el que la exposición a una dosis pequeña de una sustancia química o factor ambiental que en dosis alta sería dañino y/o tóxico, genera una respuesta de adaptación o benéfico en los organismos. Este proceso es de sumo interés en el estudio de la interacción y función de los ERO en los seres vivos. Aquellos agentes horméticos más estudiados son la radiación, la temperatura, metales pesados, antibióticos, etanol, pro-oxidantes, ejercicio y restricciones dietarias (López, et al. 2013).

Se ha observado que el ejercicio se asocia a incrementos en los marcadores de estrés oxidante. Mostrando que este factor promueve la generación de ERO, y esto tiene un efecto pleomórfico en el incremento de la fuerza y la masa muscular (Reid, 2001). Por lo que se discute si los efectos producidos por el ejercicio son benéficos realmente. De cualquier forma, cada vez más investigaciones demuestran que los efectos derivados del ejercicio generan cambios beneficiosos tanto en el musculo

esquelético, como en los organismos (Le, et al. 2017). Así se ha observado una disminución en el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, aumenta la calidad de vida, y mejora las funciones cognitivas, especialmente en individuos viejos (Ma et al. 2017). Se ha observado también la disminución del riesgo a padecer cáncer de mama, colón, endometrio, riñón vejida, esófago, y estómago (Patel et al., 2019; Hojman, 2017; Idorn y Hojman, 2016). Entre los mecanismos propuestos que generan este beneficio anticáncer, está la mejoría de la composición corporal, disminución de inflamación sistémica, optimización de la función endocrina-sexual, entre otros (Idorn et al., 2017). A nivel tisular, se ha observado mejora en la absorción de la insulina, incremento en la traslocación del transportador de glucosa GLUT4 en el sarcolema, reducción del riesgo a padecer síndrome metabólico (Flores et al., 2020), y aparte el mantenimiento de la función de riñón, hígado, cerebro y corazón. (Luan et al., 2019).

A pesar de que el ejercicio genere ERO, los organismos se adaptan a esto al extender la cima en la curva dosis-respuesta (curva normal), generando así mayor tolerancia a las ERO y resistencia a síntomas como el agotamiento muscular, hipertrofia y la pérdida de la funcionalidad (Radak, et al. 2017). En individuos con un entrenamiento físico elevado, la respuesta adaptativa favorece la tolerancia a niveles más altos de ERO sin daño significativos intracelulares, al daño oxidante y previniendo la pérdida de la función muscular. A este efecto se le llama pre-acondicionamiento mediado por ejercicio a través de ERO, el fenómeno dosis-respuesta específico a cómo el músculo esquelético atenúa la incidencia a enfermedades asociadas a las Ero, como lo es la Sarcopenia (Mueller et al. 2007).

Interleucina 6 (IL-6)

La IL-6 es una citocina pleiotrópica producida por una amplia variedad de tipos celulares, incluyendo macrófagos, linfocitos, fibroblastos y adipocitos, con efectos tanto pro- como antiinflamatorios. Adicionalmente, funciona como mioquina, es decir, es secretada por los miocitos. Su familia se caracteriza por utilizar la glicoproteína gp130 como subunidad receptora común para la señalización (Rossi et al., 2015).

Su importancia fisiológica queda de manifiesto en modelos de ratones con deficiencia de IL-6, los cuales exhiben una respuesta inflamatoria de fase aguda gravemente comprometida, reducción de células T foliculares cooperadoras e IL-21 (Kang et al., 2019), así como osteopenia con alteraciones en la microarquitectura ósea cortical y trabecular derivadas del desequilibrio entre osteoblastos y osteoclastos (De Benedetti et al., 2006). En el contexto metabólico, la expresión central de IL-6 correlaciona negativamente con la obesidad, reduciendo el volumen de grasa corporal (Kang et al., 2019). Sin embargo, el incremento de IL-6 plasmática promueve la lipólisis muscular y la oxidación sistémica de ácidos grasos, asociándose con la disminución de la fuerza de agarre y la sarcopenia (Bian et al., 2017).

Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α)

El TNF- α es una citocina proinflamatoria secretada principalmente por macrófagos y monocitos durante la inflamación aguda, con participación en procesos como citotoxicidad, muerte celular, proliferación de células B, inhibición de la

diferenciación de adipocitos y resistencia a la insulina (Idriss y Naismith, 2000; Horiuchi et al., 2010).

En el tejido adiposo, sus niveles correlacionan directamente con el grado de adiposidad. En modelos animales, la exposición a TNF- α induce resistencia a la insulina mediante la inhibición del sustrato del receptor de insulina (IRS-1) y el incremento de ácidos grasos libres circulantes por estimulación de la lipólisis (Bruce et al., 2004), siendo los macrófagos residentes del tejido adiposo los principales responsables de su producción elevada en la obesidad (Cawthorn y Sethi, 2007). A nivel muscular, el bloqueo de TNF- α mediante Etanercept previene la atrofia y la pérdida de fibras tipo II, mejorando la función muscular y la supervivencia (Sciorati et al., 2020). Consistentemente, niveles elevados de TNF- α e IL-6 correlacionan positivamente con la sarcopenia en el adulto mayor (Bian et al., 2017). En el tejido óseo, el TNF- α inhibe la diferenciación osteoblástica, activa la osteoclastogénesis e induce apoptosis en osteoblastos a través de la inhibición de la autofagia (Zheng et al., 2017).

Interleucina 10 (IL-10)

La IL-10, también conocida como factor inhibidor de la síntesis de citocinas (CSIF), ejerce un papel predominantemente antiinflamatorio al suprimir la producción de citocinas proinflamatorias como IFN- γ , IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α y CSF-1 en linfocitos T y macrófagos, además de reducir la capacidad de presentación antigénica de los monocitos (Saraiva et al., 2020).

En el tejido adiposo, niveles bajos de IL-10 se han vinculado epidemiológicamente con el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 (Silawal et al., 2019). Esta interleucina promueve la actividad de los macrófagos M2 y actúa directamente sobre los adipocitos para modular su respuesta inflamatoria. Asimismo, la señalización de IL-10 derivada de médula ósea regula la termogénesis y el gasto energético a través de la remodelación de la cromatina del adipocito (Rajbhandari et al., 2018; Saraiva et al., 2020). En el metabolismo óseo, se ha descrito un efecto pro-osteogénico de la IL-10 (Mahon et al., 2020), y ciertos polimorfismos en su gen se han asociado con mayor riesgo de osteoporosis en mujeres (Kotrych et al., 2016). Finalmente, la relación IL-6/IL-10 se encuentra elevada en sujetos con sarcopenia, lo que sugiere un desequilibrio inflamatorio crónico en esta condición (Rong et al., 2018).

Células Troncales Mesenquimales (MSC)

Las MSC son células multipotenciales con alta capacidad proliferativa, capaces de diferenciarse hacia distintos linajes celulares —incluyendo miocitos, adipocitos, osteoblastos y condrocitos— en función de los factores de crecimiento y las condiciones microambientales (Ding et al., 2011). La diferenciación hacia osteoblasto está regulada por los factores Cbfa-1 y RUNX2, PPAR γ dirige la adipogénesis, y MyoD junto con miogenina son determinantes para la miogénesis (Illich et al., 2014).

Existe un equilibrio recíproco entre la diferenciación adipo-osteogénica de las MSC: los factores que promueven la adipogénesis inhiben la osteogénesis y viceversa. Este balance es susceptible a la desregulación por condiciones como el

envejecimiento, la obesidad y la osteoporosis (Chen et al., 2016). En el musculo esquelético, un subtipo de MSC denominadas células satélite participan en la regeneración y reparación tisular; adicionalmente, se ha propuesto su participación en la generación de grasa ectópica, fenómeno vinculado con la obesidad sarcopenia (Uezumi et al., 2010).

Antecedentes

Tratamientos

Los tratamientos actuales contra la sarcopenia se centran en retrasar la progresión de la pérdida de músculo y mejorar la funcionalidad y la fuerza. Los tratamientos más recomendados son los ejercicios en general, los cuales han mostrado que pueden incrementar la masa muscular, fuerza, y mejorar la condición física. Intervenciones nutricionales, como la suplementación proteica son críticas en el tratamiento contra la sarcopenia. Adicionalmente, la terapia hormonal, como la suplementación con testosterona u hormona de crecimiento han sido explorados, sin embargo, se han presentado efectos secundarios que suelen ser de alto riesgo en el adulto mayor (Lo, et al. 2020). Nuestro grupo de investigación ha desarrollado diversas rutinas de ejercicio, para retrasar la aparición de la sarcopenia durante el envejecimiento.

El ejercicio físico es reconocido como una estrategia antienvjecimiento por su capacidad de actuar sobre mecanismos moleculares del envejecimiento y generar beneficios sistémicos como la mejora del tono muscular, la función cognitiva, la

activación metabólica y la preservación de la masa muscular (Garatachea et al., 2015; Rebelo et al., 2018). La OMS recomienda al adulto mayor al menos 150 minutos semanales de actividad aeróbica moderada. En consonancia, el Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM) propone que el ejercicio sea prescrito como un “medicamento”, sugiriendo sesiones de 30 minutos o más de ejercicio aeróbico moderado entre 3 y 5 días por semana, complementadas con entrenamiento de resistencia, flexibilidad y equilibrio al menos 2 días por semana (Zaleski et al., 2016). La práctica habitual de ejercicio reduce el riesgo de enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento, entre ellas las cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2, la osteoporosis, la fragilidad, la obesidad y la sarcopenia (Gremeaux et al., 2012). Cabe destacar que la respuesta al ejercicio difiere entre jóvenes y adultos mayores: mientras que en los primeros predomina la reducción del daño oxidante mediante el incremento en la degradación proteica, en los segundos se activa la capacidad antioxidante en respuesta a las especies reactivas de oxígeno (ERO) generadas durante el ejercicio (Johnson et al., 2014). Es importante señalar que, si bien muchos adultos mayores son funcionalmente independientes, otros presentan enfermedades crónicas o condiciones geriátricas como deterioro cognitivo o caídas recurrentes que limitan su participación en ciertos programas de ejercicio (Lee et al., 2017). Por ello, se recomienda la evaluación previa por un profesional de salud, ya que los beneficios del ejercicio dependen del tipo, la intensidad, la frecuencia y la duración del programa (Galloza et al., 2017). Se recomienda la combinación de distintas modalidades de ejercicio, siendo las principales el aeróbico, el de resistencia o fuerza, el de equilibrio y el de flexibilidad. En el adulto mayor, el ejercicio aeróbico

ofrece beneficios cardiovasculares y musculares, mientras que el ejercicio de resistencia constituye la única terapia capaz de mejorar simultáneamente la masa, la fuerza y la calidad muscular, además de reducir el peso corporal y mejorar la densidad mineral ósea (Zaleski et al., 2016).

A nivel molecular, una sesión de ejercicio aeróbico restaura la respuesta anabólica del músculo a la insulina, mejorando la función endotelial y la vía de señalización Akt/mTOR en adultos mayores (Fujita et al., 2007), y ejerce un efecto antiinflamatorio al reducir citocinas asociadas a la obesidad como IL-6, IL-18, TNF- α y proteína C reactiva (PCR) (Kohut et al., 2006). Por su parte, el ejercicio de resistencia preserva el número y la capacidad miogénica de las células satélite durante el envejecimiento (Shefer et al., 2010), atenúa la pérdida de masa muscular en adultos mayores frágiles con obesidad sometidos a tratamiento para reducción de peso (Frimel et al., 2008) y disminuye la progresión patológica en ancianos obesos frágiles mediante la reducción de PCR, aunque sin efecto sobre IL-6 (Donges et al., 2010). En modelos de obesidad sarcopenia, se ha evidenciado que el ejercicio de resistencia regula la síntesis de proteínas musculares a través de la reducción en la expresión de DEPTOR, un inhibidor de la vía mTOR (Nilsson et al., 2013).

La evidencia disponible sobre el impacto diferencial de la intensidad del ejercicio en adultos mayores es aún limitada, en parte debido a la complejidad de realizar este tipo de estudios en poblaciones de edad avanzada. En términos generales, se recomienda una rutina de intensidad moderada para el adulto mayor, mientras que en aquellos con movilidad reducida la prioridad debe ser la actividad física orientada

a mejorar el equilibrio y prevenir caídas, con una frecuencia mínima de 3 días por semana. En los casos en que no sea posible cumplir con la actividad recomendada, se sugiere mantener el nivel de actividad que el estado de salud permita (OMS, 2020). El ejercicio sostenido a largo plazo ofrece mayores beneficios que la práctica esporádica, funcionando como un factor protector frente a las enfermedades crónicas relacionadas con la edad, al tiempo que contribuye a mantener la movilidad, la independencia y una mejor calidad de vida en el adulto mayor (Sansano et al., 2019). En este contexto, el término “entrenamiento físico de largo plazo” se define como aquel sostenido durante un periodo igual o superior a 12 meses. Los beneficios documentados del ejercicio prolongado incluyen la preservación de la movilidad y la fuerza (Aartolahti et al., 2020), la reducción del número de caídas y sus consecuentes lesiones, así como la mejora de la función física y cognitiva (Garcia et al., 2020). En sujetos de entre 50 y 60 años con practica sostenida de ejercicio, se observó una disminución del daño oxidante en células sanguíneas (Hofer et al., 2008), así como un incremento en poblaciones de células T (CD3+, CD4+ y CD8+) y en los niveles de IL-10, acompañado de una reducción de IL-6, TNF- α y de la relación CD4/CD8, lo que sugiere una modulación favorable del sistema inmunitario (Abd El y Al, 2018).

En modelos animales, el ejercicio de largo plazo previene el aumento de peso relacionado con la edad y los cambios en la composición corporal (McMullan et al., 2016), protege contra la pérdida mineral ósea en hembras envejecidas (Silbermann et al., 1990) y mejora el estado redox, la adaptación al estrés del retículo endoplasmático y atenúa la señalización apoptótica asociada, sugiriendo un efecto

protector del ejercicio sostenido contra el estrés celular relacionado con el envejecimiento (Belaya et al., 2018). En ratones viejos, el ejercicio reduce la expresión de p16, marcador de senescencia, en el tejido adiposo blanco (WAT), modifica el perfil inmune en la fracción vascular estromal del WAT (Yoon et al., 2021) y regula a la baja la señalización de TLR4, p38 y PI3K/Akt (Chen et al., 2020).

Finalmente, aunque el ejercicio es una terapia antienvjecimiento eficaz, no revierte el proceso de envejecimiento per se, sino que atenúa y retrasa sus efectos deletéreos, contribuyendo a la promoción de un envejecimiento saludable (Garatachea et al., 2017). En este marco, compuestos que mimetizan la restricción calórica, como la metformina, el pegvisomant, la rapamicina y el resveratrol, han sido propuestos como agentes anti-envejecimiento complementarios (Son et al., 2019), junto con el factor de crecimiento y diferenciación 11 (GDF11), cuyo rol antienvjecimiento permanece aún en debate.

Senolíticos

Una prometedora vía para el tratamiento de la sarcopenia es el uso de senolíticos una clase de fármacos que selectivamente eliminan células senescentes. Al eliminar estas células disfuncionales, los senolíticos reducen el SASP y promueven la regeneración del tejido y su reparación. Diversos estudios muestran que los senolíticos pueden mejorar la condición física, reducir la fragilidad y mejorar la regeneración muscular en modelos animales de envejecimiento. Ensayos humanos están en camino para probar la eficacia de estos medicamentos y su capacidad para

mejorar las condiciones de salud en el envejecimiento incluyendo la sarcopenia (He, et al. 2022) (Manghonk, et al. 2020).

Ácido Acetil Salicílico

Un potencial agente senolítico es el Ácido Acetilsalicílico, o Aspirina (AAS), un fármaco antiinflamatorio bien conocido que ha sido usado por décadas para tratar el dolor y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. Estudios sugieren que la AAS genera una depleción citotóxica de Acetil Coenzima A, desde la represión de la transcripción de los genes de síntesis y de transporte, en células con alteraciones en el estado redox, generando un cambio metabólico en células senescentes, modulando vías que regulan la senescencia y la inflamación, y llevando estas células a la muerte (Farruquia, et al. 2019). Al reducir la población de células senescentes, la AAS puede ayudar a mejorar la regeneración muscular, reduciendo el efecto del SASP y así, reducir la progresión de la sarcopenia.

Tert-Butil Hidroquinona

La vía de señalización de Nrf2 es sensible al metabolismo y a los procesos de oxidación-reducción en el que el factor de transcripción controla la expresión de una multitud de genes que permiten a las células sobrevivir a los factores estresantes ambientales, como el estrés oxidativo, principalmente induciendo la expresión de genes citoprotectores. Los niveles basales de Nrf2 se mantienen en condiciones fisiológicas normales, pero cuando se exponen al estrés oxidativo, las células activan la vía Nrf2, que es crucial para apoyar la supervivencia celular.

Recientemente, se ha descubierto que la vía Nrf2 tiene funciones novedosas en la regulación metabólica y la interacción con otras vías de señalización, lo que ofrece nuevos conocimientos sobre el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como la sarcopenia, la osteoporosis y la osteoartritis (Zhang X., et al., 2023).

Un compuesto de interés particular entre las terapias antioxidantes es el uso de la Tert-Butilhidroquinona (tBHQ), un antioxidante sintético usado ampliamente como conservador de alimentos. Recientes investigaciones han demostrado que el tBHQ posee efectos horméticos antioxidantes. El tBHQ promueve la activación de Nrf2 y NF- κ B, lo que a su vez activa diferentes vías antioxidantes. Primeramente, las Hemo-oxigenasa 1 (HO-1) y Superóxido Dismutasa 2 (MnSOD2) (Sun, et al. 2015). Así, el tBHQ puede ayudar a aliviar la inflamación crónica, y la degeneración tisular asociada a la sarcopenia. A pesar de que se necesitan investigaciones a mayor profundidad para entender el mecanismo potencial de acción, el tBHQ es un candidato potencial como terapia antioxidante.

Tanto tBHQ, como AAS han sido probados por separado y en combinación con otros fármacos, evaluando sus efectos protectores contra especies reactivas de oxígeno (ROS), y como senolíticos, en astrocitos y en mioblastos (Posadas-Rodriguez et al. 2020), (Sun, et al. 2015), (Farruquia, et al. 2019). Al dirigirse a los mecanismos celulares de envejecimiento, y reducir la acumulación de células senescentes, estos compuestos ofrecen un enfoque terapéutico que va más allá del alivio sintomático. Este trabajo busca evaluar el efecto de ambos tratamientos en un modelo in vivo de

envejecimiento en combinación con ejercicio sobre el tejido muscular, su capacidad de regeneración y recuperación de daños, así como su funcionalidad.

