



UNIVERSIDAD  
**Finis Terrae**

UNIVERSIDAD FINIS TERRAE

FACULTAD DE KINESIOLOGÍA

MAGISTER EN CIENCIAS DE LA SALUD Y EL DEPORTE

**EFFECTOS DE LA SUPLEMENTACION CON UROLITINA A SOBRE LA  
REGULACION DE LA HOMEOSTASIS MITOCONDRIAL E  
INFLAMACION COMO ESTRATEGIA PARA MEJORAR LA SALUD  
MUSCULAR DURANTE EL ENVEJECIMIENTO**

CATALINA AMANDA KRAUSS HESSIN

Tesis presentada a la Facultad de Kinesiología de la Universidad Finis Terrae, para optar al grado  
de Magíster en Ciencias de la Salud y el Deporte

Profesor Guía: Hermann Zbinden-Foncea

Santiago, Chile

2024

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCCION</b> .....	<b>6</b>
<b>1. UROLITINA A: UN COMPUESTO NATURAL DERIVADO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1. UA Y HOMEOSTASIS MITOCONDRIAL EN EL MUSCULO ESQUELETICO DE PERSONAS MAYORES</b> .....	<b>9</b>
<b>1.2. UA E INFLAMACION EN EL MUSCULO ESQUELETICO DE PERSONAS MAYORES</b> .....	<b>11</b>
<b>2. VIAS DE SEÑALIZACION INFLAMATORIA</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1. VÍA TLR4/NF-<math>\kappa</math>B</b> .....	<b>12</b>
<b>2.2. VÍA cGAS/STING</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3. EFECTOS DE LA UA EN LA INFLAMACION MEDIANTE LAS VÍAS NK-<math>\kappa</math>B Y cGAS/STING</b> .....	<b>15</b>
<b>3. RELACION ENTRE DISFUNCION MITOCONDRIAL E INFLAMACION EN EL ENVEJECIMIENTO</b> .....	<b>17</b>
<b>4. RELACION ENTRE UROLITINA A E INFLAMACION MODULADA POR EL PROCESO DE MITOFAGIA</b> .....	<b>18</b>
<b>5. EJERCICIO FISICO PARA REGULAR LA HOMEOSTASIS MITOCONDRIAL E INFLAMACION EN EL ENVEJECIMIENTO</b> .....	<b>19</b>
<b>CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	<b>20</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>22</b>

## TABLA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> .....	<b>11</b>
<b>FIGURA 2</b> .....	<b>14</b>
<b>FIGURA 3</b> .....	<b>15</b>
<b>FIGURA 4</b> .....	<b>18</b>
<b>FIGURA 5</b> .....	<b>18</b>

# EFFECTOS DE LA SUPL. DE UA SOBRE LA REGULACION DE LA HOMEOSTASIS MITOCONDRIAL E INFLAMACION COMO ESTRATEGIA PARA MEJORAR LA SALUD MUSCULAR DURANTE EL ENVEJECIMIENTO

## RESUMEN

Durante el envejecimiento, funcionalidad del musculo esquelético disminuye progresivamente, lo que aumenta el riesgo de caídas y fracturas, fragilidad, perdida de movilidad y perdida de independencia. La actividad física y la nutrición son fundamentales para retrasar la progresión del envejecimiento y prevenir la perdida funcional. Investigaciones recientes han explorado los efectos de la suplementación con Urolitina A (UA), un componente natural producido por la microbiota intestinal a partir de polifenoles. En adultos mayores, la reducción de masa y función muscular se debe a dos factores principales: 1) el deterioro de la homeostasis mitocondrial que afecta la capacidad de eliminar mitocondrias dañadas (mitofagia), y 2) la inflamación sistémica asociada a la edad (inflamm-aging) que libera citoquinas pro-inflamatorias a través de vías de señalización como NF- $\kappa$ B y cGAS/STING. La evidencia sugiere que la UA estimula la mitofagia y tiene un efecto regulador en la inflamación del músculo esquelético en adultos mayores. Actualmente, se conoce que el ejercicio físico mejoraría la homeostasis mitocondrial y reduce la inflamación. Sin embargo, hasta la fecha, no se han realizado ensayos clínicos que combinen el uso de UA con actividad física en adultos mayores. Esta revisión tiene como objetivo presentar la literatura más reciente sobre la relevancia clínica de la suplementación con UA para regular la inflamación sistémica asociada a una alteración de la homeostasis mitocondrial como una estrategia para mejorar la función muscular y calidad de vida en personas mayores. Además, proyectar estrategias futuras de las posibles aplicaciones de combinar UA con actividad física.

