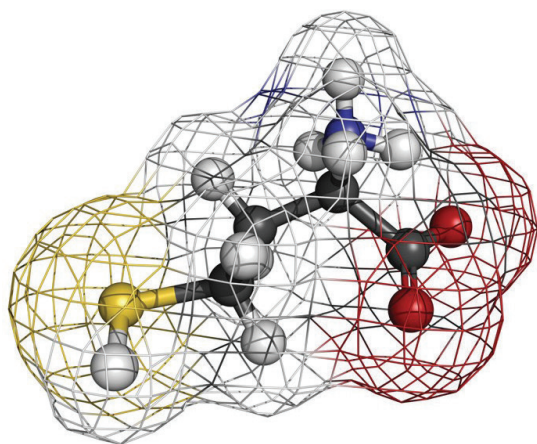


Los péptidos son vida



LAURISTON CROCKETT III
Experto acreditado en Salud y Bienestar

genostim.com

Copyright © 2021 por Lauriston Crockett III

Todos los derechos reservados. Salvo lo permitido por la Ley de Derechos de Autor de EE. UU. de 1976, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, distribuida o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, o almacenada en una base de datos o sistema de recuperación, sin el permiso previo por escrito del editor.

HIS Publishing Group 4301 Wiley Post Road Suite 201D
Addison, TX 75001

Número de control de la Biblioteca del Congreso: 2021907988

Los péptidos son vida: Lauriston Crockett III un reconocido experto en tecnologías de péptidos proteicos proporciona un enfoque profundo y fácil de entender para aquellos que buscan mejorar la longevidad y el rejuvenecimiento corporal.

1. Salud y forma física 2. Medicina 3. Ciencia

ISBN: 978-1-7370247-2-9 *libro de bolsillo - versión en español*

978-1-7370247-3-6 *libro electrónico - versión en español*

978-1-7370247-0-5 *paperback - english version*

978-1-7370247-1-2 *ebook - english version*

Impreso en los Estados Unidos de América

Primera edición



Division of Human Improvement Specialists llc.

www.hispubg.com | info@hispubg.com

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias especialmente al

Sr. Thomas Lima, Sr. Jeff Shaffer y Sr. Kevin Rachel

Su confianza en este proyecto y su
amistad significan mucho para mí.

DEDICATORIA

Escribí este libro en dedicación a mi
joven hijo, Lauriston Crockett IV.

Te quiero y que vivas hasta los ciento diez años.

CONTENTS

Agradecimientos	iii
Dedicatoria	v
Introducción: Los Péptidos Son Vida.....	ix
Capítulo Uno Péptidos Bioactivos: Comunicadores, Defensores Y Rejuvenecedores Celulares.....	1
Capítulo Dos ¿De Dónde Proceden Los Péptidos Bioactivos?	18
Capítulo Tres Los Biorreguladores Peptídicos Rusos Y La Ciencia Antienvjecimiento	35
Capítulo Cuatro La Ciencia Moderna De Los Péptidos Bioactivos.....	45
Capítulo Cinco Los Péptidos De Defensa Del Huésped Y El Escudo Vírico Humano	58
Capítulo Seis El Genostim® Hexatide™: Péptidos Bioactivos Para La Salud Y La Vida	77

Capítulo Siete	
Investigación Reciente Y Futuro Del	
Uso Médico De Los Péptidos Bioactivos	94
Bibliografía	105

INTRODUCCIÓN

LOS PÉPTIDOS SON VIDA

“**L**os péptidos que forman parte de los componentes esenciales de la vida, constituyen un importante campo de estudio, y quienes se dedican a él siguen haciendo nuevos descubrimientos”. Los investigadores siguen documentando una lista cada vez mayor de capacidades y beneficios de los péptidos. Los agricultores los aplican para aumentar el rendimiento de sus cosechas. Los fisicoculturistas los utilizan para aumentar la fuerza y la resistencia. Las empresas de cosméticos prometen una piel más tersa y joven. Nuevas e interesantes investigaciones sugieren que pueden retrasar el envejecimiento a nivel celular y reforzar las defensas del organismo contra organismos patógenos como bacterias y virus.

¿QUÉ ES UN PÉPTIDO?

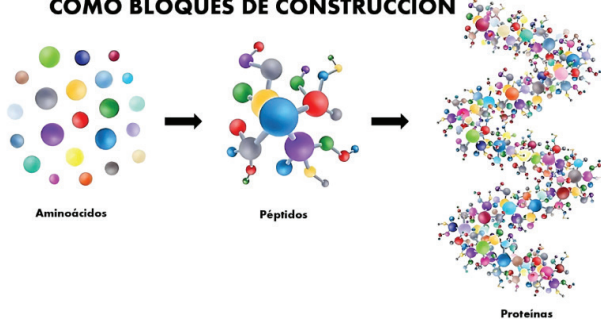
La palabra péptido viene del griego, *peptós*, que significa “digerido”. Después de comer una jugosa hamburguesa, una sabrosa pechuga de pollo u

otro alimento rico en proteínas, el cuerpo empieza a descomponer estas proteínas en su estructura básica de aminoácidos.

Estos aminoácidos son péptidos. Los péptidos están formados por cadenas de entre dos y cincuenta aminoácidos. Estos aminoácidos son compuestos formados por nitrógeno, oxígeno, carbono e hidrógeno: los componentes esenciales de toda forma de vida. En última instancia, el proceso de digestión hace que estas moléculas vitales estén disponibles para ser utilizadas por todas las células del cuerpo para mantener la vida y la salud.

Como puedes ver en la siguiente figura, los aminoácidos son grupos separados de moléculas diferentes hasta que se forjan en una cadena peptídica.

CÓMO UTILIZA SU CUERPO LOS AMINOÁCIDOS COMO BLOQUES DE CONSTRUCCIÓN



Esto ocurre cuando un grupo de aminoácidos se une a otro mediante una reacción química que los une, denominada enlace peptídico. Las cadenas

peptídicas resultantes pueden ser cortas o largas. Una cadena corta formada por sólo dos aminoácidos es un dipéptido, mientras que una cadena compuesta por muchos aminoácidos se denomina polipéptido. (“poli” significa muchos). Una proteína combina largas cadenas de polipéptidos y suele constar de cincuenta o más aminoácidos. Sin embargo, la línea que separa los péptidos de las proteínas es a menudo difusa, y las fuentes también describen algunos polipéptidos como “proteínas pequeñas”.

¿POR QUÉ LOS PÉPTIDOS SON IMPORTANTES PARA LA VIDA?

Independientemente si los péptidos se ensamblan en proteínas más grandes o se descomponen en aminoácidos, desempeñan un papel crucial en el cuerpo humano y suelen tener diversas aplicaciones. Algunos péptidos, denominados moléculas señalizadoras, transmiten información entre las células y provocan reacciones y cambios específicos en el interior de las células que reciben la señal. En el cerebro, estas moléculas “péptido-señalizadoras” se denominan neuropéptidos y activan la comunicación entre neuronas o células cerebrales. Al menos cien neuropéptidos conocidos regulan funciones cerebrales críticas, como el alivio del dolor, el apetito, el aprendizaje y la memoria.

Otro de los cien conocidos neuropéptidos es el factor de crecimiento. No deben confundirse con las hormonas del crecimiento, los factores de

crecimiento son formas de moléculas péptidas de señalización que regulan el crecimiento, el desarrollo y la proliferación de las células. De hecho, existen varias familias principales de factores de crecimiento. Entre ellas, cabe destacar los polipéptidos, que estimulan el crecimiento y el desarrollo de fetos humanos y animales sanos, y otros que ayudan a reparar y curar heridas e incluso regulan la supervivencia y la muerte de las células.

Investigadores de todo el mundo están estudiando las numerosas aplicaciones terapéuticas potenciales de los factores de crecimiento en la restauración y regeneración de tejidos dañados. Por ejemplo, un número cada vez mayor de estudios clínicos ha demostrado que algunos factores de crecimiento pueden reparar la piel dañada por el sol y reducir significativamente la aparición de líneas, arrugas y otros signos de envejecimiento. Otra clase importante de péptidos, denominados péptidos catiónicos de defensa del huésped o péptidos de defensa del huésped (PDH), ayudan a combatir bacterias, virus, hongos y parásitos. Tradicionalmente se denominaban péptidos antimicrobianos (PAM), pero los investigadores han descubierto que los péptidos de defensa del huésped desempeñan una serie de funciones más amplia que la mera lucha o defensa contra los microbios. Pueden reforzar la respuesta inmunitaria innata del organismo y poseen propiedades cicatrizantes y antiinflamatorias. Sus propiedades antimicrobianas pueden incluso convertirlos en armas cru-

ciales para combatir bacterias y virus resistentes a los antibióticos, como el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Por desgracia, los péptidos no existen sin obstáculos que impidan su funcionamiento. Uno de estos trastornos es la diabetes de tipo I. En la diabetes de tipo I, el páncreas no fabrica una hormona peptídica, la insulina, que es crucial para regular los niveles de glucosa o azúcar en la sangre. Hace casi 100 años, los científicos descubrieron el primer tratamiento farmacéutico eficaz para esta enfermedad: inyecciones de un extracto de páncreas de vaca para sustituir la insulina que faltaba.

La insulina animal puede obtenerse del páncreas del cerdo o de la vaca. Esta se purifica para que el usuario no desarrolle ninguna reacción. Las insulinas animales se han desarrollado en 3 tipos diferentes: acción corta, intermedia y acción prolongada.

EL DESCUBRIMIENTO DE LOS PÉPTIDOS: DIABETES E INSULINA

Hace miles de años que los médicos conocen la mortal enfermedad llamada diabetes. Esta enfermedad hace que se acumule demasiada glucosa o azúcar en el torrente sanguíneo, lo que provoca daños en los órganos internos. Estos daños pueden causar graves problemas de salud, muchos de los cuales pueden ser mortales si no se tratan eficazmente. La primera referencia escrita conocida a la diabetes se remonta a un papiro egipcio del año 1552 a.C. Además, hasta el siglo XX, los niños que

nacían con diabetes de tipo 1 solían vivir poco y mal. Los que desarrollaban diabetes más tarde también tenían un pronóstico sombrío. La relación entre la diabetes y el páncreas se estableció a finales del siglo XIX. Muchos investigadores experimentaron con extractos pancreáticos, pero los ensayos de los extractos en pacientes humanos solían fracasar debido a los efectos secundarios perjudiciales. En 1921, Frederick G. Banting, J.J.R. Macleod y Charles Best probaron un método diferente para obtener el extracto de las células de los islotes. “Los islotes son células que se encuentran en racimos en el páncreas”. El bioquímico James Bertram Collip se unió más tarde a ellos en el laboratorio de Macleod en Toronto, Canadá, para ayudarles a producir un extracto purificado que pudiera utilizarse en ensayos clínicos con seres humanos.

En enero de 1922, se inyectó el nuevo compuesto a Leonard Thompson, un niño diabético de catorce años que pesaba sólo sesenta y cinco libras cuando ingresó en el hospital. Al día siguiente, el nivel de glucosa en sangre del paciente había descendido significativamente. Sus síntomas y su aspecto mejoraron y se sintió mejor. Vivió trece años más gracias al nuevo tratamiento. Seis pacientes más fueron tratados con éxito al mes siguiente. El equipo de Toronto bautizó el extracto con el nombre de “insulina” en un artículo publicado en abril de 1922. Millones de personas de todo el mundo han vivido más tiempo y con mejor salud desde los revolucionarios trabajos del equipo sobre

esta hormona peptídica crucial. El descubrimiento de la insulina condujo a la identificación de otros péptidos que desempeñan funciones clave en la regulación del azúcar en sangre, como el glucagón y la somatostatina. El trabajo del equipo de Toronto fue sólo el principio de lo que se convertiría en la exploración científica de los péptidos y su asombroso potencial tanto para la investigación médica como para el desarrollo de numerosos agentes terapéuticos y fórmulas nutricionales.

EL POTENCIAL ÚNICO DE LOS PÉPTIDOS PARA LA INVESTIGACIÓN Y LA FARMACIA

El conocimiento científico de los péptidos tiene menos de un siglo y el ritmo de investigación sobre estos componentes esenciales de la vida sigue acelerándose.

Las investigaciones recientes han arrojado resultados muy prometedores y han abierto nuevas vías de investigación. Los factores de crecimiento tienen un gran potencial para la reparación y cicatrización de heridas y quemaduras. Los investigadores informan de importantes efectos rejuvenecedores de las fórmulas peptídicas, como la formación de nuevo colágeno, la mejora del grosor y la textura de la piel y la reducción de la profundidad de líneas y arrugas. El futuro de estos cosmecéuticos innovadores parece prometedor, ya que se están convirtiendo en alternativas populares a los procedimientos quirúrgicos invasivos y costosos.

Está claro que, en muchos aspectos, los bioquímicos acaban de empezar a desentrañar los misterios y el potencial de los péptidos.

En el primer capítulo examinaremos con más detalle algunos péptidos específicos y aprenderemos más sobre sus funciones críticas en la vida, la salud y el comportamiento humanos. El capítulo dos explorará las distintas formas en que nuestro organismo obtiene de forma natural estos compuestos de vital importancia.

Afortunadamente, los investigadores biomédicos han creado compuestos peptídicos que pueden complementar o sustituir a las fuentes naturales. Nuestro repaso a la historia de las aplicaciones farmacéuticas de los péptidos comenzará en el capítulo tres con la Unión Soviética, pionera en la tecnología peptídica en la década de 1980. El capítulo cuatro explora la ciencia moderna de los péptidos.

El capítulo cinco explora la acción y los efectos de las dos principales familias de péptidos de defensa del huésped (PDH): las defensinas y las catelicidinas.

El capítulo seis examina la historia, el desarrollo y la ciencia del revolucionario péptido Genostim® Hexatide™. Este péptido único contiene veintiún factores de crecimiento naturales que constituyen los componentes bioactivos clave de todos los compuestos Genostim®. Examinaremos cada uno de los

factores de crecimiento específicos en los extractos de Genostim® y la ciencia médica detrás de sus efectos rejuvenecedores a nivel celular.

El libro concluye en el capítulo siete con una visión general del futuro de la ciencia de los péptidos y las muchas aplicaciones clínicas potenciales de estas biomoléculas. Los investigadores siguen haciendo nuevos descubrimientos sobre los profundos impactos biológicos y los beneficios potenciales para la salud de los biopéptidos, y la ciencia y la tecnología de Genostim® Performance Labs estará a la vanguardia de estos emocionantes desarrollos.

~

Veamos algunos péptidos específicos y sus fascinantes efectos en la vida y la salud humanas. ¿Puede reforzar su sistema inmunitario para combatir enfermedades peligrosas, incluso nuevas amenazas microbianas como el COVID-19? ¿Existe algún modo de rejuvenecer el organismo a nivel celular y recuperar la vitalidad y el vigor de la juventud?

¡Los péptidos podrían ser la clave!

CAPÍTULO UNO

PÉPTIDOS BIOACTIVOS: COMUNICADORES, DEFENSORES Y REJUVENECEDORES CELULARES

Los péptidos biológicos son pequeños, pero sus efectos fisiológicos son enormes. Hasta ahora, se han identificado más de 7,000 péptidos en la naturaleza, y están en el centro de muchas de nuestras necesidades físicas, emociones y comportamientos más fundamentales. En el cerebro, los neuropéptidos transmiten mensajes entre neuronas o células cerebrales. Estas comunicaciones influyen profundamente en procesos como la ingesta de alimentos, el aprendizaje y la memoria, y la sensación de dolor. Los péptidos antimicrobianos y los péptidos de defensa del huésped, o PDH, son esenciales para la movilización eficaz de las defensas internas del organismo frente a amenazas externas como

patógenos y parásitos. Los factores de crecimiento, incluido el GHK-Cu, o péptido de cobre, estimulan la reparación y regeneración de todas las células y tejidos de su organismo.

LA RED DE COMUNICACIONES CELULARES DE TU CUERPO: LOS PÉPTIDOS COMO MOLÉCULAS SEÑALIZADORAS

Todas las células del cuerpo están en constante comunicación entre sí. Sus señales, o mensajes, se transmiten en forma de moléculas denominadas ligandos. La transmisión satisfactoria de la señal provoca una respuesta en la célula diana. Esta transmisión se produce cuando los ligandos se unen a una célula en un lugar preciso, denominado receptor. Es similar a una llave que encaja en una cerradura. Los ligandos, también conocidos como moléculas señalizadoras, pueden adoptar una amplia variedad de formas, como iones, pequeñas proteínas y péptidos. Las moléculas señalizadoras llegan a su destino a través de cuatro señales: paracrina, endocrina, autocrina y directa. Las señales paracrinas se transmiten a las células cercanas y provocan respuestas rápidas pero breves.

Las señales endocrinas son producidas por células endocrinas como las glándulas tiroideas e hipófisis. Estos ligandos, denominados hormonas, recorren cierta distancia por el torrente sanguíneo hasta llegar a las células diana y provocan efectos más lentos pero más duraderos. Las señales autocrinas (“auto” significa “uno mismo”) regulan la

sensación de dolor y las respuestas antiinflamatorias y pueden ser liberadas por una célula e incluso actuar sobre la propia célula. Las señales directas se transmiten a una célula vecina a través de pequeños canales que conectan sus membranas celulares. Las proteínas grandes no pueden atravesar los canales, por lo que los ligandos suelen ser iones de calcio o moléculas pequeñas como los péptidos.

Dependiendo de los ligandos específicos y de los receptores celulares, la célula diana responde a estas señales de diversas maneras. La respuesta de la célula suele incluir cambios internos que pueden afectar a los procesos metabólicos de la célula o promover el crecimiento o la muerte celular.

En el caso concreto del cerebro, la comunicación entre células se lleva a cabo mediante moléculas señalizadoras. Estas moléculas de señalización se denominan neurotransmisores, que adoptan tres formas principales: péptidos, aminoácidos y monoaminas.

Los neurotransmisores peptídicos son neuropéptidos que ayudan a regular el aumento o disminución de señalización sináptica. Una amplia gama de neuropéptidos, hormonas peptídicas y factores de crecimiento funcionan como moléculas de señalización en los seres humanos. A menudo de señalización directa o interactúan entre sí o con otros mensajeros químicos como las monoaminas, de forma compleja.

COMUNICACIONES INTERCELULARES EN EL CEREBRO Y MÁS ALLÁ: NEUROPEPTIDOS

Los neuropéptidos transmiten mensajes entre las neuronas, que son las células del cerebro. Estos mensajes, o señales, pueden provocar cambios en el interior de las células que los reciben, estimulando a menudo una cascada de señales descendentes con efectos adicionales. En la actualidad se han identificado al menos 100 neuropéptidos y sus receptores. Estos 100 neuropéptidos están relacionados con efectos distintivos en las funciones y procesos cerebrales y corporales, así como en las emociones y comportamientos humanos.

Algunos neuropéptidos regulan el hambre, la alimentación y los procesos metabólicos. Otros alivian el dolor y reducen el estrés corporal. Estas aplicaciones han impulsado nuevas investigaciones y sugieren que algunos neuropéptidos podrían tener efectos antienviejimiento y prolongar la vida. Esto es importante porque es evidente que los péptidos producidos en el cerebro tienen potentes efectos en otras partes del cuerpo, y los mensajeros químicos liberados en otras partes del cuerpo tienen potentes efectos sobre los neuropéptidos en tu cerebro.

Por ejemplo, una región del cerebro llamada hipotálamo fabrica un neuropéptido llamado hormona concentradora de melanina (HCM). LA HCM activa los receptores del estómago que generan la sensación de hambre y le alertan para que coma. En 2017, los investigadores descubrieron que otro

neuropéptido producido en el hipotálamo, FLP-7, también conocido como “*Flip 7*”, activa un receptor en células intestinales que comienza a convertir la grasa corporal almacenada en energía. Además, este mismo neuropéptido influye en la producción de la hormona peptídica conocida como grelina, producida por las células del tracto gastrointestinal. La grelina estimula la liberación de neuropéptido Y en el cerebro, lo que hace que usted sienta hambre y empiece a buscar su próxima comida. Los fármacos que utilizan estos y otros neuropéptidos y sus receptores podrían algún día ayudar a las personas a mantener un peso corporal saludable.

El cuerpo humano también crea un neuropéptido llamado péptido opioide. Estos péptidos se fabrican en el sistema nervioso central (SNC) y por diversas glándulas, entre ellas la hipófisis y las glándulas suprarrenales. Son opiáceos endógenos (es decir proceden del interior del organismo), y se dividen en tres familias: endorfinas, encefalinas y dinorfinas. Un tipo de endorfina, la betaendorfina o β -endorfina, tiene efectos similares a los de la morfina y está implicada en el alivio del dolor.

Las β -endorfinas se unen a los receptores opioides en el sistema nervioso periférico situados en todo el cuerpo. Los mismos receptores a los que se unen drogas como el opio y la morfina. La unión de las β -endorfinas a los receptores inicia una reacción en cadena de procesos que impide la liberación de una proteína llamada sustancia P que es fundamental para la transmisión del del

dolor. En el nivel más básico, la función principal de las β -endorfinas es reducir el estrés y promover la homeostasis o el equilibrio.

Por ejemplo, el ejercicio y las actividades físicas producen β -endorfinas. En el cerebro esto actúa como un analgésico natural y reduce el estrés y la capacidad de dormir mejor.

Las encefalinas desempeñan papeles clave en el sistema cardiovascular, las funciones gastrointestinales, la respiración y el control del dolor. Nuevas investigaciones indican que las encefalinas y sus receptores también podrían mejorar la resistencia al estrés crónico y favorecer un envejecimiento saludable.

Se cree que las dinorfinas intervienen en el aprendizaje y la memoria, el control emocional, el dolor y la adicción. Un estudio de 2018 identificó la dinorfina como un participante destacado en los circuitos neuronales que producen ansiedad. El péptido señala neuronas específicas en el cerebro que se sabe que producen respuestas de miedo, y la activación de esas neuronas específicas causa niveles más altos de ansiedad en ratones. Los fármacos que manipulan este circuito cerebral a nivel celular podrían algún día aliviar la ansiedad causada por el estrés.

Muchos otros neuropéptidos son cruciales para la homeostasis y la salud del organismo. Dos neuropéptidos similares y relacionados, el neuropéptido W (NPW) y el neuropéptido B (NPB), intervienen en diversos procesos fisiológicos, como los cardiovasculares y la circulación sanguínea de procesos fisiológicos, el hambre, la alimentación y

la sensación de dolor. Por ejemplo, las inyecciones de NPW en ratas aumentaron drásticamente su ingesta de alimentos a corto plazo. Sin embargo, la administración de NPW a largo plazo parecía reducir el hambre excesiva. También se ha demostrado que el sistema transmisor NPW controla las reacciones del organismo al dolor agudo causado por la inflamación.

El neuropéptido S (NPS) parece estar plenamente implicado en la formación y duración de nuestros recuerdos, desde los más pequeños hasta las experiencias negativas. En las pruebas realizadas, los ratones recordaban durante más tiempo y con mayor intensidad las experiencias aprendidas si se activaban directamente los receptores NPS del cerebro. Pero si el receptor de la NPS se desactivaba, los ratones recordaban la experiencia con poca intensidad o no la recordaban en absoluto. Los investigadores creen que, dado que la NPS estimula el estado de alerta al tiempo que calma la ansiedad, prepara al cerebro para aprender con mayor eficacia. Estos descubrimientos podrían conducir a nuevos tratamientos para la enfermedad de Alzheimer, el TEPT y otros problemas cognitivos.

El neuropéptido Y (NPY) es el neuropéptido más abundante en el cerebro de los mamíferos y participa en varios procesos fisiológicos cruciales. La activación de diversos receptores del NPY en todo el organismo produce efectos distintivos, como la estimulación del hambre y la ingesta de alimentos, la regulación de las funciones cardiovascu-

lares, la homeostasis energética, la formación ósea y la reducción de la ansiedad. Las intervenciones terapéuticas dirigidas a estos receptores pueden ser muy prometedoras en el tratamiento de trastornos metabólicos como la obesidad.