Pregunta de investigación

¿El tratamiento con un senolítico como el Ácido Acetilsalicílico (AAS) y un antioxidante como la Terbutilhidroquinona (tBHQ), en combinación con la aplicación de una rutina de ejercicio en ratas macho de la cepa Wistar de 15 meses, retardará la aparición de la sarcopenia durante el envejecimiento?

Hipótesis

La sarcopenia asociada al envejecimiento se caracteriza por una disminución en la masa y función muscular, asociadas principalmente al daño por estrés oxidante y al estado pro-inflamatorio relacionado al Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia (SASP) de las células senescentes, por lo que se espera que la combinación de una rutina de ejercicio, la administración de un senolítico y un antioxidante retarden la aparición de la sarcopenia en ratas envejecidas, mediante la reducción del estrés oxidante y la disminución del perfil inflamatorio de bajo grado que generan las células senescentes.

Objetivos

Generales

- Evaluar los efectos fisiológicos y moleculares, en el tejido muscular de ratas macho de la cepa Wistar con una rutina de ejercicio combinado con un senolítico (AAS) y un antioxidante (TBHQ) en el envejecimiento.

Particulares

- Evaluar la composición corporal y la funcionalidad muscular en ratas macho con una rutina de ejercicio combinado con un senolítico y un antioxidante.
- Evaluar los niveles de expresión de proteínas relacionadas con la proliferación y diferenciación del músculo en ratas macho a las que se les aplicó una rutina de ejercicio combinado con un senolítico y un antioxidante.
- Evaluar el efecto de la aplicación de una rutina de ejercicio combinado con un senolítico y un antioxidante en el estrés oxidante.

Materiales y Métodos

Grupos Experimentales

30 ratas Wistar macho (*Rattus norvegicus*) han sido seleccionadas de una colonia del bioterio del Instituto Nacional de Geriatria INGER. Los animales serán mantenidos a un ciclo de luz-oscuridad de 12/12 horas con agua y comida (Abene BDL-7100) ad libitum. Todos los procedimientos en animales serán llevados a cabo acorde con la NOM-062-ZOO-1999 y los desechos biológicos serán dispuestos

acorde a la NOM-087-ECOL-1995. Se designaron 5 ratas por grupo. Los grupos experimentales se establecieron como sigue: Grupo Control Sedentario (SED), compuesto por individuos a los que no se les aplicó tratamiento ni ejercicio. Grupo Ejercicio (EXE), con individuos a los que se les aplicó rutina de ejercicio, pero no tratamiento. Grupo Ejercicio + AAS (AAS), compuesto por individuos a los que se les aplicó rutina de ejercicio más tratamiento con AAS. Grupo Ejercicio + tBHQ (TBHQ), compuesto por individuos a los que se les aplicó rutina de ejercicio más tratamiento con BHQ. Grupo Ejercicio + AAS + tBHQ (TBHQ+AAS), compuesto por individuos a los que se les aplicó la rutina de ejercicio y también los tratamientos con AAS y con tBHQ (Toledo-Pérez, et al. 2021)

Nombre del grupo	n	Tratamiento
SED	5	Ninguno
EXE	5	Ejercicio
AAS	5	Ejercicio + AAC
TBHQ	5	Ejercicio + TBHQ
TBHQ+AAS	5	Ejercicio + AAC + TBHQ

Tabla 1. Grupos experimentales

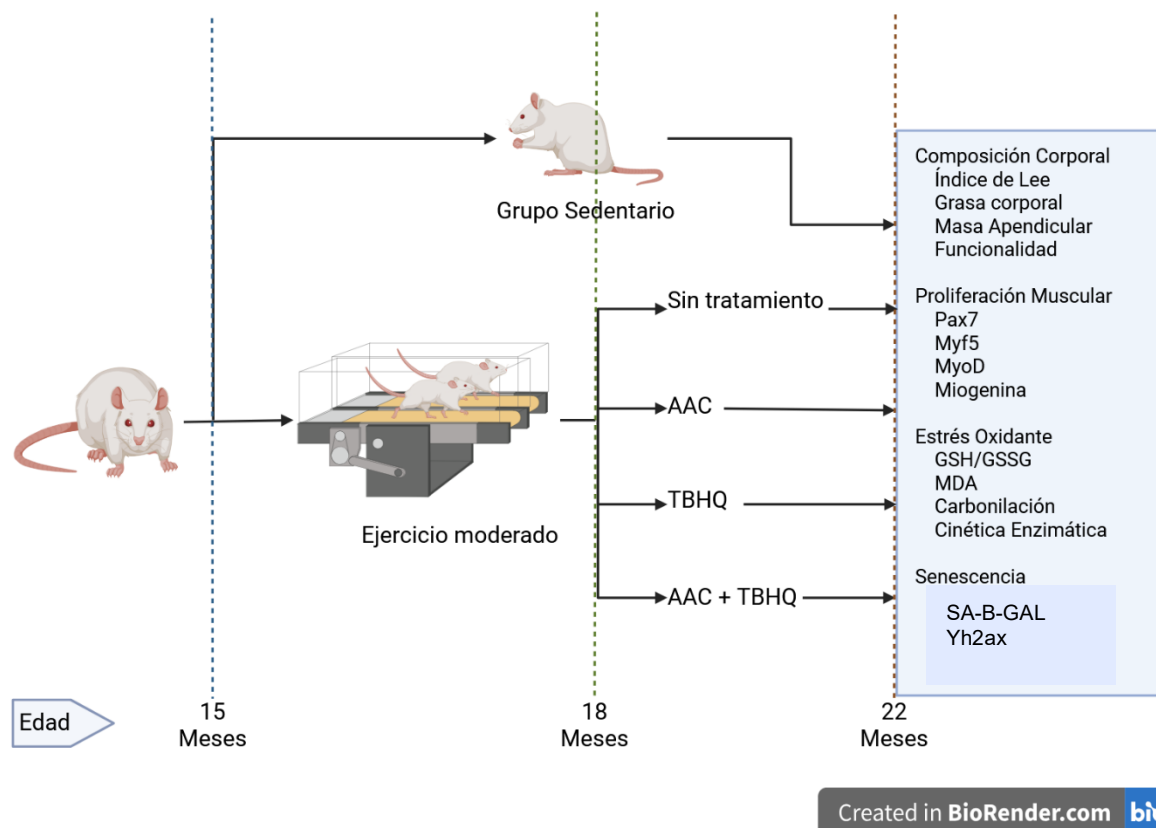


Figura 1. Diseño experimental gráfico

Rutina de ejercicio y dosis de administración

A partir del mes 15, se inició con el acondicionamiento al equipo de ejercicio, dispositivo de barra horizontal Treadmill. La rutina de ejercicio de media intensidad consiste idealmente en 30 minutos de ejercicio al día en barra horizontal a 25° de inclinación, a 40 cm/s, 5 días a la semana (Toledo-Pérez, et al. 2021). La dosis de tBHQ será de 10 mg/kg/día, vía oral, usando como vehículo jarabe de maíz (Karo) (Nam, et al. 2013). La dosis de AAS será de 100 mg/kg/día disuelto en agua potable, administrado vía oral (Feng, et al. 2019). Los tratamientos se aplicarán desde el mes 18 de edad hasta el mes 22, durante 5 días al mes. La administración será diferida entre los días de la semana. Como control de los tratamientos que no incluyen TBHQ y evitar alteraciones por el vehículo, se les administró a los demás grupos una vez al mes 200 uL de jarabe de maíz. Ya que el tratamiento con AAS se administra a través del agua potable, no hubo necesidad de suministrar un control a los grupos a los que no se les administró AAS.

Toma de parámetros de parámetros físicos

Una vez al mes se realizó pesaje usando una Báscula Comercial Torrey y una prueba de fuerza, usando un dinamómetro sin marca con una sensibilidad de hasta 0.05 N en cada uno de los individuos (Mena-Montes, 2021). La fuerza se divide entre el peso del individuo para obtener la fuerza física por kilogramo de peso, posteriormente se promedia entre cada grupo experimental y se analiza mes con mes para observar la progresión física de los grupos experimentales. La longitud de los individuos se midió una sola vez mediante el uso de una cinta métrica convencional (Mena-Montes, 2021).

Días del mes							
		1	2	3	4	5	Toma de parámetros físicos
6	7	8	9	10	11	12	
13	14	15	16	17	18	21	Administración TBHQ
19	20	21	22	23	24	25	Administración AAS
26	27	28	29	30			

Figura 2. Calendario mensual aplicación prueba de fuerza, toma de peso (ambos considerados como toma de parámetros físicos), y la administración de los fármacos.

Punto Final Experimental

Al llegar al mes 23 de edad, se realizó medición de composición corporal usando DEXA (Mena-Montes, et al. 2021). Posteriormente se realizó eutanasia a los individuos experimentales y se tomaron muestras de sangre y de músculos sólium, femoral y gastrocnemio. Se realizó Western Blot para observar el contenido de marcadores de regeneración muscular (MyoD, Myf5, Pax7 y Miogenina) (Mena-Montes, et al. 2021). Se analizaron enzimas del metabolismo Redox (Catalaza, Superóxido dismutasa, y peroxidasa) mediante cinética Enzimática (Salas-Venegas, et al. 2023). Se evaluó el estado Redox mediante la medición de

GSH/GSSG. por HPLC (Hernández-Álvarez, et al. 2019). Se evaluó contenido de carbonilo y lipoperoxidación en tejidos y plasma (Mena-Montez-2019).

Evaluación del Estado Redox

Para analizar el equilibrio des Estado Reductor-Oxidante, Se usó la Cromatografía Líquida de Alta Presión HPLC (High Pressure Liquid Chromatography). Esta es una técnica que tiene como objetivo la separación de moléculas de acuerdo con diferentes características usando una bomba que propulsa uno o una mezcla de solventes, llamado fase móvil, donde va disuelto un soluto, la muestra a analizar mezclada en los solventes, a través de una tubería hasta una columna llena con un material de separación, llamada fase estacionaria, y tras esta columna, un detector para analizar los resultados. HPLC por sus siglas en inglés (High Pressure Liquid Chromatography) tiene como base el uso de una bomba, la cual puede generar presiones de 50 hasta 1400 BAR. El líquido que fluye dentro del dispositivo HPLC es una mezcla de solventes como acetonitrilo, ácido fosfórico, metanol, entre otros. Las muestras son introducidas en volúmenes pequeños, microlitros, mediante inyección dentro de la corriente, generando la mezcla de la fase líquida. Tras esto, puede encontrarse una columna guarda, que filtrará los componentes más grandes de la mezcla para permitir el paso a la columna de separación. Existen dos tipos de HPLC dependiendo de los componentes de la columna de separación: De Fase Normal, donde la columna posee elementos iónicos que atraen y retrasan en el flujo a moléculas polares, permitiendo la elución rápida de moléculas no polares. Y la Fase Reversa, en la que la columna contiene gránulos de sustancias porosas, como la sefarosa, de tamaños entre 1.5 a 50 μm , los cuales no poseen cualidades polares, retrasando la elución de las moléculas no polares y permitiendo el paso de aquellas moléculas polares de acuerdo con su afinidad al eluyente. Tras la separación de las moléculas en la fase líquida, pasarán por un detector. El detector permitirá la detección de las moléculas separadas de acuerdo con el tiempo que tardan en pasar, el cual es llamado tiempo de retención. Existen diferentes técnicas de detección. La más usada es la espectrofotometría UV visible, que se basa en la absorbancia de longitudes de onda UV de las moléculas para detectarlas. El HPLC

arroja una gráfica donde se grafican la intensidad de la absorbancia contra el tiempo de retención, donde se registran picos que son los eventos de detección, el área de los picos es la cantidad de moléculas detectadas.

En primer lugar, se evaluó la cantidad de Glutathión Reducido (GSH), el cual se trata de la molécula con la capacidad de reducir radicales superóxidos (O°) del medio intracelular. Glutathión Oxidado (GSSG), que se trata de la misma molécula ya oxidada por el radical superóxido, también es evaluado. Posteriormente, la relación de las concentraciones de GSH y GSSG, interpretado como el equilibrio Redox, es evaluado.

Lipoperoxidación

También llamada Peroxidación Lipídica, se trata de una metodología de evaluación de lipoperoxidación por formación de Malondialdehído (MDA), el cuál es el resultado de la peroxidación de ácidos grasos polinsaturados dentro de las células, especialmente un grupo de ácidos grasos llamados TBARS, o Sustancias Reactivas al Ácido Thiobarbitúrico (TBA). La reacción de TBARS con TBA genera un aducto MDA-TBA el cuál es evaluado mediante espectrofotometría a 532 nm (Kosá, et al. 2021). Se usó tejido muscular homogenizado (Gastrocnemio). Al cuál se le agregó una mezcla de ácido thiobarbitúrico, ácido clorhídrico y ácido acético glacial. El homogenizado es mezclado con los ácidos y se incubó cubierto de la luz y en baño maría a temperatura de ebullición por 30 minutos. Posteriormente es centrifugado para remover material insoluble. Y finalmente se realiza la espectrofotometría a 532 nm (Schimke, et al. 1986).

Carbonilación

En esta técnica de cuantificación de productos proteicos oxidados por la interacción con Especies Reactivas de Oxígeno mediante la reacción con Dinitrofenil Hidrazina (DNPH), generado un cambio colorimétrico que puede medirse mediante espectrofotometría. Se usa homogenizado de tejidos (gastrocnemio) el cuál se

mezcla con ácido tricloroacético (TCA) y DNPH. Se incubaba a temperatura ambiente cubierto de la luz por 30 minutos y posteriormente se mide mediante espectrofotometría a 371 nm (Georgiou, et al. 2018).

Western Blot

El Western Blot es una técnica de Biología Molecular basada en la separación de moléculas por acción de potencial eléctrico en gel de electroforesis, en el cual, las moléculas se separan y se agregan de acuerdo con su peso molecular, forma y afinidad eléctrica al potencial aplicado.

Posteriormente se usa una técnica de imagenología para poder observar estas moléculas ya separadas, con la capacidad de diferenciar moléculas no específicas, de las moléculas de interés. Principalmente se usan anticuerpos que reconocen a proteínas blanco. A estos se les liga un fluoróforo para poder observar mejor las proteínas blanco. Posteriormente se usan diferentes formas para revelar los resultados, o hacer la observación.

Para poder detectar las proteínas blanco de este proyecto (Myf-5, MyoG, MyoD, y Pax7) se usó electroforesis vertical para proteínas en gel de Acrilamida-Bisacrilamida al 10%. Para la transferencia se usó transferencia húmeda en cámara de transferencia sumergida en búfer de glicina-tris y membranas de PVDF. Se usaron anticuerpos primarios monoclonales de origen animal para las proteínas objetivo, y posteriormente un anticuerpo secundario conjugado con un fluoróforo se une al anticuerpo primario, el cuál se puede observar mediante escaneo de la membrana a diferentes longitudes de onda. En este caso se usa un escáner Licor Odyssey que usa las longitudes de onda 680 y 780 nm.

Resultados

Rutina de Ejercicio Progresiva

El acondicionamiento comenzó a los 15 meses de edad. Durante el acondicionamiento, la respuesta de los individuos experimentales requirió un enfoque menos agresivo y más progresivo, pues les costó mucho trabajo incrementar la intensidad de la actividad física. Finalmente, junto con la asesoría continua de la médica veterinaria a cargo del bioterio, se logró definir la rutina de ejercicio con un tiempo máximo de 20 minutos, y la velocidad máxima esperada de 40 cm/s. La rutina definida comenzó a aplicarse a los 17 meses de edad. Cada uno de los individuos ha mostrado una capacidad diferente para adaptarse a la rutina, demostrando así que el tratamiento para la sarcopenia requiere ser personalizado e individual.



Figura 3. Esquema de la rutina progresiva de ejercicio aplicada

Análisis Morfométrico

Para evaluar los efectos de la rutina de ejercicio progresivo, evaluamos diferentes parámetros morfométricos. Uno de los principales indicadores de los efectos del ejercicio es el peso corporal. Los resultados muestran que el grupo SED tiene menor peso corporal que todos los grupos experimentales, 10.7% menos que el grupo combinado T+A ($p<0.05$), 11.8% menos que el grupo tBHQ ($p<0.05$), 15.7% menos que el grupo de EXE ($p<0.05$) y 21.06% menos que el grupo de AAS ($p<0.05$). Mientras que los grupos experimentales no presentaron diferencias entre ellos. Para corroborar que las diferencias en el peso no se deben al tamaño de las ratas, determinamos el IMC, el cual es un parámetro que nos ayuda a establecer la relación entre la masa corporal y la longitud naso-rectal de las ratas al cuadrado. Los resultados confirman que los animales SED presentan una menor relación peso-talla, 6.44 menor IMC que las ratas del grupo combinado T+A ($p<0.05$), 9.21% menos que el grupo tBHQ ($p<0.05$), 10.78% menos que el grupo de EXE ($p<0.05$) y 19.57% menos que el grupo AAS ($p<0.05$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamientos. Por otra parte, evaluamos el Índice de Lee, un parámetro diseñado para evaluar la relación talla-peso corporal en especies pequeñas. Los resultados muestran que el grupo SED presenta un menor

índice de Lee en comparación con las ratas a las cuales les administramos los diferentes tratamientos en combinación con la rutina de ejercicio progresivo. El grupo combinado T+A presentó 11.3% mayor el índice de Lee que el grupo SED ($p<0.05$), mientras que el grupo de tBHQ mostró 12.55% más ($p<0.05$), en tanto que el grupo de EXE presentó 12.68% más ($p<0.05$) y el grupo de AAS presentó la mayor diferencia que el grupo SED en un 15.92% ($p<0.05$). Al igual que los otros parámetros morfométricos, el Índice de Lee no presentó diferencias entre los grupos con tratamientos (Figura: 4).