**Palabras claves:** envejecimiento, disfunción mitocondrial, inflamación, urolitina a.

## ABSTRACT

During aging, there is a progressive decrease in skeletal muscle functionality, associated with an increased risk of falls and fractures, frailty, loss of mobility, and loss of independence. Current studies have shown that physical activities and nutritional interventions delay the progression of aging and prevent a decline in functionality. Thus, studies have examined the effects of Urolithin A (UA) supplementation, a natural compound produced by the gut microbiota through dietary polyphenols. In older adults, among the factors that lead to the reduction of muscle mass and function in this population are: 1) mitochondrial homeostasis alterations, loss of the capacity to remove damaged mitochondria (mitophagy), and 2) age-associated systemic inflammation (inflamm-aging) leading to a release of proinflammatory cytokines through activation of inflammatory signaling pathways, such as NF- $\kappa$ B and cGAS/STING. The evidence suggests that UA stimulates mitophagy and has a regulatory effect on skeletal muscle inflammation in older adults. Currently, it is known that physical activity could improve mitochondrial homeostasis and decrease inflammation. To date, there are no clinical trials combining the UA with physical activity in this population. This review aims to show the most recent literature on the clinical relevance of UA supplementation on the regulation of systemic inflammation associated with altered mitochondrial homeostasis as a strategy to improve muscle function and quality of life of older adults. Furthermore, to project future strategies for possible applications to combine UA supplementation with physical activity.

**Keywords:** aging, mitochondrial dysfunction, inflammation, urolithin a.

## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento se considera un proceso natural y se caracteriza por una pérdida progresiva de integridad fisiológica, produciendo un deterioro de la funcionalidad, mayor vulnerabilidad a patologías degenerativas y mayor riesgo de mortalidad (López-Otín et al., 2013). A nivel mundial es un problema sociodemográfico. En el año 2020, la población mundial de 60 años o más era alrededor de 1.000 millones de personas, lo que representa el 13,5% de la población mundial y se espera que alcance a 2.100 millones en el 2050 (Rudnicka et al., 2020). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el envejecimiento saludable como “el proceso de fomentar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez” (Organización Mundial de la Salud., 2015). Actualmente con el objetivo de mantener la capacidad funcional y bienestar, las personas mayores son el centro de nuevos planes de acción y se ha enfatizado la importancia de mejorar la calidad de vida de esta población.

En personas mayores, el músculo esquelético es un tejido esencial para realizar las actividades de la vida diaria, como respirar, comer, caminar, entre otras (Goodpaster et al., 2006; Y. R. Lu et al., 2023; Tieland et al., 2018). Uno de los marcadores más importantes que causa limitaciones físicas en algunas personas mayores es la pérdida de masa y función muscular, condición conocida como sarcopenia (Lars Larsson et al., 2019; Tieland et al., 2018). En la última publicación dada por el Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores (EWGSOP2) se definió sarcopenia como un trastorno progresivo y generalizado del músculo esquelético (Cruz-Jentoft et al., 2019). Para su diagnóstico se deben considerar tres criterios: 1) la fuerza muscular, 2) cantidad o calidad muscular y 3) rendimiento físico (Cruz-Jentoft et al., 2019; Cruz-Jentoft & Sayer, 2019).

La sarcopenia está asociada a una disminución de la movilidad, un mayor riesgo de caídas, fracturas, fragilidad y pérdida de independencia, aumentando el riesgo de morbimortalidad (Cruz-Jentoft et al., 2019). Por lo anterior, esta condición afecta la función del músculo esquelético, impactando en la funcionalidad y calidad de vida de algunas personas mayores (Dao et al., 2020).