Los neurocientíficos creían que el cerebro adulto no creaba nuevas células cerebrales, pero ahora se sabe que eso no es cierto. Además, el neuropéptido Y también parece desempeñar un papel importante en la neurogénesis, o creación de neuronas, en varias partes del cerebro, donde el crecimiento y la multiplicación celular siguen produciéndose en la edad adulta. Esta función fisiológica puede estar relacionada con otros indicios de que el NPY desempeña un papel destacado en el envejecimiento y la duración final de la vida. Los investigadores observan que las ratas transgénicas, a las que se ha incorporado ADN extraño en sus genomas, producen cantidades excesivas de NPY y viven más tiempo.

Los neuropéptidos interactúan entre sí y con otros péptidos bioactivos de muchas formas complicadas y sinérgicas que, en última instancia, tienden a mantener el equilibrio en el entorno celular. En algunos trastornos, el sistema nervioso interviene en los procesos del sistema inmunitario y, en última instancia, estas dos funciones deben permanecer muy separadas para una funcionalidad óptima.

Desgraciadamente, un ejemplo en el que no permanecen separadas es cuando las personas que sufren lesiones cerebrales o accidentes cerebro-

vasculares a menudo también se ven afectadas por infecciones graves como neumonía e infecciones del tracto urinario. Parecen dolencias separadas, pero pueden y de hecho se dan conjuntamente. Hasta hace poco, las razones de esta confluencia no estaban claras. Los neurocientíficos han descubierto recientemente vías directas entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario que, cuando se activan por una lesión cerebral o de la médula espinal, provocan una fuerte disminución del número de células inmunitarias. Las aplicaciones terapéuticas dirigidas a estas vías podrían reforzar todo el sistema inmunitario, incluidos algunos de los defensores más feroces del organismo contra las infecciones a nivel celular: los péptidos antimicrobianos.

DEFENSORES CELULARES: PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

Cada día, durante todo el día, nuestro cuerpo sufre el ataque constante de enemigos demasiado pequeños para verlos a simple vista: bacterias, virus, hongos y parásitos. Afortunadamente, la naturaleza ha desarrollado un magnífico sistema de defensa multicapa contra estos microbios, que incluye péptidos bioactivos. Se denominan péptidos antimicrobianos (PAM) o péptidos catabólicos de defensa del huésped (PCD). Se conocen al menos 1.700 péptidos antimicrobianos que actúan entre sí y con otros mensajeros químicos para combatir los patógenos, u órganos dañinos, y prevenir las infecciones.

Cuando la mayoría de la gente piensa en cómo responde nuestro cuerpo a las infecciones, probablemente recuerde las clases de biología en las que se explicaba cómo los heroicos glóbulos blancos del cuerpo engullen y destruyen las bacterias invasoras. Sin embargo, esto no es todo. Los tejidos de nuestro cuerpo también producen péptidos bioactivos capaces de combatir directamente a los patógenos. Los PAM perforan la membrana celular de las bacterias como un alfiler pincha un globo. Por tanto, ofrecen interesantes posibilidades de uso clínico contra las bacterias resistentes a los antibióticos. Su acción antimicrobiana también puede ser crucial para la capacidad del organismo de defenderse contra nuevos patógenos, como el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2. Los investigadores están descubriendo que los péptidos antimicrobianos también desempeñan otras funciones clave en el restablecimiento y mantenimiento de la salud corporal. Ayudan a reducir la inflamación y a curar heridas, y regulan la respuesta del sistema inmunitario a las infecciones. El capítulo cinco profundizará en las funciones de estos péptidos cruciales para la defensa del huésped y su papel crítico en el fortalecimiento del escudo antivírico del organismo.

REJUVENECEDORES CELULARES:

FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento son péptidos bioactivos que estimulan el desarrollo, el crecimiento, la diferenciación, la reparación, la curación y el reci-

claje de todas las células del cuerpo. Al igual que otras moléculas de señalización, forman parte de la red de comunicación entre células. Viajan hasta la célula diana, donde activan receptores específicos en su superficie. Como ya se ha explicado, es como una llave que encaja en una cerradura. Entre los factores de crecimiento se encuentran el EGF (factor de crecimiento epidérmico), el NGF (factor de crecimiento nervioso), el FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), el CTGF (factor de crecimiento del tejido conjuntivo) y el TGF- β (factor de crecimiento transformante beta). Estos y otros factores de crecimiento están siendo objeto de numerosas e intensas investigaciones sobre sus posibilidades para reparar, regenerar y rejuvenecer células, tejidos y órganos dañados y envejecidos.

EGF (Factor de crecimiento epidérmico)

El primer factor de crecimiento descubierto por los científicos. Es una señal para las células epiteliales que recubren las superficies externas e internas del cuerpo para que crezcan, se desarrollen o mueran. Entre las células epiteliales se encuentran las de la piel y las que forman las superficies externas del tracto intestinal. Las células liberan EGF, que estimula su propio crecimiento o las incita a dividirse porque las células cercanas absorben el EGF. Junto con su receptor, el EGFR, desempeña un papel crucial en la cicatrización de heridas y la regeneración de tejidos.

NGF (Factor de crecimiento nervioso)

Descubierto en los años 50 por una neuróloga italiana, Rita Levi-Montalcini. Ganó el Premio Nobel por su trabajo en 1986. El NGF es una neurotrofina (“trofina” viene del griego y significa alimento o nutrición).

Regula la creación, el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de las neuronas, o células nerviosas, así como de algunos tipos de células inmunitarias. Los investigadores están estudiando el potencial del NGF para el tratamiento de lesiones cerebrales, neuropatías periféricas y trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson. Levi-Montalcini, ganadora del Nobel, afirmaba que se autotrataba a diario con colirios que contenían NGF. Tenía 103 años cuando murió en 2012.

FGF (Factor de crecimiento de fibroblastos)

Descubierto en extractos hipofisarios en 1973, abunda en células y tejidos de todo el organismo. Los fibroblastos son las principales células del tejido conjuntivo. Estimulan la producción de colágeno y otros componentes estructurales de la piel. Actualmente se conocen veintidós miembros de la familia FGF. Con sus receptores (FGFR), controlan el crecimiento, el desarrollo, la migración y la especialización de las células durante el desarrollo del embrión. En los adultos, los FGF responden a las lesiones y reparan las heridas de la piel estimulando los fibroblastos y la angiogénesis, es decir, la

creación de nuevas venas sanguíneas. Los FGS han demostrado tener un gran potencial para la regeneración de tejidos como la piel, los músculos, los huesos, los tendones y ligamentos, los cartílagos, los vasos sanguíneos, los dientes y los nervios.

CTGF (Factor de crecimiento del tejido conectivo)

Originalmente se descubrió que inducía la multiplicación y migración de fibroblastos, así como la formación de la red de moléculas y proteínas, como el colágeno, que proporciona el andamiaje estructural de una célula. Sin embargo, existen pruebas sustanciales de que la función del CTGF en el organismo es mucho más compleja y amplia. Estimula la creación y especialización de células madre adultas en la médula ósea, así como de osteoblastos, las células de gran tamaño que forman y dan forma al hueso, y condrocitos, las células que producen cartílago. Debido a su implicación en estos procesos, el CTGF potencia la cicatrización de heridas y la regeneración de cartílago y hueso.

TGF- β (factor de crecimiento transformante beta)

Como muchos otros factores de crecimiento, el TGF- β desempeña una serie de funciones complejas en el organismo y regula múltiples procesos. El TGF- β controla la producción y el desarrollo de tejidos esqueléticos, cartílagos y vasos sanguíneos. Destaca en la cicatrización de heridas y las respuestas antiinflamatorias y es crucial en el proceso de

curación de fracturas óseas. Las señales del TGF- β mantienen la homeostasis tisular en todo el organismo controlando el crecimiento, el desarrollo y la muerte celular. La modificación de las señales del TGF- β podría proporcionar tratamientos eficaces de la artrosis, los trastornos inmunitarios y el crecimiento y la propagación del cáncer.

OTROS PÉPTIDOS

REJUVENECEDORES: GHK

El péptido humano GHK se descubrió en 1973, cuando hizo que las células hepáticas viejas fabricaran proteínas como las células hepáticas jóvenes. Este péptido bioactivo desempeña múltiples funciones en los procesos fisiológicos humanos y, sorprendentemente, “todas ellas parecen ser positivas para la salud.” (Pickart, 2018).

En un compuesto llamado GHK-Cu, péptido de cobre, tiene propiedades cicatrizantes, antiinflamatorias, antioxidantes, antienvjecimiento y se utiliza ampliamente en productos para el cuidado de la piel para tratar y prevenir las arrugas y líneas faciales y potenciar la firmeza y elasticidad de la piel. Se ha demostrado que protege las células cutáneas de la radiación UV, restaura las proteínas de la barrera protectora de la piel, aumenta el crecimiento y el grosor del cabello y reduce la inflamación y los daños causados por los radicales libres.

Las propiedades cicatrizantes de GHK-Cu han sido ampliamente estudiadas. Activa factores de crecimiento que estimulan el flujo sanguíneo a

la piel dañada y la creación de nuevos vasos sanguíneos para ayudar a reparar las lesiones. Atrae a los glóbulos blancos que destruyen las bacterias y otros microbios nocivos y limpian las células muertas. También atrae a los mastocitos, que liberan proteínas para cerrar la herida y empezar a cicatrizar los tejidos. El GHK-Cu estimula la producción de colágeno y elastina por las células de la piel y favorece la cicatrización de huesos y cartílagos. En estudios realizados en ratones, la aplicación de péptido de cobre a una quemadura por escaldadura dio lugar a un mayor desarrollo de vasos sanguíneos en la piel quemada y a un menor tiempo de cicatrización.

El GHK-Cu también es un potente compuesto antiinflamatorio y antioxidante. En diferentes ensayos clínicos, los investigadores estudiaron ratones a los que se había inyectado un fármaco para producir un proceso inflamatorio en los pulmones denominado fibrosis. La fibrosis pulmonar se debe a la sustitución del tejido pulmonar sano por tejido conectivo o colágeno. Este proceso se denomina cicatrización y puede deberse a enfermedades como la neumonía o la exposición a contaminantes como el amianto. En los seres humanos, la fibrosis pulmonar es una enfermedad crónica, progresiva y, en última instancia, mortal. Los científicos descubrieron que la administración de GHK-Cu reducía significativamente la inflamación e interrumpía las vías de señalización que depositan demasiado colágeno en los tejidos pulmonares. Para su sorpresa, el péptido de

cobre también revirtió en gran medida la pérdida de peso causada en los ratones por la inyección del fármaco fibrótico. Concluyeron que el GHK-Cu es un potente antiinflamatorio y antioxidante que reduce los depósitos excesivos de colágeno en los pulmones y alivia la fibrosis pulmonar.

El GHK-Cu también muestra un gran potencial como compuesto antienvjecimiento. A los sesenta años, los niveles de péptido de cobre en la sangre descienden a menos de la mitad de los observados en una persona de veinte años. El compuesto suprime las moléculas que se cree que aceleran el proceso de envejecimiento y favorece la reparación del ADN y la limpieza de las células. Los investigadores están estudiando sus efectos en las funciones cerebrales y han descubierto que los ratones ancianos (de veintiocho meses) tratados con GHK escapaban de un laberinto mucho más rápido que los ratones geriátricos tratados con GHK con una solución salina. El GHK-Cu muestra un potencial asombroso en la prevención, el tratamiento y la mejora del deterioro cognitivo relacionado con la edad y de afecciones neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson.

Muchos péptidos bioactivos no se han descubierto hasta las últimas décadas, y aún queda mucho por aprender sobre estos compuestos y sus posibles beneficios para mejorar y prolongar la vida.

Ahora que sabemos lo importantes que son los distintos tipos de péptidos para el buen funcionamiento de nuestro organismo, quizá se pregunte de dónde proceden.

¿Cómo encontramos estos compuestos cruciales y los adquirimos para que los utilice nuestro organismo?

Las respuestas a estas preguntas pueden sorprenderle y -alarmarle-.

CAPÍTULO DOS

¿DE DÓNDE PROCEDEN LOS PÉPTIDOS BIOACTIVOS?

Los péptidos bioactivos necesarios para el buen funcionamiento de nuestro organismo proceden de los alimentos que ingerimos. Cuando comemos alimentos que contienen proteínas, como la carne, la leche, los huevos y algunos cereales y legumbres, el proceso digestivo descompone muchas de esas proteínas en péptidos. Este proceso, llamado proteólisis, se produce cuando el páncreas libera en el tubo digestivo unas sustancias llamadas enzimas que cortan químicamente las proteínas en trozos más pequeños.

Los péptidos quedan “encriptados” o encerrados en la proteína y son biológicamente inactivos hasta que son liberados de la proteína por este u otros procesos de hidrólisis. La fermentación, la cocción y el procesado de los alimentos también pueden provocar la descomposición de las proteínas en péptidos. Los péptidos bioactivos

ejercen sus efectos fisiológicos sobre las células o los tejidos locales del tracto gastrointestinal o de los intestinos, viajan por el torrente sanguíneo y afectan a otros sistemas corporales.

Como sabemos, los péptidos bioactivos están formados por cadenas de dos a cincuenta aminoácidos, los componentes esenciales de toda forma de vida. El tipo y la posición de los aminoácidos en la cadena determinan la estructura y los efectos del péptido. Las investigaciones indican que las cadenas peptídicas más cortas poseen una mayor bioactividad. Las distintas fuentes de péptidos bioactivos producen diferentes efectos fisiológicos en el organismo, como efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antimicrobianos, antihipertensivos y anticancerígenos, entre otros muchos beneficios demostrados para la salud. Entre las fuentes naturales de péptidos bioactivos se encuentran la leche, los huevos, la carne, el marisco, los cereales y otras plantas, los hongos y los subproductos animales.

FUENTES NATURALES DE PÉPTIDOS BIOACTIVOS

Productos lácteos

Los primeros péptidos de origen alimentario fueron descubiertos en 1950 por el bioquímico sueco Olof Mellander. Informó de que los péptidos de la caseína, una proteína del queso, mejoraban la formación ósea de los niños con raquitismo (una enfermedad que debilita y ablanda los huesos de

los niños) sin necesidad de vitamina D adicional. Los productos lácteos de origen bovino (vaca), como la leche, el queso y el yogur, son las principales fuentes de péptidos bioactivos de origen alimentario. Se cree que esto se debe al papel crucial que desempeña la leche en la nutrición de la cría después del nacimiento. El calostro, una sustancia presente en la leche inmediatamente después del parto, contiene bajos niveles de hormonas y factores de crecimiento que pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo del recién nacido. Los péptidos bioactivos abundan en las proteínas de la leche, que se denominan proteínas de caseína y proteínas del suero. Cuando estas proteínas se procesan mediante digestión, fermentación u otros métodos, producen varios péptidos biológicamente activos que afectan a los sistemas cardiovascular, nervioso e inmunitario.

Un tipo bien conocido de péptidos bioactivos que se encuentran en las proteínas de la leche funcionan como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), por lo que se denominan antihipertensivos. Esto significa que estos compuestos ayudan a prevenir o debilitar los procesos celulares que constriñen los vasos sanguíneos y provocan un aumento de la presión arterial, lo que se denomina hipertensión. Las proteínas de la leche liberan varios péptidos opioides con efectos antihipertensivos y parecen reducir la presión arterial sin inhibir la ECA arterial sin inhibición de la ECA.

Los péptidos derivados de las proteínas de la leche también han demostrado propiedades antibacterianas, como el glicomacropéptido (GMP). Las pruebas de laboratorio indican que el GMP inhibe la acumulación de placa y bacterias en la superficie de los dientes, por lo que puede ayudar a prevenir las caries. La lactoferricina posee propiedades antimicrobianas, antivirales, antifúngicas, antitumorales y anticancerígenas. Estos péptidos también son inmunomoduladores, lo que significa que tienen la capacidad de afectar a los procesos del sistema inmunitario estimulando la producción de células como los macrófagos, que atacan y destruyen a los invasores microbianos.

Huevos

Los huevos son similares a la leche porque contienen muchas proteínas que nutren al embrión de pollo mientras crece y se desarrolla. Además de proporcionar valiosas fuentes de nutrición proteica para el ser humano, estas proteínas contienen abundantes péptidos bioactivos que se están estudiando ampliamente para determinar sus posibles efectos beneficiosos sobre la salud humana. Se sabe que los péptidos derivados del huevo afectan a los sistemas endocrino, nervioso, inmunitario, cardiovascular y digestivo.

Una vez que los péptidos se liberan de las proteínas de la clara de huevo mediante la digestión u otra forma de procesamiento, entran en el sistema circulatorio y afectan a las actividades biológicas

del cuerpo. Los investigadores han informado de que determinados péptidos de la clara de huevo reducen la hipertensión porque ejercen efectos relajantes sobre los vasos sanguíneos. La secuencia de péptidos de clara de huevo Tyr-Ala-Glu-Glu-Arg-Tyr- Pro-Ile-Leu redujo la hipertensión y actuó como un potente antioxidante, ya que mostró altos niveles de actividad en la eliminación de radicales libres de oxígeno. Otros péptidos del huevo ejercen efectos inhibidores de la ECA que reducen la presión arterial en animales y ofrecen posibles usos terapéuticos en humanos.

Las proteínas del huevo de gallina no sólo nutren al polluelo en desarrollo, sino que también le proporcionan un sistema de defensa natural contra los microbios dañinos. Una de las principales proteínas de la clara de huevo, la lisozima, se utiliza ampliamente en aplicaciones comerciales para eliminar las bacterias de productos cárnicos como el salchichón, el salami, la carne de cerdo, la salchicha, la carne de cerdo, ternera y pavo. La lisozima también libera péptidos con cualidades antimicrobianas y antivirales. La digestión de otras proteínas de la clara de huevo produce péptidos capaces de eliminar bacterias como *E. coli* y hongos como *Candida albicans*.

Los péptidos de la clara de huevo han demostrado una serie de efectos beneficiosos adicionales sobre la salud humana. Tienen efectos antioxidantes y anticancerígenos y modulan el sistema inmunitario estimulando la producción de glóbulos

blancos y macrófagos. Algunos de estos péptidos se han utilizado para reforzar la respuesta del sistema inmunitario al tratamiento del cáncer. Se ha demostrado que un péptido obtenido de las yemas de huevo potencia el crecimiento de los huesos y se denomina, apropiadamente, Bonepep.

Carne

Los péptidos bioactivos también pueden obtenerse de las proteínas de alta calidad que se encuentran en carnes como la de vacuno, cerdo, pollo y pato, y en subproductos animales como la sangre de vaca, el colágeno y la gelatina. Tras el sacrificio y durante el envejecimiento y el almacenamiento congelado, la carne sufre cambios que descomponen las proteínas y liberan péptidos. Los péptidos bioactivos se liberan de los productos cárnicos cuando se curan o maduran, como cuando el jamón se cura en seco o las salchichas se fermentan. Los péptidos también se liberan cuando la carne se digiere en el tracto gastrointestinal.

Los péptidos de la carne han demostrado ser beneficiosos para la salud humana, como antihiper-tensivos, antioxidantes, antitrombóticos y anticancerígenos.

Al igual que los péptidos de la leche y el huevo, las propiedades inhibitoras de la ECA y reductoras de la presión arterial de los péptidos de la carne han sido objeto de intensas investigaciones. Los péptidos aislados de la carne de cerdo y administrados a ratas provocaron grandes descensos de la presión

arterial. El colágeno bovino también proporciona péptidos inhibidores de la ECA. Veintisiete péptidos derivados del jamón curado en seco español demostraron potentes propiedades antioxidantes. También se han aislado péptidos antioxidantes de chorizos de cerdo. Los péptidos bioactivos del músculo porcino han demostrado efectos antitrombóticos, es decir, reducen la coagulación de la sangre, con efectos anticoagulantes similares a los de la aspirina. Varios péptidos extraídos de proteínas bovinas demuestran la capacidad de destruir células cancerosas e inhibir su crecimiento.

Pescado

Entre las fuentes pesqueras de péptidos bioactivos se encuentran el atún, la sardina, el arenque y el salmón. Los primeros péptidos inhibidores de la ECA fueron aislados en la carne de sardina en 1986 por investigadores japoneses. Los péptidos derivados del músculo del salmón keta y del atún patudo redujeron significativamente la presión arterial en ratas. Científicos japoneses administraron un péptido aislado del bonito seco a treinta pacientes humanos con hipertensión arterial o hipertensión limítrofe. Tras recibir este péptido inhibidor de la ECA, el LKPNM, durante ocho semanas, la presión arterial de los sujetos se redujo una media de 12 mmHg. El hidrolizado que contiene este péptido ha sido aprobado para su inclusión en el Foods for Specified Health Use (FOSHU) por el Ministerio de Salud y Bienestar de Japón.

Se han aislado péptidos antioxidantes de diversos pescados, como la caballa, el abadejo de Alaska, la tilapia y la carpa plateada. Extractos purificados de péptidos procedentes de subproductos musculares oscuros del atún eliminaron el 79% y el 85% de los radicales libres del oxígeno e inhibieron la actividad de oxidación durante más de siete días. Los péptidos del músculo del esturión tienen efectos antiinflamatorios. Los investigadores han encontrado péptidos bioactivos en una amplia variedad de fuentes marinas, como calamares, erizos de mar, caballitos de mar, cangrejos de las nieves, gambas, moluscos, esponjas, anémonas y algas. Los péptidos derivados de varias especies de esponjas demostraron su capacidad para destruir células leucémicas de ratón en pruebas de laboratorio. Los científicos están descubriendo que éstas y otras fuentes marinas producen péptidos con efectos antimicrobianos, antifúngicos, antivirales, anti-trombóticos y antitumorales.

Fuentes vegetales de péptidos

Las proteínas vegetales que contienen aminoácidos esenciales son fuentes cruciales de nutrición para humanos y animales. Sólo en las dos últimas décadas los científicos han descubierto que los péptidos pequeños desempeñan un papel en la señalización celular de las plantas, y este sistema de señalización puede tener mil millones de años. Al igual que en animales y humanos, los péptidos segregados por las plantas regulan múltiples funciones, como el

crecimiento y la diferenciación celular, la respuesta al estrés (heridas, sequía, etc.) y la defensa frente a organismos nocivos.

Los investigadores han empezado a estudiar a fondo los posibles beneficios de los péptidos vegetales para la salud humana, sobre todo porque las fuentes de alto contenido graso, como la carne y la leche, se asocian a enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

Cereales como el trigo, el arroz, el maíz, la avena, el sorgo, la cebada, el centeno y el mijo contienen hidratos de carbono, proteínas, vitaminas del grupo B y minerales, y aportan aproximadamente la mitad de la energía que necesita la población mundial cada día. Los tres cereales más consumidos por el hombre son el trigo, el arroz y el maíz. Los péptidos derivados de las proteínas de los cereales han demostrado tener propiedades antihipertensivas, antioxidantes y antitumorales. Se han aislado péptidos opiáceos del gluten de trigo que pueden afectar al tracto gastrointestinal y a la liberación de insulina.

Cuando las proteínas vegetales de la soja, los garbanzos, los guisantes y otras legumbres (semillas vegetales) se hidrolizan, o digieren químicamente mediante enzimas, producen péptidos bioactivos multifuncionales con diversos efectos fisiológicos. En 2006, unos investigadores aislaron la limenina, un péptido de origen vegetal, de las judías verdes. Demostró actividades antifúngicas, antibacterianas y anticancerígenas. Una proteína extraída de los garbanzos inhibió el crecimiento de células can-

cerosas orales sin efectos tóxicos sobre las células humanas normales. En pruebas de laboratorio, las fracciones peptídicas de la soja han demostrado la capacidad de destruir el 50% de las células cancerosas de mama y cuello de útero en ocho horas.

La soja también contiene péptidos opioides, las morfina de soja, que tienen la capacidad de influir en múltiples sistemas corporales. La soja morfina-5 reduce tanto la ansiedad como el apetito. Cuando se administró por vía oral a ratones diabéticos durante un largo periodo, aumentó su metabolismo del azúcar y las grasas y redujo sus niveles de azúcar en sangre. Además, ha demostrado su capacidad para reducir el apetito y la ingesta de alimentos en ratones hambrientos, y los investigadores están investigando actualmente su intrigante potencial como compuesto para el control del peso en humanos.