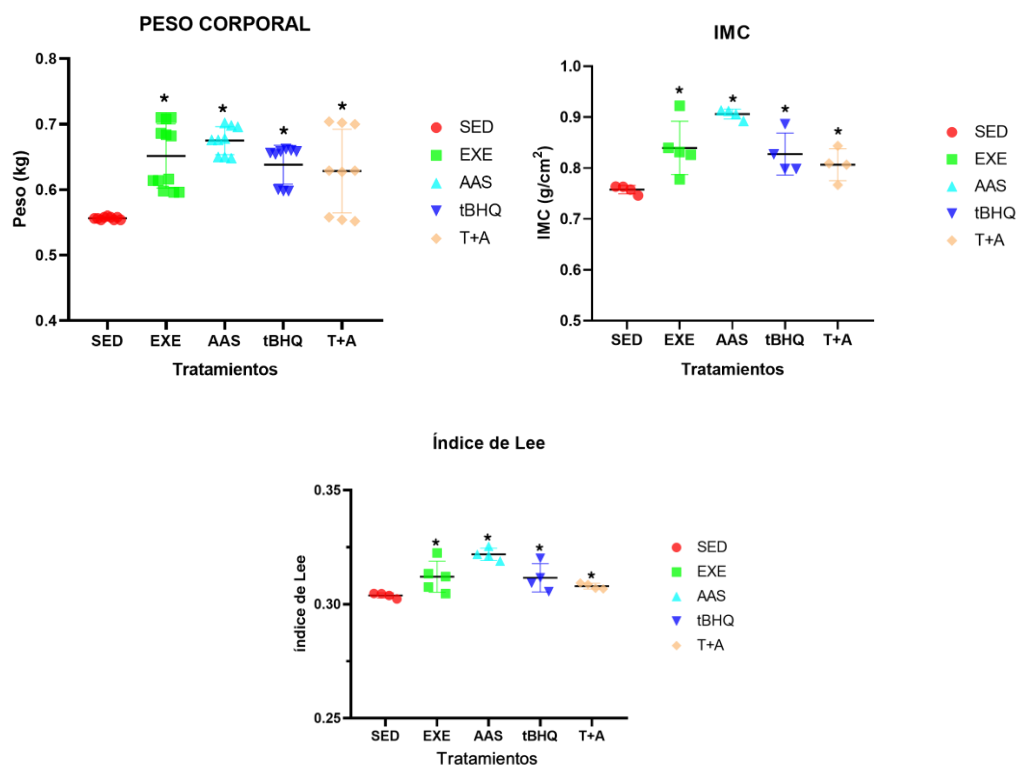


Figura 4: Evaluación morfométrica: Se determinó el peso corporal a los 23 meses de edad de las ratas sedentarias (SED), con la rutina de ejercicio (EXE), con la rutina de ejercicio + Ácido acetilsalicílico (AAS), con la rutina de ejercicio+ Tert-butil hidroquinona (tBHQ) y la rutina de ejercicio + AAS+ tBHQ (T+A). Además, se evaluaron el Índice de masa corporal (IMC) y el Índice de Lee de acuerdo a lo determinado en los materiales y métodos.

Composición Corporal (DXA)

Para evaluar los efectos de la rutina de ejercicio progresivo que realizaron las ratas, determinamos la composición corporal mediante un análisis de densitometría dual de rayos X (DXA) (Figura 5). Los resultados muestran que las ratas sedentarias tienen menores niveles de grasa corporal que las ratas que realizan una rutina de

ejercicio y que adicionalmente se les administró AAS, tBHA o ambos compuestos. El grupo SED presentó 21.43% de grasa corporal, lo que significa que tiene 54.33% menos que el grupo de EXE ($p<0.05$), 55.20 % menos que el grupo AAS ($p<0.05$), 53.52% menos que el grupo de tBHQ ($p<0.05$) y 42% menos que el grupo T+A ($p<0.05$). Mientras que entre los grupos que realizan ejercicio no presentan diferencias entre ellos (Figura 6A).

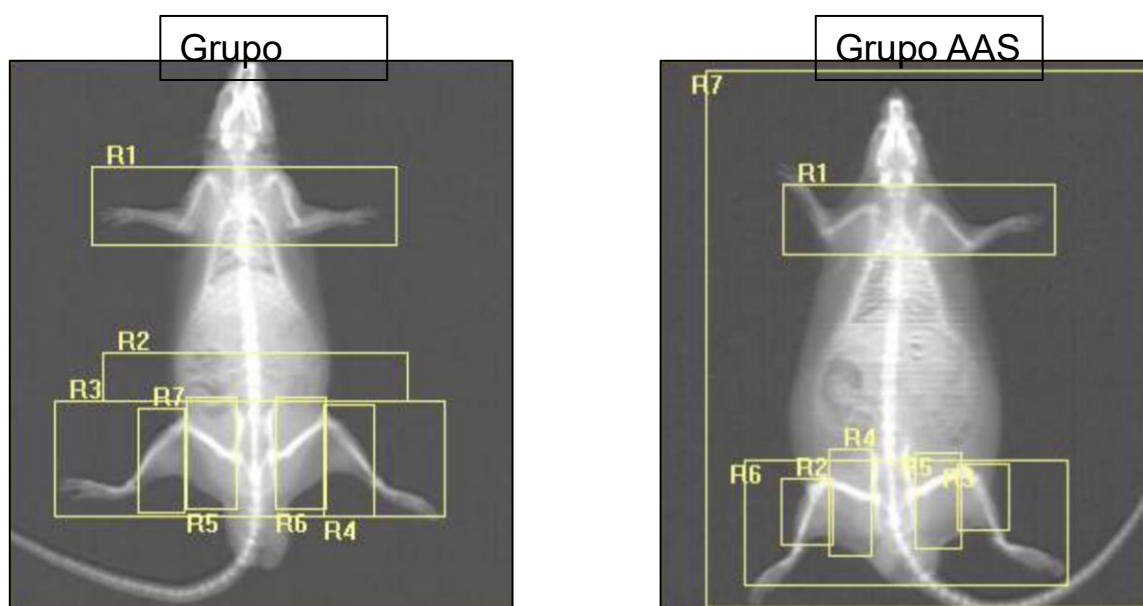


Figura 5. Densitometría ósea (DEXA) comparativa entre dos grupos experimentales: A la izquierda, control SED. A la derecha, grupo AAS.

Con lo que respecta a la densidad mineral ósea (BMD), los resultados muestran que el grupo sedentario mostró en promedio una BMD de 0.212 g/cm^2 , lo que representa un 6.13% menos que el grupo de EXE ($p<0.05$), 8.01% menos que el AAS ($p<0.05$) y 4.24% menos que el grupo T+A ($p<0.05$). La BMD no presenta diferencias estadísticamente significativas con el grupo tBHQ y tampoco se observan diferencias entre los grupos que realizan ejercicio (Figura 6B).

La determinación del porcentaje de la masa muscular corporal, se realiza la diferencia de la masa total menos la grasa total y la masa ósea y se toma la relación porcentual con respecto al peso total del animal, a esta evaluación se le denomina Masa Libre de Grasa y Hueso (FBFM) y es una de las principales estimaciones que se realiza mediante el análisis de DXA. Las determinaciones de la FBFM muestran que el grupo SED tiene en promedio 74.89% FBFM, lo que representa 15.65% más que el grupo EXE ($p<0.05$), 15.85% más que el grupo AAS ($p<0.05$), 15.23% más

que el grupo tBHQ ($p<0.05$) y 12.32% más que el grupo T+A ($p<0.05$). Mientras que entre los grupos que realizan ejercicio no mostraron diferencias estadísticamente significativas (Figura 6C).

Finalmente, un último parámetro que nos ayuda para determinar la composición muscular, es el índice masa muscular esquelético (IMME). Este se determina mediante la suma de la FBFM de las extremidades anteriores y posteriores, y la masa total se divide entre la longitud naso-rectal al cuadrado. Interesantemente, los resultados también muestran una mayor cantidad de IMME en las ratas del grupo SED con un valor promedio de 0.2763 g/cm². Lo que muestra que el grupo SED tiene 12.49% más IMME que el grupo de EXE ($p<0.05$), 7.39% que el grupo de AAS ($p<0.05$), 14.16% más que el grupo tBHQ ($p<0.05$) y 15.13% más que el grupo tBHQ ($p<0.05$). El IMME no muestra diferencias entre los grupos que realizan ejercicio y tratamientos (Figura 6D)

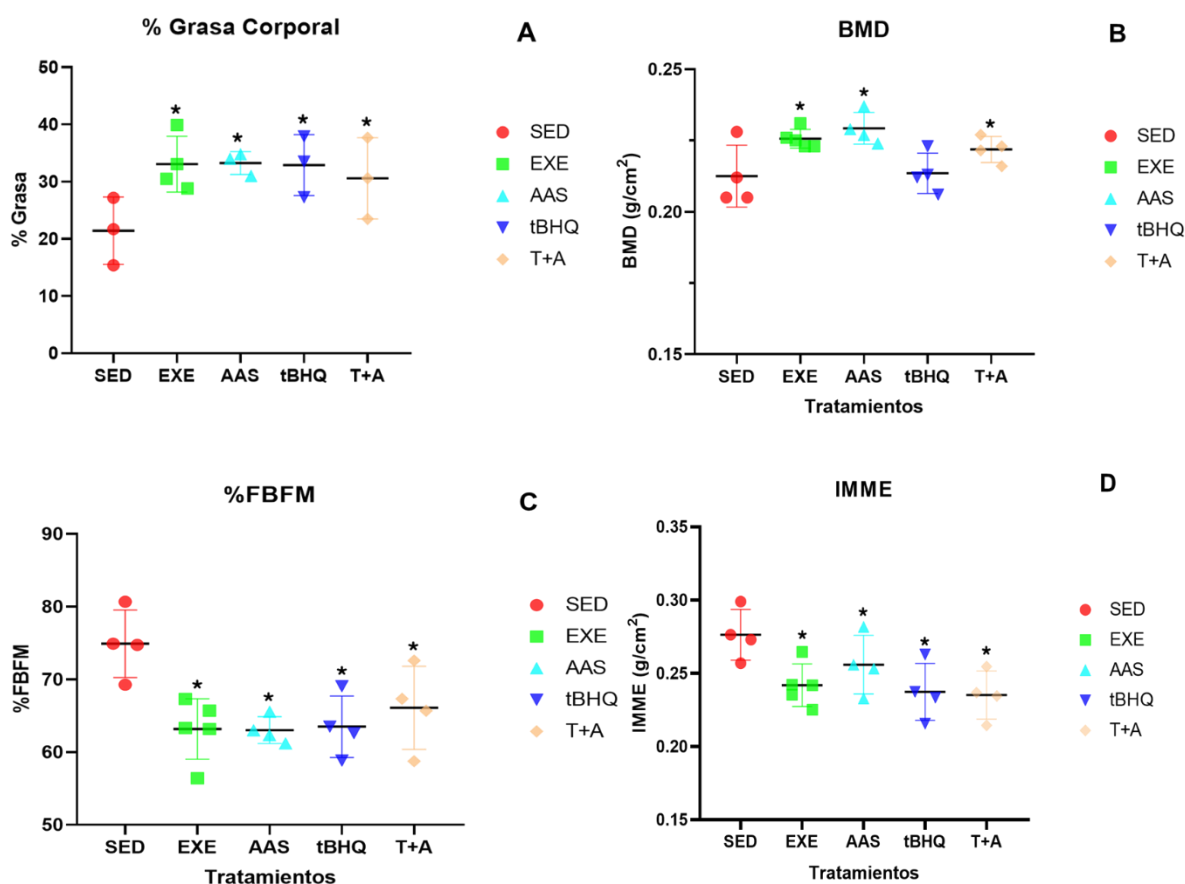


Figura 6. Análisis de la composición corporal (DXA). La composición corporal se realizó mediante D4ensitometría Dual de rayos X. La grasa corporal se determinó mediante la relación de masa grasa entre el masa total del animal (A). La densidad mineral ósea (BMD) se determinó mediante la relación de la masa ósea total entre el área total de la rata (B). La masa libre de grasa y hueso, se determinó

mediante la sustracción de la masa grasa y la masa ósea total y el resultado se expresó en porcentaje con relación al peso total de la rata (C). El índice de masa muscular esquelético se determinó mediante la suma de la masa total de las extremidades entre la longitud naso-rectal al cuadrado (D).

Funcionalidad Muscular

Para determinar la capacidad funcional de la masa muscular presente en las ratas SED y los diferentes tratamientos comparados, evaluamos en primera instancia la fuerza de agarre de las ratas mediante dinamometría. Los resultados muestran que las ratas SED tienen una fuerza promedio de 9.32 N, que al compararlos con los diferentes grupos experimentales muestran una menor fuerza en 20.44% menos que el grupo EXE ($p<0.05$), 31.86% menos que el grupo AAS ($p<0.05$), 44.31% menos que el grupo tBHQ ($p<0.05$) y 37.02% menos que el grupo T+A ($p<0.05$). Entre los grupos experimentales no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Figura 7A). Para estimar de una mejor manera la funcionalidad muscular, relacionamos el IMME con la fuerza, lo que nos indica la relación músculo-fuerza de una manera más representativa. Los resultados muestran que la relación Fuerza/IMME en las ratas del grupo SED es en promedio de 33.90, lo que al compararlos con los grupos tratados con ejercicio o con los diferentes compuestos como el AAS, la tBHQ o la combinación de ambos, muestra que el grupo SED tiene una menor relación Fuerza/IMME en 37.45% en comparación con el grupo de EXE ($p<0.05$), 42.56% menos que el grupo AAS ($p<0.05$), 68.75% menos que el grupo tBHQ ($p<0.05$) y 61.18% menos que el grupo de T+A ($p<0.05$), como se puede observar en la Figura 7B. Lo anterior muestra que el grupo SED tiene mayor cantidad de FBFM pero menor funcionalidad muscular que los grupos intervenidos con la rutina de ejercicio y con la administración de AAS, tBHQ o la combinación de ambos (T+A).

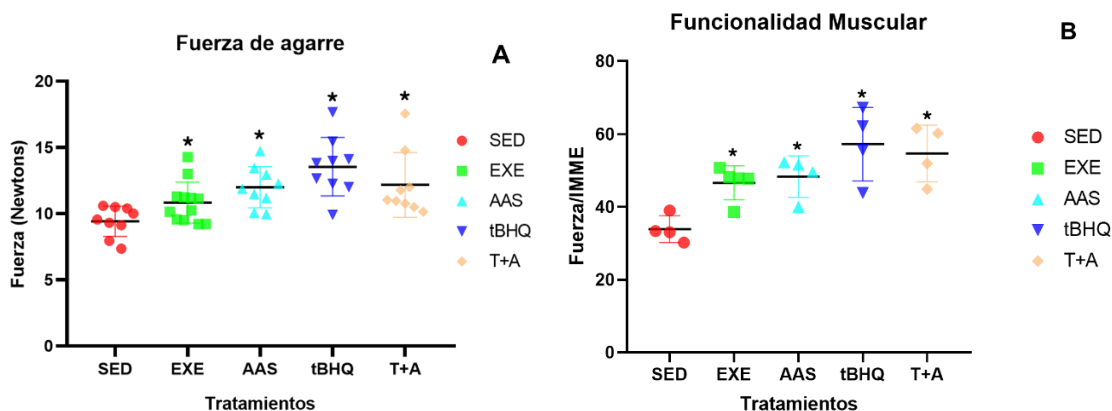


Figura 7: Funcionalidad Muscular. Para determinar la funcionalidad muscular, definida como la capacidad del músculo para realizar trabajo, se evaluó la fuerza muscular mediante dinamometría y los valores fueron expresados en Newtons (A). Posteriormente, se realizó la relación de la FBFM en

las extremidades con su relación de la longitud Naso-rectal al cuadrado (IMME) y se dividió la fuerza entre la IMME (B).

Proliferación Muscular

La proliferación Muscular fue analizada por la evaluación de cuatro marcadores de proliferación celular característicos de la línea muscular. Pax7 y MyoD, de proliferación temprana, y Myf-5 y MioG de proliferación tardía. Estos resultados provienen de la densitometría óptica de membranas de Western Blot, normalizadas con respecto al control sedentario SED en 3 repeticiones $n=3$ con diferentes individuos de los mismos grupos experimentales. Cada evaluación de marcador de proliferación se hizo en 3 músculos diferentes por cada individuo: Gastrocnemio, Solium y Femoral.

Pax7

En la expresión relativa de Pax7 en Gastrocnemio, con respecto al grupo SED, el grupo sedentario presenta una expresión relativa promedio de $1 \pm 0.0976SD$. El grupo de ejercicio EXE tiene una expresión relativa de $0.8940 \pm 0.060SD$ y p tras ajuste *post hoc* por Tukey-Kramer= 0.1125. El grupo de tratamiento AAS obtuvo una expresión de 0.8991 ± 0.0618 y $p= 0.1413$. En el grupo de tratamiento TBHQ hay una expresión de 0.8643 ± 0.0661 y $p=0.0454$. En el grupo de tratamiento combinado TBHQ+AAS la expresión relativa fue de 0.8670 ± 0.0464 y $p= 0.0300$.

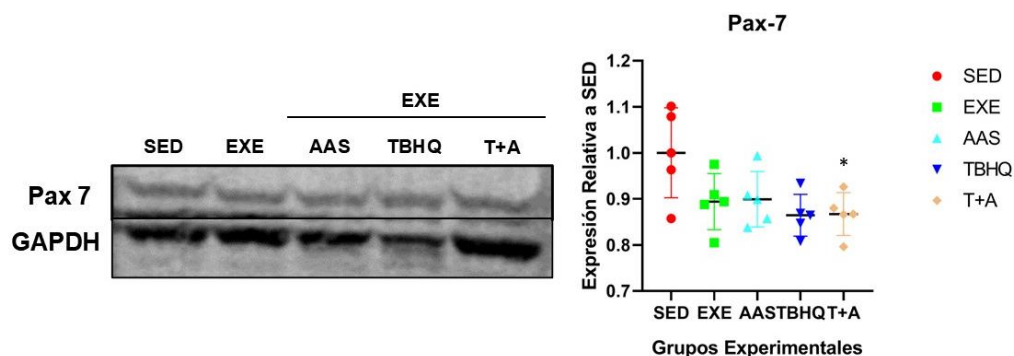


Figura 8. Expresión relativa en con respecto al grupo control SED en Western Blot del factor de transcripción Pax7, característico de diferenciación temprana, proveniente de Gastrocnemio. (*) $p < 0.05$ tras ajuste *post hoc* por Turkey-Kramer con respecto al grupo SED.

Myf5 en Gastrocnemio

En la expresión relativa de Myf-5 en Gastrocnemio, el Grupo SED muestra una expresión relativa de $1 \pm .1766$. El grupo EXE muestra una expresión relativa con respecto a SED de 1.442 ± 0.4572 y p tras ajuste *post hoc* por Tukey-Kramer < 0.05 . El grupo AAS muestra una expresión relativa de 1.277 ± 0.3137 y $p < 0.05$. El grupo TBHQ muestra su expresión relativa de 1.4050 ± 0.2680 y $p < 0.05$. Finalmente, el grupo de tratamiento Combinado muestra una expresión relativa de 2.018 ± 0.7827 y $p < 0.05$.