El envejecimiento es un proceso natural que produce cambios a nivel molecular, celular, tisular y sistémico (Baechle et al., 2023). Se ha evidenciado que existen diferentes marcadores que contribuyen a la pérdida de funcionalidad de adultos mayores. Estos marcadores se relacionan con una desregulación de diversos procesos que ocurren durante el envejecimiento y están

interconectados, provocando una alteración en la homeostasis, perdiendo la capacidad de autoregulación del organismo (López-Otín et al., 2023).

Diferentes estudios han propuesto que existe un desequilibrio entre la señalización proinflamatoria y antiinflamatoria, lo cual conduce a un estado inflamatorio crónico del organismo (Baechle et al., 2023). El sistema inmunológico y los procesos inflamatorios son fundamentales para mantener la homeostasis, ya que permiten la protección contra bacterias, virus, toxinas e infecciones promoviendo la reparación y recuperación de tejidos (Netea et al., 2017). Sin embargo, factores externos pueden desencadenar un estado de inflamación crónica sistémica de bajo grado, que se intensifica con la edad (Franceschi et al., 2018; Furman et al., 2019). La inflamación crónica es uno de los factores centrales que afectan a diversos marcadores asociados al envejecimiento, principalmente a la disfunción mitocondrial (Baechle et al., 2023). Generándose una interacción bidireccional entre la inflamación crónica y disfunción mitocondrial (Baechle et al., 2023; Conte et al., n.d.).

En las personas mayores, la disfunción mitocondrial se asocia con una disminución en la capacidad de realizar actividades de la vida diaria (Coen et al., 2013; Leduc-Gaudet et al., 2021). Las mitocondrias son multifacéticas y dentro de las principales funciones está la producción de la energía celular en forma de Adenosín Trifosfato (ATP) (Coen et al., 2013), son esenciales para el correcto funcionamiento celular; su mal funcionamiento puede provocar una disminución en la producción de ATP, un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), una regulación deficiente de la apoptosis y daño celular (Friedman & Nunnari, 2014; Nunnari & Suomalainen, 2012). La deficiencia de energía mitocondrial del músculo esquelético predice una reducción en la movilidad (Tian et al., 2022), lo cual hace que mantener la homeostasis energética en el músculo esquelético dependa del buen funcionamiento de los procesos mitocondriales (Popov, 2020).

La evidencia ha demostrado que la inflamación crónica desempeña un papel significativo en la disfunción mitocondrial y, simultáneamente, las mitocondrias disfuncionales se ven afectadas por estados inflamatorios crónicos (Baechle et al., 2023; Conte et al., n.d.). Durante el envejecimiento, se observa un incremento en la cantidad de mitocondrias disfuncionales, que conlleva una producción excesiva de ROS, generando estrés oxidativo (López-Armada et al.,

2013). Esto altera el sistema inmune y contribuye a un aumento crónico de la inflamación sistémica en las personas mayores, proceso conocido como “Inflamm-aging” (Franceschi et al., 2018).

Aunque los marcadores como la disfunción mitocondrial y el inflamm-aging son procesos naturales que contribuyen a la reducción de la función muscular, se ha comprobado que el ejercicio y la nutrición desempeñan un rol importante en la prevención y progresión del deterioro de la salud muscular.

Actualmente, se conoce que el ejercicio físico es una estrategia de intervención efectiva para reducir la inflamación (Marie et al., 2005), mantener la homeostasis mitocondrial y revertir la disfunción mitocondrial asociada al envejecimiento (Kunz & Lanza, 2023).

Además, existen estrategias nutricionales que, como alternativa a los fármacos, pueden contribuir a la regulación de estos marcadores. Recientemente se ha identificado que un componente natural producido por la microbiota intestinal, llamado Urolitina A. Estudios en células, gusanos, ratones y humanos han demostrado que la UA tiene efectos positivos en la homeostasis mitocondrial, especialmente en la mitofagia (Andreux et al., 2019; Faitg et al., 2024; S. Liu et al., 2022; Luan et al., 2021; Ryu et al., 2016; Singh et al., 2022), y además regularía el estado inflamatorio en el músculo esquelético de personas mayores (S. Liu et al., 2022).