Otras fuentes vegetales de péptidos bioactivos son las calabazas y las espinacas, y también se encuentran en otras fuentes naturales: algas, setas e insectos comestibles. Los dipéptidos cíclicos llamados DKP están presentes en el café tostado, la malta tostada, el cacao, la cerveza, el sake añejo, los calamares secos y una bebida llamada esencia de pollo, un remedio tradicional del sudeste asiático. Cuando se administró a ratas un extracto purificado de las DKP de la esencia de pollo, aumentaron los niveles de serotonina, norepinefrina y dopamina en el córtex prefrontal. Esta zona del cerebro es crucial para la atención, la planificación, la memoria, el

aprendizaje y la toma de decisiones, y la serotonina es fundamental para el procesamiento cognitivo, el estado de ánimo y el sueño. Las ratas deprimidas que recibieron dosis orales del extracto escaparon más rápidamente de un laberinto de agua. Otras ratas dosificadas con DKP mejoraron su precisión en una prueba de laberinto radial. Estos resultados sugieren que las DKP podrían tener usos terapéuticos en el tratamiento de la depresión y en la depresión en general.

El interés por los péptidos bioactivos presentes en los alimentos ha aumentado drásticamente en las últimas décadas. La investigación continúa descubriendo nuevos péptidos bioactivos y revelando sus posibles funciones y beneficios para la salud. Una base de datos, BIOPEP-UWM™, recoge actualmente información sobre las actividades biológicas de los péptidos bioactivos y documenta los nuevos descubrimientos de péptidos. Los biopéptidos que influyen positivamente en los procesos fisiológicos podrían ser útiles en productos farmacéuticos y como aditivos alimentarios o alimentos funcionales.

Los “alimentos funcionales” son aquellos que producen efectos beneficiosos para la salud. Algunos alimentos contienen ingredientes específicos que producen estos efectos, mientras que, como hemos visto, otros alimentos contienen precursores proteínicos que se descomponen en biopéptidos. La concienciación de los consumidores sobre estos productos naturales beneficiosos para la salud está creciendo rápidamente. Pero,

¿hasta qué punto son seguras las fuentes naturales de estas biomoléculas cruciales?

FUENTES NATURALES DE PÉPTIDOS EN EL DESARROLLO: SUELOS AGOTADOS, CO₂ GENERADO, Y NUTRIENTES DESAPARECIDOS

Las fuentes naturales de péptidos bioactivos están amenazadas por dos motivos. El suelo en el que crecen los cultivos alimentarios y los piensos para el ganado se está erosionando y está perdiendo sus vitaminas y minerales.

Los niveles mundiales de dióxido de carbono (CO₂) están aumentando, lo que tiene efectos perjudiciales en el contenido nutricional de cereales, frutas y verduras. Esta evolución ecológica puede tener consecuencias desastrosas para la salud humana y la seguridad alimentaria de dos mil millones de personas.

El 95% de los cultivos alimentarios del mundo crecen en la capa más superficial del suelo, la tierra vegetal, que suele tener menos de 30 centímetros de profundidad. Esta fina y preciosa capa de tierra vegetal proporciona los nutrientes vitales que las plantas necesitan para crecer y prosperar. Una pulgada de tierra vegetal tarda 1.000 años en crearse de forma natural. Sin embargo, en todo el mundo, la capa superficial del suelo se está erosionando, arrastrada por la lluvia y las inundaciones o arrastrada por el viento, en parte debido a las prácticas agrícolas intensivas modernas. Las Naciones Unidas calculan

que cada año se pierden veinticuatro mil millones de toneladas de suelo fértil a causa de la degradación y la erosión, lo que afecta a un tercio de la tierra cultivable del mundo. Algunos expertos estiman que sólo quedan sesenta años de tierra vegetal.

La agricultura moderna también extrae nutrientes del suelo y fomenta otras prácticas agrícolas que dan lugar a alimentos menos saludables. Según un estudio realizado en 2004 por científicos de la Universidad de Texas en Austin, las cosechas actuales de frutas y verduras simplemente no contienen el mismo número de vitaminas y minerales que antes, incluso hace tan sólo cien años. Los investigadores determinaron que, de 1950 a 1999, cuarenta y tres verduras diferentes mostraron reducciones en proteínas, vitaminas B2 y C, hierro, fósforo y calcio.

El investigador principal, Donald Davis, señaló las prácticas agrícolas actuales como la principal causa. “Los esfuerzos para obtener nuevas variedades de cultivos que proporcionen mayor rendimiento, resistencia a las plagas y adaptabilidad al clima han permitido que los cultivos crezcan más grandes y más rápidamente”, señala, “pero su capacidad para manifestar o absorber nutrientes no ha seguido el ritmo de su rápido crecimiento.” (Scheer, 2011). Otro estudio de doce verduras frescas demostró descensos similares y significativos en los niveles de calcio, hierro (hasta un 37% menos), potasio, vitamina A y vitamina C (un 30% menos). Un estudio concluyó que la naranja que

usted come hoy contiene ocho veces menos vitamina A que la naranja que comían sus abuelos. Y por si estas amenazas a la nutrición y la salud humanas no fueran ya suficientemente alarmantes, el aumento de los niveles de dióxido de carbono en el planeta también está afectando gravemente a la calidad nutricional de nuestros alimentos, incluidas las proteínas que son cruciales para la creación de péptidos bioactivos.

El 99% de la atmósfera terrestre está compuesta por dos gases: nitrógeno (78%) y oxígeno (21%). El 1% restante se compone de varios gases traza, entre ellos el dióxido de carbono (CO₂). Los niveles de CO₂ han subido y bajado drásticamente a lo largo de la vida del planeta, pero han aumentado rápidamente desde el comienzo de la Revolución Industrial. Se cree que, en las primeras décadas del siglo XXI, los niveles de dióxido de carbono estaban en su punto más alto, sólo igualado en una época que existió hace catorce millones de años.

Las plantas necesitan CO₂ para vivir y crecer, pero niveles más altos de este gas producen efectos paradójicos en su crecimiento y composición nutricional. Los niveles elevados de CO₂ aumentan las tasas de fotosíntesis en las plantas y elevan su productividad y rendimiento. Sin embargo, estas ganancias pueden producirse a costa de la calidad nutricional. Los científicos observan que las plantas crecen más rápido, pero contienen más almidón, mientras que las cantidades de proteínas, vitaminas y oligoelementos vitales disminuyen. Los animales

que consumen hierbas y alimentos para el ganado que contienen menos proteínas proporcionarán menos proteínas para el consumo humano.

Las abejas dependen del polen de las flores para obtener las proteínas que necesitan para su salud y desarrollo. Sin embargo, un estudio sobre una flor norteamericana de finales de otoño llamada vara de oro ha demostrado que el elevado dióxido de carbono atmosférico está reduciendo la cantidad de proteínas en el polen de la vara de oro. Si en otras fuentes de polen de abeja se produce una disminución similar, la menor calidad nutricional podría perjudicar la salud y longevidad de estos polinizadores cruciales y tener graves consecuencias medioambientales y económicas.

Los científicos están especialmente preocupados por el impacto del aumento de los niveles de CO₂ en el valor nutricional del arroz, una fuente diaria de calorías crucial para más de dos mil millones de personas. Las investigaciones indican que diferentes cepas de arroz cultivadas en condiciones de campo que simulan los niveles de CO₂ previstos para finales de este siglo muestran una disminución significativa de proteínas, Fe (hierro) y Zn (zinc). Las reducciones de las vitaminas B alcanzaron el 30%. Estudios comparables de otros cultivos alimentarios importantes han demostrado resultados similares. El trigo mostró descensos en proteínas, hierro y zinc, y el hierro y el zinc se redujeron en la soja y los guisantes forrajeros. El maíz y el sorgo mostraron menos efectos. Los expertos

creen que, en el futuro, estas deficiencias nutricionales podrían afectar significativamente a la salud humana y a la seguridad alimentaria, especialmente para los cientos de millones de personas que dependen en gran medida de una única fuente de alimentos, como el arroz.

En el otro extremo de la balanza, sin embargo, hay otra consecuencia paradójica de la pérdida de nutrientes en nuestros alimentos. Según un artículo publicado en el *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, es posible que la gente consuma más alimentos ricos en almidón y en mayor cantidad para compensar el descenso de su calidad nutricional, lo que contribuye al aumento de los niveles de obesidad en muchos países. Un escritor especuló con que nos dirigimos a un “mundo extraño en el que estamos sobrecogidos por alimentos de los que no podemos saciarnos mientras que, en realidad, nos morimos de hambre y, al mismo tiempo, nos volvemos obesos.” (Suglia, 2018).

El aumento de los niveles de CO₂ está disminuyendo el valor nutricional y la eficacia de los alimentos que consumimos para proporcionar péptidos bioactivos a nuestro organismo.

Hemos aprendido que varios alimentos, como la leche, los huevos, la carne y los cereales, contienen proteínas compuestas por péptidos bioactivos. Sin embargo, estos péptidos están encriptados, o inactivos, hasta que se desbloquean por digestión, fermentación, cocción u otras formas de procesamiento de los alimentos.

Una vez liberados, ejercen sus efectos directamente en el estómago o los intestinos, o viajan por el torrente sanguíneo y afectan a múltiples sistemas corporales y procesos fisiológicos. Los investigadores han descubierto que los biopéptidos de origen alimentario tienen la capacidad de reducir la presión arterial en humanos y ratas hipertensas, mejorar el rendimiento cognitivo en ratas deprimidas, prevenir la formación de coágulos sanguíneos y eliminar microbios, tumores y células cancerosas, entre otros efectos beneficiosos para la salud.

Desgraciadamente, a medida que aumenta el interés por los beneficios de los péptidos bioactivos para mejorar y prolongar la vida, sus fuentes naturales se ven cada vez más amenazadas por el agotamiento del suelo y el aumento de los niveles de dióxido de carbono. ¿Cómo se obtendrán estas biomoléculas cruciales en el futuro? La investigación sobre péptidos llevada a cabo por la Unión Soviética durante la Guerra Fría en la década de 1980 empezó a dar respuesta a esta pregunta.

CAPÍTULO TRES

LOS BIORREGULADORES PEPTÍDICOS RUSOS Y LA CIENCIA ANTIENVEJECIMIENTO

La intensión en el ámbito de la ciencia de los péptidos se ha intensificado rápidamente en la última década. Los fisiólogos británicos William Bayliss y Ernest Starling hicieron el primer descubrimiento de un péptido bioactivo en 1902, cuando sus experimentos con perros revelaron la existencia de la secretina, una hormona peptídica. La secretina es liberada por las células del intestino delgado durante la digestión y estimula efectos en el estómago, el páncreas y el intestino delgado. Esta investigación fue especialmente significativa porque demostró cómo los mensajeros químicos del cuerpo afectaban a los procesos fisiológicos. En 1922, el uso terapéutico de los péptidos bioactivos comenzó con el descubrimiento de la insulina

como tratamiento para la diabetes. En la década de 1950, los investigadores informaron del éxito de la utilización de extractos purificados de un polipéptido, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), de DE glándula pituitaria de animales para tratar trastornos como la artritis reumatoide.

La identificación sistemática de péptidos gastrointestinales por parte de varios científicos durante la década de 1960 desencadenó el descubrimiento de muchos nuevos péptidos bioactivos. La hipófisis suele denominarse la “glándula maestra”, ya que este pequeño órgano controla la mayoría de las demás glándulas secretoras de hormonas. En 1977, Roger Guillemin y Andrew Schally, antiguos colegas científicos convertidos en acérrimos rivales compartieron el Premio Nobel de Medicina con Rosalyn S. Yalow por sus trabajos sobre las hormonas peptídicas que controlan la secreción hormonal hipofisaria. A medida que los investigadores siguieron estudiando los péptidos en los años siguientes, empezaron a reconocer que los péptidos gastrointestinales también se expresaban en el cerebro. Los neuropéptidos, moléculas de señalización cruciales en el cerebro, son ahora protagonistas en la ciencia de la neuroendocrinología.

Investigaciones recientes indican que algunas de estas biomoléculas, como el NGF o el neuropéptido Y, no sólo desempeñan un papel clave en la regulación del hambre y el metabolismo, sino que también pueden ser fundamentales en los procesos biológicos del envejecimiento. En la misma

época en que los ganadores estadounidenses del Nobel trabajaban sobre los péptidos hipofisarios, dos investigadores rusos, Vladimir Khavinson y Vladimir Anisimov, empezaron a investigar el tratamiento del envejecimiento con extractos de péptidos. Khavinson y Anisimov llevan casi cincuenta años investigando en este campo. Describiendo el envejecimiento como “el problema más intrincado de la medicina y la biología”, se han centrado en reparar o revertir el envejecimiento a nivel celular mediante el uso de extractos peptídicos de varias glándulas clave, como la glándula pineal y el timo. (Khavinson y Anisimov, 2009).

La glándula pineal está situada en el centro del cerebro y segrega melatonina, que regula el ritmo circadiano y ciertas hormonas reproductivas. El timo se encuentra en el pecho, detrás del esternón y entre los pulmones. Crece hasta la pubertad, después empieza a encogerse y es sustituido por grasa. Produce la hormona timosina, que estimula la liberación de linfocitos T, glóbulos blancos que combaten las infecciones bacterianas y víricas. Estos linfocitos T migran a los ganglios linfáticos y forman parte del sistema de defensa del organismo contra las enfermedades durante el resto de la vida. Khavinson y sus colegas han elaborado extractos de la glándula del timo que, según afirman, potencian la producción de células T en animales envejecidos y restauran la función de su sistema inmunitario.

DE VUELTA EN LA URSS: VLADIMIR KHAVINSON, LOS EXTRACTOS DE TIMO Y EL ENVEJECIMIENTO

A finales de los años sesenta y principios de los setenta, en lo que entonces era la URSS, dos médicos militares rusos, Vladimir Khavinson y Vyacheslav Morozov, empezaron a extraer péptidos de timos de ternera. Como explicó Khavinson, que actualmente se autodenomina biogerontólogo, en una entrevista de 2013: “Nuestra idea principal era influir en la regulación del hipotálamo, la glándula pineal y el timo mediante el uso de péptidos. Intentamos obtener estos péptidos de los órganos correspondientes, y en ese momento no sabíamos que A.V. Schally, y sus colegas, también trabajaban en esto, y que fue galardonado con el Premio Nobel por este descubrimiento en 1977.” (Rattan, 2013). Aunque la entrevista a menudo no es clara en cuanto a las fechas de sus actividades, Khavinson y su colega obtuvieron espacio de laboratorio y comenzaron a probar los extractos de timo en ratones jóvenes expuestos a la radiación. Eligieron empezar a trabajar primero con el timo, porque su papel en el sistema inmunitario y la producción de anticuerpos se comprendía bien en aquel momento.

Pero luego los investigadores rusos decidieron utilizar ratones más viejos porque el envejecimiento proporciona el “mejor modelo de patología”. (Ibid). Como explicó Khavinson: “Se toman animales jóvenes y viejos, se observan sus diferencias, se aplica el tratamiento y se compru-

eba si se puede hacer que los ratones viejos estén más sanos”. (Ibid). Khavinson observó que los animales viejos tienen sistemas inmunitarios más débiles que fabrican menos células T y más débiles, pero, afirmó, “Nuestro extracto de timo estimuló la actividad de los linfocitos T, y el restablecimiento de la función inmunitaria en los animales viejos fue muy sorprendente”. (Ibid). Señaló al entrevistador que el primer fármaco desarrollado a partir del extracto de timo, llamado timalina, se vendió como producto farmacéutico en Rusia y fue utilizado por millones de personas sin efectos secundarios.

Khavinson empezó a colaborar con Vladimir Anisimov en 1970. Probaron los efectos supresores de tumores de los extractos de la glándula pineal y otras sustancias y descubrieron que los extractos de la glándula pineal suprimían los tumores en un 82%. A continuación, dirigieron sus esfuerzos a la investigación de los efectos de los extractos sobre la esperanza de vida y el envejecimiento. Según el relato de Khavinson, Anisimov inició experimentos para determinar los efectos tóxicos de los extractos del timo y de la glándula pineal, pero descubrió que no había ningún efecto tóxico. Los extractos de la glándula pineal prolongaban la vida de los ratones entre un 20% y un 30% y demostraban una potente capacidad supresora de tumores. En 1975, los científicos rusos obtuvieron la autorización del Ministerio de Sanidad de la URSS para empezar a probar sus extractos en seres humanos. Khavinson reconoció que este proceso fue fácil porque la Unión

Soviética no tenía reglamentos estrictos ni comités éticos que supervisaran este tipo de investigación. Comenzaron las pruebas en clínicas públicas de veinte localidades de la URSS. El Dr. Khavinson patentó la timalina en la URSS en 1978, y más tarde recibió una patente estadounidense sobre el extracto de timalina. patente estadounidense del extracto. Finalmente, trabajó en diez fármacos diferentes, incluidos extractos de la retina del ojo.

Khavinson ascendió al rango de coronel y en 1982 se convirtió en jefe de un laboratorio especial de la Academia Médica Militar sobre biorregulación. Trabajaban en el desarrollo de “fármacos para aumentar la resistencia de los militares a factores peligrosos, especialmente a las armas atómicas”. (Rattan, 2013). Los líderes militares soviéticos también estaban preocupados por los impactos de la radiación constante de bajo nivel en las tripulaciones de los submarinos de propulsión nuclear y las tropas que manejaban los silos de misiles nucleares. Dado que Estados Unidos y la Unión Soviética seguían librando la Guerra Fría en aquella época, ambos bandos trabajaban en el desarrollo de armas láser capaces de cegar a los soldados enemigos. Khavinson y sus colegas probaron sus extractos de retina en animales y descubrieron que restauraban parcialmente las retinas de los ojos dañados por el láser. El Ministerio de Defensa de la URSS le concedió un premio por este trabajo, pero, afortunadamente, la Guerra Fría terminó antes de que estas terapias con biopéptidos se probaran en condiciones reales de campo de batalla.

LA CIENCIA POSTSOVIÉTICA DE LOS PÉPTIDOS

Tras el colapso de la Unión Soviética en 1992, Khavinson y sus colaboradores organizaron el Instituto de Biorregulación y Gerontología y empezaron a estudiar extractos de péptidos como soluciones para “problemas gerontológicos”. (Ibid). Los seis fármacos que desarrolló se venden sin receta en Rusia y Ucrania. Se utilizan para estimular la función inmunitaria, restablecer los niveles de melatonina en personas mayores y restaurar la función cerebral, entre otros beneficios.

Aunque estos compuestos peptídicos están pensados para tratar problemas de salud específicos y graves, Khavinson señaló que, dado que el envejecimiento normal provoca un ligero deterioro de las funciones corporales, incluso las personas sanas pueden tomar sus “geroprotectores” para mantener el vigor y la vitalidad. Afirmó que lleva diez días al año inyectándose un compuesto de péptidos de la glándula pineal, el timo, el cerebro, el corazón, los vasos sanguíneos y otros órganos. Khavinson explicó que física y mentalmente se sentía al menos veinte años más joven que su edad cronológica de 66 años (en el momento de la entrevista en 2013), aunque admitió que sus niveles de energía eran más bajos.

Khavinson creía que, “los péptidos quedan disponibles en el estómago después de que las proteínas se cortan en trozos pequeños, y entonces penetran en las células y regulan el ADN.” (Ibid). En un artículo de 2009 coescrito con Anisimov, los

biogerontólogos rusos revisaron sus treinta y cinco años de investigación sobre la regulación peptídica del envejecimiento. Llegaron a la conclusión de que la involución, o degeneración, de los órganos principales subyace al proceso de envejecimiento, acompañada de una disminución de los niveles de síntesis de proteínas en las células del cuerpo. Sin embargo, las intervenciones terapéuticas con extractos de péptidos de los órganos de animales jóvenes indujeron la síntesis de proteínas celulares y una recuperación sustancial de las funciones del organismo. La administración de los extractos a los animales prolongó su vida entre un 25% y un 31%, hasta el límite de vida de la especie específica. En humanos, el tratamiento con los compuestos mejoró notablemente las funciones fisiológicas y redujo significativamente la mortalidad en diferentes grupos de edad.

En una extensa página web titulada “Peptide Regulation of Ageing” (regulación peptídica del envejecimiento), Khavinson explica sus décadas de investigación sobre biorreguladores peptídicos para prevenir, reparar e invertir los procesos biológicos del envejecimiento. Afirma que “el papel regulador de los péptidos pequeños nunca se había discutido en los conceptos de control génico de la síntesis de proteínas en organismos superiores antes de que comenzáramos la investigación”. (Khavinson, s.f.). Sostiene que la verdadera esperanza de vida humana es de 110 a 120 años, pero que se recorran varias décadas de la vida media debido a los

cambios en la estructura y expresión de nuestros genes a causa del estrés, los factores ambientales o la radiación. Sin embargo, él y sus colegas desarrollaron métodos para extraer péptidos de bajo peso molecular del timo y la glándula pineal que restauran las funciones de estas glándulas y prolongan la vida de los animales en muchos experimentos. Los resultados positivos de estas pruebas en animales, incluidos monos, han animado a los investigadores rusos a realizar con éxito pruebas de los extractos de péptidos que mejoran el sistema inmunitario y prolongan la vida en personas mayores y seniles.

Khavinson es director del Instituto de Biorregulación y Gerontología de San Petersburgo desde 1992 y fue presidente de la Asociación Internacional de Gerontología y Geriatria (Región Europea) de 2011 a 2015. Ha seguido publicando sus investigaciones, pero casi exclusivamente en revistas en lengua rusa, por lo que su trabajo no parece ser muy conocido en muchos círculos científicos occidentales. Varias de sus publicaciones más recientes se centran en su análisis y elucidación de los mecanismos precisos de las interacciones celulares entre los péptidos bioactivos y los genes.

El interés por las aplicaciones terapéuticas de los péptidos bioactivos ha aumentado drásticamente en los últimos diez años, y el prometedor y provocador trabajo de Khavinson sobre su potencial inmunoestimulante, antienvjecimiento y geroprotector puede empezar a cobrar fuerza en los próximos años.

En la actualidad se están desarrollando más de 150 fármacos peptídicos con numerosas aplicaciones terapéuticas potenciales. Los péptidos bioactivos aumentan la masa y la fuerza muscular, previenen la pérdida ósea relacionada con la edad, mejoran la cicatrización de heridas... ¿qué más pueden hacer por nosotros? La ciencia moderna de los péptidos apenas está empezando a descubrir los beneficios multifuncionales de estas asombrosas biomoléculas.

CAPÍTULO CUATRO

LA CIENCIA MODERNA DE LOS PÉPTIDOS BIOACTIVOS

Basándose en los más de 120 años de ciencia de los péptidos, la investigación moderna sigue documentando los numerosos beneficios para la salud de estas poderosas biomoléculas.

Estas biomoléculas aumentan la masa muscular y la fuerza, previenen la pérdida ósea relacionada con la edad y mejoran la textura y elasticidad de la piel. Estimulan la defensa de las heridas contra las infecciones y desempeñan un papel principal en la cicatrización y reparación de las heridas. Los péptidos bioactivos han demostrado su capacidad para prevenir e invertir el envejecimiento prematuro a nivel celular. El biogerontólogo ruso Vladimir Khavinson y su colega no son los únicos investigadores que estudian el potencial antienvjecimiento de diversos péptidos bioactivos. Científicos de Europa y Estados Unidos están estudiando

diversos procesos biológicos y tratamientos con péptidos bioactivos para las enfermedades y trastornos que aparecen con el envejecimiento.

PÉPTIDOS PARA PREVENIR E INVERTIR EL ENVEJECIMIENTO PREMATURO

Los equipos de investigación se centran en las células senescentes, que son células viejas o desgastadas del organismo que ya no son capaces de replicarse y renovarse. Provocan inflamación y daños en otras células y tejidos corporales, pero los jóvenes pueden eliminarlas eficazmente. Sin embargo, a medida que envejecemos, nuestro sistema inmunitario se debilita y las células senescentes se acumulan y provocan disfunciones en los procesos fisiológicos, dando lugar a signos de envejecimiento como la piel arrugada y la caída del cabello. Peter L.J. de Keizer, experto holandés en medicina molecular, ha obtenido resultados prometedores en ratones con la administración de un péptido penetrante celular que actúa selectivamente sobre las células desgastadas y descompuestas y despeja el camino para el desarrollo de nuevos tejidos sanos. El péptido sólo actúa sobre las células senescentes, no sobre las sanas, y ordena a las células dañinas que se autodestruyan.