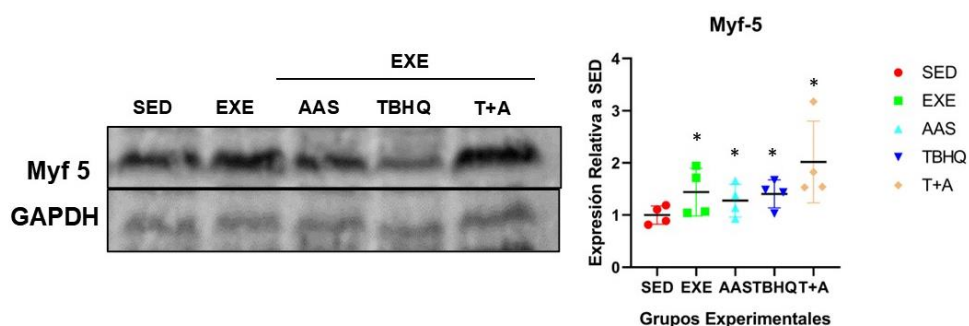


Figura 9. Expresión relativa de Myf-5 con respecto al grupo control SED en Western Blot, característico de proliferación tardía, proveniente de Gastrocnemio. (*) $p < 0.05$ tras ajuste *post hoc* por Turkey-Kramer con respecto al grupo SED.

MyoD en Gastrocnemio

En la expresión de MyoD en Gastrocnemio, el grupo sedentario SED la expresión relativa con respecto a SED es $1 \pm 0.2309SD$. En el grupo de ejercicio EXE, la expresión relativa es de $0.9536 \pm 0.1667SD$ y p tras ajuste post hoc por Tukey-Kramer=0.9972 En el grupo de tratamiento AAS es de expresión relativa es de $1.088 \pm 0.2232 SD$ y $p=0.9687$. En el grupo de tratamiento TBHQ la expresión relativa es $0.9774 \pm 0.1900SD$ y $p= 0.9998$. En el grupo de Tratamiento combinado TBHQ+AAS la expresión relativa es de $0.7777 \pm 0.1814SD$ y $p=0.5353$.

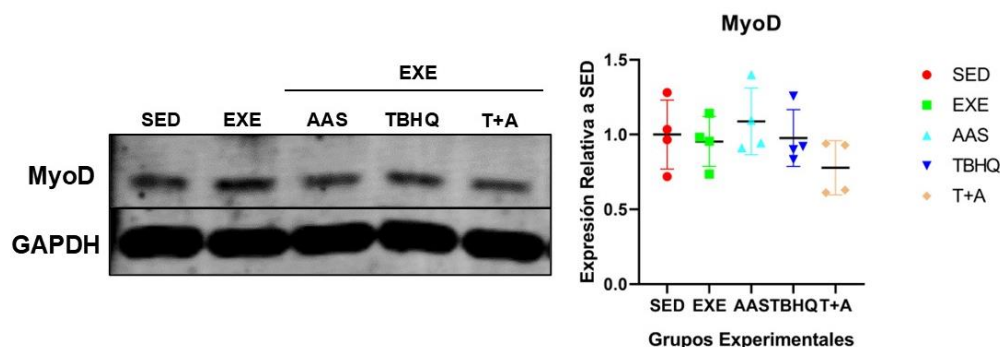


Figura 10. Expresión relativa en con respecto al grupo control SED en Western Blot del factor de transcripción MyoD característico de diferenciación tardía, proveniente de Gastrocnemio. (*) $p < 0.05$ tras ajuste *post hoc* por Turkey-Kramer con respecto al grupo SED.

MyoG en Gastrocnemio

En la expresión de MyoG en Gastrocnemio, marcador de proliferación y diferenciación tardía, la expresión relativa con respecto a SED, en el grupo sedentario Sed, es de $1 \pm 0.28877SD$. En el grupo de ejercicio EXE, la expresión relativa es de $1.1240 \pm 0.2345SD$ y p tras ajuste post hoc por Tukey-Kramer=0.9094. El grupo de tratamiento AAS tiene una expresión relativa de $1.1870 \pm 0.1758SD$ y $p=0.7029$. El grupo de tratamiento TBHQ tiene una expresión relativa

de $1.4130 \pm 0.1924SD$ y $p<0.05$. En el grupo de tratamiento combinado 1.511 ± 0.0667 y $p<0.05$.

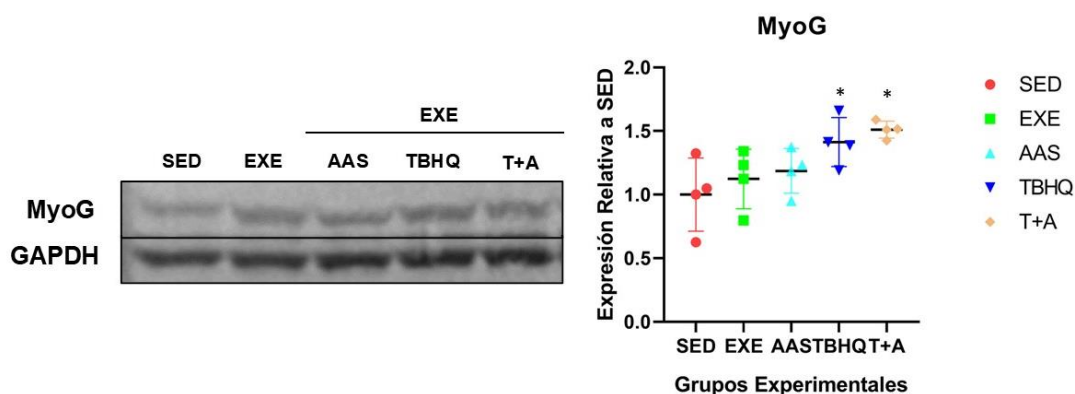


Figura 11. Expresión relativa de MyoG en Gastrocnemio con respecto al grupo control SED en Western Blot característico de diferenciación tardía. (*) $p<0.05$ tras ajuste *post hoc* por Turkey-Kramer con respecto al grupo SED.

Evaluación del Estado Redox

Para evaluar las variaciones en el estado redox, entre los grupos con tratamientos en comparación con el grupo sedentario, determinamos los niveles de GSH, GSSG y el índice GSH/GSSG mediante HPLC en el músculo gastrocnemio de las ratas. Los resultados muestran que el grupo SED presenta en promedio $7.63\mu M$ de GSH/mg de proteína. Lo que representa un 29.10% menos que el grupo EXE ($p<0.05$), 38.31% menos que el grupo AAS ($p<0.05$), 151.26% menos que el grupo tBHQ ($p<0.05$) y 115.13% menos que el grupo T+A ($p<0.05$) (Figura 12A). Con lo que respecta a los niveles de GSSG, el grupo SED presenta una concentración promedio de $0.2847\mu M$ de GSSG /mg de proteína, presentando una mayor concentración que el grupo EXE en 12.7% ($p<0.05$) y 22.88% mayor que el grupo de AAS ($p<0.05$). Con lo que respecta al grupo tBHQ, este presenta una mayor concentración de GSSG que el grupo SED en 16.26% y el grupo T+A tiene un

13.04% más GSSG que el grupo SED (Figura 12B). Para finalizar de evaluar el estado redox, realizamos la determinación del cociente GSH/GSSG, en donde las ratas del grupo SED presentan un valor promedio de 10.92, lo que muestra que es el grupo que tiene menor índice de GSH/GSSG. Al realizar el análisis de comparación con los otros grupos, los resultados muestran que el grupo EXE presenta un mejor estado redox en un 48.59%, mientras que el grupo AAS, presentó una mayor diferencia de 71.72% que el grupo SED, el grupo de tBHQ presentó 102.77% más que el grupo SED ($p<0.05$) y el grupo T+A mostró un mayor índice redox que el grupo SED 82.37%. Los grupos tBHQ y T+A presentan un mayor índice que el grupo de EXE en un 36.46% y 22.97% respectivamente ($p<0.05$) cómo se puede observar en la figura 12C.

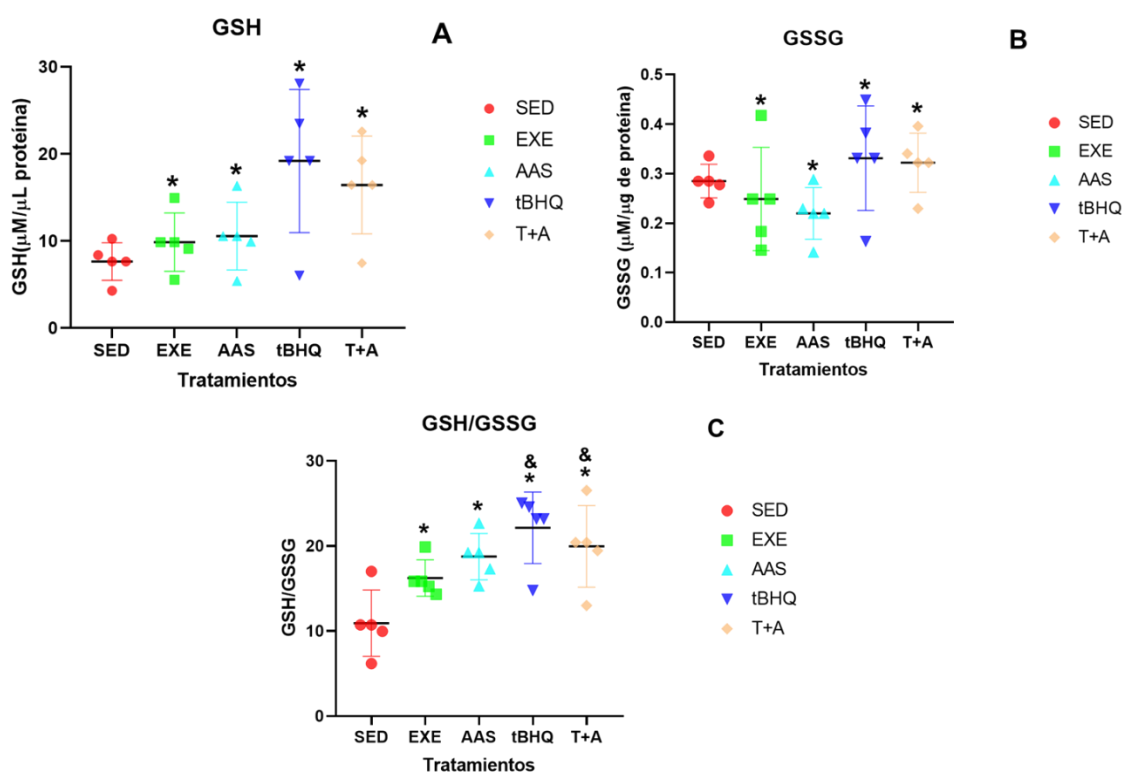


Figura 12: Estado Redox. Las concentraciones de GSH y GSSG, se determinaron en muestras de músculo gastrocnemio mediante Cromatografía de Líquidos de Alta resolución HPLC. Las concentraciones fueron normalizadas de acuerdo al contenido de proteínas. En A) las concentraciones de GSH, en B) Las concentraciones de GSSG y en C) La relación entre GSH/GSSG. En las figuras se representa la media $\pm$ la DE de 5 repeticiones. Las diferencias entre los grupos fueron determinadas mediante ANOVA y una prueba poshoc de Tuckey-Kramer. Las diferencias con respecto al grupo SED fueron marcadas con * $p < 0.05$.

Lipoperoxidación

En la evaluación de Lipoperoxidación por MDA en Gastrocnemio, en el grupo sedentario SED se obtuvo una concentración promedio de 331.4 ± 110.4 SD $\mu\text{g}/\mu\text{L}$. En el grupo de ejercicio EXE se obtuvo una concentración promedio de 228.8 ± 113.6 SD $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ y $p=0.4238$. En el grupo de tratamiento AAS se obtuvo una concentración promedio de 242.8 ± 72.58 SD $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ y $p=0.5627$. En el grupo TBHQ se obtuvo una concentración promedio de 1424.0 ± 74.80 SD $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ y $p<0.0001$. En el grupo de tratamiento combinado TBHQ+AAS se obtuvo una concentración promedio de 1093.00 ± 81.15 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ y $p<0.0001$.

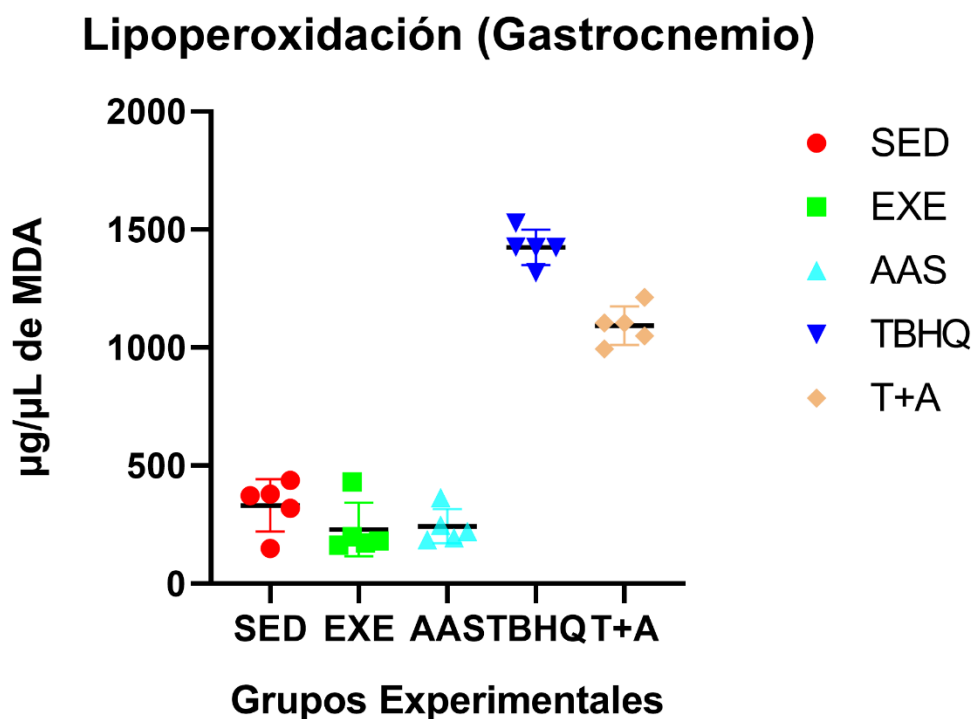


Figura 21. Lipoperoxidación en Gastrocnemio, expresado en $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ de MDA. *=diferencias significativas con $p<0.05$ mediante ajuste Tukey-Kramer post hoc con respecto a SED

Carbonilos

En la Evaluación de Carbonilos en Gastrocnemio, el grupo sedentario SED presenta una proporción promedio de 0.0037 ± 0.0003 $\mu\text{g}/\mu\text{g}$ de proteína. El grupo de ejercicio EXE presenta una proporción promedio de 0.0007 ± 0.0003 $\mu\text{g}/\mu\text{g}$ de proteína y $p<0.0001$. En el grupo de tratamiento AAS se obtuvo una proporción promedio de 0.0011 ± 0.0009 $\mu\text{g}/\mu\text{g}$ de proteína y $p<0.0001$. En el grupo de tratamiento TBHQ se obtuvo una proporción promedio de 0.0025 ± 0.0007 $\mu\text{g}/\mu\text{g}$ de proteína y $p=0.0488$. En el grupo de tratamiento combinado TBHQ+AAS, se obtuvo una proporción promedio de 0.0015 ± 0.0008 $\mu\text{g}/\mu\text{g}$ de proteína y $p=0.0006$.

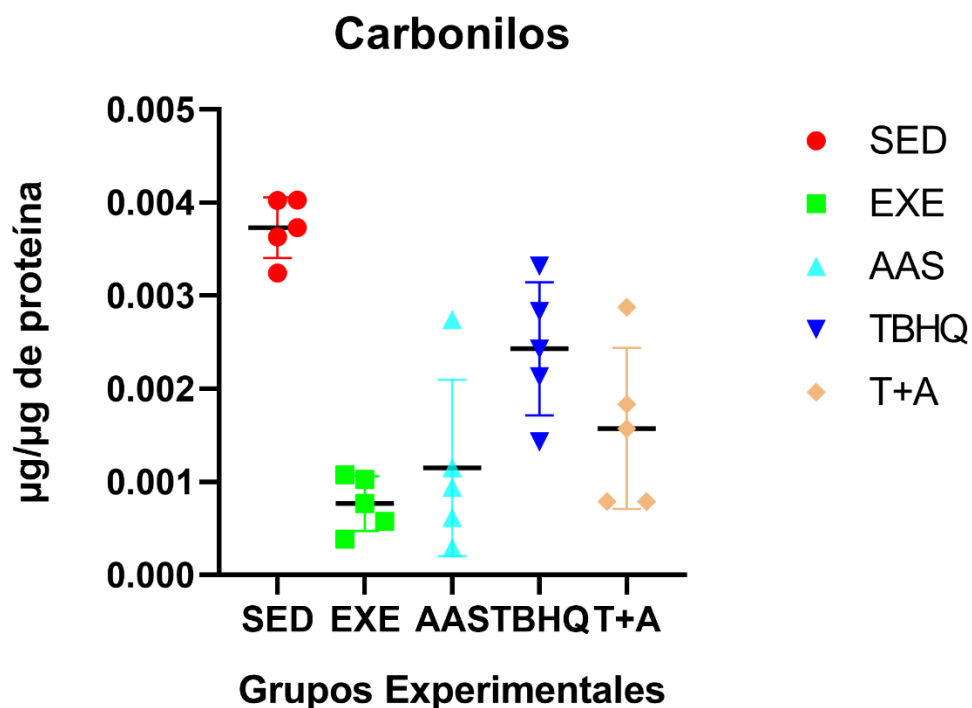


Figura 22. Carbonilos en Gastrocnemio, expresado en $\mu\text{g}/\mu\text{g}$ de proteína. *=diferencias significativas con $p<0.05$ mediante ajuste Tukey-Kramer post hoc con respecto a SED

Cinética enzimática

Catalasa

La evaluación de actividad de Catalasa en Gastrocnemio, en el grupo sedentario SED se tiene una actividad promedio de 392.3 ± 58.75 sd $\mu\text{M}/\text{min} \cdot \text{mg}$. El grupo de ejercicio EXE presenta una actividad promedio de 259.30 ± 40.24 SD $\mu\text{M}/\text{min} \cdot \text{mg}$ y $p=0.0547$. En el grupo de tratamiento AAS la actividad promedio fue de 297.7 ± 74.92 SD $\mu\text{M}/\text{min} \cdot \text{mg}$ y $p=0.2134$. En el grupo de tratamiento TBHQ, la actividad promedio fue de 321.1 ± 78.61 SD $\mu\text{M}/\text{min} \cdot \text{mg}$ y $p=0.5040$. En el grupo de tratamiento combinado TBHQ+AAS la actividad promedio fue de 467.0 ± 47.85 SD $\mu\text{M}/\text{min} \cdot \text{mg}$ y $p=0.4589$.