El objetivo de esta revisión es mostrar la literatura más reciente sobre la relevancia clínica de la suplementación con UA en la regulación de la homeostasis mitocondrial e inflamación sistémica como una estrategia para mejorar la función muscular y calidad de vida de las personas mayores. Además, proyectar estrategias futuras de las posibles aplicaciones de combinar la suplementación de UA con ejercicio para maximizar sus beneficios en esta población.

## **1. Urolitina A: Un compuesto natural derivado de la microbiota intestinal**

Urolitina A (UA), derivada de la familia de las urolitinas, es un compuesto bioactivo producido por la fermentación de bacterias probióticas. La UA es derivada de la ingesta de polifenoles de la dieta como los elagitaninos (ET) y ácido elálgico (AE), los cuales se encuentran en algunos alimentos como la granada, nueces, fresas, entre otros (Cerdá et al., 2005). Los ET son hidrolizados a AE por las bacterias intestinales, luego una reacción enzimática convierte AE en UA y otras urolitinas (Tomás-Barberán et al., 2017).

Se ha evidenciado que existe una variabilidad interindividual en la conversión de ET a UA (García-Villalba et al., 2022; Tomás-Barberán et al., 2017). Este proceso no es igual en toda la población y podría estar determinado por la microbiota intestinal de cada individuo. Es decir, un individuo con disbiosis o desequilibrio del microbioma intestinal no tendría las mismas respuestas clínicas beneficiosas de la UA (Tomás-Barberán et al., 2014). La población de edad avanzada generalmente presenta un desequilibrio en la microbiota intestinal y se ha demostrado que esta conversión de ET a UA solo estaría presente en el 40% de esta población (Cortés-Martín et al., 2018).

Actualmente, existen pocos estudios en modelo humano que respalden los efectos de la Urolitina A. Alguno de estos estudios en humanos, han demostrado que la suplementación oral con Urolitina A estimula la mitofagia, regula la inflamación asociada al envejecimiento y mejora la función muscular en población de edad avanzada (S. Liu et al., 2022; Singh et al., 2022).

### **1.1. UA y homeostasis mitocondrial en el músculo esquelético de personas mayores**

La funcionalidad de las mitocondrias es fundamental para mantener la función del músculo esquelético, principalmente por su rol en la producción de energía (ATP) mediante la fosforilación oxidativa en la cadena transportadora de electrones (CTE) (Picard et al., 2018). La homeostasis mitocondrial se refiere al equilibrio de diversos procesos que permiten el mantenimiento de la estructura y función de las mitocondrias. Estos procesos incluyen la fusión y fisión mitocondrial, morfología, biogénesis, mitofagia y función mitocondrial (Eisner et al., 2018).