A los ratones envejecidos que recibieron infusiones del péptido penetrador celular pronto les volvió a salir pelo en las zonas calvas. Al cabo de varias semanas, mostraban niveles más altos de aptitud cardiovascular que los ratones que no recibieron las infusiones. También recuperaron

la función renal al mes de iniciar el tratamiento. Según De Keizer, su equipo administró el péptido a los ratones tres veces por semana durante diez meses sin efectos secundarios apreciables. Aunque aún no está claro que el péptido penetre en las células y prolongue la vida, De Keizer es optimista sobre su perfil de seguridad y su potencial terapéutico en humanos. Explica que “el hilo conductor que veo para el futuro de la investigación antienviejimiento es que hay tres frentes en los que podemos mejorar: La prevención del daño celular y la senescencia, la eliminación terapéutica segura de las células senescentes, para estimular las células madre -sin importar la estrategia- para mejorar la regeneración de los tejidos una vez eliminada la senescencia.” (Cell Press, 2017). Múltiples equipos de investigación están trabajando en todos estos frentes, y los péptidos producidos en las mitocondrias parecen ser nuevas y emocionantes armas en sus arsenales antienviejimiento.

Las mitocondrias son estructuras del interior de todas las células de nuestro cuerpo que producen energía a partir de los alimentos. A menudo se las llama las “centrales eléctricas” de las células, pero los científicos están aprendiendo que también fabrican péptidos que son cruciales para el metabolismo y el envejecimiento. Se ha demostrado que uno de estos péptidos mitocondriales, la humanina, combate las enfermedades relacionadas con la edad. Los investigadores acaban de anunciar que, por primera vez, también disponen de pruebas que indican que unos

niveles más altos de humanina en el cuerpo están relacionados con una mayor salud y una vida más larga. Los hijos de centenarios, personas que llegan a los 100 años o más, tienen estadísticamente más probabilidades de vivir también vidas excepcionalmente largas, y en un estudio también tenían niveles más altos y sostenidos de humanina. Un estudio de 2018 también descubrió que los niveles más bajos de humanina en personas relacionadas con el envejecimiento cognitivo acelerado. Las inyecciones del péptido en ratones demostraron la capacidad de retrasar el deterioro cognitivo relacionado con la edad, abriendo potencialmente una vía a intervenciones terapéuticas antienvjecimiento en las personas. Los investigadores creen que la humanina actúa reduciendo la inflamación en el cerebro y en todo el organismo. Otro péptido mitocondrial descubierto recientemente, el SHLP 2, tiene efectos antidiabéticos potentes y podría revertir o proteger contra trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer. Otros péptidos bioactivos están dando resultados prometedores en la prevención de la pérdida ósea y muscular relacionada con la edad.

LOS PÉPTIDOS PREVIENEN LA PÉRDIDA ÓSEA RELACIONADA CON LA EDAD

Más de 40 millones de hombres y mujeres estadounidenses de cincuenta años o más sufren disfunciones óseas relacionadas con la edad, como baja masa ósea y osteoporosis. La osteoporosis hace que los huesos se vuelvan débiles y quebradizos y más

propensos a las fracturas. Se produce cuando las células óseas viejas mueren, pero el crecimiento de nuevas células óseas no mantiene el mismo ritmo. Los investigadores han descubierto una relación entre las células senescentes y la pérdida de masa ósea en ratones. La bióloga Anja Nohe ha demostrado que la administración de un péptido llamado CK2.3 en un modelo matemático de ratón aumentaba la densidad mineral ósea. A diferencia de otras terapias actuales contra la osteoporosis, este péptido es el único que aumenta simultáneamente la degradación del hueso viejo y estimula el recrecimiento de tejido óseo nuevo.

Otra posible terapia contra la pérdida de masa ósea relacionada con la edad ha suscitado un gran interés en los últimos años: los péptidos de colágeno.

Numerosos estudios han demostrado que los péptidos de colágeno bioactivos producen diversos efectos beneficiosos para la salud, como el aumento de la densidad ósea en mujeres posmenopáusicas. En un estudio reciente, 131 mujeres posmenopáusicas de entre cuarenta y seis y ochenta años con pérdida de densidad mineral ósea relacionada con la edad recibieron durante un año un suplemento que contenía péptidos de colágeno o un placebo. Las pruebas revelaron que la densidad mineral ósea aumentó significativamente en las mujeres que recibieron el suplemento de péptidos de colágeno en comparación con el grupo de control.

LOS PÉPTIDOS COMBATEN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA PÉRDIDA DE HUESO EN LA MANDÍBULA

Muchas personas padecen una enfermedad dental llamada periodontitis, que provoca la inflamación de las encías y la pérdida de hueso alrededor de los dientes. Si no se trata, los dientes se aflojan y se caen o hay que extraerlos, lo que provoca una pérdida de hueso en la mandíbula. Las prótesis dentales no hacen sino agravar la pérdida de hueso. Se sabe que una proteína llamada BMP-2 estimula la producción de nuevas células óseas, pero unos niveles elevados pueden causar inflamación y tumores. El péptido OP3-4 previene la descomposición ósea y desencadena la especialización de nuevas células óseas. Cuando OP3-4 se combina con BMP-2 y se inyecta en la mandíbula de ratones, el compuesto estimula un aumento de la masa ósea alrededor del lugar de la inyección. La combinación péptido-proteína puede ofrecer nuevas esperanzas a las personas con pérdida de dientes y hueso.

LOS PÉPTIDOS COMBATEN LA PÉRDIDA MUSCULAR RELACIONADA CON LA EDAD Y AUMENTAN LA MASA Y LA FUERZA MUSCULAR

A partir de los cuarenta años aparece una enfermedad llamada sarcopenia, que consiste en que los seres humanos empiezan a perder músculo y los músculos que quedan se debilitan. La sarcopenia conlleva un mayor riesgo de caídas y fragilidad. En

un estudio reciente, cincuenta y tres hombres de sesenta y cinco años o más con sarcopenia realizaron un entrenamiento de resistencia durante tres meses. A continuación, tomaron un suplemento que contenía péptidos de colágeno o un placebo lo antes posible después de la sesión de ejercicio, pero no más tarde de una hora. Al final del estudio, los hombres que tomaron el suplemento estaban más delgados y fuertes, con mayor masa muscular, mayor masa ósea y mejor control motor que los del grupo de control.

Se realizó un estudio similar en cincuenta y siete hombres jóvenes que hacían ejercicio o practicaban algún deporte por ocio. Después de doce semanas de entrenamiento de resistencia tres veces por semana y el consumo diario de un suplemento de péptido de colágeno, los que tomaron el suplemento mostraron un aumento significativo de la masa libre de grasa y demostraron un ligero aumento de la fuerza en comparación con el grupo placebo. Los resultados de un programa comparable de entrenamiento de resistencia y péptidos de colágeno para setenta y siete mujeres premenopáusicas fueron aún más prometedores. Aunque todas las mujeres redujeron su masa grasa y aumentaron su fuerza, las que recibieron el suplemento perdieron más grasa corporal, ganaron más masa libre de grasa y demostraron una mayor fuerza de agarre de las manos y una mayor fuerza en las piernas que las mujeres del grupo de control.

¿Sería incluso posible conseguir resultados similares sin ejercicio físico? Un estudio con ratones reveló que, durante el ejercicio, los músculos liberan un péptido, un «factor de ejercicio» llamado musculina, que aumenta la resistencia física y el rendimiento muscular. Los ratones modificados mediante bioingeniería para que carecieran de musculina toleraban peor el ejercicio que los ratones salvajes. Cuando los ratones deficientes en musculina recibieron infusiones del péptido, recuperaron su capacidad normal de ejercicio en sólo una semana. Los ratones silvestres a los que se infundió el péptido corrieron más rápido y durante más tiempo en una cinta rodante que los ratones silvestres a los que se administró un placebo. Estos intrigantes resultados sugieren posibles usos terapéuticos en personas que sufren pérdida y debilidad muscular, especialmente personas mayores o que han experimentado atrofia y debilitamiento muscular debido a lesiones o enfermedades. ¿Y si los seres humanos pudieran no sólo fortalecerse, sino también rejuvenecerse? Varios péptidos bioactivos que se utilizan actualmente para reducir las arrugas, aumentar la firmeza y la elasticidad y restaurar una piel más joven han demostrado resultados muy interesantes.

LOS PÉPTIDOS DE COLÁGENO ESTIMULAN UNA PIEL MÁS SANA Y JOVEN

Numerosos estudios recientes han demostrado que el consumo de suplementos de péptidos de colágeno ofrece beneficios antienvjecimiento. Los

péptidos bioactivos mejoran la textura, la elasticidad y la firmeza de la piel; reducir las arrugas y rejuvenecer la piel a nivel celular. Un ensayo con un péptido de colágeno extraído de la piel de un pez, la tilapia del Nilo, y administrado por vía oral a ratones, reveló una notable mejora del aspecto y la estructura de su piel. El péptido era muy digerible, seguro y presentaba fuertes propiedades antioxidantes, que desempeñaron un papel clave en la mejora de la piel. Se han obtenido resultados comparables en otros ensayos con animales, y las investigaciones recientes sobre los efectos de los péptidos en humanos han sido muy prometedoras. En un estudio de 2014, sesenta y nueve mujeres de entre treinta y cinco y cincuenta y cinco años ingirieron diariamente un suplemento de péptido de colágeno o un placebo durante ocho semanas. Al final del ensayo, las mujeres que recibieron el suplemento mostraron una mejora estadísticamente significativa de la elasticidad de la piel en comparación con el grupo de control.

Un informe de 2015 examinó ensayos clínicos en Japón y Francia de péptidos de colágeno específicos procedentes de pescado y cerdo. En el primer estudio, sesenta mujeres japonesas de entre cuarenta y cincuenta y nueve años consumieron el péptido o un placebo durante cincuenta y seis días. En el segundo ensayo, cuarenta mujeres francesas blancas, de cuarenta a sesenta y cinco años, ingirieron el péptido o un placebo durante ochenta y cuatro días. Además, la piel del muslo de una mujer

de cuarenta y nueve años se cultivó en un laboratorio y se trató con los péptidos. Los investigadores concluyeron que el péptido de cerdo aumentó la hidratación de la piel hasta un 28% tras ocho semanas de tratamiento y mejoró significativamente la red de colágeno de la piel.

En un ensayo clínico de doce semanas realizado en 2018 con péptidos de colágeno también se obtuvieron resultados prometedores en sesenta y cuatro mujeres de entre cuarenta y sesenta años con un envejecimiento acelerado de la piel debido a los daños causados por el sol. Tras la ingestión oral de 1.000 mg del suplemento durante seis semanas, la hidratación de la piel fue siete veces mayor en el grupo de prueba que en el grupo de control que tomó un placebo. La mejora de las arrugas fue diez veces mayor en las mujeres que tomaron el péptido. Sus patas de gallo y la elasticidad de la piel habían mejorado significativamente a las seis semanas. Estos son sólo algunos de los muchos ensayos clínicos recientes con péptidos de colágeno que confirman que el consumo oral de estas biomoléculas puede proporcionar una piel más suave, fuerte e hidratada en sólo unas semanas. Los péptidos bioactivos también pueden ayudar a reparar y cicatrizar la piel y otros tejidos corporales dañados por lesiones o enfermedades.

LOS PÉPTIDOS MEJORAN LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Los investigadores han descubierto que los péptidos bioactivos derivados de una amplia variedad de fuentes animales son capaces de estimular la reparación y cicatrización de heridas. En un reciente estudio europeo, las pruebas de laboratorio demostraron que los péptidos de colágeno procedentes del cerdo favorecían el cierre de heridas tanto en células jóvenes como viejas del tejido conjuntivo llamadas fibroblastos.

Las salamandras son pequeños anfibios capaces de realizar un truco asombroso: pueden regenerar órganos dañados y volver a crecer colas y extremidades perdidas en peleas con depredadores.

Este proceso comienza con el cierre de la herida por una capa de células de la piel que se produce muy rápidamente en las salamandras -menos de diez horas- en comparación con los dos o tres días que tardan los mamíferos.

Según un estudio de 2014, el secreto de la impresionante capacidad de cicatrización de las salamandras puede estar en un pequeño péptido de su piel. Este péptido corto, la tilotoína, que consta de solo doce aminoácidos, demostró la capacidad de estimular el factor de crecimiento epidérmico (EGF) en un modelo con ratones de una herida profunda en la piel. Ocho días después de la lesión, las heridas de los ratones tratados con tilotoína eran un 65% más pequeñas que las del grupo de control. La tilotoína potenció el desarrollo de nue-

vas células cutáneas y conectivas y la formación de nuevos vasos sanguíneos, acelerando el cierre y la cicatrización de las heridas.

Los peces y otras criaturas marinas están desarrollando nuevos péptidos de colágeno para tratar cortes, quemaduras y otras heridas. Investigadores chinos practicaron cesáreas a ratas preñadas y luego les administraron péptidos de peces marinos a intervalos de cinco días durante los quince días siguientes. El estudio informó de un tejido de la herida más fuerte y una mayor formación de fibras de colágeno y músculo liso en el lugar de la incisión en las ratas que recibieron la infusión en comparación con el grupo de control. Una investigación de 2019 sobre péptidos de colágeno derivados de medusas informó de que las heridas de ratones tratadas con los péptidos “mostraron signos notables” de cierre de heridas, regeneración de tejidos y mejora de la formación de colágeno. (Felician, 2019).

Los investigadores están investigando otros péptidos de colágeno del mismo pez como “un tratamiento eficaz y prometedor” para las heridas por quemaduras graves en personas (Hu, 2017). Un estudio de 2020 sobre los péptidos de colágeno de la piel tanto de la tilapia del Nilo como del salmón del Atlántico reveló que las biomoléculas realizaban varias tareas complejas cuando se aplicaban a heridas en ratas. Disminuían la inflamación, estimulaban la formación de colágeno y aumentaban el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Los investigadores también descubrieron una de las claves

del poder cicatrizante de los péptidos. Los péptidos de colágeno regulan un péptido antimicrobiano que aumenta la colonización de la herida por microbios beneficiosos y disminuye la colonización por microflora nociva. Las heridas de rata tratadas con los péptidos de colágeno de ambas fuentes de pescado mostraron tasas de cicatrización significativamente mayores.

La cicatrización de heridas es un proceso complejo que requiere la participación de varios tipos diferentes de células. Los investigadores están descubriendo que los péptidos antimicrobianos (PAM), también llamados péptidos de defensa del huésped (PDH), no sólo combaten directamente microbios dañinos como bacterias, virus y hongos. Estos péptidos bioactivos también desempeñan un papel principal en la coordinación de otras actividades biológicas implicadas en la reparación y cicatrización de heridas.

CAPÍTULO CINCO

LOS PÉPTIDOS
DE DEFENSA DEL
HUÉSPED Y EL ESCUDO
VÍRICO HUMANO

Según el folclor ruso, remojar una rana en un cubo de leche evitará que se ponga agria. Resulta que la piel de la rana parda rusa produce una baba llena de péptidos capaces de destruir bacterias y otros microbios nocivos. Estos péptidos antimicrobianos (PAM) se denominan péptidos catiónicos de defensa del huésped o péptidos de defensa del huésped (HDP). Científicos rusos probaron algunos de estos péptidos en el laboratorio y descubrieron que eran tan eficaces contra las bacterias *Salmonella* y *Staphylococcus* como algunos antibióticos de venta con receta. Los investigadores han descubierto que un péptido presente en la mucosidad viscosa de la piel de una rana del sur de la India mata el virus de la gripe H1. Han

bautizado el péptido antiviral como “urumin”, en honor a una antigua espada india. Los ratones no vacunados que recibieron una formulación nasal de urumin quedaron protegidos contra dosis letales de algunos virus de la gripe. Los estudios de otros péptidos antivirales de rana pueden dar lugar a terapias prometedoras contra virus como el Zika, el dengue y el SARS-Cov-2.

Algunos péptidos de defensa del huésped actúan directamente para destruir microbios dañinos, como bacterias, virus, hongos y parásitos. Los científicos están descubriendo que también desempeñan múltiples funciones de liderazgo en muchas otras respuestas fisiológicas a heridas e infecciones. Modulan la respuesta del sistema inmunitario a las infecciones y poseen propiedades cicatrizantes y antiinflamatorias. Tienen propiedades antitumorales y anticancerígenas. Los microbiólogos hacen cada vez más hincapié en las actividades y efectos complejos, multifuncionales e interconectados de los péptidos de defensa del huésped en el cuerpo humano.

EL CUERPO RESPONDE A LOS INVASORES MICROBIANOS: INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA

En nuestro entorno natural, en el aire, en las superficies y en los alimentos y el agua, existen innumerables microorganismos nocivos. Afortunadamente, nuestros cuerpos están equipados con sistemas inmunitarios que han desarrollado muchas defensas intrincadas, sofisticadas y potentes contra estos

enemigos microscópicos. El sistema inmunitario se divide en dos grandes tipos: adaptativo o innato. La inmunidad adaptativa se produce después de que una persona haya estado expuesta al antígeno de un patógeno, ya sea mediante una infección o una vacuna. El sistema inmunitario adaptativo puede tardar días o semanas en establecer una respuesta, pero está dirigida a un patógeno específico.

La inmunidad adaptativa moviliza células T y B y anticuerpos para atacar y destruir a los invasores microbianos. El sistema inmunitario adaptativo recordará el patógeno para poder hacer frente a futuras invasiones de forma rápida y sencilla.

El sistema inmunitario innato tiene aproximadamente mil millones de años y evolucionó como defensa básica contra las infecciones. Su respuesta es una actividad biológica natural que no depende de una infección o vacunación previas, como en la inmunidad adaptativa. En su lugar, el sistema inmunitario innato reacciona automáticamente ante un patógeno mediante una compleja serie de actividades diseñadas para eliminar la amenaza o estimular al sistema inmunitario adaptativo para que elabore una respuesta específica frente a ella. La inmunidad innata reúne una serie de células especializadas como neutrófilos, mastocitos y macrófagos que atacan al patógeno y reclutan otras células inmunitarias en el lugar de la infección. Los péptidos antimicrobianos o péptidos de defensa del huésped (PDH) son una parte vital de la inmunidad innata y vinculan los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Los

científicos están investigando las principales funciones que desempeñan los HDP en la estimulación, coordinación y amplificación de las defensas del organismo contra los patógenos microbianos.

PÉPTIDOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED: DEFENSINAS Y CATELICIDINAS

Hasta la fecha se han identificado más de cinco mil péptidos de defensa del huésped (PDH). Dado que se encuentran principalmente en tejidos y órganos vulnerables a los patógenos transportados por el aire, como la piel, la nariz y los pulmones, actúan como primera línea de defensa contra bacterias, virus y otros microorganismos nocivos. Se ha demostrado que eliminan el patógeno antes de que la infección cause ningún síntoma. Como se menciona en la introducción y en el capítulo uno, los PDH se dividen en dos familias principales en función de su estructura molecular: defensinas y catelicidinas. Las defensinas son fabricadas por los leucocitos, o glóbulos blancos, como los neutrófilos y los leucocitos, y por las células epiteliales que recubren las superficies de nuestra piel y órganos. Suelen estar formadas por entre dieciocho y cuarenta y cinco aminoácidos. Actualmente se conocen diez defensinas humanas. Aunque originalmente se estudiaron por sus potentes propiedades antibacterianas, las defensinas han demostrado una fuerte actividad antivírica. También funcionan como moléculas de señalización para convocar a

otras células inmunitarias al lugar de la infección y regular la inflamación.

Las catelicidinas son proteínas precursoras que liberan péptidos bioactivos con actividad microbiana directa contra microorganismos nocivos. El único PDH humano derivado de la catelicidina se llama LL-37. Lo producen los neutrófilos. Lo producen los neutrófilos y otras células inmunitarias como mastocitos y macrófagos, y se encuentra en células, fluidos, tejidos y órganos de todo el cuerpo. El péptido LL-37 demuestra la capacidad de atacar y destruir bacterias, virus y hongos. También activa un amplio espectro de respuestas a lesiones y heridas, incluida la regulación de la inflamación, la atracción de células inmunitarias al lugar de la infección y la estimulación del cierre y la cicatrización de heridas.

LOS PÉPTIDOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED COMBATEN BACTERIAS Y HONGOS

Las actividades antimicrobianas de los PDH han sido ampliamente investigadas. La piel humana constituye una de las barreras protectoras más importantes contra los organismos nocivos. La piel humana produce sudor, que esparce sustancias antimicrobianas sobre nuestra piel, protegiendo al cuerpo de infecciones en rasguños, cortes y picaduras de insectos. Una de estas sustancias microbicidas del sudor es un potente péptido bioactivo llamado dermicidina. La dermicidina actúa perforando canales en las membranas celulares de los invasores microbi-

anos, lo que provoca el flujo incontrolado de agua y iones hacia el interior de las células bacterianas, causando finalmente su destrucción. La dermicidina ha demostrado su potencia contra bacterias como *Mycobacterium tuberculosis* y *Staphylococcus aureus*. También es eficaz contra los hongos.

Las defensinas derivadas de animales, insectos y anfibios presentan una potente actividad antifúngica. Tres defensinas encontradas en conejos matan la *Candida albicans*, y otras son eficaces contra los hongos que causan la enfermedad llamada fiebre del valle. Las cecropinas son péptidos derivados de la polilla gigante de la seda que matan las especies de *Aspergillus* causantes de enfermedades y otros hongos, pero no son dañinas para las células de los mamíferos. La piel de rana ha demostrado ser una rica fuente de péptidos antimicrobianos. Las magaininas son péptidos producidos en la piel de rana africana que han demostrado su capacidad para inhibir el crecimiento de *C. albicans*. La rana arborícola sudamericana produce dermaseptinas que son activas contra una amplia gama de hongos. Las dermaseptinas también matan protozoos, parásitos, virus y bacterias en pruebas de laboratorio, y han mostrado efectos anticancerígenos y antimicrobianos en ratas y ratones.

Las PDH muestran un gran potencial como tratamiento de varias infecciones bacterianas graves. Las defensinas humanas matan células de *E. coli* en menos de treinta minutos en pruebas de laboratorio. El LL-37 redujo el crecimiento de

la bacteria causante de la mortal enfermedad del ántrax en un 50% en cultivos celulares. Las defensas humanas protegieron a ratones inyectados con dosis letales de ántrax. Se están investigando las defensas humanas de diversas especies para su posible uso contra bacterias que se han vuelto resistentes a los antibióticos, comúnmente llamadas “superbacterias”. El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) se ha convertido en un motivo de creciente preocupación para las autoridades sanitarias porque no puede tratarse con éxito con la mayoría de los antibióticos, ni siquiera con algunos de los considerados de último recurso. Los investigadores están descubriendo nuevos tratamientos potenciales para el SARM y otras superbacterias en péptidos bioactivos encontrados en el diminuto animal de agua dulce, la hidra; la piel de rana; y una biomolécula recientemente identificada llamada 1018.

Investigadores alemanes han descubierto que la hidra produce un péptido antimicrobiano, la arminina 1a, que demuestra una potente actividad contra un amplio espectro de bacterias, entre ellas el SARM. Los investigadores han identificado diez PDH en de la piel de la rana africana, eficaces contra *S. aureus* y *E. coli*.

Dos de los PDH mostraron una potente actividad contra las infecciones cutáneas por SARM. Otra bacteria resistente a los antibióticos, la *Pseudomonas aeruginosa*, causa infecciones graves, a menudo mortales, en heridas por quemaduras y

en ojos, oídos y pulmones. En 2010, investigadores italianos informaron de que varios péptidos antimicrobianos derivados de la piel de rana aumentaban la tasa de supervivencia de gusanos infectados con *P. aeruginosa*.