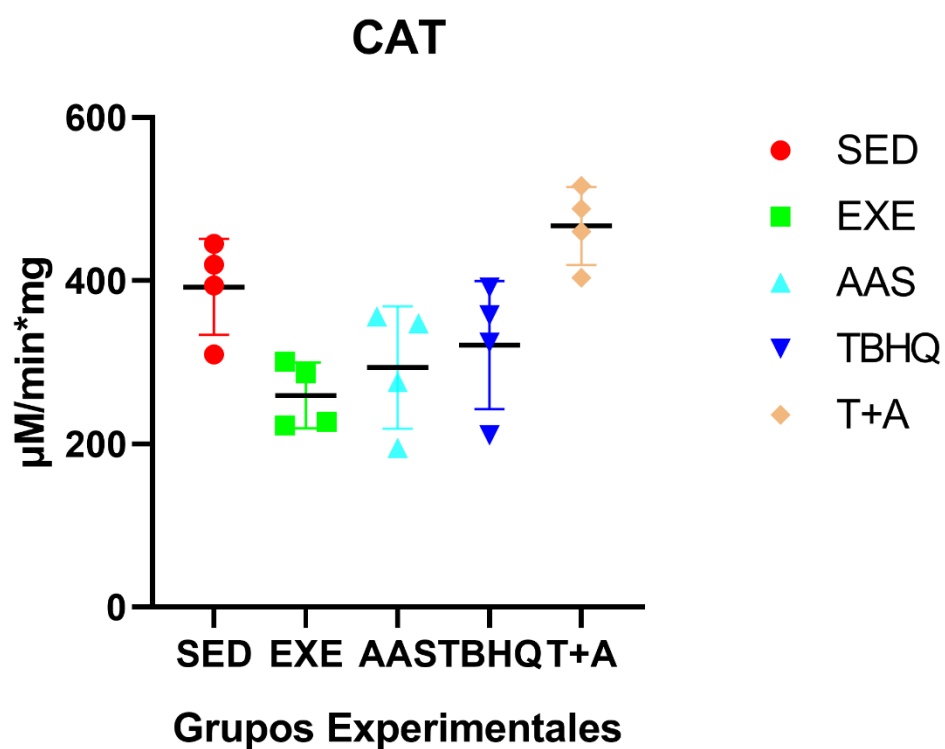


Figura 23. Concentración de Catalasa CAT en Gastrocnemio, expresado en $\mu\text{M}/\text{min}\cdot\text{mg}$. *= diferencias significativas con $p<0.05$ mediante ajuste Tukey-Kramer ad hoc con respecto a SED

Superóxido dismutasa

En la evaluación de Super Óxido Dismutasa en Gastrocnemio, El grupo Sedentario SED tiene un porcentaje promedio de inhibición de $73.75 \pm 5.745\text{SD} \%$. El grupo de ejercicio EXE presenta un porcentaje de inhibición promedio de $76.17 \pm 3.012\text{SD} \%$ y $p=0.9130$. En el grupo de tratamiento AAS, el porcentaje de inhibición promedio fue de $74.92 \pm 4.005\text{SD} \%$ y $p=0.9936$. En el grupo de tratamiento TBHQ, el porcentaje de inhibición promedio fue de $77.11 \pm 4.924\text{SD} \%$ y $p=0.7683$. En el grupo de tratamiento combinado TBHQ+AAS, el porcentaje de inhibición fue de $72.50 \pm 0.5103\text{SD} \%$ y $p=0.9918$.

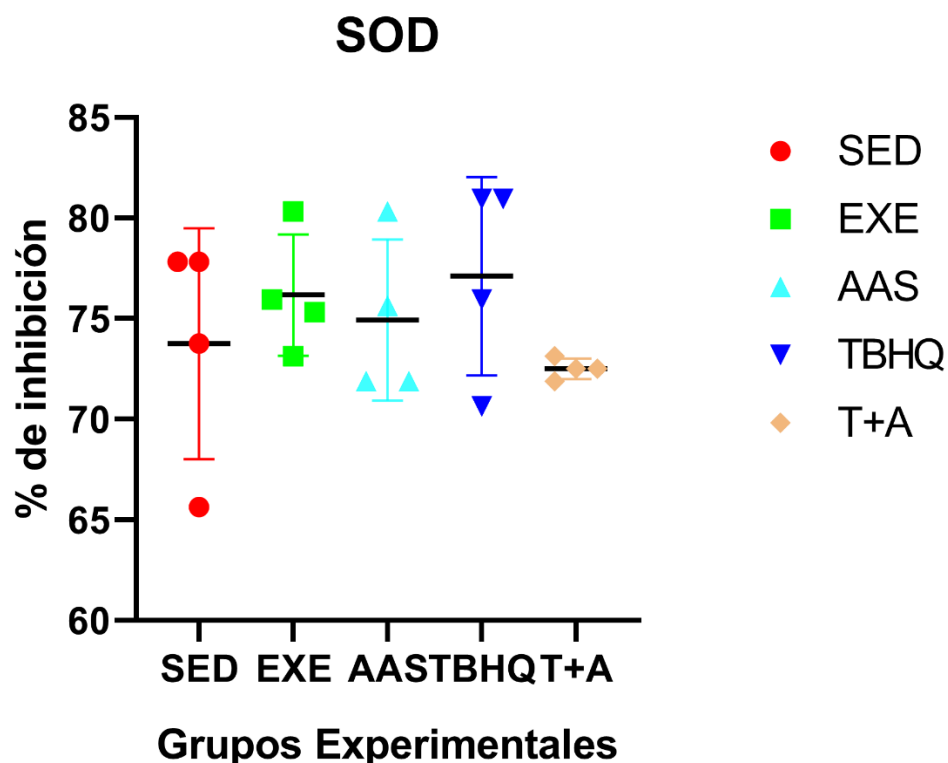


Figura 24. Porcentaje de inhibición de Superóxido Dismutasa SOD en Gastrocnemio. *= diferencias significativas con $p < 0.05$ mediante ajuste Tukey-Kramer ad hoc con respecto a SED.

Senescencia celular

En el análisis de senescencia celular por medio de tinción a cortes histológicos usando X-Gal no se observó señal positiva para β -galactosidasa en ningún grupo. Se realizaron cortes histológicos de manera transversal al músculo gastrocnemio en todos los individuos de todos los grupos experimentales. No se observó coloración azul característica de β -galactosidasa, pero sí se observó la formación de cristales de acuerdo con los resultados esperados con la técnica.

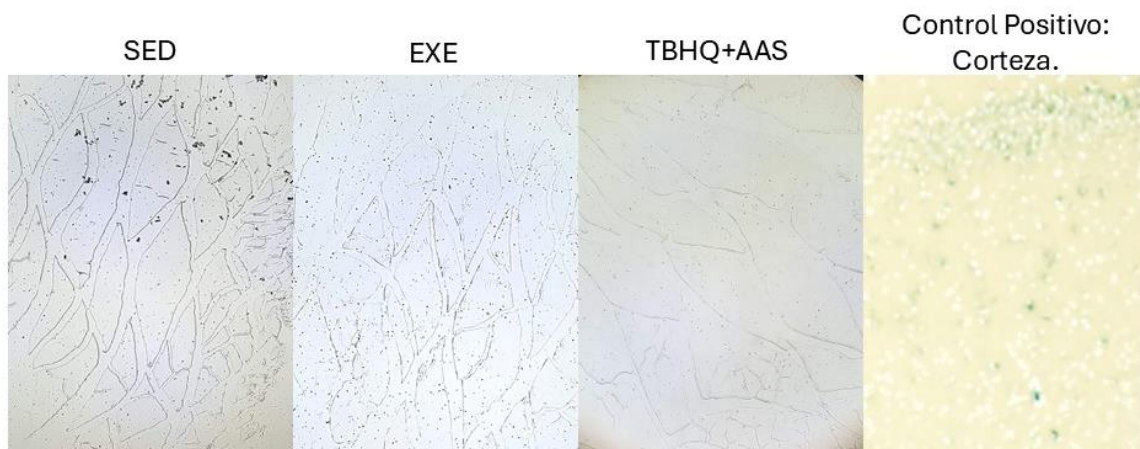


Figura 25. Cortes histológicos teñidos con X-Gal.

Inmunohistoquímica

Se realizaron cortes histológicos los cuales fueron sometidos a la técnica de inmunohistoquímica para detectar γ H2AX el cual es un marcador de daño al ADN. Se usó tinción de Hoesch para detectar los núcleos celulares. Se observa señal positiva para γ H2AX con una presencia mayor en el grupo SED, y una señal menos intensa en los grupos que realizaron ejercicio: EXE, AAS, TBHQ Y TBHQ+AAS. También se observa una mayor cantidad de núcleos positivos para la tinción Hoesch.

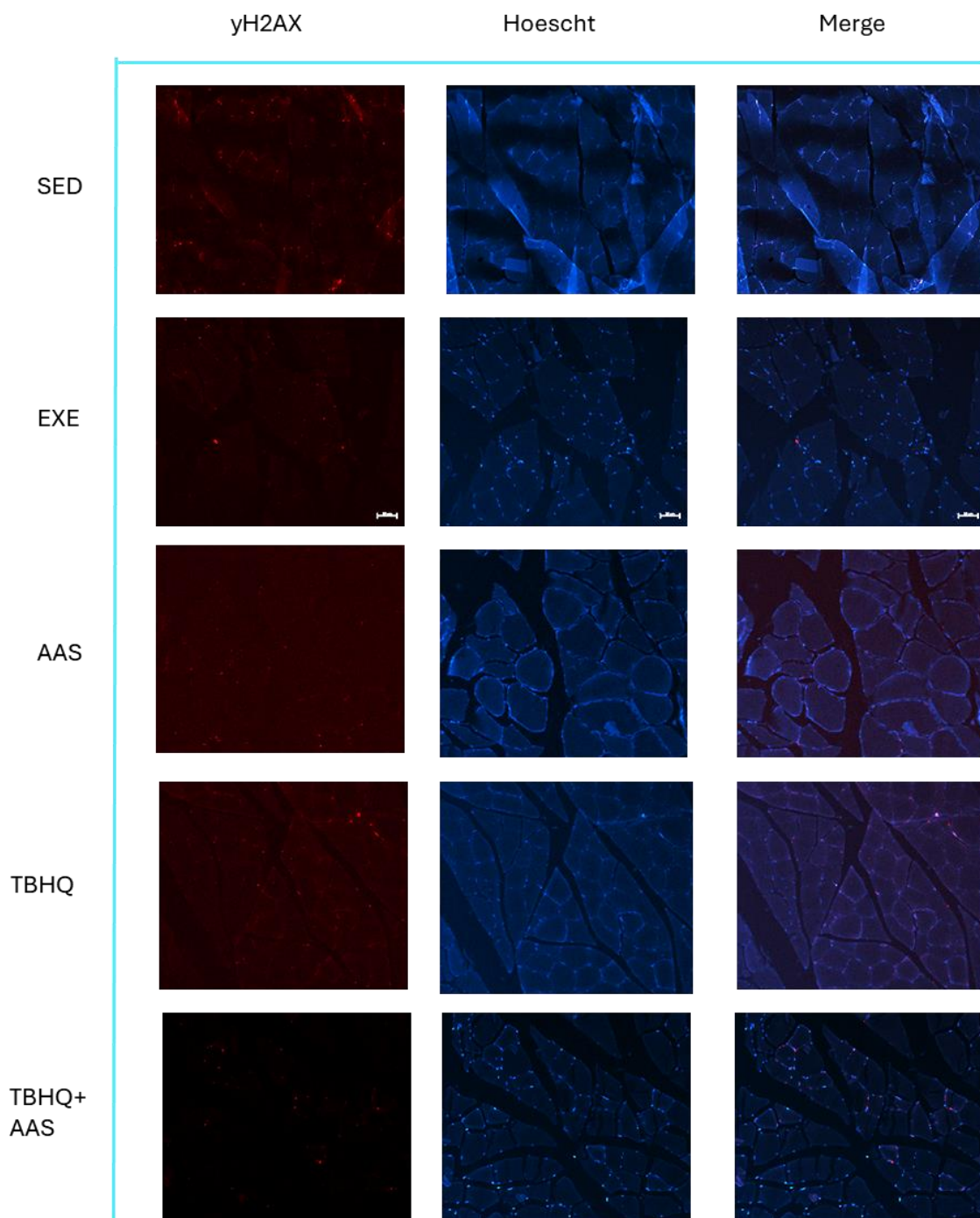


Figura 26. Cortes histológicos resaltados para yH2AX por inmunohistoquímica

Perfil Inflamatorio

Se realizó un análisis de quimiocinas y citocinas por BioPlex. Esta tecnología usa microesferas magnéticas a las que están asociadas anticuerpos que pueden reconocer hasta 96 marcadores moleculares diferentes. Los resultados se miden mediante un dispositivo Bio-Plex de BioRad. En este caso se usó el kit Bio-Plex Pro Rat Cytokine 23-Plex Assay (Bio-Rad Laboratories. 2023) cuyos resultados se organizaron en un Heatmap para dos tejidos diferentes, Suero y Gastrocnemio. Las moléculas analizadas por el kit son TNF α , G-CSF, GM-CSF, GRO KC, INF-g, IL-1a, IL-1b, MCP-1, IL-18, M-CSF, MIP-1a, MIP-3a, RANTES, VEGF, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-2p70, IL-13 y IL17A.

En la expresión de citocinas y quimiocinas en Suero se observa una tendencia en general a la disminución de la expresión de citocinas y quimiocinas del grupo combinado EXE+TBHQ+AAS comparado con el grupo sedentario SED. En esta tendencia destacan el factor de crecimiento epitelial vascular VEGF, el cual se observa expresados en el grupo SED, pero el grupo de tratamiento combinado muestra una expresión tan baja que es casi insignificante. IL-6 muestra también niveles de expresión muy diferentes entre ambos grupos, tendiendo a también una expresión casi nula en el grupo de tratamiento combinado. Por otro lado, la expresión de la quimiocina MP-3a e IL-18 muestra expresiones muy similares en ambos grupos. Esto a pesar de que MP-3a tiene una desviación estándar muy alta, mostrando que los niveles de expresión dentro del grupo sedentario son muy

variados. Tanto MP-3a e IL-18 no parecen haber sido afectados por el tratamiento ni el ejercicio.

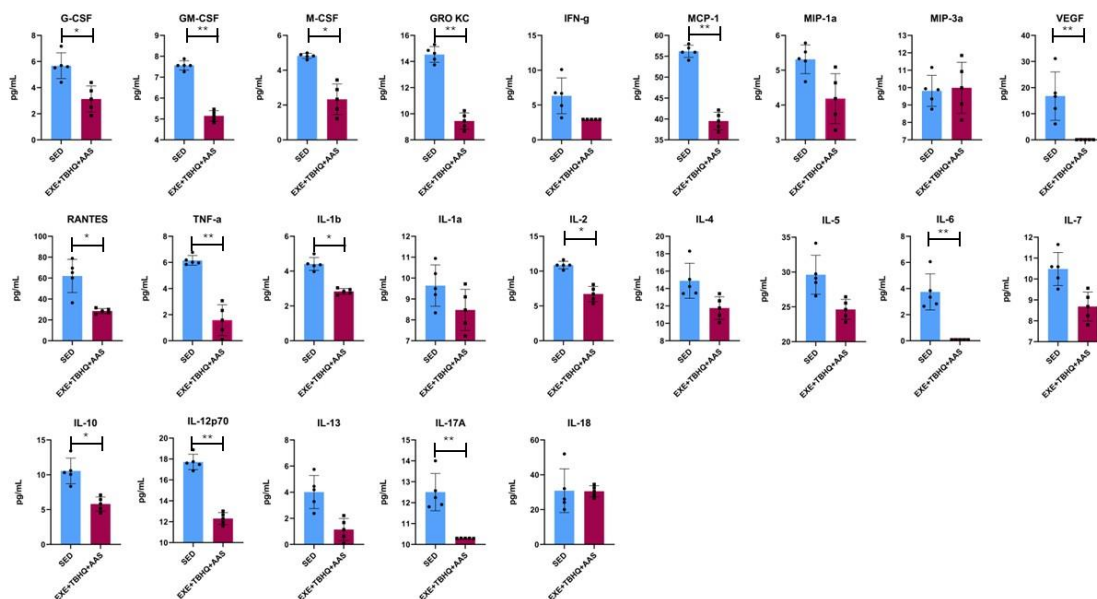


Figura 27. Expresión de citocinas y quimiocinas en Suero comparadas entre el grupo sedentario SED y el grupo de tratamiento combinado EXE+TBHQ+AAS. (*) $p < 0.05$ tras análisis de ANOVA simple. (**) $p < 0.001$ tras análisis de ANOVA simple.

En la expresión de citocinas y quimiocinas en Gastrocnemio Podemos observar una expresión al alza en todas las situaciones y quimiocina del panel. Podemos destacar varias de estas, como son VEGF, TNF- α , IL-6 e IL-12p70. Estas quimiocinas nos sugieren una tendencia proinflamatoria, lo cual es de esperarse en grupos que realizan ejercicio, en el músculo, ya que el ejercicio genera una condición proinflamatoria que tiene el propósito de promover la proliferación de este tejido. Así mismo, podemos observar como las quimiocinas también se encuentran altamente elevadas lo cual indica la infiltración de células inmunes, como los macrófagos) para limpiar el tejido dañado por el ejercicio. La expresión al alza de citocinas antiinflamatorias como IL-7 e IL-10 indican también una tendencia a la

regularización y al control de la inflamación, lo cual es parte del proceso normal de la regeneración muscular.