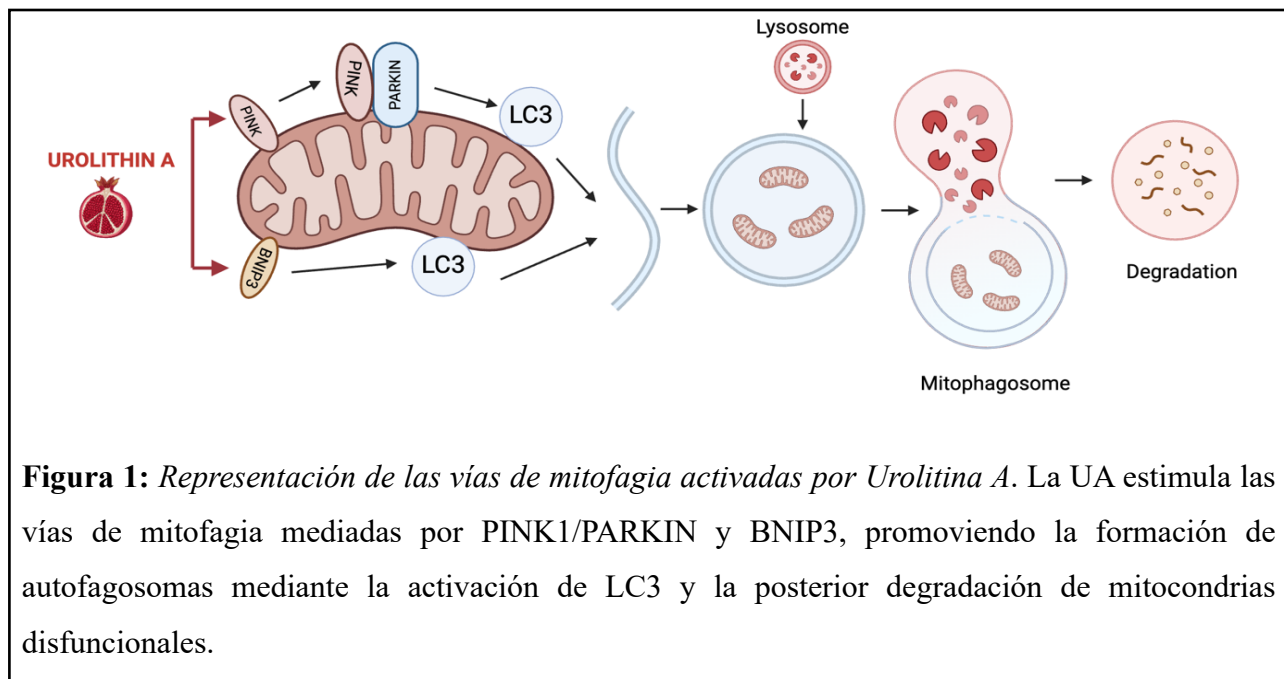
La dinámica mitocondrial implica una serie de eventos de remodelación, reconstrucción y reciclaje que permiten mantener la calidad y funcionamiento adecuado de las mitocondrias (Eisner

et al., 2018). La **remodelación** se refiere a la ubicación y motilidad de las mitocondrias, permitiendo los procesos de fusión y fisión. La fusión mitocondrial corresponde a la unión de mitocondrias mediante proteínas activadoras como MFN1, MFN2 y OPA1, facilitando el intercambio de material genético y proteínas entre ellas. La fisión mitocondrial es la segregación de mitocondrias dañadas a través de la activación de la proteína Drp1, preparándolas para la eliminación mediante la mitofagia (Youle & Van Der Bliek, 2012).

Los procesos de **reconstrucción** y **reciclaje** comprenden los procesos de biogénesis y mitofagia, respectivamente. La biogénesis mitocondrial es el proceso de auto renovación que involucra la síntesis de nuevas mitocondrias funcionales, mediada por el coactivador PGC1a (Popov, 2020). La mitofagia, por otro lado, permite la eliminación selectiva de mitocondrias disfuncionales a través de las vías de activación dependientes de PINK1/PARKIN y BNIP3, que activan la proteína LC3 para formar un autofagosoma que degrada las mitocondrias dañadas (Palikaras et al., 2018; Picard et al., 2018).

La morfología mitocondrial incluye aspectos como el tamaño, la forma y las estructuras internas (crestas, membranas y pliegues), que permiten la síntesis de ATP (Navaratnarajah et al., 2021). Estos procesos interrelacionados permiten mantener la homeostasis mitocondrial, evitando desequilibrios energéticos y la acumulación de compuestos dañinos para la célula.

Durante el envejecimiento, se observa una disfunción mitocondrial que altera la homeostasis mitocondrial y se asocia con un deterioro de la salud muscular (Leduc-Gaudet et al., 2021). Estudios experimentales han demostrado que la UA estimula la mitofagia, aumentando la actividad de proteínas clave como PINK1 y PARKIN (Andreux et al., 2019; Luan et al., 2021; Ryu et al., 2016) (Figura 1). Además, la UA mejora biomarcadores de función mitocondrial en modelos preclínicos y clínicos en personas mayores (S. Liu et al., 2022; Ryu et al., 2016; Singh et al., 2022).



**Figura 1:** Representación de las vías de mitofagia activadas por Urolitina A. La UA estimula las vías de mitofagia mediadas por PINK1/PARKIN y BNIP3, promoviendo la formación de autofagosomas mediante la activación de LC3 y la posterior degradación de mitocondrias disfuncionales.