Un equipo de investigación canadiense identificó un péptido al que denominaron IDR-1018 (regulador de la defensa innata) con potentes capacidades para destruir y prevenir las biopelículas que ayudan a proteger de los antibióticos a las bacterias resistentes a los medicamentos. En pruebas de laboratorio, el IDR-1018 bloqueó una señal química bacteriana crucial para el desarrollo de biopelículas en menos de treinta minutos, lo que podría abrir una nueva vía para el tratamiento de patógenos resistentes a los fármacos. La bacteria que causa la tuberculosis es muy resistente a los antibióticos y suele tratarse con una combinación de fármacos durante varios meses. Los investigadores probaron IDR-1018 y dos péptidos relacionados, IDR-1002 e IDR-HH2, en ratones infectados con *Mycobacterium tuberculosis* durante dos meses, en un modelo de tuberculosis pulmonar de larga duración en humanos.

Los ratones recibieron infusiones de los péptidos en los pulmones tres veces por semana. Tras quince y treinta días de tratamiento, la administración de 1018 y HH2 produjo “una reducción muy fuerte y significativa de las bacterias.” (Rivas-Santiago, 2013).

El examen microscópico del tejido pulmonar de los ratones tratados con los péptidos reveló que el área pulmonar afectada por neumonía era significativamente menor que en el grupo de control. Curiosamente, los científicos no atribuyen estos resultados a la actividad antimicrobiana directa de los péptidos. Sugieren que los IDR tienen efectos complejos y multifuncionales sobre el sistema inmunitario a nivel celular que estimulan el reclutamiento de células inmunitarias innatas para combatir las bacterias, suprimen la inflamación excesiva y amplifican la respuesta adaptativa.

PÉPTIDOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED, VIRUS Y ESCUDO VÍRICO

Los investigadores han establecido las propiedades virucidas de las PDH contra una amplia gama de virus en cultivos celulares. Las defensinas y las catelicinas tienen la capacidad de inhibir la infectividad y reducir la replicación de virus como la gripe, el zika, el rinovirus, el virus del herpes simple y el VIH. En pruebas de laboratorio, las defensinas han demostrado una gran actividad contra los adenovirus que causan infecciones de las vías respiratorias inferiores, el estómago y el intestino, la vejiga, la piel y los ojos. Estas infecciones suelen ser leves, pero pueden llegar a ser graves, incluso mortales, en personas inmunodeprimidas. Las defensinas añadidas a cultivos celulares de adenovirus redujeron su crecimiento en un 96% y, en dosis más altas, detuvieron por completo la actividad viral.

Se está investigando la actividad antivírica de péptidos de muchas especies diferentes. Las secreciones de la piel de rana, valiosas por sus propiedades antibacterianas y antifúngicas, también proporcionan PDH con potentes efectos antivirales.

Los investigadores probaron quince péptidos de diversas especies de ranas y descubrieron que varias de ellas inhibían la infección por VIH de las células T sin dañarlas. Los péptidos vegetales llamados ciclotidos han demostrado efectos virucidas contra la gripe, el dengue y el VIH. Un péptido bioactivo aislado del veneno de escorpión, la mucroporina, demostró efectos antivirales contra el sarampión, los virus de la gripe y el SARS-CoV en cultivos celulares e inhibió la infección por hepatitis B en ratones. Un estudio de 2020 probó con éxito un péptido derivado de la proteína del virus de la viruela vacuna CPXV012 contra una amplia gama de virus envueltos, como el virus del herpes simple-1, el virus de la hepatitis B, el VIH-1 y el virus de la fiebre del valle del Rift.

Dado que varios péptidos bioactivos son activos contra múltiples virus envueltos no relacionados, los científicos teorizan que todas estas biomoléculas poseen un rasgo común, denominado actividad interfacial. Los investigadores pusieron a prueba su hipótesis seleccionando varios péptidos con actividad interfacial sin actividad antivírica conocida y los probaron con varios virus, como los de la gripe, el dengue, el herpes simple y el adenovirus humano. Los péptidos suprimieron poder-

osamente el crecimiento de todos los virus con envoltura probados a concentraciones bajas que son seguras para las células humanas. Estos y otros péptidos bioactivos, que muestran una actividad antivírica de amplio espectro, son candidatos prometedores para nuevos fármacos antivíricos.

Los nuevos compuestos antivirales son especialmente cruciales dada la actual pandemia mundial del nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. Según un estudio reciente, la modelización informática sugiere que un péptido derivado de una rana, la dermaseptina-S9, puede impedir la unión de la proteína de la espiga del SARS-CoV-2 a la superficie del receptor ACE-2 en células humanas. Recientemente, los investigadores informaron de que un péptido aislado a partir de una defensina de ratón, P9R, presentaba actividad virucida contra el SARS-CoV-2 envuelto, el MERS-CoV, el SARS-CoV, el virus de la gripe porcina de 2009, el virus de la gripe aviar y un rinovirus no envuelto. Un estudio in vivo demostró que el P9R protegía a los ratones contra una dosis letal del virus de la gripe porcina de 2009, que es un virus con envoltura como el coronavirus. Muchos investigadores están estudiando la posible actividad contra el Covid-19 de otro péptido antimicrobiano que se encuentra en la leche materna humana, la lactoferrina (LF). Esta biomolécula ha demostrado actividad antivírica contra una amplia gama de virus, incluido el SARS-CoV, porque suprime su capacidad de replicación. La lactoferrina (LF) no sólo com-

bate el virus tras la infección, sino que también ha demostrado potenciar la capacidad del organismo para prevenir las infecciones víricas al impedir la entrada de los virus en las células, ya sea bloqueando los receptores celulares o uniéndose directamente a los viriones.

Como sugirió un estudio, “estos mecanismos antivirales ponen de relieve la posibilidad de que la expresión basal de CDHP podría crear un “escudo antiviral” en las superficies mucosas y evitar la replicación y propagación del virus si se regula al alza después de la infección inicial”. (Mookherjee, 2020). Los investigadores creen que el LF es un fuerte candidato para la regulación en la mucosa a través de formulaciones administradas como aerosol nasal o por vía oral. Si los pacientes son tratados con estas terapias poco después de enfermar de gripe, COVID-19 u otro virus, la fórmula de LF podría detener el virus en seco y acortar significativamente el tiempo de recuperación.

LOS PÉPTIDOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED DESTRUYEN TUMORES Y CÉLULAS CANCEROSAS

Más de 170 péptidos bioactivos, entre ellos PDH como magaininas, cecropinas y defensinas, han demostrado propiedades anticancerígenas. En pruebas de laboratorio, un fragmento de péptido derivado de la lactoferricina B, un péptido antimicrobiano de la leche de vaca, mató células cancerosas del estómago en veinticuatro horas. Los

científicos inyectaron un pequeño péptido, angiotensina (1-7), a ratones en los que crecían tumores de cáncer de pulmón humano y una solución salina a un grupo de control, todos los días durante seis semanas. Al final del ensayo, el peso de los tumores tratados con el péptido había disminuido alrededor de un 60%, mientras que los tumores del grupo tratado con solución salina habían aumentado de tamaño. El péptido inhibe la angiogénesis, es decir, el crecimiento de los vasos sanguíneos que suministran nutrientes a los tumores. Los investigadores ya habían obtenido resultados prometedores con la angiotensina (1-7) en el tratamiento de tumores de mama, colon y cerebro. Los péptidos anticancerígenos pueden proporcionar tratamientos de coste relativamente bajo sin los duros efectos secundarios de la radiación y la quimioterapia.

Un equipo de investigadores ha descubierto que cuando las células cancerosas sensibles a la terapia mueren, liberan un péptido, el PAF, con capacidad para matar las células cancerosas resistentes a la terapia. También redujo el crecimiento de tumores metastásicos en ratones. El “péptido asesino” recién descubierto es especialmente prometedor como agente terapéutico seguro porque actúa solo sobre las células cancerosas y preserva el tejido sano.

Un estudio realizado en 2016 demostró que los psaptidos, pequeños péptidos formados por cinco aminoácidos derivados de una proteína humana llamada prosaposina, hacían que los tumores metastásicos se redujeran significativamente en un

modelo de cáncer de ovario en ratones. La psaptida puede desencadenar potentes efectos antiangiogénicos y antiinflamatorios y podría inhibir potencialmente la propagación del cáncer de mama, próstata y pulmón.

LOS PÉPTIDOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED MODULAN LA RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNITARIO A LAS INFECCIONES

Aunque originalmente se conocían por sus propiedades antimicrobianas, en los últimos años los investigadores han descubierto que los PDH son “inmunomoduladores”, lo que significa que afectan e influyen directamente en el sistema inmunitario. Los PDH desempeñan papeles complejos y multifuncionales en la respuesta de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo del organismo a las enfermedades y lesiones.

Algunas defensinas y la catelicidina LL-37 son quimiotácticas, atrayendo diversos tipos de células inmunitarias al lugar de una infección o herida. Otras defensinas influyen en el desarrollo y especialización de las células inmunitarias y galvanizan la inmunidad adaptativa estimulando la migración de células T.

Algunas PDH regulan la supresión de unas sustancias químicas denominadas citoquinas que estimulan las respuestas proinflamatorias, evitando una inflamación excesiva y perjudicial. Se ha demostrado que el LL-37 bloquea varias respuestas inflamatorias y limita el daño causado por pro-

ductos bacterianos. Por ejemplo, una endotoxina es un lipopolisacárido venenoso (LPS) producido por ciertas bacterias y liberado cuando la célula bacteriana se desintegra, causando fiebre, diarrea grave y shock. El LL-37 protegió parcialmente a los ratones contra el shock endotóxico letal tras ser inyectados con LPS. Los ratones inyectados con LPS de *E. coli* murieron en un plazo de cuatro a seis horas. Sin embargo, cuando los ratones recibieron una inyección de LL-37 quince minutos después de recibir el LPS, la mitad de los animales sobrevivieron. Algunos científicos sostienen que, aunque las PDH pueden suprimir directamente el crecimiento y la propagación microbiana, su función más importante es modular el sistema inmunitario. Movilizan células inmunitarias como los macrófagos, al tiempo que limitan la inflamación perjudicial. También desempeñan un papel clave en la reparación y cicatrización de heridas.

LOS PÉPTIDOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED SON CRUCIALES PARA LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Las PDH promueven la cicatrización de las heridas a través de varios mecanismos diferentes. Estimulan el cierre de la herida por nuevas células cutáneas e inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos. Los nuevos vasos sanguíneos aportan oxígeno y nutrientes a la herida en proceso de cicatrización. Las β -defensinas humanas (BDH) estimulan la migración y el crecimiento de las células de la piel,

lo que puede favorecer la cicatrización de las heridas cutáneas. Los niveles de HBD aumentan en las heridas agudas y crónicas, pero el efecto es indetectable en la piel sana.

La catelicidina multifuncional LL-37 desempeña un papel crucial en la cicatrización de heridas. Una lesión o inflamación desencadena un aumento de LL-37 en las células de la piel y los glóbulos blancos. Los niveles de LL-37 aumentan en la piel tras un corte y vuelven a su nivel basal una vez cerrada la herida. Una de las razones por las que los microbiólogos creen que el LL-37 desempeña un papel importante en la cicatrización de heridas nuevas es porque en las heridas crónicas se encuentran niveles más bajos del péptido, lo que indica que su deficiencia puede estar provocando que la herida no cicatrice. Esta teoría está respaldada por experimentos en ratones que demuestran que el LL-37 tiene potentes propiedades cicatrizantes. El péptido actúa como factor de crecimiento de las células epiteliales y estimula la migración de las células cutáneas. Los péptidos de defensa del huésped son eficientes multitarea. Estimulan la cicatrización de heridas, amortiguan la inflamación excesiva y actúan directamente contra los microorganismos nocivos, al tiempo que promueven el crecimiento de microbios beneficiosos.

LOS PÉPTIDOS DE DEFENSA DEL HUESPED APOYAN UNA MICROBIOTA SANA EN EL CUERPO PARA MANTENER LA HOMEOSTASIS Y LA SALUD

La actividad antimicrobiana de los péptidos de defensa del huésped (PDH) está bien establecida. Sin embargo, las nuevas investigaciones se centran en cómo los PDH ayudan a dar forma a las comunidades microbianas dentro del huésped para promover un microbioma sano, en lugar de actuar únicamente para eliminar los gérmenes patógenos. Muchos tipos diferentes de microflora viven en y sobre el cuerpo, coexistiendo inofensivamente unos con otros. De hecho, los microbiólogos creen ahora que las diversas poblaciones comensales son cruciales para la homeostasis fisiológica y la defensa contra las enfermedades. La gran variedad de PDH naturales en muchos animales podría ser el resultado de “PDH específicas de especies que han coevolucionado para seleccionar comunidades microbianas específicas beneficiosas para ese huésped específico, mientras que posiblemente limitan otras especies.” (Haney, 2019). Los experimentos con ratones demuestran que las defensinas humanas ayudan a mantener la homeostasis en el intestino. El tratamiento de ratas diabéticas con LL-37 humana alteró la microbiota intestinal hacia una configuración común en ratones resistentes a diabetes. Las PDH utilizan diversos mecanismos para gestionar el equilibrio microbiano del organismo, que mantiene la homeostasis y la salud.

Los microbiólogos aún están desentrañando todos los misterios de las actividades complejas, multifuncionales y sinérgicas de los péptidos de defensa del huésped (PDH). Son actores principales en la respuesta del sistema inmunitario innato a las infecciones y lesiones y activan la inmunidad adaptativa. Pueden degradar y destruir microbios nocivos y mantener y gestionar comunidades de microbiota beneficiosa dentro y fuera del organismo. Suprimen la inflamación excesiva y participan en la cicatrización de heridas. Los investigadores están descubriendo que el papel de los péptidos de defensa del huésped (PDH) va mucho más allá de sus propiedades antimicrobianas. Estas notables biomoléculas parecen estar más profundamente implicadas en los procesos fisiológicos que construyen y fortalecen la salud y la homeostasis del organismo, en lugar de limitarse a las actividades biológicas que descomponen y destruyen.

El organismo está sometido al ataque constante e implacable de bacterias y virus nocivos, pero rara vez consiguen penetrar en él e iniciar una infección. Esto se debe a que las células que forman la superficie externa de la piel y los tractos respiratorio, gastrointestinal y urogenital presentan una barrera física contra los patógenos y producen sustancias antimicrobianas, incluidos péptidos bioactivos. Algunos científicos sugieren que el aumento de la producción de péptidos de defensa del huésped (PDH), como la lactoferrina, en la mucosa y las células epiteliales podría ayudar

a erigir un “escudo vírico” para proteger sus cuerpos contra enfermedades como la gripe y el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2.

La ciencia moderna de los péptidos proporciona pruebas sustanciales de que mejorar y fortalecer la colección única de péptidos bioactivos del cuerpo produce poderosos beneficios para la salud. Pero, ¿cómo puede funcionar? ¿Dónde puede encontrar el cuerpo una fuente completa y conveniente de estas biomoléculas cruciales?

Afortunadamente, Genostim Performance Labs ha tomado la iniciativa para proporcionar la solución. El siguiente capítulo explica cómo los PDH y otros péptidos bioactivos clave de nuestro extracto de péptidos Hexatide™ renuevan y amplifican los componentes vitales de su propio peptidoma, fortalecen el escudo vírico del organismo y rejuvenecen el cuerpo a nivel celular e incluso molecular.

CAPÍTULO SEIS

EL GENOSTIM® HEXATIDE™: PÉPTIDOS BIOACTIVOS PARA LA SALUD Y LA VIDA



Los péptidos están formados por aminoácidos, que son literalmente los componentes básicos del cuerpo. Se encuentran de forma natural en los alimentos crudos, pero su consumo no siempre garantiza que se haya ingerido el número

correcto de aminoácidos, ni que los alimentos consumidos hayan crecido en suelos ricos en nutrientes y tengan los bionutrientes adecuados.

Entonces, ¿cómo se puede encontrar una fuente completa y conveniente de estos importantes biorreguladores?

Introduzca el exclusivo péptido Hexatide™ de Genostim® que se utiliza en todos los productos Genostim® y The Gift For Life®. Fundado en 2006 por Lauriston Crockett III, Genostim® Performance Labs es el líder en tecnologías de péptidos y se dedica a fórmulas de péptidos totalmente naturales que promueven el rejuvenecimiento celular, la salud y la longevidad tanto en humanos como en mascotas.

La línea de suplementos de la marca Genostim® contiene el revolucionario complejo peptídico Hexatide™ con dieciocho aminoácidos y veintiún factores de crecimiento naturales. Estas biomoléculas ayudan al sistema endocrino, contribuyendo a regular la actividad hormonal y a equilibrar el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Más importante ahora que nunca, el Genostim® Hexatide™ proporciona al cuerpo un escudo viral para reforzar el sistema inmunológico utilizando péptidos catiónicos de defensa del huésped, o PDH. Estos suplementos biopeptídicos naturales son de acción rápida y altamente eficaces a nivel celular. Las personas que toman los productos Genostim® a diario afirman haber obtenido uno o más de los siguientes beneficios: mejora de la memoria, calma/reducción del estrés físico y mental, aceleración de

la cicatrización, ralentización del proceso de envejecimiento con alivio del dolor articular y aumento de la función sexual.

Los péptidos del extracto Genostim® transmiten mensajes químicos que afectan a muchas actividades biológicas esenciales del organismo. Ejercen efectos antioxidantes y antiinflamatorios que ayudan a regular la actividad hormonal en el sistema endocrino del cuerpo y a equilibrar el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA). Los factores de crecimiento y los PDH naturales incluidos amplifican las defensas del organismo frente a bacterias, virus y hongos y modulan sinérgicamente la respuesta del sistema inmunitario frente a infecciones y lesiones, potenciando la recuperación y el rejuvenecimiento celular.

LA FÓRMULA GENOSTIM EL REVOLUCIONARIO HEXATIDE™

Las líneas de suplementos Genostim® y Gift For Life® son productos de péptidos embrionarios. Están formulados a partir de fuentes naturales de la más alta calidad, principalmente extractos de embriones de pollo. Estos extractos embrionarios son componentes vitales de la fórmula Genostim® Hexatide™. Potencian la producción de células musculares, sanguíneas y nerviosas. Los extractos embrionarios junto con una mezcla de nutrientes se han relacionado con el fomento de la producción de células madre de tejido óseo en ratas de edad avanzada, lo que podría ralentizar el envejecimiento.

Los extractos proporcionan fuentes biológicamente ricas y totalmente naturales de péptidos cruciales que interactúan con el sistema endocrino y lo regulan, incluidos los factores de crecimiento.

El revolucionario péptido Hexatide™, una matriz oligopéptida de última generación, está diseñado para ayudar al organismo a enviar señales a su sistema endocrino para que funcione en total homeostasis y a niveles juveniles. El sistema endocrino es la fuerza vital del organismo.

Sin esta fórmula Genostim®, el cuerpo podría envejecer mal debido a un medio ambiente tóxico, a la mala calidad de los alimentos, al estrés diario y, por último, a nuestra propia señalización del ADN. Genostim® utiliza un potente Hexatide™ estandarizado farmacéuticamente que contiene factores de crecimiento de origen natural. Estos factores de crecimiento están formados por grupos de bajo peso molecular que, por su propia naturaleza, son rápida y fácilmente asimilados y transportados a sus sitios receptores específicos.

LOS FACTORES DE CRECIMIENTO NATURALES PRESENTES EN LOS PRODUCTOS GENOSTIM

Los productos Genostim® contienen más de veinte péptidos bioactivos denominados factores de crecimiento. Cada uno de estos factores de crecimiento posee propiedades bioestimulantes únicas: Los péptidos TGF-B (factor de crecimiento transformante beta) favorecen la cicatrización de las heri-

das y son antiinflamatorios; TNF-A, TNF-B (factores de necrosis tumoral alfa y beta) son péptidos que aumentan la respuesta celular a los factores de crecimiento e inducen vías de señalización que conducen a la proliferación celular; CTGF (factores de crecimiento del tejido conectivo) favorecen la acumulación de colágeno en el organismo; EGF (factores de crecimiento epidérmico) son polipéptidos que promueven el crecimiento y desarrollo del tejido cutáneo y aceleran la cicatrización de heridas; NGF (factores de crecimiento nervioso) promueven la supervivencia de las células neurales; FGF (factores de crecimiento de fibroblastos) son esenciales para el desarrollo de los sistemas esquelético y nervioso; IGF-1, IGF-2 (factores de crecimiento similares a la insulina-1, 2) comprenden una familia de péptidos que desempeña un papel importante en el crecimiento y la cicatrización de las heridas. GHK-Cu, o péptido de cobre, es un compuesto multifuncional con efectos antioxidantes y antiinflamatorios. El GHK-Cu, atrae a las células inmunitarias y activa la cicatrización de heridas mediante la estimulación de la síntesis de colágeno y glucosaminoglicanos en los fibroblastos de la piel y favorece el crecimiento de los vasos sanguíneos.

ENSAYO CLÍNICO INICIAL

La fórmula Genostim® Hexatide™ induce un aumento altamente significativo de hormonas suprarrenales clave como los sulfatos de 17-cetosteroides y los 17-hidroxycorticosteroides. También se ha dem-

ostrado que aumenta las concentraciones plasmáticas de DHEA, DHEA-S y testosterona, a la vez que normaliza los niveles elevados de cortisol. Veintiocho futbolistas varones sanos (de entre veinte y treinta y dos años) se ofrecieron voluntarios para participar en un ensayo clínico de veintiún días. Se extrajo sangre y se midieron los niveles hormonales antes del inicio del ensayo para establecer una línea de base para cada uno de los jugadores. Después de veintiún días de consumir 200 mg de Hexatide™ al día, sin modificar la dieta ni el entrenamiento, se volvieron a medir los niveles hormonales de los futbolistas. Los resultados confirmaron que Hexatide™ aumentaba significativamente las hormonas anabólicas clave y mejoraba la recuperación al reducir el estrés oxidativo.

Pocos suplementos pueden afirmar que tienen un efecto tan dramático en los niveles de testosterona y pueden afirmar legítimamente que aumentan simultáneamente estas hormonas anabólicas clave al tiempo que reducen el estrés oxidativo y proporcionan estos beneficios a través de un medio 100% natural y seguro. Nunca se han observado o reportado efectos adversos por el uso de las fórmulas Genostim® o The Gift For Life®. Los únicos efectos secundarios reportados incluyen el aumento del deseo sexual, mejora del sueño y el estado de ánimo, y el aumento de la pérdida de grasa con el aumento de la masa muscular magra.

PÉPTIDOS GENOSTIM® HEXATIDE™: ARQUITECTOS DE LA SALUD

Parece que Genostim® Performance Labs ya ha desarrollado lo que Eric Drexler, pionero de la nanomedicina, denominó la preparación del futuro. Los péptidos hexátidos de Genostim® carecen por completo de efectos secundarios adversos y potencian las capacidades genéticas del órgano del paciente. En lugar de limitarse a suplir las funciones de los tejidos dañados, ayudan al organismo a activar sus propias reservas suministradas por la naturaleza. En general, sólo dos tipos de moléculas mantienen la vida: las proteínas, o péptidos, que transportan la información, y el ADN que también codifica información específica. El ADN es sólo una matriz porque la molécula por sí sola no realiza ninguna función. Sólo cuando un péptido relevante se conecta con un segmento correspondiente del ADN desencadena la síntesis de proteínas específicas, y ésta es la clave de la vida.

El cuerpo humano está formado por cien billones de células, y cada una de ellas está compuesta por cientos de millones de moléculas de proteínas. Puede decirse que las proteínas, o péptidos, son el material de construcción del cuerpo. También funcionan como verdaderas nanomáquinas de ~50-100 nm de ancho. Cada uno de los cientos de miles de proteínas diferentes se distingue por una estructura única, y cada proteína tiene una tarea específica que desempeña en el organismo. Las proteínas pueden descomponerse mediante la digestión y

otros procesos en péptidos bioactivos, que consisten en pequeñas cadenas de aminoácidos, los componentes básicos de toda forma de vida.