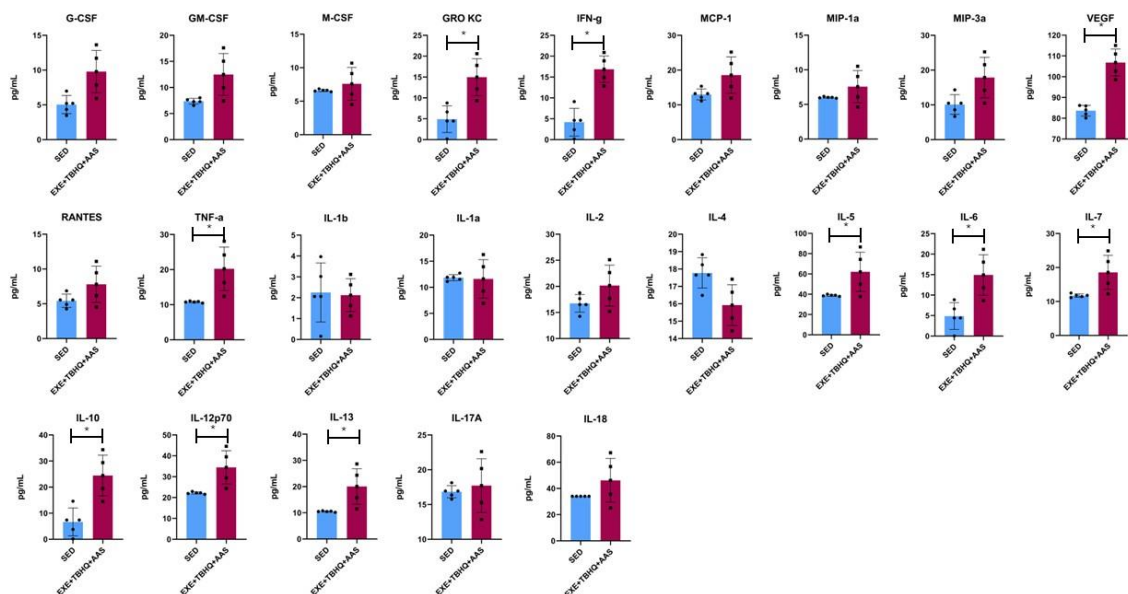


Figura 28. Expresión de citocinas y quimiocinas en Gastrocnemio comparadas entre el grupo sedentario SED y el grupo de tratamiento combinado EXE+TBHQ+AAS. (*) p<0.05 tras análisis de ANOVA simple.

Discusión

La sarcopenia es una de las patologías que más influyen sobre las discapacidades que se presentan durante el proceso de envejecimiento, ya que, al perderse la fuerza, las personas adultas mayores son más propensas a disminuir sus actividades de la vida diaria, desarrollan fragilidad, incrementan el riesgo de caídas y sufren de trastornos depresivos debido a esas discapacidades.

En nuestro grupo de trabajo hemos desarrollado diversas rutinas de ejercicio, desde las que se desarrollan por largos periodos de tiempo (20 meses) a una muy baja intensidad y hasta modelos de rutina tipo Fartlek en ratas de mediana edad con

obesidad inducida por una dieta alta en grasa. En estos trabajos desarrollados en ratas hembra de la cepa Wistar, encontramos una interesante relación entre tres tejidos originados de la misma estirpe celular, las células stem mesenquimales (MSC), los cuales son el tejido muscular, adiposo y óseo, en donde el tejido adiposo en exceso es capaz de influir sobre los otros tejidos, desarrollando en los organismos envejecidos diferentes fenotipos cómo lo es la obesidad osteoporótica, la obesidad sarcopénica y la obesidad osteosarcopénica, los cuales son altamente discapacitantes en el adulto mayor. Nuestras rutinas de ejercicio lograron reducir el porcentaje de la masa grasa corporal, impidiendo el desarrollo de estos fenotipos y retardando la aparición de la sarcopenia e incrementando la supervivencia. Además, en nuestras intervenciones logramos reducir el estrés oxidante y la inflamación (Hernández-Álvarez, et al., 2019; Mena Montes., et al., 2021; Toledo-Pérez, et al., 2021). En el presente trabajo, nosotros realizamos una intervención en ratas macho envejecidas, con una rutina de ejercicio progresivo, en donde se incrementa la velocidad constantemente, desde una baja intensidad hasta una intensidad moderada, durante 6 meses. Los resultados fueron realmente interesantes, ya que los machos del grupo sedentario disminuyeron su peso y con ello las cantidades de músculo hueso e incluso la grasa corporal, mientras que los otros grupos mantuvieron los niveles de los tejidos óseo, muscular y la fuerza, por lo que su funcionalidad fue mayor que el grupo sedentario. Sorprendentemente, los grupos que realizaron ejercicio, y a los que adicionalmente, les administramos el tratamiento con AAS, tBHQ y la combinación de ambos, mostraron un incremento en la masa grasa corporal. Una posible explicación a este evento es que, durante la etapa reproductiva, las ratas macho tienen su mayor peso corporal, lo que les da

ventaja para competir por alimento, defender su territorio y tener más oportunidades de copular frente a otros. Los machos más grandes desarrollan testículos y órganos sexuales de gran tamaño. Esto les permite producir un mayor volumen de espermatozoides, vital para ganar la "competencia espermática" dentro del tracto de la hembra y asegurar que su descendencia sea la que fecunde los óvulos. Esta estrategia reproductiva se ha relacionado con la acumulación de tejido graso, ya que para poder realizarlas es necesario un alto consumo energético, el cual es obtenido de este tejido y que se utiliza para realizar las funciones de apareamiento, cortejo y la competencia por la reproducción con otros machos. Se ha observado que durante el envejecimiento los machos van perdiendo masa corporal, principalmente por la disminución de masa muscular y tejido graso (Ghasemi A., et al., 2021; Chusyd DE., et al., 2016; Eitmann S., et al., 2024). Lo anterior sugiere, que el incremento en la grasa corporal de los machos que realizan la rutina de ejercicio y que adicionalmente son tratados con tBHQ, AAS o la combinación de ambos está relacionada con el retraso en la aparición de la sarcopenia, principalmente por el incremento de la fuerza y la funcionalidad muscular.

La sarcopenia se ha relacionado con el estrés oxidante, principalmente por el incremento en el metabolismo de ácidos grasos en la mitocondria en organismos con obesidad y en organismos envejecidos y en donde se ha observado una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (Sun J., et al., 2025; Altun M., et al., 2007; Paduchová Z., et al., 2024). Se ha demostrado ampliamente que el ejercicio es una muy buena terapia para contrarrestar el estrés oxidante. El mecanismo de protección antioxidante inducido por el ejercicio se basa

principalmente en una moderada producción de especies reactivas de oxígeno a través del metabolismo energético, principalmente en la oxidación de lípidos y carbohidratos en la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Este mecanismo adaptativo induce la sobreproducción de defensas antioxidantes a través de la activación de Nrf2 (Paduchová Z., et al., 2024; Meng Q and Su CH., 2024; Wiecek M., et al., 2018). No obstante, Los beneficios del ejercicio no sólo se basan en la reducción del daño oxidante, también se ha reportado que induce un ligero incremento en los niveles de IL-6, iniciando una respuesta inflamatoria que tiene una respuesta compensatoria del organismo incrementando los niveles de citocinas antiinflamatorias (Lopresti A.L.,2013). Nosotros intentamos potenciar la respuesta antioxidante, combinando la rutina de ejercicio mediante la administración de tBHQ, una reconocida molécula de origen lipídico que es capaz de activar la vía de señalización de Nrf2, induciendo una respuesta antioxidante. tBHQ se usa comúnmente como un antioxidante en alimentos, aceites y galletas, por lo que su consumo moderado puede generar un potencial beneficio contra el daño oxidante que se presenta en la sarcopenia (Boss AP., et al., 2018; Posadas-Rodríguez P., et al., 2020; Meng X., et al., 2020). Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que los grupos en los que combinamos el ejercicio y la administración de tBHQ, muestran un incremento en la respuesta antioxidante, ya que al evaluar los niveles del cociente GSH/GSSG presentan los mayores valores de este cociente. Al ser tBHQ una molécula de origen lipídico, sugiere que su efecto tendría que observarse en la oxidación de las moléculas de origen lipídico, lo cual nosotros observamos al evaluar los niveles de malondialdehído (MDA), ya que los grupos en donde administramos tBHQ muestran los niveles más elevados de MDA. Este resultado es

un claro ejemplo de una respuesta hormética antioxidante, en el cual la administración de una dosis subletal de un compuesto es capaz de inducir una respuesta benéfica antioxidante, esta respuesta ya la hemos observado en otros trabajos de nuestro grupo de investigación (Posadas-Rodríguez P., et al., 2020; Alarcón-Aguilar A., et al., 2014; Silva-Palacios A, et al., 2017). Otro de los resultados que soportan la idea de que el ejercicio y la combinación con un antioxidante como tBHQ es la disminución en los niveles de proteínas carboniladas, un marcador de daño oxidante en las proteínas, ya que todos los grupos experimentales de este trabajo muestran menores concentraciones de proteínas carboniladas en comparación con el grupo sedentario. Lo anterior demuestra la efectividad de nuestros tratamientos para contrarrestar el daño oxidante en el tejido muscular durante el envejecimiento. Sin embargo, los resultados de la actividad de las enzimas antioxidantes, SOD y Catalasa no muestran diferencias estadísticamente significativas. Esto puede deberse a que las diferencias en la respuesta antioxidante podrían estar en los niveles de expresión de estas enzimas.

Como mencionamos anteriormente, el ejercicio no sólo es capaz de inducir una respuesta antioxidante muy eficiente, también es capaz de inducir una respuesta antiinflamatoria mediada por la IL-6 (Lopresti A.L.,2013). Para potenciar este efecto antiinflamatorio, administramos AAS un conocido fármaco con diversos efectos, el último como un potencial senolítico. Los resultados mostraron diferencias significativas en los patrones de expresión de las 23 citocinas evaluadas, destacando algunas citocinas como IL-17A, IL4, IL-1 α , IL-10, IL-6, IFN- γ , IL-1 β , IL-18, IL-13 y TNF- α . La IL-17A es una proteína inflamatoria que se expresa altamente

durante el envejecimiento, y que se ha reportado por inducir una inflamación crónica, estrés oxidante y daño celular. IL-17A se encuentra en mayores concentraciones en el grupo sedentario con relación al grupo de ejercicio y ejercicio + AAS. Mientras que en los grupos de ejercicio + tBHQ y ejercicio + tBHQ + AAS se encuentra en mayores proporciones, sin embargo, en estos últimos grupos la respuesta inflamatoria es compensada por altos niveles de la citocina antiinflamatoria IL-10, ya que en estos grupos la IL-10 se encuentra en las mayores concentraciones de los 5 grupos analizados.

Por otra parte, es importante destacar la función de la respuesta inflamatoria en la regeneración y reparación del tejido muscular. Este proceso se puede dividir en varias etapas: necrosis de la célula muscular lesionada, activación de células madre musculares, proliferación de las células madre musculares activadas, diferenciación de las células en miocitos y fibras musculares. Durante este proceso las células inmunes participan de manera fundamental en casi todas las etapas de la regeneración muscular (Chazaud B., et al., 2003). En la primera etapa temprana de la regeneración muscular después de la lesión incluyen la necrosis de la fibra muscular, el agrandamiento de la lesión y el aclaramiento de los desechos, por lo que se activa el sistema inmunitario por la presencia de los residuos y el contenido celulares de las fibras dañadas en el sitio de la lesión muscular. Los neutrófilos son las principales células inmunitarias en la primera fase proinflamatoria en una lesión muscular. Los neutrófilos residentes en los músculos esqueléticos se pueden activar inmediatamente y liberar citocinas proinflamatorias entre las que destacan, IFN- γ , IL-1 β y TNF- α , los cuales facilitan la liberación de citocinas, enzimas que promueven

el estrés oxidante, para facilitar la eliminación de las células musculares dañadas (Dumont N., et al., 2008). Los neutrófilos infiltrados en el tejido muscular lesionado secretan IL-1 e IL-8 para inducir la infiltración de macrófagos a la lesión y potenciar la reparación de la lesión muscular. La segunda etapa de la regeneración muscular está marcada por la activación y expansión de las células madre musculares, en donde se observa el incremento en citocinas muy importantes como TNF- α , IL-6 e IL-1 β . TNF- α participa de manera muy importante en la reparación del tejido muscular, ya que activa la proliferación de las células stem musculares en un mecanismo que implica la activación de Nf- κ B y que posteriormente activa la vía de señalización de p38 y estimula la diferenciación de las células musculares, estimulando la expresión de marcadores de diferenciación muscular como MyOD, Miogenina y Miosina (Chen SE., et al., 2007). IL-6 es producida por diferentes tipos celulares entre los que se incluyen macrófagos, células T y las propias miofibrillas. La IL-6 se ha relacionado por estimular la migración, proliferación y diferenciación de los mioblastos (Munoz-Canoves et al., 2013). La función de la IL-1 β en esta etapa es reclutar macrófagos y células T en el sitio de la lesión, con el objetivo de incrementar los niveles de IL-6 en las células del músculo esquelético y con ello promover la diferenciación y proliferación de las células stem musculares (Luo GJ., et al., 2003).

Los macrófagos y las células T también secretan una variedad de factores de crecimiento y citocinas para modular el microambiente del sitio de lesión. Los linfocitos T expresan una gran cantidad de TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-12, IL-13 y otras citocinas. Varias citocinas tales como TNF- α , IFN- γ e IL-1 β son secretadas

tanto por macrófagos como por células T que mantienen la presencia continua y la concentración por encima del umbral de estas citoquinas durante el proceso de regeneración muscular. Recientemente, Fu y colaboradores mostraron la relación entre las células T y las células madre musculares. Ellos demostraron que IL-1 α , IL-13, TNF- α e IFN- γ secretadas por las células T son suficientes para promover la expansión de las células stem tanto in vivo como in vitro (Fu X., et al., 2015).

Finalmente, después de este período de proliferación y diferenciación de las células stem musculares, para regenerar y reparar el daño en el tejido muscular, se promueve una transición del estado proinflamatorio de los macrófagos (M1), a un estado antiinflamatorio (M2). Los macrófagos M2 secretan citocinas antiinflamatorias, entre las que destacan IL-4, IL-10 e IL-13, con el objetivo de reprimir el estado inflamatorio en el sitio del daño muscular. Se ha reportado que los macrófagos M2 son fundamentales en el proceso de diferenciación de las células stem musculares en miotubos y promover la última etapa de la miogenesis y regeneración muscular (Arnold L., et al., 2007).

El análisis del perfil inflamatorio en las muestras de tejido gastrocnemio de los grupos experimentales, muestran que los grupos que realizan ejercicio y los que son suplementados con tBHQ y AAS o la combinación de ambos, muestran mayores concentraciones de las citocinas IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ y TNF- α en comparación con el grupo sedentario. Lo anterior sugiere que el tejido muscular de los grupos que realizan ejercicio y fueron administrados con AAS, tBHQ o ambos compuestos, se encuentran en un constante proceso de regeneración muscular. Esto también lo pudimos soportar al realizar índices en donde

correlacionamos los niveles de proteínas proinflamatorias y antiinflamatorias como IL-6/IL-10, TNF- α /IL-10, IL-6/IL-4 y TNF- α /IL-4. Los resultados muestran que los índices IL-6/IL-10, TNF- α /IL-10 e IL-6/IL-4 tienen los valores más bajos en los grupos que realizan ejercicio y que además fueron suplementados con AAS, TBHQ y la combinación de ambos, esto significa que la proporción de IL-10 e IL-4 se encuentran en mayores proporciones y estos altos niveles de estas citocinas nos sugieren un estado anti-inflamatorio M2, lo cual se ha relacionado como ya hemos mencionado con un estadio de diferenciación de las células stem musculares en miotubos y promover la última etapa de la miogénesis y la regeneración muscular (Arnold L., et al., 2007). El índice TNF- α /IL-4 nos sugiere que los grupos que realizan ejercicio+AAS, ejercicio+TBHQ y ejercicio + AAS+ TBHQ, se encuentran en un estado de proliferación de las células stem musculares, ya que para este proceso es necesario que TNF- α se encuentre en mayores proporciones que la citocina anti-inflamatoria IL-4.

PAX-7 es un marcador de diferenciación muscular temprano. Este se expresa característicamente en células troncales mesénquimales y células satélite, estas últimas son células multipotenciales comprometidas con el linaje muscular residentes bajo la lámina basal. PAX-7 suele expresarse en tejidos en proliferación. Cuando el tejido está siendo ejercitado es común encontrar este marcador expresado. En individuos viejos, PAX-7 no se encuentra expresado en el tejido músculo esquelético, lo cual, se ha teorizado, es debido a la depleción del pool de células mesenquimales troncales o a un bloqueo en la proliferación de las células satélite. Este último, se sospecha, sucede debido a la inflamación sistémica

asociada al envejecimiento. Nuestros resultados no muestran diferencias en los niveles de expresión de Pax 7, Sin embargo, la presencia de este marcador de diferenciación de las células musculares sugiere que aún existen Células Stem Mesénquimales y células satélite disponibles para la reparación y regeneración del músculo, por lo que realizar una actividad física y suplementar con un antioxidante y un anti-inflamatorio podrían ser una buena estrategia para retrasar la aparición de la sarcopenia (Li y Wang. 2026). En la expresión del marcador de proliferación temprana Myf-5 se observan diferencias significativas en los grupos que realizan ejercicio y que además fueron administrados con AAS, tBHQ o la combinación de ambos tratamientos. Lo anterior es soportado por los índices anti-inflamatorios que se presentan en estos grupos. MyoD pertenece a la familia de proteínas hélice-bucle-hélice básicas, reconocida como regulador maestro de la transcripción en la diferenciación terminal del músculo esquelético (Weintraub et al., 1991). La expresión de MyoD representa uno de los primeros eventos del compromiso miogénico e inicia la transición irreversible de los precursores miogénicos a células musculares esqueléticas diferenciadas. La expresión de MyoD no presenta diferencias entre los grupos experimentales y los animales sedentarios. Lo que sugiere que el tejido muscular está comprometido a la última etapa de diferenciación de las células musculares y su conversión en miofibrillas (Olson EN., 1993; Yang X., et al., 2014). La miogenina (MyoG) determina la última etapa de diferenciación de los mioblastos a miocitos y a miotubos en los mecanismos de reparación y regeneración muscular. Se ha reportado que un incremento en los niveles de Miogenina disminuyen los niveles de Pax 7, lo que se puede entender cómo una disminución en la diferenciación de las células stem mesenquimales. Nuestros

resultados muestran que los grupos que realizan ejercicio + tBHQ y ejercicio + tBHQ + AAS, presentan un incremento en los niveles de miogenina con respecto al grupo sedentario, lo que sugiere que estos grupos se encuentran en la etapa final de diferenciación muscular y que este estadio está confirmado por el perfil anti-inflamatorio M2 que discutimos anteriormente. En general podemos sugerir que los tratamientos ejercicio + tBHQ y ejercicio + tBHQ + AAS, se está completando la regeneración muscular la cual observamos tanto a nivel molecular cómo fisiológico. Lo anterior nos muestra que nuestra rutina de ejercicio progresivo y la administración de tBHQ y AAS son una buena terapia para retrasar la aparición de la sarcopenia en el envejecimiento.