Al promover la mitofagia, la UA mejoraría la calidad del conjunto de mitocondrias y favorece la generación de nuevas mitocondrias más funcionales, incrementando la capacidad oxidativa mitocondrial del músculo esquelético (Andreux et al., 2019; S. Liu et al., 2022; Ryu et al., 2016). Ryu et al (2016), demostraron que la UA induce mitofagia in vitro e in vivo en *Caenorhabditis elegans*, mejorando la capacidad respiratoria mitocondrial (Ryu et al., 2016). Además, en estudios sobre trastornos musculares, la UA ha demostrado beneficios al mejorar la función muscular en pacientes con distrofia muscular (Luan et al., 2021).

## 1.2. UA e inflamación en el músculo esquelético de personas mayores

La inflamación es una respuesta biológica natural del organismo frente a daños tisulares o celulares. En contexto de envejecimiento, se ha planteado la hipótesis de que ocurre una inflamación molecular asociada a una desregulación del sistema inmune innato asociado a la edad. Cuando esta respuesta inflamatoria no se regula adecuadamente, se puede desarrollar un estado de inflamación sistémica persistente, un proceso conocido como “inflamm-aging” (Franceschi et al., 2018; Fulop et al., 2023).

La inflamación sistémica se define como un estado de inflamación crónico de bajo grado, acompañada de un aumento en la liberación de citoquinas inflamatorias, como Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), Interleucina 1 y 6 (IL-1, IL-6), Proteína C reactiva (PCR), Interferón tipo I

(IFN) (Antuña et al., 2022). Además, este proceso se asocia con un aumento en la infiltración de células inmunes, como macrófagos y linfocitos T (Franceschi & Campisi, 2014). El aumento de estos marcadores inflamatorios ocurre a través de la activación de vías de señalización inflamatoria, incluyendo las vías TLR4/NF- $\kappa$ B y cGAS/STING. Este desequilibrio del sistema inmune, junto con la inflamación crónica, contribuye al deterioro fisiológico y al desarrollo de patologías asociadas a la edad (Antuña et al., 2022; Franceschi et al., 2018).

## **2. Vías de señalización inflamatorias:**

Las vías de señalización inflamatoria son mecanismos complejos que involucran la activación de proteínas y la transducción de señales, con el objetivo de regular la respuesta inflamatoria del organismo. En el envejecimiento, la inflamación crónica se puede desencadenar por patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), patrones moleculares asociados a daños (DAMPs) o fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP). Estos estímulos activan vías de señalización clave para la respuesta del sistema inmune, como la vía de TLR4/NF- $\kappa$ B y cGAS/STING, que contribuyen a la liberación de citoquinas proinflamatorias (Salminen et al., 2008; Schmitz et al., 2023).