Como los péptidos son más pequeños que las proteínas y ya están parcialmente descompuestos, pueden ser absorbidos más fácilmente por la piel y el sistema digestivo. Las cadenas de entre tres y seis aminoácidos se denominan péptidos de cadena corta o biorreguladores. Cuanto menor es el peso molecular de un péptido, más probabilidades tiene de ser absorbido por las células del intestino delgado y ejercer sus efectos biológicos. Los péptidos bioactivos ejercen efectos directos y cruciales sobre los procesos fisiológicos del organismo. El complejo peptídico Genostim® Hexatide™ incluye aminoácidos y factores de crecimiento con efectos antioxidantes y antiinflamatorios, que potencian una longevidad saludable.

POTENTES EFECTOS

ANTIENVEJECIMIENTO DE GENOSTIM

La duración máxima de la vida humana es de ciento diez años, basada en las fechas de nacimiento y muerte de las personas más longevas que se han verificado según los estándares modernos.

Sin embargo, la esperanza media de vida sigue siendo de setenta a setenta y cinco años en los distintos países, y se cree que esto es efecto del síndrome de envejecimiento prematuro. El ser humano tiene capacidad para vivir entre treinta y cuarenta y cinco años más. La era moderna, con su estilo de vida sed-

entario, el consumo excesivo de bebidas energéticas muy azucaradas y con cafeína, y la gran dependencia de suplementos vitamínicos sintéticos ha generado un efecto de envejecimiento prematuro. Todos estos casos compartían los mismos síntomas de graves alteraciones de los sistemas corporales fundamentales para la vida: los sistemas inmunitario, endocrino, nervioso, cardiovascular y reproductor.

Genostim® Performance Labs ha dedicado más de veinte años de investigación y desarrollo para encontrar una solución que conduzca a la recuperación completa y aumente la longevidad humana y animal. Estudiamos cómo se desarrollan los mecanismos del envejecimiento y buscamos formas de frenarlos con la ayuda de péptidos bioactivos. A través del desarrollo continuo de nuestros productos peptídicos Genostim® y The Gift For Life®, podemos introducir nuevas tecnologías y ayudar a explicar cómo algunos péptidos pueden ayudar en el antienvjecimiento; en otras palabras, cómo pueden proteger y mejorar nuestra salud a largo plazo sin fármacos ni efectos secundarios.

El Genostim® Hexatide™ reduce las tasas de mortalidad gracias a sus tecnologías de biorregulación. Este exclusivo péptido proteico cambia la vida y no hay fármacos que puedan compararse a este péptido altamente eficaz con factores de crecimiento naturales. La investigación clínica reveló que el Hexatide™ ayuda al cuerpo a aumentar la producción normal de testosterona en hombres y mujeres, lo que conduce a un aumento de la libido,

un mayor recuento de espermatozoides en los hombres, el retraso de la menopausia en las mujeres, y ralentiza el proceso de envejecimiento en ambos sexos. La división para mascotas de Genostim®, The Gift For Life®, se ha administrado a animales maduros durante más de veinte años y ha aumentado su esperanza de vida real entre un 29% y un 31%.

LA CIENCIA DE GENOSTIM®: CÓMO FUNCIONA

El extracto peptídico Genostim® Hexatide™ tiene dos mecanismos de acción principales: En primer lugar, regula la actividad hormonal de la corteza suprarrenal (andrógenos, glucocorticoides, mineralocorticoides). En segundo lugar, ejerce propiedades estimulantes, protectoras y antioxidantes a nivel celular y tisular. El Hexatide™ (aminoácidos esenciales y cadenas cortas de aminoácidos) ayuda al organismo a normalizar numerosos procesos celulares activando los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos. Cuando esto ocurre, se acelera la cicatrización y se normalizan/estabilizan diversos procesos celulares. Este estimulante celular también ayuda a la división de las células maduras y contribuye significativamente a disminuir la mortalidad de las células más viejas.

En el corazón de la ciencia de Genostim® se encuentra el sistema endocrino, un conjunto diverso de siete glándulas que segregan hormonas. Genostim® actúa para restablecer el equilibrio del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), lo que

ayuda a todo el sistema endocrino a alcanzar la homeostasis y la máxima eficacia. La mejora del rendimiento endocrino normaliza la secreción de hormonas cruciales, incluidos los péptidos bioactivos, que transmiten señales entre las células. La optimización de la red de comunicación celular potencia el crecimiento, la reparación y la recuperación celular, lo que mejora la salud y la longevidad y renueva el vigor y la vitalidad juveniles.

El extracto Genostim® es complejo. Es un producto de péptidos embrionarios y contiene péptidos naturales derivados de fuentes biológicamente ricas como los extractos embrionarios, incluidos los factores de crecimiento (que no deben confundirse con las hormonas de crecimiento). Pasa intacto a través del intestino al torrente sanguíneo y es absorbido por el organismo principalmente a través de un proceso denominado pinocitosis. Pinocitosis viene del griego y significa “célula que bebe” y permite a una célula ingerir gotitas líquidas. Genostim® se caracteriza por ser un adaptógeno, lo que significa que actúa modificando y manteniendo el equilibrio de las hormonas secretadas por la corteza suprarrenal. Esta actividad adaptógena es consecuencia del ajuste fino ejercido sobre la corteza suprarrenal por los factores de crecimiento naturales del péptido Hexatide™. Los factores de crecimiento de los péptidos Hexatide™ regulan la actividad de la corteza suprarrenal a través de la señalización paracrina y envían mensajes químicos a las células cercanas, que alteran y restauran la homeostasis de todas las hormonas secretadas

por las glándulas suprarrenales, como lo demuestra el aumento de 17-KS-S en orina.

Estas hormonas son responsables de la curación de las partes del cuerpo humano que han estado expuestas al estrés celular. La fórmula exclusiva de péptidos avanzados Hexatide™ de Genostim® contiene más de veinte biorreguladores naturales que contribuyen a acelerar la cicatrización, estabilizando así los procesos celulares a un nivel más juvenil. La recuperación y el rejuvenecimiento celular son la respuesta a una vida más larga y saludable.

GENOSTIM® RENUEVA Y FORTALECE EL ORGANISMO

Cuando el sistema inmunitario funciona correctamente, protege al organismo contra cualquier “invasor” que pueda afectarle negativamente, como bacterias, virus u otros agentes patógenos. Genostim® Performance Labs lleva más de catorce años investigando y produciendo fórmulas de péptidos totalmente naturales que promueven el rejuvenecimiento celular y la defensa contra bacterias y enfermedades. Nuestra mayor prioridad es promover el bienestar a través de productos de péptidos naturales y continuar investigando y compartiendo datos sobre el papel vital de los péptidos como Escudo Viral en el cuerpo. Genostim® ofrece protección de la salud y apoya el “escudo antivírico” ayudando al sistema inmunitario mediante la mejora de la comunicación célula a célula y la señalización de las células inmunitarias

para sus funciones vitales, acciones antioxidantes (eliminación de radicales libres) y antiinflamatorias.

Genostim® multiplica por seis la eliminación de radicales libres catiónicos y por siete la eliminación de radicales libres aniónicos en comparación con el glutatión, uno de los compuestos antioxidantes más potentes conocidos. En comparación con el ácido L-ascórbico (vitamina C), Genostim® multiplica por once la eliminación de radicales libres de iones hidroxilo. Estos profundos beneficios mantienen una transferencia de energía mitocondrial equilibrada (la base de la mayoría de las afecciones humanas crónicas) con la mitigación de la inflamación y la progresión de las dolencias. Estos péptidos bioactivos altamente especializados aumentan la homeostasis óptima en el sistema endocrino HPA humano apoyando la producción avanzada de PDH. Esto es crucial para un “escudo antiviral” peptídico. La capacidad de Genostim® para apoyar y fortalecer las defensas del organismo contra los microbios peligrosos es particularmente importante dada la aparición del nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, que comenzó a recorrer el mundo en enero de 2020.

Como aprendimos en el capítulo anterior, los péptidos de defensa del huésped (PDH), también conocidos como péptidos antimicrobianos, han demostrado la capacidad de destruir virus con envoltura como el SARS-CoV-2, el virus causante del COVID-19. Dañan la envoltura viral, reduciendo la infectividad de los viriones y limitando su

capacidad de replicación. Los péptidos antivirales que están presentes de forma natural en las células mucosas y epiteliales humanas, como la lactoferrina (LT), podrían aumentar en estas células y tejidos para crear un “escudo antiviral” que ayude a prevenir la propagación de la infección si se regulan al alza poco después de la infección inicial con el coronavirus.

BENEFICIOS DE GENOSTIM® PARA MEJORAR Y PROLONGAR LA VIDA

Las personas que toman productos Genostim® disfrutan de un mejor sueño, más energía, un aumento de la masa muscular y del desarrollo de la densidad, una curación más rápida de las lesiones y un refuerzo del escudo viral.

Aunque los productos Genostim® y The Gift For Life® no son medicamentos y las afirmaciones aquí presentadas no han sido evaluadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), ni Genostim® o The Gift For Life® pretenden o afirman diagnosticar, tratar, curar o prevenir enfermedades, se ha demostrado en aplicaciones clínicas y médicas que ayudan:

- Aumentar la testosterona
- Reducir el cortisol
- Reducir el estrés oxidativo / acelerar la recuperación / increíble alivio del dolor articular

- Aumentar la androstenediona, DHEA-S, DHEA
- Aumentar los niveles de hormonas suprarrenales
- Disminuir el catabolismo en pacientes con cirrosis
- Aumenta el deseo sexual
- Mejora el sueño
- Normalizar los niveles de insulina

Décadas de investigación han confirmado que los péptidos bioactivos que se encuentran en nuestra dieta pueden ejercer profundos efectos en células, tejidos, glándulas, órganos e incluso en todo nuestro organismo. Dado que la mayoría de nuestros alimentos se cultivan en suelos pobres en nutrientes, nos faltan nutrientes, carecemos de los bionutrientes necesarios para nuestra salud. Los péptidos bioactivos naturales que se encuentran en el extracto de Genostim® muestran el potencial para restaurar y recalibrar su sistema inmunológico y rejuvenecer su cuerpo a nivel celular e incluso molecular. El revolucionario complejo de péptidos Hexatide™ de Genostim® aborda los problemas de salud causados por el estilo de vida sedentario moderno y el exceso de azúcar en la dieta, proporcionando beneficios antiinflamatorios, antioxidantes y antienvjecimiento.

La teoría del envejecimiento basada en los radicales libres se acepta actualmente como la causa principal del deterioro del cuerpo humano.

El oxígeno de las partículas moleculares inestables, conocidas como radicales libres, se une a otras moléculas y daña el tejido sano. El cuerpo necesita antioxidantes para prevenir o ralentizar la descomposición de los tejidos por el oxígeno. Estudios clínicos realizados en pacientes de cincuenta años o más revelaron que el grupo tratado con Hexatide™ mostró un aumento del 72% en antioxidantes que combaten las enfermedades.

PROBADO POR MÉDICOS

Las propiedades únicas de los péptidos Genostim® Hexatide™ han sorprendido incluso a los miembros de la comunidad médica. Nuestras pruebas clínicas no sólo confirmaron muchos casos de uso y observaciones individuales, sino que también revelaron algunos hallazgos clave. Esto dio lugar a un estudio clínico más exhaustivo que se ha iniciado para medir el beneficio potencial de la fórmula Genostim® Hexatide™ en los niveles elevados de insulina y colesterol.

La ciencia de los biopéptidos está avanzando a un ritmo rápido, con una explosión de interés académico en los últimos años. Las propiedades antivirales de los péptidos de defensa del huésped están generando un interés renovado en el entorno actual de una pandemia mundial de coronavirus y la aparición constante de nuevas amenazas patógenas. La máxima prioridad de Genostim® Performance Labs es promover el bienestar a través de productos peptídicos naturales y seguir investigando y com-

partiendo datos sobre el papel vital de los péptidos como escudo antivírico en el organismo. Se espera que Genostim® Performance Labs esté a la vanguardia de los últimos avances en este campo. ¿Cuál es el apasionante futuro del uso médico de estas notables biomoléculas?

CAPÍTULO SIETE

INVESTIGACIÓN
RECIENTE Y FUTURO
DEL USO MÉDICO DE LOS
PÉPTIDOS BIOACTIVOS

La investigación científica de los múltiples usos terapéuticos potenciales de los péptidos bioactivos se ha intensificado en los últimos años, y equipos de todo el mundo investigan las actividades complejas, multifuncionales y sinérgicas de estas notables biomoléculas. Algunos de los estudios más recientes se han centrado en sus actividades antimicrobianas, antidiabéticas, anticancerígenas y antienvjecimiento.

**PRÓXIMA GENERACIÓN DE
FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS**

Los péptidos bioactivos son candidatos prometedores para nuevos fármacos antimicrobianos porque pueden destruir un amplio espectro de patógenos,

actúan en sinergia con muchos antibióticos y tienen efectos inmunomoduladores. En la actualidad, sólo unos pocos péptidos antimicrobianos (PAM) están aprobados para uso clínico, y varios más se encuentran en ensayos clínicos avanzados. Una defensina humana ha demostrado ser un tratamiento seguro y eficaz para las infecciones por hongos en las uñas, que desaparecen tras sólo un mes de aplicaciones diarias. La catelicidina humana LL-37 se está investigando como tratamiento de infecciones crónicas del oído medio. La histatina 3 es un péptido de doce aminoácidos derivado de la histatina natural de la saliva humana. Se utiliza como enjuague bucal para tratar las infecciones por *C. albicans*, también llamadas aftas.

Muchos investigadores se están centrando en el potencial antiviral de los PAM o péptidos de defensa del huésped (PDH) como agente contra el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, que ha causado una pandemia mundial que ha matado a casi dos millones de personas hasta enero de 2021. En junio de 2020, los investigadores comunicaron los resultados de un trabajo que podría contribuir al desarrollo de una vacuna contra el virus basada en péptidos.

ACTIVIDADES ANTICANCERÍGENAS DE LOS PÉPTIDOS BIOACTIVOS

Muchos equipos de investigación están estudiando el potencial de los péptidos antimicrobianos (PAM) o de los péptidos de defensa del huésped como agentes eficaces y menos tóxicos para combatir el

cáncer, denominados péptidos anticancerígenos (PAC). Los PAM son péptidos cortos con carga positiva que rompen la membrana celular cargada negativamente de muchos microbios, provocando su fuga, ruptura y muerte. Algunos PAM han demostrado su capacidad para atacar células tumorales humanas a través de los mismos mecanismos.

Las membranas de las células cancerosas tienen cargas negativas netas más altas que las de las células normales debido a algunos factores, lo que aumenta su susceptibilidad a las interacciones destructivas de los PAM. Otras características de las células cancerosas pueden aumentar su atracción por los AMP y promover la actividad citotóxica. En pruebas de laboratorio, la catelicidina humana LL-37 altera las membranas de las células cancerosas abriendo un agujero en la membrana que le permite penetrar en la célula y bloquear procesos celulares esenciales, provocando la muerte celular. La actividad del LL-37 contra el melanoma se está investigando actualmente en un ensayo clínico.

Según estudios recientes, el veneno de arañas y avispones contiene péptidos anticancerígenos. Un péptido llamado gomesina, extraído de una araña brasileña, muestra actividad anticancerígena contra células de leucemia y melanoma humanas y de ratón. Mastoparan-C (MP-C), un péptido aislado del veneno del avispon europeo, mostró actividad anticancerígena contra líneas celulares de cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata y cáncer de mama humano. Otros péptidos, como la

cecropina del gusano de seda y la magainina 2 de la rana africana, demuestran actividad anticancerígena sin dañar las células humanas o de ratón normales.

Varios péptidos derivados de diversas ranas han mostrado actividades significativas contra las células cancerosas, incluidos el cáncer de pulmón de células grandes, el cáncer de mama, el melanoma y el cáncer de próstata. Las fuentes marinas, como el pescado, los cangrejos y las ascidias, proporcionan PAM que también han demostrado una potente actividad anticancerígena.

Estos péptidos anticancerígenos son especialmente prometedores porque son eficaces a bajas concentraciones y no son tóxicos para las células humanas normales. Pueden ayudar a superar el problema de la resistencia de las células cancerosas al tratamiento con muchos de los fármacos utilizados actualmente en quimioterapia, lo que se denomina resistencia a múltiples fármacos (MDR). Otros PAM son eficaces contra el crecimiento tumoral porque inhiben la angiogénesis, es decir, el desarrollo de vasos sanguíneos que llevan nutrientes al tumor. Sin embargo, aún deben superarse ciertas limitaciones en el uso clínico de los AMP, como la estabilidad y el método de administración a la célula tumoral.

ACTIVIDADES ANTIDIABETES Y ANTIPOBESIDAD DE LOS PÉPTIDOS BIOACTIVOS

Las investigaciones recientes están revelando posibles terapias peptídicas muy interesantes contra la diabetes

y la disfunción metabólica. El síndrome metabólico engloba un conjunto de trastornos como la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial y el colesterol elevado. Los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo mucho mayor de sufrir infartos y desarrollar diabetes. Según un estudio de 2020 que utilizó modelos informáticos, cinco proteínas vegetales derivadas del arroz, los garbanzos y el maíz contienen péptidos “crípticos” que, al liberarse por la digestión o el procesado de los alimentos, demostraron “un alto potencial para ser eficaces contra el síndrome metabólico.” (Maldonado-Torres, 2020). Estos péptidos bioactivos podrían incluirse en futuros alimentos funcionales, alimentos que ofrecen beneficios para la salud más allá de su valor nutricional.

Recientemente se han investigado péptidos bioactivos con capacidad para modificar la hipertensión arterial por su potencial para abordar los problemas del síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina. Varios fármacos utilizados para tratar la hipertensión, denominados inhibidores de la ECA, han demostrado su capacidad para mejorar varios de los procesos disfuncionales del síndrome metabólico. Sin embargo, señalaron los científicos, los efectos secundarios indeseables de los fármacos sintéticos han aumentado el interés de los consumidores por los alimentos funcionales. Los péptidos bioactivos con propiedades inhibitoras de la ECA se han estudiado ampliamente, y los efectos de estos péptidos antihipertensivos sobre otros elementos del síndrome metabólico son muy alentadores.

En ensayos con ratas, los péptidos bioactivos derivados de alimentos lácteos, huevos y fuentes marinas han mejorado la resistencia a la insulina, reducido la inflamación de los tejidos grasos, mejorado la tolerancia a la glucosa y reducido el estrés oxidativo en las células endoteliales. Una reciente revisión de la investigación sostiene que los péptidos derivados del huevo constituyen “un nuevo tesoro bioactivo para las enfermedades cardiometabólicas”, como la diabetes de tipo 2 y el síndrome metabólico (Moreno-Fernández, 2020).

Otro estudio demostró que los péptidos cortos derivados del colágeno mataban hasta el 80% de las células adiposas blancas, las células grasas que estimulan la inflamación de bajo grado asociada a la obesidad. Aunque los ensayos in vivo en humanos siguen siendo limitados, los pacientes con diabetes de tipo 2 que recibieron un péptido de colágeno “mostraron mejoras notables en la glucemia en ayunas, la HbA1c y la sensibilidad a la insulina.” (Sharkey, 2020).

Un ensayo clínico realizado en seres humanos con un péptido derivado de la piel de raya mostró reducciones del peso corporal y la masa grasa. Los autores de la revisión concluyeron que las proteínas de pescado proporcionan péptidos con un gran potencial para su uso clínico en alimentos funcionales para el control de la hiperglucemia y el exceso de peso corporal. Muchos de los mecanismos asociados a la obesidad, como la inflamación y el estrés oxidativo, también contribuyen al envejecimiento prematuro.

EFFECTOS ANTIENVEJECIMIENTO DE LOS PÉPTIDOS BIOACTIVOS

Equipos de investigación de todo el mundo están investigando el uso clínico de los péptidos bioactivos para tratar y revertir los procesos fisiológicos del envejecimiento. En abril de 2020, un estudio informó de que un péptido derivado del pepino de mar es un compuesto antienvjecimiento potencial. Promovía la longevidad en moscas de la fruta y reducía las lesiones oxidativas en ratones. Los científicos afirmaron que un péptido del pepino de mar, AjPH, prolongó la supervivencia de nematodos *C. elegans* expuestos a estrés oxidativo en un estudio publicado en mayo de 2020. El AjPH elimina directamente los radicales libres y prolonga la vida de los nematodos, por lo que es un candidato prometedor para futuros nutracéuticos antienvjecimiento y antioxidantes.

Estudios recientes sobre los péptidos de colágeno siguen sugiriendo que poseen importantes beneficios antienvjecimiento en términos de elasticidad, firmeza, sequedad y arrugas de la piel. Un estudio publicado en enero de 2020, informó de los resultados de un ensayo triple ciego.

Se trataba de un estudio en el que se ocultó el conocimiento de la asignación del tratamiento a las personas que organizaron y analizaron los datos, así como a los sujetos y a los investigadores. El ensayo consistió en un complemento alimenticio con péptidos de colágeno especiales y otras vitaminas y nutrientes que tomaron sesenta mujeres

durante doce semanas. Las imágenes tomadas con un microscopio de barrido láser mostraron “una mejora significativa de la estructura del colágeno de la piel facial” en las mujeres que tomaron el suplemento (Laing, 2020). Las mujeres que ingirieron el placebo no mostraron mejoras. En un estudio de febrero de 2020 se obtuvieron resultados similares. La ingestión oral de péptidos de colágeno aumenta la humedad y la elasticidad de la piel, y la aplicación tópica mejora las arrugas, la sequedad y la firmeza de la piel.

GHK, un péptido natural presente en el suero humano, posee importantes propiedades antienvjecimiento, según un estudio publicado en marzo de 2020. Tanto el GHK como el GHK-Cu, péptido de cobre, han demostrado propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y de remodelación y regeneración de la piel. El GHK atraviesa la barrera hematoencefálica en ratas y primates no humanos. Cuando se administró a ratones de veintiocho meses de edad (ancianos, en años de ratón), los ratones obtuvieron resultados significativamente mejores en su capacidad para escapar de un laberinto de cajas que el grupo de control, que recibió una solución salina. Los tejidos cerebrales de los ratones tratados con GHK mostraban menos inflamación.

Otros indicios sugerían que el péptido también podría estar “desencadenando una vía epigenética en la mejora del deterioro cognitivo en ratones que envejecen” (Dou, 2020). Los autores del estudio concluyeron que el péptido podría incluirse con otros

fármacos antienvjecimiento en un potente cóctel que mejoraría la salud y alargaría la vida.

La disminución de los péptidos producidos en las mitocondrias, las “centrales eléctricas” de las células, se ha relacionado con el envejecimiento. Uno de estos péptidos derivados de las mitocondrias, la humanina, demostró en un estudio de 2018 que mejoraba las capacidades cognitivas de ratones envejecidos y se relaciona con una mejora de la edad cognitiva en humanos. En junio de 2020, el mismo equipo de investigación informó de que la humanina no solo prevenía las enfermedades relacionadas con la edad, sino que también puede aumentar la esperanza de vida. Los niveles más bajos de humanina se asociaron con niveles más altos de enfermedad, mientras que los niveles más altos de humanina se relacionaron con la longevidad. Además, concluyeron que “la humanina, y tal vez otros péptidos derivados de la mitocondria, no sólo está relacionada con la salud y la esperanza de vida, sino que puede mejorar significativamente ambos parámetros por sí sola” (Yen, 2020). Un estudio publicado en septiembre de 2020 investigó cómo los péptidos derivados de las mitocondrias, la humanina y el MOTS-c, regulan procesos clave del envejecimiento, como el deterioro cognitivo, la inflamación crónica y la senescencia celular, es decir, la incapacidad de una célula para dividirse y replicarse. Aumentar los niveles de estos péptidos podría tener efectos beneficiosos sobre varias disfunciones relacionadas con la edad.

Muchos péptidos bioactivos se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico por sus efectos beneficiosos para la salud humana y la longevidad. ¿Dónde se puede obtener más información sobre estas extraordinarias biomoléculas y mantenerse al día de los últimos avances sobre sus beneficios para mejorar y prolongar la vida?

Puede visitar www.Genostim.com para obtener más información sobre la línea Genostim® de productos de péptidos bioactivos y www.TheGiftofLife.com para obtener más información sobre la línea Genostim® pet de productos de biopéptidos. El futuro de las aplicaciones clínicas y farmacéuticas de los péptidos bioactivos parece brillante, con muchos productos nuevos y prometedores en desarrollo. Genostim® Performance Labs permanecerá a la vanguardia de este apasionante campo y continuará proporcionándole los péptidos bioactivos más puros, de origen natural, que prolongan y mejoran la vida en todos nuestros productos.