A nivel sistémico, podemos observar de manera general que los grupos que realizan ejercicio + AAS, ejercicio + tBHQ y ejercicio + tBHQ + AAS, muestran perfiles pro-inflamatorios menores que el grupo sedentario y el que sólo realiza ejercicio. Cómo ya hemos mencionado por disminuir el estrés oxidante y la regulación de citocinas pro-inflamatorias, cómo lo podemos observar con los índices $\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}$ e IL-6/IL-4 . El grupo de ejercicio interesantemente muestra un aumento en el índice IL-6/IL-4 , lo que sugiere que los niveles de IL-6 se encuentran en altos niveles y lo que se ha sugerido por participar en la inducción de un estado pro-inflamatorio en la sangre periférica y es una descripción del estado inflamatorio sistémico. Estos elevados niveles de IL-6 incrementan la respuesta anti-inflamatoria que se puede visualizar en el índice IL-6/IL-10 , lo que es un efecto hormético para compensar la inflamación cómo mencionamos anteriormente (Lopresti A.L., 2013). Por lo que nuestros

resultados sugieren que el ejercicio y los tratamientos administrados son una buena opción para reducir la inflamación en el envejecimiento.

Con lo que respecta a la senescencia celular, los resultados que obtuvimos no muestran la presencia de células senescentes, esto puede ser a que la técnica de Beta-Gal que utilizamos no presentó resultados positivos. Sin embargo, es probable que al evaluar otros marcadores de senescencia como p16, p21, lámina B1, entre los más importantes nos puedan mostrar la presencia de células senescentes. Nosotros evaluamos a la histona γ -H2AX, un marcador que se presenta en células senescentes, sin embargo, también es un marcador de daño al DNA, por lo que esa inespecificidad, no lo hace un marcador que nos pueda sugerir la presencia de células senescentes. En este sentido, la presencia de daño al DNA nos puede sugerir un mecanismo alternativo que el tejido muscular pueda estar realizando en lugar de la senescencia celular. El mecanismo alternativo es la muerte celular, ya sea por apoptosis o necrosis, lo que explicaría la disminución de la masa muscular en los individuos viejos y sedentarios, lo que observamos al evaluar la composición corporal mediante DEXA en nuestro grupo sedentario. Para poder determinar que está sucediendo, si es muerte celular o senescencia, es necesario realizar la evaluación de diversos marcadores de estos procesos fisiológicos.

Conclusión

El ejercicio y las diversas administraciones con AAS, tBHQ y la combinación de ambos retardan la aparición de la sarcopenia durante el envejecimiento, en un mecanismo que implica la modulación de la respuesta inflamatoria y la reducción del estrés oxidante. Los procesos de diferenciación del tejido muscular son

regulados por los niveles de diferentes citocinas que se presentan en el tejido muscular. La rutina de ejercicio progresivo en combinación con el AAS es una buena estrategia para reducir el perfil inflamatorio sistémico en organismos envejecidos. El incremento de la grasa corporal en ratas macho viejas de la cepa Wistar, es una condición benéfica que le permite a los organismos tener una reserva energética para tener una mejor funcionalidad muscular y reproductiva.

Perspectivas

Para poder explicar los efectos del AAS cómo senolítico o senomórfico es necesario evaluar otros biomarcadores de la senescencia celular en el tejido muscular, así como en otros tejidos. Evaluar diferentes marcadores de la muerte celular por apoptosis o necrosis para tratar de explicar la disminución de la masa muscular y la presencia de sarcopenia en los organismos envejecidos.

Bibliografía

- Ahn B, Smith N, Saunders D, Ranjit R, Kneis P, Towner RA, Van Remmen H. (2019). Using MRI to measure in vivo free radical production and perfusion dynamics in a mouse model of elevated oxidative stress and neurogenic atrophy. *Redox Biol.* 26:101308. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101308.
- Alarcón-Aguilar A, Luna-López A, Ventura-Gallegos JL, Lazzarini R, Galván-Arzate S, González-Puertos VY, Morán J, Santamaría A, Königsberg M. Primary cultured astrocytes from old rats are capable to activate the Nrf2

response against MPP+ toxicity after tBHQ pretreatment. *Neurobiol Aging*. 2014 Aug;35(8):1901-12. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.143.

- Alessio A, Hagerman S, Nagy S, Philip B, Byrnes R, Woodward J, Callahan P, Wiley R. (2005) Exercise improves biomarkers of health and stress in animals fed ad libitum. *Physiology & Behavior*. 84(1):65-72. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.10.010.
- Altun M, Edström E, Spooner E, Flores-Moralez A, Bergman E, Tollet-Egnell P, Norstedt G, Kessler BM, Ulfhake B. Iron load and redox stress in skeletal muscle of aged rats. *Muscle Nerve*. 2007 Aug;36(2):223-33. doi: 10.1002/mus.20808.
- Alway S, Cutlip R, Haff G, Baker B, Geronilla K, Docherty M, Dudash H, Ryan M. (2010). Vitamin E and C supplementation reduces oxidative stress, improves antioxidant enzymes and positive muscle work in chronically loaded muscles of aged rats. *Experimental Gerontology*, 45(11), 882–895. doi: 10.1016/j.exger.2010.08.002.
- Appenzeller-Herzog C. (2011). Glutathione- and non-glutathione-based oxidant control in the endoplasmic reticulum. *J Cell Sci*.124(Pt 6):847-55. DOI:10.1242/jcs.080895.
- Arnold L, Henry A, Poron F, Baba-Amer Y, van Rooijen N, Plonquet A, et al. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macro-phages to support myogenesis. *J Exp Med* 2007;204(5): 1057-1069. doi: 10.1084/jem.20070075.

- Arroyo P, Lera L, Sánchez H, Bunout D, Santos JL, Albala C. (2007). Indicadores antropométricos, composición corporal y limitaciones funcionales en ancianos [Anthropometry, body composition and functional limitations in the elderly]. *Rev Med Chil.* Jul;135(7):846-54. DOI:10.4067/S0034-98872007000700004.
- Arthur S, Cooley I. (2012). The effect of physiological stimuli on sarcopenia; impact of Notch and Wnt signaling on impaired aged skeletal muscle repair. *Int J Biol Sci.* 8(5):731-60. doi: 10.7150/ijbs.4262.
- Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, Manzato E, Sergi G, Veronese N. (2017). Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* Feb; 96: 10-15. Doi:10.1016/j.maturitas.2016.11.006
- Bastarrachea R, Lopez-Alvarenga J, Bolado-García V, Téllez-Mendoza J, Laviada H, Comuzzie A. (2007). Macrophage, inflammation, adipose tissue, obesity and insulin resistance. *Gaceta médica de México.* 143. 505-12.
- Baumgartner R, Koehler K, Gallagher D, Romero L, Heymsfield S, Ross R, Garry P, Lindeman R. (1998). Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 147(8):755-63.
- Beck D, Martin J, Casey D, Braith R. (2014). Exercise training improves endothelial function in resistance arteries of young prehypertensives. *Journal of human hypertension*, 28(5), 303–309. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.109>

- Bian A, Hu H, Rong Y, Wang J, Wang J, Zhou X. (2017). A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α . *Eur J Med Res* **22**, 25 (2017). Doi: 10.1186/s40001-017-0266-9
- Bigarella C, Liang R, Ghaffari S. (2014). Stem cells and the impact of ROS signaling. *Development*, 141(22), 4206–4218. doi:10.1242/dev.107086
- Bio-Plex Multiplex Immunoassay System. (2023). Bio-Rad Laboratories. <https://www.bio-rad.com/es-mx/category/bio-plex-multiplex-immunoassay-system?ID=85824182-db2a-4c6e-ac82-4e07dd9ab904>
- Birch J, Gil J. (2020). Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes & development*, 34(23-24), 1565–1576. <https://doi.org/10.1101/gad.343129.120>
- Birch J, Gill J. (2020). Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes & Development*, 34(23-24), 1565–1576. <https://doi.org/10.1101/gad.343129.120>
- Blüher M. (2025). An overview of obesity-related complications: The epidemiological evidence linking body weight and other markers of obesity to adverse health outcomes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 27 Suppl 2(Suppl 2), 3–19. <https://doi.org/10.1111/dom.16263>
- Bohannon R, Magasi S. (2015). Identification of dynapenia in older adults through the use of grip strength t-scores. *Muscle & nerve*, 51(1), 102–105. <https://doi.org/10.1002/mus.24264>.

- Boss A, Freeborn R, Duriancik D, Kennedy R, Gardner E, Rockwell C. The Nrf2 activator tBHQ inhibits the activation of primary murine natural killer cells. *Food Chem Toxicol.* 2018;121:231–236. doi: 10.1016/j.fct.2018.08.067.
- Cabo C, Tomas-Carus P, Fernandes O. 2025. The role of physical exercise in enhancing Health, quality of life and joy among older adults. *Sci Rep* **15**, 42495 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-26683-w>
- Calabrese E. (2001). Overcompensation stimulation: A mechanism for hormetic effects. *Crit. Rev. Toxicol.* 31:425–470.
- Campbell P, Gross M, Potter J, Schmitz K, Duggan C, McTiernan A, Ulrich C. (2010). Effect of exercise on oxidative stress: a 12-month randomized, controlled trial. *Medicine and science in sports and exercise*, 42(8), 1448–1453. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181cfc908>
- Carvajal C. 2019. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 91-100. Retrieved July 10, 2026, from http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000100091&lng=en&tlng=es.
- Careccia G, Mangiavini L, Cirillo F. 2024. Regulation of Satellite Cells Functions during Skeletal Muscle Regeneration: A Critical Step in Physiological and Pathological Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 25(1):512. <https://doi.org/10.3390/ijms25010512>
- Carlson M, Suetta C, Conboy M, Aagaard P, Mackey A, Kjaer M, Conboy I. (2009). Molecular aging and rejuvenation of human muscle stem cells. *EMBO Mol Med.* Nov;1(8-9):381-91.

- Chazaud B, Sonnet C, Lafuste P, Bassez G, Rimaniol AC, Poron F. Satellite cells attract monocytes and use macrophages as a support to escape apoptosis and enhance muscle growth. *J Cell Biol* 2003;163(5):1133-1143. Doi: [10.1083/jcb.200212046](https://doi.org/10.1083/jcb.200212046).
- Chen S, Jin B, Li YP. TNF-alpha regulates myogenesis and muscle regeneration by activating p38 MAPK. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292(5): C1660-C1671. Doi: 10.1152/ajpcell.00486.2006
- Chusyd D, Wang D, Huffman DM, Nagy T. Relationships between Rodent White Adipose Fat Pads and Human White Adipose Fat Depots. *Front Nutr*. 2016 Apr 19;3:10. doi: 10.3389/fnut.2016.00010.
- Cruz-Jentoft A, Baeyens J, Bauer J, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin F C, Michel J, Rolland Y, Schneider S, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M, European Working Group on Sarcopenia in Older People (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*, 39(4), 412–423
- Cruz-Jentoft A, Bahat G, Bauer J, et al. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in *Age Ageing*. 48(4):601]. *Age Ageing*.;48(1):16-31.
- da Silva P, Ogrodnik M, Kucheryavenko O, Glibert J, Miwa S, Cameron K, Ishaq A, Saretzki G, Nagaraja-Grellscheid S, Nelson G, von Zglinicki T. (2018). The bystander effect contributes to the accumulation of senescent cells in vivo. *Aging Cell*, 18(1), e12848. <https://doi.org/10.1111/acer.12848>

- Degens H. (2007). Age-related skeletal muscle dysfunction: causes and mechanisms. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* Jul-Sep;7(3):246-52.
- Delmonico M, Harris T, Lee J, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky S, Tylavsky F, Newman A, Health, Aging and Body Composition Study (2007). Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(5), 769–774. Doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x
- Denzoin V, Soraci A, Tapia M. (2013). Homeostasis del glutati3n. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 47(3):529-539. ISSN 0325-2957.
- Dodds R, Syddall H, Cooper R, Kuh D, Cooper C, Sayer A. (2016). Global variation in grip strength: a systematic review and meta-analysis of normative data. *Age and ageing*, 45(2), 209–216.
- Dumont N, Bouchard P, Frenette J. Neutrophil-induced skeletal muscle damage: a calculated and controlled response following hindlimb unloading and reloading. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295(6): R1831–R1838. Doi: 0.1152/ajpregu.90318.2008.
- Eitmann S, Füredi N, Gaszner B, Kormos V, Berta G, Pólai F, Kovács DK, Balaskó M, Pétervári E. Activity of the hypothalamic neuropeptide Y increases in adult and decreases in old rats. *Sci Rep.* 2024 Sep 30;14(1):22676. doi: 10.1038/s41598-024-73825-7.
- Farrugia G, Azzopardi M, Saliba C, Grech C, Gross A, Pistollic J, Benes V, Vassallo N, Borg J, Madeo F, Eisenberg T & Balzan R. 2019. Aspirin impairs

acetyl-coenzyme A metabolism in redox-compromised yeast cells. *Sci Rep* 9, 6152. Doi: 10.1038/s41598-019-39489-4

- Feng M, Kim J, Field K, Reid C, Chatzistamou I, Shim M. (2019). Aspirin ameliorates the long-term adverse effects of doxorubicin through suppression of cellular senescence. *FASEB bioAdvances*, 1(9), 579–590. [Doi: 10.1096/fba.2019-00041](https://doi.org/10.1096/fba.2019-00041)
- Flores-Opazo M, Mcgee S, Hargreaves M. (2020). Exercise and GLUT4. *Exercise and sport sciences reviews*. 48. 110-118. 10.1249/JES.0000000000000224.
- Fu X, Xiao J, Wei YN, Li S, Liu Y, Yin J, et al. Combination of inflammation-related cytokines promotes long-term muscle stem cell expansion (vol 25, pg 655, 2015). *Cell Res* 2015; 25(9):1082e3.
- Fuetsch S, Stewart L, Imai D, Beckett L, Li Y, Lloyd K, Grimsrud K. (2021). Injection Reactions after Administration of Sustained-release Meloxicam to BALB/cJ, C57BL/6J, and Crl:CD1(ICR) Mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS*, 60(2), 176–183. <https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-20-000042>
- Fulle S, Belia S, Di Tano G. (2005). Sarcopenia is more than a muscular deficit. *Arch Ital Biol*. 143(3-4):229-34.
- Galicia-Moreno M, Lucano-Landeros S, Monroy-Ramirez H, Silva-Gomez J, Gutierrez-Cuevas J, Santos A, Armendariz-Borunda J. (2020). Roles of Nrf2 in Liver Diseases: Molecular, Pharmacological, and Epigenetic Aspects. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(10), 980

- Gao X, Yu X, Zhang C. et al. (2022) Telomeres and Mitochondrial Metabolism: Implications for Cellular Senescence and Age-related Diseases. *Stem Cell Rev and Rep* 18, 2315–2327. <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10370-8>
- Gaucher C, Boudier A, Bonetti J, Clarot I, Leroy P, Parent M. (2018). Glutathione: Antioxidant Properties Dedicated to Nanotechnologies. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 7(5), 62.
- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar M, Reitsma M, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad A, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama J, Vos T, Abate K, Abbafati C, Ahmed M, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare A, Murray C. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England journal of medicine*, 377(1), 13–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- Georgiou C, Zisimopoulos D, Argyropoulou V, Kalaitzopoulou E, Salachas G, Grune T. Protein and cell wall polysaccharide carbonyl determination by a neutral pH 2,4-dinitrophenylhydrazine-based photometric assay. *Redox Biol.* 2018 Jul;17:128-142. doi: 10.1016/j.redox.2018.04.010. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29684819; PMCID: PMC6006683.
- Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K The laboratory rat: Age and body weight matter. *EXCLI J.* 2021 Sep 23;20:1431-1445. doi: 10.17179/excli2021-4072.
- Gianluca F, William H, Bannister N, Rena B. (2013). Aspirin-induced apoptosis of yeast cells is associated with mitochondrial superoxide radical accumulation and NAD(P)H oxidation, *FEMS Yeast Research*, Volume 13,

Issue 8, December, Pages 755–768, <https://doi.org/10.1111/1567-1364.12075>

- Godinez-Escobar K, Gallegos-De Luna C, Meneses-Acero I, Vargas-Ayala G, Ovando-Hurtado J, Guerrero-García C, Rubio-Guerra A. (2020). Prevalencia de la Sarcopenia en Grupos Etarios en una Población de la Ciudad de México. *Archivo de Medicina Familiar*. Volumen 22. Número 1
- Gonzalez-Meljem J, Apps J, Fraser H, Martinez-Barbera J. (2018). Paracrine roles of cellular senescence in promoting tumourigenesis. *British journal of cancer*, 118(10), 1283–1288. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0066-1>
- Gorgoulis V, Adams P, Alimonti A, Bennett D, Bischof O, Bishop C, Campisi J, Collado M, Evangelou K, Ferbeyre G, Gil J, Hara E, Krizhanovsky V, Jurk D, Maier A, Narita M, Niedernhofer L, Passos J, Robbins P, Schmitt C. (2019). Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*, 179(4), 813–827. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>
- Hansen R, Roth D, Winther J. (2009). Cuantificación del estado global de tiol-disulfuro celular. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(2):422-7
- Harman D (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 11(3):298-300.
- Hayflick L, Moorhead P. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*, 25(3), 585–621. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(61\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6)
- He Y, Xie W, Li H, Jin H, Zhang Y, Li Y. (2022). Cellular Senescence in Sarcopenia: Possible Mechanisms and Therapeutic Potential. *Frontiers in cell*

and developmental biology, 9, 793088.

<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.793085>

- Hernández-Álvarez D, Mena-Montes B, Toledo-Pérez R, Pedraza-Vázquez G, López-Cervantes SP, Morales-Salazar A, Hernández-Cruz E, Lazzarini-Lechuga R, Vázquez-Cárdenas RR, Vilchis-DeLaRosa S, Posadas-Rodríguez P, Santín-Márquez R, Rosas-Carrasco O, Ibañez-Contreras A, Alarcón-Aguilar A, López-Díazguerrero NE, Luna-López A, Königsberg M. (2019). Long-Term Moderate Exercise Combined with Metformin Treatment Induces an Hormetic Response That Prevents Strength and Muscle Mass Loss in Old Female Wistar Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2019:3428543. doi: 10.1155/2019/3428543. PMID: 31814870; PMCID: PMC6877950.
- Hojman P. (2017). Exercise protects from cancer through regulation of immune function and inflammation. *Biochem Soc Trans*. 45(4):905-11.
- Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. (2010). Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)*. 49(7):1215-28
- Huo F, Liu Q and Liu H. (2022). Contribution of muscle satellite cells to sarcopenia. *Front. Physiol.* 13:892749. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.892749>
- Idorn M, Hojman P. (2016). Exercise-Dependent Regulation of NK Cells in Cancer Protection. *Trends Mol Med*. 22(7):565-577.
- Ilich J, Kelly O, Inglis J. (2016). Osteosarcopenic Obesity Syndrome: What Is It and How Can It Be Identified and Diagnosed?. *Current gerontology and*

geriatrics research, PMID: 27667996.

<https://doi.org/10.1155/2016/7325973>.

- Imhoff B, Hansen J. (2010). Tert-butylhydroquinone induces mitochondrial oxidative stress causing Nrf2 activation. *Cell Biol Toxicol* 26, 541–551. <https://doi.org/10.1007/s10565-010-9162-6>
- INEGI. (2020). Proporción de población nacional por edad. Cuéntame de México. Disponible en <https://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/habitantes.aspx?tema=P>
- International Classification of Diseases. ICD-11 for mortality and morbidity statistics: 5B81 obesity. <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#149403041>
- Kósa D, Pető Á, Fenyvesi F, Váradi J, Vecsernyés M, Gonda S, Vasas G, Fehér P, Bácskay I, Ujhelyi Z. (2021). Formulation of Novel Liquid Crystal (LC) Formulations with Skin-Permeation-Enhancing Abilities of *Plantago lanceolata* (PL) Extract and Their Assessment on HaCaT Cells. *Molecules*, 26(4), 1023. <https://doi.org/10.3390/molecules26041023>
- Le Moal E, Pialoux V, Juban G, Groussard C, Zouhal H, Chazaud B, Mounier R. (2017) Redox Control of Skeletal Muscle Regeneration. *Antioxid Redox Signal*. 27(5):276-310.
- Li Y, Wang H. (2026). Cellular Senescence in Skeletal Muscle Aging. *Endocrinology and metabolism* (Seoul, Korea), 41(2), 191–202. <https://doi.org/10.3803/EnM.2025.2816>

- Liu P, Ilich J, Brummel-Smith K, Ghosh S. (2014). New insight into fat, muscle and bone relationship in women: determining the threshold at which body fat assumes negative relationship with bone mineral density. *Int J Prev Med.* 5(11):1452-63
- Liu R, Nikolajczyk B. (2019). Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Frontiers in immunology*, 10, 1587.
- Lo J, U K, Yiu T, Ong M, Lee W. (2020). Sarcopenia: Current treatments and new regenerative therapeutic approaches. *Journal of orthopaedic translation*, 23, 38–52. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2020.04.002>
- Lopes-Paciencia S, Saint-Germain E, Rowell M, Ruiz A, Kalegari P, Ferbeyre G. (2019). The senescence-associated secretory phenotype and its regulation. *Cytokine*, 117, 15–22. doi:10.1016/j.cyto.2019.01.013
- López-Otín C, Blasco M, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186(2), 243–278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>
- Lopresti A.L., Hood S.D., Drummond P.D. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: Diet, sleep and exercise. *J. Affect Disord.* 2013;148:12–27. doi: 10.1016/j.jad.2013.01.014.
- Lozier N, Kopchick J, de Lacalle S. (2018). Relative Contributions of Myostatin and the GH/IGF-1 Axis in Body Composition and Muscle Strength. *Front Physiol.* 9:1418.

- Luan X, Tian X, Zhang H, Huang R, Li N, Chen P, Wang R. (2019). Exercise as a prescription for patients with various diseases. *J Sport Health Sci.* 8(5):422-441.
- Luo G, Hershko D, Robb B, Wray C, Hasselgren P. IL-1 beta stimulates IL-6 production in cultured skeletal muscle cells through activation of MAP kinase signaling pathway and NF-kappa B. *Am J Physiol* 2003;284(5): R1249-R1254. Doi: 10.1152/ajpregu.00490.20.
- Ma C, Ma X, Wang J, Liu H, Chen Y, Yang Y. (2017). Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. *Behav Brain Res.* 317:332-339.
- Maggio M, Ceda G, Ticinesi A, De Vita F, Gelmini G, Costantino C, Meschi T, Kressig R, Cesari M, Fabi M, Lauretani F. (2016). Instrumental and Non-Instrumental Evaluation of 4-Meter Walking Speed in Older Individuals. *PLoS One.*11(4):e0153583
- Mankhong S, Kim S, Moon S, Kwak H, Park D, Kang J. (2020). Experimental Models of Sarcopenia: Bridging Molecular Mechanism and Therapeutic Strategy. *Cells*, 9(6), 1385. <https://doi.org/10.3390/cells9061385>
- Marsh D, Criswell D, Carson J, Booth F. (1997). Myogenic regulatory factors during regeneration of skeletal muscle in young, adult, and old rats. *J Appl Physiol* (1985). Oct;83(4):1270-5.
- Matumba M, Ayeleso A, Nyakudya T, Erlwanger K, Chegou N, Mukwevho E. (2019). Long-Term Impact of Neonatal Intake of Oleanolic Acid on the Expression of AMP-Activated Protein Kinase, Adiponectin and Inflammatory

Cytokines in Rats Fed with a High Fructose Diet. *Nutrients*, 11(2), 226.

<https://doi.org/10.3390/nu11020226>

- Mau T, Yung R. (2018). Adipose tissue inflammation in aging. *Exp Gerontol*. May;105:27-31.
- McLaughlin T, Liu LF, Lamendola C, Shen L, Morton J, Rivas H, Winer D, Tolentino L, Choi O, Zhang H, Hui Yen Chng M, Engleman E. (2014). T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Dec;34(12):2637-43.
- Mena-Montes B, Hernández-Álvarez D, Pedraza-Vázquez G, Toledo-Pérez R, Librado-Osorio R, García-Álvarez J, Alarcón-Aguilar A, Lazzarini-Lechuga R, Rosas-Carrasco O, Königsberg M, López-Diazguerrero N, Luna-López A. (2021). Low-Intensity Exercise Routine for a Long Period of Time Prevents Osteosarcopenic Obesity in Sedentary Old Female Rats, by Decreasing Inflammation and Oxidative Stress and Increasing GDF-11, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 5526665, 17 pages. <https://doi.org/10.1155/2021/5526665>
- Meng Q, Su C. The Impact of Physical Exercise on Oxidative and Nitrosative Stress: Balancing the Benefits and Risks. *Antioxidants (Basel)*. 2024 May 7;13(5):573. doi: 10.3390/antiox13050573..
- Meng X, Zhang C, Guo Y, Han Y, Wang C, Chu H, et al. TBHQ attenuates neurotoxicity induced by methamphetamine in the VTA through the Nrf2/HO-1 and PI3K/AKT signaling pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8787156. doi: 10.1155/2020/8787156.

- Mitchell A, Bliss R, Church F. (2024). Exercise, Neuroprotective Exerkines, and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Biomolecules*, 14(10), 1241. <https://doi.org/10.3390/biom14101241>
- Miwa S, Kashyap S, Chini E, von Zglinicki T. (2022). Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *The Journal of Clinical Investigation*, 132.
- Muller F, Song W, Jang Y, Liu Y, Sabia M, Richardson A. (2007) Denervation-induced skeletal muscle atrophy is associated with increased mitochondrial ROS production. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293(3):R1159-68
- Munoz-Canoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J* 2013;280(17):4131e48.
- Nam K, Kim Y, Kwon H, Rhee S, Kim W, Han M. 2013. Tert-butylhydroquinone reduces lipid accumulation in C57BL/6 mice with lower body weight gain. *Archives of Pharmacal Research.* 36(7):897–904. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0109-3>
- Neves R, Rosa T, Corrêa H, da Silva A, Deus L, Sousa, Michel K, Stone W, Aguiar L, Prestes J, Simões H, Andrade R, Moraes M. (2020). *Biomarkers and Redox Balance in Aging Rats after Dynamic and Isometric Resistance Training. International Journal of Sports Medicine, a-1231-5410–.* doi:10.1055/a-1231-5410
- Nilwik R, Snijders T, Leenders M, Groen BB, van Kranenburg J, Verdijk LB, van Loon LJ. (2013). The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly

attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol.* May;48(5):492-8.

- Ohtani N. (2022). The roles and mechanisms of senescence-associated secretory phenotype (SASP): can it be controlled by senolysis? *Inflammation and Regeneration*, 42.
- Olson E. Regulation of muscle transcription by the MyoD family. The heart of the matter. *Circ Res.* 1993 Jan;72(1):1-6. doi: 10.1161/01.res.72.1.1.
- Organización Mundial de la Salud (2021). Recuperado de: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
- Paduchová Z, Gajdošová L, Katrenčíková B, Horváthová M, Országhová Z, Andrežálová L, Muchová J. Synergistic Effects of Omega-3 Fatty Acids and Physical Activity on Oxidative Stress Markers and Antioxidant Mechanisms in Aged Rats. *Nutrients.* 2024 Dec 29;17(1):96. doi: 10.3390/nu17010096.
- Patel A, Friedenreich C, Moore S, Hayes S, Silver J, Campbell K, Winters-Stone K, Gerber L, George S, Fulton J, Denlinger C, Morris G, Hue T, Schmitz K, Matthews C. (2019). American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc.* 51(11):2391-2402.
- Posadas-Rodríguez P, Posadas-Rodríguez N, González-Puertos V, Toledo-Pérez R, Ventura-Gallegos J, Zentella A, Gómez-Quiroz L, Königsberg M, Luna-López A. (2020). tBHQ Induces a Hormetic Response That Protects L6 Myoblasts against the Toxic Effect of Palmitate. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 3123268. <https://doi.org/10.1155/2020/3123268>

- Posadas-Rodríguez P, Posadas-Rodríguez NE, González-Puertos VY, Toledo-Peréz R, Ventura-Gallegos JL, Zentella A, et al. tBHQ induces a hormetic response that protects L6 myoblasts against the toxic effect of palmitate. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3123268. doi: 10.1155/2020/3123268.
- Radak Z, Ishihara K, Tekus E, Varga C, Posa A, Balogh L, Boldogh I, Koltai E. (2017). Exercise, oxidants, and antioxidants change the shape of the bell-shaped hormesis curve. *Redox biology*, 12, 285–290.
- Raza H, John A, Benedict S. (2011). Acetylsalicylic acid-induced oxidative stress, cell cycle arrest, apoptosis and mitochondrial dysfunction in human hepatoma HepG2 cells. *European Journal of Pharmacology*, 668(1-2), 15–24. doi:10.1016/j.ejphar.2011.06.016
- Reid M. (2001). Nitric oxide, reactive oxygen species, and skeletal muscle contraction. *Med Sci Sports Exerc*. 33(3):371-6.
- Russo C, Valle M, D'Angeli F, Surdo S, Malaguarnera L. Resveratrol and Vitamin D: Eclectic Molecules Promoting Mitochondrial Health in Sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 9;25(14):7503. doi: 10.3390/ijms25147503.
- Salas-Venegas V, Santín-Márquez R, Ramírez-Carretero R, Rodríguez-Cortés Y, Cano-Martínez A, Luna-López A, Chavarría A, Königsberg M, López-Díazguerrero N. (2023). Chronic consumption of a hypercaloric diet increases neuroinflammation and brain senescence, promoting cognitive decline in middle-aged female Wistar rats. *Frontiers in aging neuroscience*, 15, 1162747. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1162747>

- Schimke I, Kahl P, Romaniuk P, et al. (1986). Konzentration Thiobarbitursäure-reaktiver Substanzen (TBARS) im Serum nach Myokardinfarkt. Klin Wochenschr 64, 1237–1239. <https://doi.org/10.1007/BF01734466>
- Schmidlin C, Dodson M, Madhavan L, Zhang D. (2019). Redox regulation by NRF2 in aging and disease. Free radical biology & medicine, 134, 702–707.
- Secretaria de Salud. (2016). Sarcopenia, enfermedad que causa pérdida muscular en adultos mayores. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/sarcopenia-enfermedad-que-causa-perdida-muscular-en-adultos-mayores>
- Seger J, Horn D, Westman E, Lindquist R, Scinta W, Richardson L, Primack C, Bryman D, McCarthy W, Hendricks E, Sabowitz B, Schmidt S, Bays H. (2015). Obesity Algorithm®, presented by the American Society of Bariatric Physicians®. www.obesityalgorithm.org
- Serrano M, Lin A, McCurrach M, Beach D, Lowe S. (1997). Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. Cell, 88(5), 593–602. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81902-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81902-9)
- Serrano M, Munoz-Espin D. (2021). Cellular Senescence in Disease. Elsevier. DOI: 10.1016/C2019-0-04661-4
- Sgconapo. (2020). Conciliación Demográfica de 1950 a 2019 y Proyecciones de la población de México y de las entidades federativas 2020 a 2070. Visualizador y Mapa de Indicadores. Disponible en

<https://www.gob.mx/conapo/documentos/visualizador-y-mapa-de-indicadores>.

- Shefer G, Van de Mark D, Richardson J, Yablonka-Reuveni Z. (2006). Satellite-cell pool size does matter: defining the myogenic potency of aging skeletal muscle. *Dev Biol.* Jun 1;294(1):50-66
- Si J, Kang L, Liu Y. (2024). Association between Body Fat Percentage and Cardiometabolic Diseases in General Population. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 24(12), 1395–1400. <https://doi.org/10.2174/0118715303274348231130052050>
- Silva-Palacios A, Ostolga-Chavarría M, Buelna-Chontal M, Garibay C, Hernández-Reséndiz S, Roldán FJ, Flores PL, Luna-López A, Königsberg M, Zazueta C. 3-NP-induced Huntington's-like disease impairs Nrf2 activation without loss of cardiac function in aged rats. *Exp Gerontol.* 2017 Oct 1;96:89-98. doi: 10.1016/j.exger.2017.06.009.
- Silva-Palacios A, Ostolga-Chavarría M, Zazueta C, Königsberg M. (2018). Nrf2: Molecular and epigenetic regulation during aging. *Ageing Res Rev.* 47:31-40.
- Sun J, Liu H, Yan Y, Fang F. Quercetin prevents sarcopenia by reversing oxidative stress and mitochondrial damage. *J Mol Histol.* 2025 Apr 10;56(2):133. doi: 10.1007/s10735-025-10411-9.
- Sun J, Ren X, Simpkins J .2015. Sequential Upregulation of Superoxide Dismutase 2 and Heme Oxygenase 1 by tert-Butylhydroquinone Protects

Mitochondria during Oxidative Stress. *Molecular Pharmacology*, 88(3), 437–449. doi:10.1124/mol.115.098269

- Szlejf C, Parra-Rodríguez L, Rosas-Carrasco O. (2017). Osteosarcopenic Obesity: Prevalence and Relation With Frailty and Physical Performance in Middle-Aged and Older Women. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(8), 733.e1–733.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.02.023>
- Taekema D, Ling C, Blauw G, Meskers C, Westendorp R, de Craen A, Maier A. (2011). Circulating levels of IGF1 are associated with muscle strength in middle-aged- and oldest-old women. *Eur J Endocrinol*. Feb;164(2):189-96.
- Takeshita, H., et al. (2017). Modified forelimb grip strength test detects aging-associated physiological decline in skeletal muscle function in male mice. *Scientific Reports*, 7 (1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep42323>, 2017 7:1.
- Teissier T, Boulanger E, Cox L. (2022). Interconnections between Inflammageing and Immunosenescence during Ageing. *Cells*, 11(3), 359. <https://doi.org/10.3390/cells11030359>
- Toledo-Pérez R, López-Cervantes S, Hernández-Álvarez D, Mena-Montes B, Pedraza-Vázquez G, Sánchez-Garibay C, López-Diazguerrero N, Königsberg M, Luna-López A. (2021). Metformin and tBHQ Treatment Combined with an Exercise Regime Prevents Osteosarcopenic Obesity in Middle-Aged Wistar Female Rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 5294266. <https://doi.org/10.1155/2021/5294266>

- Tsai W, McCormick K, Brazeau D, Brazeau G. (2007). Estrogen effects on skeletal muscle insulin-like growth factor 1 and myostatin in ovariectomized rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 232(10):1314-25.
- von Zglinicki T. (2024). Oxidative stress and cell senescence as drivers of ageing: Chicken and egg. *Ageing research reviews*, 102, 102558. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102558>
- Wen X, Zhang B, Wu B, Xiao H, Li Z, Li R, Xu X, Li T. (2022). Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 298. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01149-x>
- Wenz T, Rossi S, Rotundo R, Spiegelman B, Moraes C. (2009). Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 1;106(48):20405-10
- Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Kantorowicz M, Szygula Z. Anaerobic Exercise-Induced Activation of Antioxidant Enzymes in the Blood of Women and Men. *Front. Physiol.* 2018;9:1006. doi: 10.3389/fphys.2018.01006.
- Xu M, Pirtskhalava T, Farr J. et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med* 24, 1246–1256 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0092-9>
- Yang X, Chen B, Liu T, Chen X. Reversal of myofibroblast differentiation: a review. *Eur J Pharmacol.* 2014 Jul 5 ;734. 83-90. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.04.007.

- Zhang H, Davies K, Forman H (2015). Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radic Biol Med.* 88(Pt B):314-336.
- Zhang H, Liu H, Dickinson D, Liu R, Postlethwait E, Laperche Y, Forman H (2006). gamma-Glutamyl transpeptidase is induced by 4-hydroxynonenal via EpRE/Nrf2 signaling in rat epithelial type II cells. *Free Radic Biol Med.* 40(8):1281-92
- Zhang X, Li H, Chen L, Wu Y, Li Y. NRF2 in age-related musculoskeletal diseases: Role and treatment prospects. *Genes Dis.* 2023 Nov 27;11(6):101180. doi: 10.1016/j.gendis.2023.101180.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00278

Matrícula: 2241800315

Tratamiento combinado de una rutina de ejercicio, un antioxidante y un senolítico para retrasar la aparición de la sarcopenia en el envejecimiento.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 12:00 horas del día 29 del mes de mayo del año 2026 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. MINA KONIGSBERG FAINSTEIN
DRA. STEFANIE PAOLA LOPEZ CERVANTES
DRA. BEATRIZ MENA MONTES
DRA. ISABEL ARRIETA CRUZ

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretaria la última, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

DE: JULIAN DE JESUS LIRA ROTSTEIN

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

JULIAN DE JESUS LIRA ROTSTEIN
ALUMNO

REVISÓ
MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE CBS

DRA. EDITH ARENAS RIOS

PRESIDENTA

DRA. MINA KONIGSBERG FAINSTEIN

VOCAL

DRA. STEFANIE PAOLA LOPEZ CERVANTES

VOCAL

DRA. BEATRIZ MENA MONTES

SECRETARIA

DRA. ISABEL ARRIETA CRUZ