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

- Bahar, Ali Adem and Dacheng Ren. “Antimicrobial Peptides.” *Pharmaceuticals*, Vol. 6, No. 12, 18 November 2013: 1543–1575. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3873676/>
- Briquez, Priscilla S., Jeffrey A. Hubbell, and Mikaël M. Martino. “Extracellular Matrix-Inspired Growth Factor Delivery Systems for Skin Wound Healing.” *Advances in Wound Care*, Vol.4, No. 8, 2 Jul 2015. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0603>
- Felman, Adam. “Who Discovered Insulin?” *Medical News Today*, 2018. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323774>
- Findley, Fern et al. “Cationic Host Defense Peptides: Novel Antimicrobial Therapeutics Against Category A Pathogens and Emerging Infections.” *Pathogens and Global Health*, Vol. 110, No. 4-5, June 2016: 137–147. <https://doi.org/10.1080/20477724.2016.1195036>
- Fitzpatrick, Richard E. and Elizabeth F. Rostan. “Reversal of Photodamage with Topical Growth Factors: A Pilot Study.” *Journal of Cosmetic*

- and Laser Therapy*, Vol. 5, No. 1, 2003: 25-34.
<https://doi.org/10.1080/14764170310000817>
- Haney, Evan F., Suzana K. Straus, and Robert E. W. Hancock. “Reassessing the Host Defense Peptide Landscape.” *Frontiers in Chemistry*, 04 February 2019. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00043>
- Leslie, Mitch. “New Universe of Miniproteins is Upending Cell Biology and Genetics.” *Science*, 17 October 2019. <https://www.sciencemag.org/news/2019/10/new-universe-miniproteins-upending-cell-biology-and-genetics>
- Rosenfeld, Louis. “Insulin: Discovery and Controversy.” *Clinical Chemistry*, Vol. 48, No. 12, 1 December 2002: 2270–2288. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.12.2270>
- Rotwein, Peter. “Peptide Growth Factors,” in *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*, eds. P. Michael Conn and Shlomo Melmed. Totowa, NJ: Humana Press, 1997: 79 – 99. <https://doi.org/10.1007/978-1-59259-641-6>
- Stokstad, Erik. “Sticky proteins could protect crops more safely than chemical pesticides.” *Science*, Vol. 369, No. 6505, 14 August 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2019/04/sticky-proteins-could-protect-crops-more-safely-chemical-pesticides>
- Vecchio, Ignazio et al. “The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine.” *Frontiers in Endocrinology*, 23

October 2018. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00613/full>
Wu, Douglas C. and Mitchel P. Goldman. “A Prospective, Randomized, Double-blind, Split-face Clinical Trial Comparing the Efficacy of Two Topical Human Growth Factors for the Rejuvenation of the Aging Face.” *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, Vol. 10, No. 5, May 2017: 31–35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479475/>

CAPÍTULO UNO

- Ahrens, Sandra et al. “A Central Extended Amygdala Circuit That Modulates Anxiety.” *Journal of Neuroscience* Vol. 38, No. 24, 13 June 2018: 5567-5583. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0705-18.2018>.
- Aloe, Luigi. “Nerve Growth Factor: From the Early Discoveries to the Potential Clinical Use.” *Journal of Translational Medicine* Vol. 10, No. 239, 29 November 2012. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-10-239>
- Badenhorst, Travis et al. “Effects of GHK-Cu on MMP and TIMP Expression, Collagen and Elastin Production, and Facial Wrinkle Parameters.” *Journal of Aging Science* Vol.4, No. 3, 22 December 2016. <https://doi.org/10.4172/2329-8847.1000166>

- Bahar, Ali Adem and Dacheng Ren. "Antimicrobial Peptides." *Pharmaceuticals*, Vol. 6, Issue 12, 18 November 2013: 1543–1575. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3873676/>
- Botelho, Mariana and Cláudia Cavadas. "Neuropeptide Y: An Anti-Aging Player?" *Trends in Neurosciences* Vol. 38, No. 11, 01 November 2015: 701-711. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.08.012>
- Charité - Universitätsmedizin Berlin. "An Interconnection Between the Nervous and Immune System: Neuroendocrine Reflex Triggers Infections." *Science Daily*, 19 September 2017. www.sciencedaily.com/releases/2017/09/170919102530.htm
- Dou, Yan. "The Potential of GHK as an Anti-Aging Peptide." *Aging Pathobiology and Therapeutics* Vol. 2, No. 1, 2020:58-61. <https://doi.org/10.31491/APT.2020.03.014>
- Dvorakova, Magdalena Chottova. "Distribution and Function of Neuropeptides W/B Signaling System." *Frontiers in Physiology*, 24 July 2018. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00981>
- Feng, Yuan et al. "Current Research on Opioid Receptor Function." *Current Drug Targets* Vol. 13, No. 2, Feb 2012: 230-246. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3371376/>
- Henry, Mathilde S. et al. "Enkephalins: Endogenous Analgesics with an Emerging Role in Stress Resilience." *Neural Plasticity*, 11 July 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/1546125>

- Holloway, Marguerite. "Finding the Good in the Bad: A Profile of Rita Levi-Montalcini." *Scientific American*, 30 December 2012. <https://www.scientificamerican.com/article/finding-the-good-rita-levi-montalcini/>
- Hou, Gang and Xiaoming Zhou. "Antioxidant and Anti-Inflammation Effect of GHK-Cu in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis." *European Respiratory Journal* Vol. 52, No. 62, 2018: 2957. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA2957>
- Li, Qin, Aundrea F. Bartley and Lynn E. Dobrunz. "Endogenously Released Neuropeptide Y Suppresses Hippocampal Short-Term Facilitation and Is Impaired by Stress-Induced Anxiety." *Journal of Neuroscience* Vol. 37, No. 1, 4 January 2017: 23-37. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2599-16.2016>
- McDonald, Marguerite B. "Topical Recombinant Human Nerve Growth Factor an Innovation in Ocular Surface Disease Treatment." *Ocular Surgery News*, 12 October 2018. <https://www.healio.com/news/ophthalmology/20181010/topical-recombinant-human-nerve-growth-factor-an-innovation-in-ocular-surface-disease-treatment>
- Noble, Emily E. et al. "Control of Feeding Behavior by Cerebral Ventricular Volume Transmission of Melanin-Concentrating Hormone." *Cell Metabolism* Vol. 28,

- No. 1, 3 July 2018: 55-68.37. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.001>
- Oh, Tae Seok et al. “Hypothalamic AMPK-induced Autophagy Increases Food Intake by Regulating NPY and POMC Expression.” *Autophagy*, Vol. 12, No. 11: 2009–2025 (2016). <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1215382>
- Okamura, Naoe et al. “Neuropeptide S Enhances Memory During the Consolidation Phase and Interacts with Noradrenergic Systems in the Brain.” *Neuropsychopharmacology* Vol. 36, No. 4, March 2011: 744–752. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037424/>
- Palamiuc, Lavinia et al. “A Tachykinin-Like Neuroendocrine Signalling Axis Couples Central Serotonin Action and Nutrient Sensing With Peripheral Lipid Metabolism.” *Nature Communications* 8, 14237 (2017). <https://doi.org/10.1038/ncomms14237>
- Pickart, Loren and Anna Margolina. “Regenerative and Protective Actions of the GHK-Cu Peptide in the Light of the New Gene Data.” *International Journal of Molecular Sciences* Vol.19, No. 7, 7 July 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19071987>
- , Jessica Michelle Vasquez-Soltero, and Anna Margolina. “The Human Tripeptide GHK-Cu in Prevention of Oxidative Stress and Degenerative Conditions of Aging: Implications for Cognitive Health.” *Oxidative*

- Medicine and Cellular Longevity* 10 May 2012.
<https://doi.org/10.1155/2012/324832>
- Sánchez, Adrián, and Alfredo Vázquez. “Bioactive Peptides: A Review.” *Food Quality and Safety*, Volume 1, No. 1, 1 March 2017: 29–46.
<https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyx006>
- Singh, Gurminder and Anthony P Davenport. “Neuropeptide B and W: Neurotransmitters in an Emerging G-Protein-Coupled Receptor System.” *British Journal of Pharmacology* Vol.148, No. 8, August 2006:1033–1041.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706825>
- Sporn, Michael B. and Anita B. Roberts. “Peptide Growth Factors and Inflammation, Tissue Repair, and Cancer.” *Journal of Clinical Investigation* Vol. 78, No. 2, August 1986: 329–332. <https://doi.org/10.1172/JCI112580>
- Sprouse-Blum, Adam S. et al. “Understanding Endorphins and Their Importance in Pain Management.” *Hawai’i Medical Journal* Vol 69, No. 3, March 2010: 70–71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3104618/#>
- Wang, Xinying et al. “GHK-Cu-Liposomes Accelerate Scald Wound Healing in Mice by Promoting Cell Proliferation and Angiogenesis.” *Wound Repair and Regeneration* Vol. 25, No. 2, March/April 2017: 270-278. <https://doi.org/10.1111/wrr.12520>
- Winter, Patricia de, Patricia Leoni, and David Abraham. “Connective Tissue Growth Factor:

- Structure-Function Relationships of a Mosaic, Multifunctional Protein.” *Growth Factors* Vol.26, No. 2, April 2008: 80-91. <https://doi.org/10.1080/08977190802025602>
- Xu, Xin et al. “Transforming Growth Factor- β in Stem Cells and Tissue Homeostasis.” *Bone Research* Volume 6, No. 2, 31 January 2018. <https://www.nature.com/articles/s41413-017-0005-4>
- Yi, Min et al. “A Promising Therapeutic Target for Metabolic Diseases: Neuropeptide Y Receptors in Humans.” *Cellular Physiology and Biochemistry* Vol. 45, 2018: 88–107. <https://doi.org/10.1159/000486225>
- Yun, Ye-Rang et al. “Fibroblast Growth Factors: Biology, Function, and Application for Tissue Regeneration.” *Journal of Tissue Engineering* Vol. 2010, No. 218142, 7 November 2010. <https://doi.org/10.4061/2010/218142>

CAPÍTULO DOS

- Agyei, Dominic, Ravichandra Potumarthi, and Michael K. Danquah. “Food-Derived Multifunctional Bioactive Proteins and Peptides: Sources and Production,” in *Biotechnology of Bioactive Compounds: Sources and Applications*. Eds. Vijai Kumar Gupta et al. John Wiley & Sons, 2015: 483-505.

- Albenzio, Marzia. "Bioactive Peptides in Animal Food Products." *Foods* Vol. 6, No. 35, 2017. <https://doi.org/10.3390/foods6050035>
- Amigo, Lourdes, Daniel Martínez-Maqueda, and Blanca Hernández-Ledesma. "In Silico and In Vitro Analysis of Multifunctionality of Animal Food-Derived Peptides." *Foods* Vol. 9, No. 8, 24 July 2020. <https://doi.org/10.3390/foods9080991>
- Aneiros, Abel and Anoland Garateix. "Bioactive Peptides From Marine Sources: Pharmacological Properties and Isolation Procedures." *Journal of Chromatography B*, Vol. 803, 2004: 41–53. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jchromb.2003.11.005>
- Arsenault, Chris. "Only 60 Years of Farming Left If Soil Degradation Continues." *Scientific American*, 5 December 2014. <https://www.scientificamerican.com/article/only-60-years-of-farming-left-if-soil-degradation-continues/>
- Bhat, Z.F. and Sunil Kumar. "Bioactive Peptides From Egg: A Review." *Nutrition and Food Science* Vol. 45, No. 2, 2015: 190-2012. <https://doi.org/10.1108/NFS-10-2014-0088>
- Chen, Ying-Lan. "The Role of Peptides Cleaved From Protein Precursors in Eliciting Plant Stress Reactions." *New Phytologist* Vol. 225, No. 6, March 2020: 2267-2282. <https://doi.org/10.1111/nph.16241>

- Cosier, Susan. “The World Needs Topsoil to Grow 95% of Its Food– But It’s Rapidly Disappearing.” *The Guardian*, 30 May 2019. <https://www.theguardian.com/us-news/2019/may/30/topsoil-farming-agriculture-food-toxic-america>
- Dávalos, Alberto, Marta Miguel, and R López-Fandiño. “Antioxidant Activity of Peptides Derived from Egg White Proteins by Enzymatic Hydrolysis.” *Journal of Food Protection* Vol. 67, No. 9, October 2004: 1939-44. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-67.9.1939>
- DeMartini, Alayna. “Higher Carbon Dioxide Levels Prompt More Plant Growth, But Fewer Nutrients.” 3 April 2018. Ohio State University College of Food, Agricultural, and Environmental Sciences. <https://cfaes.osu.edu/news/articles/higher-carbon-dioxide-levels-prompt-more-plant-growth-fewer-nutrients>
- Eckert, Ewelina et al. “Biologically Active Peptides Derived From Egg Proteins.” *World’s Poultry Science Journal* Vol. 69, June 2013. <https://doi.org/10.1017/S0043933913000366>
- Escudero, Elizabeth. “Identification of Novel Antioxidant Peptides Generated in Spanish Dry-Cured Ham.” *Food Chemistry* Vol. 138, No. 2-3, 1 June 2013: 1282-8. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.10.133>.
- Esfandi, Ramak, Mallory E. Walters, and Apollinaire Tsopmo. “Antioxidant Properties and Potential Mechanisms of Hydrolyzed Proteins and Peptides From

- Cereals.” *Heliyon* Vol. 5, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01538>
- Fukudome, Shin-ichi and Masaaki Yoshikawa. “Opioid Peptides Derived From Wheat Gluten: Their Isolation and Characterization.” *FEBS Letters* Vol. 296, No. 1, January 1992: 107-111. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)80414-c](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)80414-c)
- Gao, Ruichang et al. “Sturgeon Protein-Derived Peptides Exert Anti-Inflammatory Effects in LPS-Stimulated RAW264.7 Macrophages Via The MAPK Pathway.” *Journal of Functional Foods* Vo. 72, September 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104044>
- Ghorbani, Sarieh. “Signaling Peptides in Plants.” *Cell and Developmental Biology* Vol. 3, No. 2, 2014. <https://doi.org/10.4172/2168-9296.1000141>
- González-Montoya, Marcela, Eden Cano-Sampedro and Rosalva Mora-Escobedo. “Bioactive Peptides from Legumes as Anticancer Therapeutic Agents.” *International Journal of Cancer and Clinical Research* Vol. 4, No. 2, 19 July 2017. <https://doi.org/10.23937/2378-3419/1410081>
- Kennedy, Merrit. “As Carbon Dioxide Levels Rise, Major Crops Are Losing Nutrients.” *NPR*, 19 June 2018. <https://www.npr.org/sections/the-salt/2018/06/19/616098095/as-carbon-dioxide-levels-rise-major-crops-are-losing-nutrients>
- Lafarga, Tomas and Maria Hayes. “Bioactive Peptides From Meat Muscle and By-Products:

- Generation, Functionality and Application as Functional Ingredients.” *Meat Science* Vol. 98, No. 2, October 2014: 227-39. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2014.05.036>
- Liu, Dongmei et al. “Generation of Bioactive Peptides From Duck Meat During Post-Mortem Aging.” *Food Chemistry* Vol. 237, 15 December 2017: 408-415. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.05.094>
- Madureira, A.R. et al. “Physiological Properties of Bioactive Peptides Obtained From Whey Proteins.” *Journal of Dairy Science* Vol. 93, 2010: 437-455. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2566>
- Maestri, Elena et al. “Meta-Analysis for Correlating Structure of Bioactive Peptides in Foods of Animal Origin with Regard to Effect and Stability.” *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* Vol. 18, No. 1, January 2019: 3-30. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12402>
- Ryan, Joseph Thomas et al. “Bioactive Peptides from Muscle Sources: Meat and Fish.” *Nutrients* Vol.3, No. 9, September 2011: 765–791. <https://doi.org/10.3390/nu3090765>
- Sánchez, Adrián, and Alfredo Vázquez. “Bioactive Peptides: A Review.” *Food Quality and Safety*, Volume 1, No. 1, 1 March 2017: 29–46. <https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyx006>
- Scheer, Roddy and Doug Moss. “Dirt Poor: Have Fruits and Vegetables Become Less

- Nutritious?” *Scientific American*, 27 April 2011. <https://www.scientificamerican.com/article/soil-depletion-and-nutrition-loss/>
- Scheier, Lee M. “What Is the Hunger-Obesity Paradox?” *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, Vol. 105, No. 6, June 2005: 883-886. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2005.04.013>
- Suglia, Elena. “Vanishing Nutrients.” *Scientific American*, 10 December 2018. <https://blogs.scientificamerican.com/observations/vanishing-nutrients/>
- Tsuruoka, Nobuo. “A DKP Cyclo(L-Phe-L-Phe) Found in Chicken Essence Is a Dual Inhibitor of the Serotonin Transporter and Acetylcholinesterase.” *PLoS One* Vol. 7, No. 11, 28 November 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050824>
- Watts, Jonathan. “Third of Earth’s Soil is Acutely Degraded Due to Agriculture.” *The Guardian*, 12 September 2017. <https://www.theguardian.com/environment/2017/sep/12/third-of-earths-soil-acutely-degraded-due-to-agriculture-study>
- Wu, Dan et al. “Structure-Activity Relationship and Pathway of Antioxidant Shrimp Peptides in aPC12 Cell Model.” *Journal of Functional Foods* Vol. 70, July 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103978>
- Xing, Lujuan. “Meat Protein Based Bioactive Peptides and Their Potential Functional

Activity: A Review.” *International Journal of Food Science and Technology* Vol. 54, No. 6, June 2019: 1956-1966.
<https://doi.org/10.1111/ijfs.14132>

Zhu, Chunwu et al. “Carbon Dioxide (CO₂) Levels This Century Will Alter the Protein, Micronutrients, and Vitamin Content of Rice Grains With Potential Health Consequences for the Poorest Rice-Dependent Countries.” *Science Advances* Vol. 4, No. 5, May 2018.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aq1012>

Ziska, Lewis H. et al. “Rising Atmospheric CO₂ is Reducing the Protein Concentration of a Floral Pollen Source Essential for North American Bees.” *Proceedings of the Royal Society B*, Vol. 283, No. 1828, 13 April 2016.
<https://doi.org/10.1098/rspb.2016.0414>

CAPÍTULO TRES

Anisimov, Vladimir N., Alexander V. Arutjunyan, and Vladimir Kh. Khavinson. “Effects of Pineal Peptide Preparation Epithalamin on Free-Radical Processes in Humans and Animals.” *Neuroendocrinology Letters* Vol. 22, No. 1, 2001:9 –18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11335874/>

Bayliss, W.M. and E.H. Starling, “The Mechanism of Pancreatic Secretion.” *Journal of Physiology* Vol. 18, 1902: 325-353. <https://www.ncbi.>

- nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1665254/
bin/ jphysiol_2004.073056_1.pdf
- Hench, Philip S. et al. “Effect of Cortisone and Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) On Rheumatic Diseases.” *Journal of American Medical Association* No. 144, No. 16, 16 December 1950:1327-1335. <https://doi.org/10.1001/jama.1950.02920160001001>
- Henderson, John. “Ernest Starling and ‘Hormones’: An Historical Commentary.” *Journal of Endocrinology* Vol. 184, No. 1, 205: 5-10. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06000>
- Hirst, Barry M. “Secretin and the Exposition of Hormonal Control.” *Journal of Physiology* Vol. 560(Pt 2), 15 October 2004: 339. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.073056>
- Karpova, Lisa. “Live to 100 Says Russian Physician.” *Pravda.ru*, 10 October 2011. https://www.pra-vdareport.com/health/119286-Live_to_100_says_Russian_physician/
- Khavinson, Vladimir. “Peptide Regulation of Ageing.” N.d. <https://khavinson.info/research/peptide-regulation-of-ageing>
- et al. “AEDG Peptide (Epitalon) Stimulates Gene Expression and Protein Synthesis during Neurogenesis: Possible Epigenetic Mechanism.” *Molecules* Vol. 25, No. 3, 30 January 2020:609. <https://doi.org/10.3390/molecules25030609>.
- et al. “GDF11 Protein as a Geroprotector.” *Biology Bulletin Reviews* Vol. 6, 16

- May 2016: 141–148. <https://doi.org/10.1134/S207908641602002X>
- , B. I. Kuznik and G. A. Ryzhak. “Peptidebioregulators: A New Class of Geroprotectors, Report 2. The Results of Clinical Trials.” *Advances in Gerontology* Vol. 4, No. 4, 2014: 346-361.
- and Vladimir N. Anisimov. “Peptide Regulation of Aging: 35-Year Research Experience.” *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* Vol. 148, No. 1, July 2009: 94-99. <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0650-8>
- and Vyacheslav Morozov. “Peptides of Pineal Gland and Thymus Prolong Human Life.” *Neuroendocrinology Letters* Vol. 24, No. 3-4, 2003: 233-240.
- Korkushko, Oleg Vasilevich et al. “Peptide Geroprotector from the Pituitary Gland Inhibits Rapid Aging of Elderly People: Results of 15-Year Follow-Up.” *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* Vol. 151, 2011: 366–369. <https://doi.org/10.1007/s10517-011-1332-x>
- Lau, Jolene L. and Michael K. Dunn. “Therapeutic Peptides: Historical Perspectives, Current Development Trends, and Future Directions.” *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, Vol. 26, 2018: 2700-2707. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.06.052>
- Linkova, Natalia S., B.I. Kuznik and Vladimir Khavinson. “The Peptide Ala-Glu-Asp-

Gly and Interferon Gamma: Their Role in Immune Response During Aging.” *Advances in Gerontology* Vol. 3, April 2013: 124-128. <https://doi.org/10.1134/S2079057013020100>

Micans, Philip. “The Remarkable Role of Peptide Bioregulators for Human Health.” *AgingMatters Magazine*, 29 November 2016. <https://aging-matters.com/the-remark-able-role-of-peptide-bioregulators-for-human-health/>

Rattan, Suresh I. S. ““I Think That the Small Peptides Are the Best for Healthy Ageing’: An Interview With Vladimir Khavinson.” *Biogerontology* Vol. 14, January 2013:1-8. <https://doi.org/10.1007/s10522-013-9414-y>

CAPÍTULO CUATRO

Asserin, Jérôme. “The Effect of Oral Collagen Peptide Supplementation on Skin Moisture and the Dermal Collagen Network: Evidence From an Ex Vivo Model and Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials.” *Journal of Cosmetic Dermatology* Vol. 14, No. 4, December 2015: 291-301. <https://doi.org/10.1111/jocd.12174>

Baar, Marjolein P. “Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging.” *Cell* Vol. 169, No. 1, 23 March 2017: 132-147.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.031>

- Cell Press. "Peptide Targeting Senescent Cells Restores Stamina, Fur, And Kidney Function In Old Mice." *Science Daily*, 23 March 2017. <www.sciencedaily.com/releases/2017/03/170323141414.htm>
- Cobb, Laura J. et al. "Naturally Occurring Mitochondrial-Derived Peptides Are Age-Dependent Regulators of Apoptosis, Insulin Sensitivity, and Inflammatory Markers." *Aging* Vol. 8, No. 4, April 2016: 796-809. [https:// doi.org/10.18632/aging.100943](https://doi.org/10.18632/aging.100943)
- Farr, Joshua N. et al. "Targeting Cellular Senescence Prevents Age-Related Bone Loss in Mice." *Nature Medicine* Vol. 23, 21 August 2017: 1072-1079. <https://doi.org/10.1038/nm.4385>
- Felician, Fatuma Felix et al. "The Wound Healing Potential of Collagen Peptides Derived from the Jellyfish *Rhopilema Esculentum*." *Chinese Journal of Traumatology* Vol. 22, No. 1, February 2019: 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2018.10.004>
- De Keiser, Peter L.J. "The Fountain of Youthby Targeting Senescent Cells?" *Trends in Molecular Medicine* Vol. 23, No. 1, 1 January 2017: 6-17. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.11.006>
- Hu, Zhang et al. "Marine Collagen Peptides from the Skin of Nile Tilapia (*Oreochromis niloti- cus*): Characterization and Wound HealingEvaluation." *Marine*

- Drugs* Vol. 15, No. 4, April 2017: 102.
<https://doi.org/10.3390/md15040102>
- Inoue, Naoki, Fumihito Sugihara and Xuemin Wan. “Ingestion of Bioactive Collagen Hydrolysates Enhance Facial Skin Moisture and Elasticity and Reduce Facial Ageing Signs in a Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Study.” *Journal of the Science of Food and Agriculture* Vol. 96, No.12, September 2016: 4077-81. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7606>
- Jendricke, Patrick et al. “Specific Collagen Peptides in Combination with Resistance Training Improve Body Composition and Regional Muscle Strength in Premenopausal Women: A Randomized Controlled Trial.” *Nutrients* Vol. 11, No. 4, April 2019: 892. <https://doi.org/10.3390/nu11040892>
- Kim, Do-Un et al. “Oral Intake of Low-Molecular-Weight Collagen Peptide Improves Hydration, Elasticity, and Wrinkling in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Study.” *Nutrients* Vol. 10, No.7, July 2018: 826. <https://doi.org/10.3390/nu10070826>
- Kimse, Marius et al. “Prolonged Collagen Peptide Supplementation and Resistance Exercise Training Affects Body Composition in Recreationally Active Men.” *Nutrients* Vol. 11, No. 5, May 2019: 1154. <https://doi.org/10.3390/nu11051154>

- König, Daniel et al. “Specific Collagen Peptides Improve Bone Mineral Density and Bone Markers in Postmenopausal Women—A Randomized Controlled Study.” *Nutrients* Vol 10, No. 1, January 2018: 97. <https://doi.org/10.3390/nu10010097>
- Lau, Jolene L. and Michael K. Dunn. “Therapeutic Peptides: Historical Perspectives, Current Development Trends, and Future Directions.” *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, Vol. 26, 2018: 2700-2707. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.06.052>
- Mei, Fengfeng et al. “Collagen Peptides Isolated from *Salmo salar* and *Tilapia nilotica* Skin Accelerate Wound Healing by Altering Cutaneous Microbiome Colonization via Upregulated NOD2 and BD14.” *Journal of Agricultural and Food Chemistry* Vol. 68, No.6, 22 January 2020: 1621-1633. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b08002>
- Mistry, Krishan et al. “Promoting Cutaneous Wound Healing With Nutraceutical Porcine Type I Collagen Peptides.” *Journal of Investigative Dermatology* Vol. 140, No. 7, July 2020: S104. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.03.806>
- Mu, Lixian et al. “A Potential Wound-Healing-Promoting Peptide from Salamander Skin.” *The FASEB Journal* Vol. 28, No. 9, September 2014: 3919–3929. <https://doi.org/10.1096/fj.13-248476>

- Peng, Xue et al. "Marine Fish Peptides (Collagen Peptides) Compound Intake Promotes Wound Healing in Rats after Cesarean Section." *Food & Nutrition Research* Vol. 64, 31 August 2020. <https://doi.org/10.29219/fnr.v64.4247>
- Proksch, Ehrhardt et al. "Oral Intake of Specific Bioactive Collagen Peptides Reduces Skin Wrinkles and Increases Dermal Matrix Synthesis." *Skin Pharmacology and Physiology* Vol. 27, No. 3, 2014: 113-119. <https://doi.org/10.1159/000355523>
- . "Oral Supplementation of Specific Collagen Peptides Has Beneficial Effects on Human Skin Physiology: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study." *Skin Pharmacology and Physiology* Vol. 27, No. 1, 2014: 47-55. <https://doi.org/10.1159/000351376>
- Subbotina, Ekaterina et al. "Musclin is an Activity-Stimulated Myokine That Enhances Physical Endurance." *Proceedings of the National Academy of Sciences* Vol. 112, No. 52, 29 December 2015:16042-7 <https://doi.org/10.1073/pnas.1514250112>.
- Uehara, Takashi et al. "Delivery of RANKL-Binding Peptide OP3-4 Promotes BMP-2-Induced Maxillary Bone Regeneration." *Journal of Dental Research* Vol. 95, No. 6, June 2016: 665-72. <https://doi.org/10.1177/0022034516633170>

Wang, Lin et al. “Effect of Oral Administration of Collagen Hydrolysates from Nile Tilapia on the Chronologically Aged Skin.” *Journal of Functional Foods* Vol. 44, May 2018: 112-117.

<https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.03.005>

Yen, Kelvin et al. “The Mitochondrial Derived Peptide Humanin Is a Regulator of Lifespan and Healthspan.” *Aging* Vol. 12, No. 12,23 June 2020:11185-11199.

<https://doi.org/10.18632/aging.103534>.

———. “Humanin Prevents Age-Related Cognitive Decline in Mice and is Associated with Improved Cognitive Age in Humans.”

Scientific Reports Vol. 8, Article No.: 14212.21 September 2018. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32616-7>

Zdzieblik, Denise et al. “Collagen Peptide Supplementation in Combination with Resistance Training Improves Body Composition and Increases Muscle Strength in Elderly Sarcopenic Men: A Randomised Controlled Trial.” *British Journal of Nutrition* Vol. 114, No. 8, 28 October 2015: 1237-1245.

<https://doi.org/10.1017/S0007114515002810>

CAPÍTULO CINCO

Agarwal, Garima and Reema Gabrani. “Antiviral Peptides: Identification and Validation.”

International Journal of Peptide Research and

- Therapeutics*, 18 May 2020 May: 1-20. <https://doi.org/10.1007/s10989-020-10072-0>.
- Augustin, René et al. “Activity of the Novel Peptide Arminin against Multiresistant Human Pathogens Shows the Considerable Potential of Phylogenetically Ancient Organisms as Drug Sources.” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Vol. 53, No. 12, December 2009: 5245–5250. <https://doi.org/10.1128/AAC.00826-09>
- Bartels, Emiel Jacob Henri, Douwe Dekker and Mohamed Amiche. “Dermaseptins, Multifunctional Antimicrobial Peptides: A Review of Their Pharmacology, Effectivity, Mechanism of Action, and Possible Future Directions.” *Frontiers in Pharmacology*, 26 November 2019. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01421>
- Brady, Daniel et al. “Insect Cecropins, Antimicrobial Peptides with Potential Therapeutic Applications.” *International Journal of Molecular Sciences* Vol. 20, No. 23, 22 November 2019:5862. <https://doi.org/10.3390/ijms20235862>.
- Braff, M.H. and Richard L. Gallo. “Antimicrobial Peptides: An Essential Component of the Skin Defensive Barrier.” *Current Topics in Microbiology and Immunology* Vol. 306, 2006: 91-110. https://doi.org/10.1007/3-540-29916-5_4

- Campione, Elena et al. "Lactoferrin as Protective Natural Barrier of Respiratory and Intestinal Mucosa against Coronavirus Infection and Inflammation." *International Journal of Molecular Sciences* Vol. 21, No. 14, 11 July 2020: 4903. <https://doi.org/10.3390/ijms21144903>
- Coates, Margaret, Sarah Blanchard, and Amanda S. MacLeod. "Innate Antimicrobial Immunity in the Skin: A Protective Barrier against Bacteria, Viruses, and Fungi." *PLOS Pathogens* Vol. 14, No. 12, 6 December 2018: e1007353. [10.1371/journal.ppat.1007353](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007353)
- Conlon, J. Michael et al. "Host-Defense Peptides in Skin Secretions of the Tetraploid Frog *Silurana Epitropicalis* with Potent Activity Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA)." *Peptides* Vol. 37, No. 1, September 2012: 113-119. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.07.005>
- De Lucca, Anthony J. and Thomas J. Walsh. "Antifungal Peptides: Novel Therapeutic Compounds against Emerging Pathogens." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Vol. 43, No. 1, January 1999: 1-11. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.1.1>
- De Ullivarri, Miguel Fernández et al. "Antifungal Peptides as Therapeutic Agents." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* Vol. 10, 17 March 2020: 105. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00105>

- De la Fuente-Núñez, César et al. "Broad-Spectrum Anti-biofilm Peptide That Targets a Cellular Stress Response." *PLOS Pathogens* Vol. 10, No.5, May 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004152>
- Dhople, Vishnu, Amy Krukemeyer, and Ayyalusamy Ramamoorthy. "The Human Beta-Defensin-3, an Antibacterial Peptide with Multiple Biological Functions." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes* Vol. 1758, No. 9, September 2006: 1499-1512. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.07.007>
- Dürr, Ulrich H.N., U.S. Sudheendra and Ayyalusamy Ramamoorthy. "LL-37, the Only Human Member of the Cathelicidin Family of Antimicrobial Peptides." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes* Vol. 1758, No. 9, September 2006: 1408-1425. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.03.030>
- Elnagdy, Sherif and Maha AlKhazindar. "The Potential of Antimicrobial Peptides as an Antiviral Therapy against COVID-19." *ACS Pharmacology and Translational Science* Vol. 3, No. 4, 16 June 2020: 780–782. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00059>
- Fakih, Taufik Muhammad. "Dermaseptin-Based Antiviral Peptides to Prevent COVID-19 through In Silico Molecular Docking Studies against SARS-CoV-2 Spike Protein." *Pharmaceutical Sciences*

- and Research* Vol. 7, No. 4, 2020. <https://doi.org/10.7454/psr.v7i4.1079>
- Findley, Fern et al. “Cationic Host Defense Peptides: Novel Antimicrobial Therapeutics Against Category A Pathogens and Emerging Infections.” *Pathogens and Global Health* Vol. 110 (4-5) June 2016: 137–147. <https://doi.org/10.1080/20477724.2016.1195036>
- Gomes da Mata, Élide Cleyse et al. “Antiviral Activity of Animal Venom Peptides and Related Compounds.” *Journals of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* Vol. 23, 2013: 3. <https://doi.org/10.1186/s40409-016-0089-0>
- Hancock, Robert E.W., Evan F. Haney and Erin E. Gill. “The Immunology of Host Defence Peptides: Beyond Antimicrobial Activity.” *Nature Reviews Immunology* Vol. 16, No. 5, May 2016 May:321-34 <https://doi.org/10.1038/nri.2016.29>.
- Haney, Evan F., Suzana K. Straus and Robert E. W. Hancock. “Reassessing the Host Defense Peptide Landscape.” *Frontiers in Chemistry* 04 February 2019. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00043>
- Hebbar, Nikhil. “Naturally Generated Decoy of the Prostate Apoptosis Response-4 Protein Overcomes Therapy Resistance in Tumors.” *Cancer Research* Vol. 77, No. 15, 1 August 2017: 4039-4050. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-1970>

- Hoffmann, Andrew R. “Broad-Spectrum Antiviral Entry Inhibition by Interfacially-Active Peptides.” *Journal of Virology*, 9 September 2020. <https://doi.org/10.1128/JVI.01682-20>
- Holthausen, David J. et al. “An Amphibian Host Defense Peptide Is Virucidal for Human H1 Hemagglutinin-Bearing Influenza Viruses.” *Immunity* Vol. 46, 18 April 2017: 587–595. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.03.018>
- Luteijn, Rutger D. et al. “A Broad-Spectrum Antiviral Peptide Blocks Infection of Viruses by Binding to Phosphatidylserine in the Viral Envelope.” *Cells* Vol. 9, No. 9, 29 August 2020: 1989. <https://doi.org/10.3390/cells9091989>
- Mahlapuu, Margit et al. “Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents.” *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 27 December 2016. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00194>.
- Maiti, Biplab K. “Potential Role of Peptide-Based Antiviral Therapy Against SARS-CoV-2 Infection.” *ACS Pharmacology and Translational Science* Vol. 3, No. 4, 24 July 2020: 783–785. <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00081>
- Meade, Kieran G. and Cliona O’Farrelly. “ β -Defensins: Farming the Microbiome for Homeostasis and Health.” *Frontiers in Immunology*, Vol. 9, 25 January 2018: 3072. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03072>

- Mookherjee, Neeloffer et al. “Antimicrobial Host Defence Peptides: Functions and Clinical Potential.” *Nature Reviews Drug Discovery* Vol. 19, May 2020: 311–332. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0058-8>
- Pan, W-R. et al. “Bovine Lactoferricin B Induces Apoptosis of Human Gastric Cancer Cell Line AGS by Inhibition of Autophagy at a Late Stage.” *Journal of Dairy Science* Vol. 96, no.12, December 2013: 7511-7520. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7285>
- Rivas-Santiago, Bruno et al. “Ability of Innate Defence Regulator Peptides IDR-1002, IDR-HH2 and IDR-1018 to Protect against Mycobacterium tuberculosis Infections in Animal Models.” *PLoS One* Vol. 8, No. 3, 21 Mar 2013: e59119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059119>
- Samgina, Tatiana Yu et al. “Composition and Antimicrobial Activity of the Skin Peptidome of Russian Brown Frog *Rana temporaria*.” *Journal of Proteome Research* Vol. 11, No. 12, 7 December 2012: 5573-6294. <https://doi.org/10.1021/pr300890m>
- Scott, Monisha G. et al. “The Human Antimicrobial Peptide LL-37 Is a Multifunctional Modulator of Innate Immune Responses.” *The Journal of Immunology* Vol. 169, No. 7, November 2002: 3883-91. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.7.3883>

- Scudiero, Olga et al. "Human Defensins: A Novel Approach in the Fight against Skin Colonizing *Staphylococcus aureus*." *Antibiotics* Vol. 9, No.4, 21 April 2020: 198. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040198>
- Smith, Jason G. and Glen R. Nemerow. "Mechanism of Adenovirus Neutralization by Human α -Defensins." *Cell Host and Microbe* Vol. 3, No. 1, 17 January 2008: 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.12.001>
- Song, Chen et al. "Crystal Structure and Functional Mechanism of a Human Antimicrobial Membrane Channel." *Proceedings of the National Academy of Sciences* Vol. 110, No.12, 19 March 2013:4586-91. <https://doi.org/10.1073/pnas.1214739110>
- Soto-Pantoja, David R. et al. "Angiotensin-(1-7) Inhibits Tumor Angiogenesis in Human Lung Cancer Xenografts with a Reduction in Vascular Endothelial Growth Factor." *Molecular Cancer Therapeutics* Vol. 8, No. 6, June 2009: 1676–1683. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0161>
- Steinstraesser, Lars et al. "Host Defense Peptides in Wound Healing." *Molecular Medicine* Vol. 14, 26 March 2008: 528–537. <https://doi.org/10.2119/2008-00002.Steinstraesser>
- Uccelletti, Daniela et al. "Anti-*Pseudomonas* activity of Frog Skin Antimicrobial Peptides in a *Caenorhabditis Elegans* Infection Model: A Plausible Mode Of Action in Vitro and in

- Vivo.” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Vol. 54, No. 9, 5 July 2010: 3853-3860.
<https://doi.org/10.1128/aac.00154-10>
- VanCompernelle, Scott E. et al. “Antimicrobial Peptides from Amphibian Skin Potently Inhibit Human Immunodeficiency Virus Infection and Transfer of Virus from Dendritic Cells to T Cells.” *Journal of Virology* Vol. 79, No. 18, September 2005: 11598–11606. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.18.11598-11606.2005>
- Wang, Suming et al. “Development of a Prosaposin-Derived Therapeutic cyclic Peptide That Targets Ovarian Cancer Via The tumor Microenvironment.” *Science Translational Medicine* Vol. 8, No. 329, 9 Mar 2016: 329ra34. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad5653>
- Zhao, Hanjun et al. “A Broad-Spectrum Virus- and Host-Targeting Peptide against Respiratory Viruses Including Influenza Virus and SARS- CoV-2.” *Nature Communications* Vol. 11, 25 August 2020. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17986-9>

CAPÍTULO SEIS

Agyei, Dominic, Ravichandra Potumarthi, and Michael K. Danquah. “Food-Derived Multifunctional Bioactive Proteins and Peptides: Sources and Production,” in *Biotechnology of Bioactive Compounds: Sources*

- and Applications*. Eds. Vijai Kumar Gupta et al. John Wiley & Sons, 2015: 483-505.
- Boto, Alicia, Jose Manuel Pérez de la Lastra, and Concepción C. González. “The Road from Host-Defense Peptides to a New Generation of Antimicrobial Drugs.” *Molecules* Vol 23, No. 2, 1 February 2018: 311. <https://doi.org/10.3390/molecules23020311>
- Campione, Elena et al. “Lactoferrin as Protective Natural Barrier of Respiratory and Intestinal Mucosa against Coronavirus Infection and Inflammation.” *International Journal of Molecular Sciences* Vol. 21, No. 14, 11 July 2020: 4903. <https://doi.org/10.3390/ijms21144903>
- DeMartini, Alayna. “Higher Carbon Dioxide Levels Prompt More Plant Growth, But Fewer Nutrients.” 3 April 2018. Ohio State University College of Food, Agricultural, and Environmental Sciences. <https://cfaes.osu.edu/news/articles/higher-carbon-dioxide-levels-prompt-more-plant-growth-fewer-nutrients>
- Dou, Yan. “The Potential of GHK as an Anti-Aging Peptide.” *Aging Pathobiology and Therapeutics* Vol. 2, No. 1, 2020:58-61. <https://doi.org/10.31491/APT.2020.03.014>
- Hemshekhar, Mahadevappa, Vidyanand Anaparti, and Neeloffer Mookherjee. “Functions of Cationic Host Defense Peptides in Immunity.” *Pharmaceuticals* Vol. 9, No. 3, September 2016: 40. <https://doi.org/10.3390/ph9030040>

- Ma, Jia et al. “The Positive Effect of Chick Embryo and Nutrient Mixture on Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells from Aging Rats.” *Scientific Reports* Vol. 8, Article number:7051, 04 May 2018. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25563-w>
- Scheer, Roddy and Doug Moss. “Dirt Poor: Have Fruits and Vegetables Become Less Nutritious?” *Scientific American*, 27 April 2011. <https://www.scientificamerican.com/article/soil-depletion-and-nutrition-loss/>
- Steinstraesser, Lars et al. “Host Defense Peptides in Wound Healing.” *Molecular Medicine* Vol. 14, 26 March 2008: 528–537. <https://doi.org/10.2119/2008-00002.Steinstraesse>
- Yun, Ye-Rang et al. “Fibroblast Growth Factors: Biology, Function, and Application for Tissue Regeneration.” *Journal of Tissue Engineering* Vol. 2010, No. 218142, 7 November 2010. <https://doi.org/10.4061/2010/218142>
- Zhao, Hanjun et al. “A Broad-Spectrum Virus- and Host-Targeting Peptide against Respiratory Viruses Including Influenza Virus and SARS-CoV-2.” *Nature Communications* Vol. 11, 25 August 2020. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17986-9>

CAPÍTULO SIETE

- Aguirre-Cruz, Gabriel et al. “Collagen Hydrolysates for Skin Protection: Oral Administration

- and Topical Formulation.” *Antioxidants* Vol. 9, No. 2, 22 February 2020: 181. <https://doi.org/10.3390/antiox9020181>
- Bakare, Olalekan Olanrewaju et al. “Dietary Effects of Antimicrobial Peptides in Therapeutics.” *All Life*, Vol. 13, No. 1, 17 February 2020: 78-91. <https://doi.org/10.1080/26895293.2020.1726826>
- Dou, Yan et al. “The Potential of GHK as an Anti-Aging Peptide.” *Aging Pathologies and Therapeutics* Vol. 2, No. 1, March 2020: 58-61. <https://doi.org/10.31491/APT.2020.03.014>
- Guo, Kaixin et al. “Antioxidant and Anti-Aging Effects of a Sea Cucumber Protein Hydrolyzate and Bioinformatic Characterization of its Composing Peptides.” *Food & Function* Vol.11, 19 May 2020: 5004-5016. <https://doi.org/10.1039/D0FO00560F>
- Jahandideh, Forough and Jianping Wu. “Perspectives on the Potential Benefits of Antihypertensive Peptides towards Metabolic Syndrome.” *International Journal of Molecular Sciences* Vol. 21, No. 6, 22 March 2020: 2192. <https://doi.org/10.3390/ijms21062192>
- Kim, Su-Jeong et al. “Mitochondrial-Derived Peptides in Aging and Age-Related Diseases.” *GeroScience*, 10 September 2020. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00262-5>
- Laing, Sabrina, et al. “A Dermonutrient Containing Special Collagen Peptides Improves Skin Structure and Function: A Randomized,

- Placebo-Controlled, Triple-Blind Trial Using Confocal Laser Scanning Microscopy on the Cosmetic Effects and Tolerance of a Drinkable Collagen Supplement.” *Journal of Medicinal Food* Vol. 23, No. 2, 31 January 2020. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.0197>
- Lin, Lianzhu et al. “Preparation of Sea Cucumber (*Stichopus Variegates*) Peptide Fraction with Desired Organoleptic Property and its Anti- Aging Activity in Fruit Flies and D-Galactose-Induced Aging Mice.” *Journal of Functional Foods* Vol. 69, 10 April 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103954>
- Luan, Xin et al. “Cytotoxic and Antitumor Peptides as Novel Chemotherapeutics.” *Natural Products Report* 10 August 2020 Aug. Online ahead of print <https://doi.org/10.1039/d0np00019a>.
- Maldonado-Torres, Diego Armando et al. “Modification of Vegetable Proteins to Release Bioactive Peptides Able to Treat Metabolic Syndrome—In Silico Assessment.” *Applied Sciences*, Vol. 10, No. 7, 10 April 2020: 2604. <https://doi.org/10.3390/app10072604>
- Moreno-Fernández, Silvia, Marta Garcés-Rimóna and Marta Miguel. “Egg-Derived Peptides and Hydrolysates: A New Bioactive Treasure for Cardiometabolic Diseases.” *Trends in Food Science & Technology* Vol. 104, October 2020: 208-218. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.08.002>

- Mukherjee, Sumit et al. “Immunoinformatics and Structural Analysis for Identification of Immunodominant Epitopes in SARS-CoV-2 as Potential Vaccine Targets.” *Vaccines* Vol. 8, No.2, 9 June 2020: 290. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020290>
- Pan, Xinxing, Juan Xu, and Xuemei Jia. “Research Progress Evaluating the Function and Mechanism of Anti-Tumor Peptides.” *Cancer Management and Research* Vol. 12, 16 January 2020: 397–409. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S232708>
- Sharkey, Shaun J. et al. “A Narrative Review of the Anti-Hyperglycaemic and Satiating Effects of Fish Protein Hydrolysates and Their Bioactive Peptides.” *Molecular Nutrition and Food Research*. Accepted manuscript online: 16 September 2020. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000403>
- Swithenbank, Lucy et al. “Temporin A and Bombinin H2 Antimicrobial Peptides Exhibit Selective Cytotoxicity to Lung Cancer Cells.” *Scientifica*, 29 June 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3526286>
- Teng, Qiu-Xu et al. “Anticancer and Multidrug Resistance-Reversing Activities of Novel Antimicrobial Peptides [Abstract].” Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, April 27-28 and June 22-24, 2020, Philadelphia (PA). *Cancer Research* Vol. 20,

- No. 16 Supplement, August 2020. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2020-3006>
- Tornesello, Anna Lucia. “Antimicrobial Peptides as Anticancer Agents: Functional Properties and Biological Activities.” *Molecules* Vol.25, No. 12, 19 June 2020: 2850. <https://doi.org/10.3390/molecules25122850>
- Xie, Mingfeng, Dijia Liu and Yufeng Yang. “Anti-Cancer Peptides: Classification, Mechanism of Action, Reconstruction and Modification.” *Open Biology* Vol. 10, No. 7, 22 July 2020. <https://doi.org/10.1098/rsob.200004>
- Yen, Kelvin et al. “The Mitochondrial Derived Peptide Humanin is a Regulator of Lifespan and Healthspan.” *Aging* Vol. 12, No. 12, 23 June 2020: 11185—11199. <https://doi.org/10.18632/aging.103534>
- et al. “Humanin Prevents Age-Related Cognitive Decline in Mice and is Associated with Improved Cognitive Age in Humans.” *Scientific Reports* Vol. 8, 21 September 2018: Article number 14212. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32616-7>