### **2.1. Vía NF- $\kappa$ B**

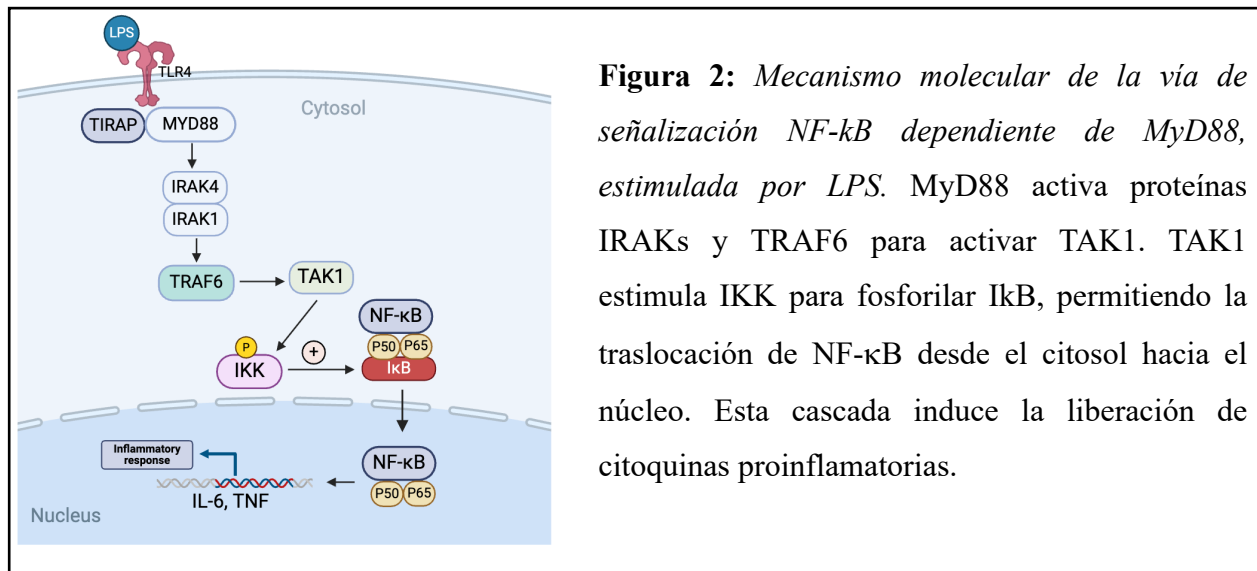
La vía de señalización del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) es uno de los reguladores de la inmunidad innata en el envejecimiento (Salminen et al., 2008). NF- $\kappa$ B es un complejo proteico que regula la transcripción del ADN y participa en diversas respuestas celulares frente a estímulos internos y externos, como el estrés oxidativo inducido por ROS, la liberación de citoquinas inflamatorias, la apoptosis y la defensa del organismo. Estas funciones contribuyen al desarrollo de inflamación crónica (Marie et al., 2005; Salminen et al., 2008).

En el sistema inmune, existe una familia de receptores conocidos como receptores tipo Toll (TLR). Estos receptores son expresados por células inmunes y reconocen PAMP, lo que desencadena una respuesta inmune a través de la activación de la vía de señalización NF- $\kappa$ B, promoviendo la producción de citoquinas proinflamatorias (Kawai & Akira, 2007; Y. C. Lu et al., 2008).

Uno de los principales receptores de esta familia es TLR4, una proteína transmembrana que se expresa en células del sistema inmune, como macrófagos, neutrófilos, células epiteliales y endoteliales (Kawai & Akira, 2007). Dentro de los PAMP reconocidos por estimular TLR4 se encuentran los lipopolisacáridos (LPS), componentes inmunoestimulantes de las bacterias. La interacción de LPS con TLR4 activa la vía NF- $\kappa$ B, lo que conduce a una respuesta inflamatoria sistémica (Kawai & Akira, 2007; Y. C. Lu et al., 2008).

El factor de transcripción NF- $\kappa$ B está compuesto por una familia de cinco subunidades: NF- $\kappa$ B1 (p105/p50), NF- $\kappa$ B2 (p100/p52), p65 (RelA), RelB y c-Rel (Guo et al., 2024). Estas subunidades pueden formar homodímeros o heterodímeros, siendo el heterodímero p65/p50 el más prevalente en células estimuladas por PAMP (Guo et al., 2024). En condiciones de células sin estímulo, NF- $\kappa$ B se encuentra inactivo en el citosol por una proteína inhibidora I $\kappa$ B. Para activar NF- $\kappa$ B se debe translocar al núcleo gracias a la activación del complejo IKK (Kawai & Akira, 2007; Y. C. Lu et al., 2008). Una vez traslocado al núcleo, se une a secuencias específicas de ADN para promover la transcripción de genes que codifican citoquinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 (Y. C. Lu et al., 2008).

La activación de TLR4 puede seguir dos vías diferentes, una dependiente y otra independiente de la proteína “Myeloid differentiation primary response gene 88” (MyD88) (Y. C. Lu et al., 2008). La vía principal de TLR4 es la dependiente de MyD88 y se inicia cuando MyD88 se une a TLR4 a través de la proteína adaptadora que contiene el dominio TIR (TIRAP), reclutando quinasas asociadas al receptor de IL-1 (IRAKs), como IRAK-1 e IRAK-4, y proteínas adaptadoras como el factor 6 asociado al receptor de TNF (TRAF6) (Y. C. Lu et al., 2008). Estos componentes forman un complejo que activa una quinasa 1 activada por factor de crecimiento (TAK1). TAK 1 activa la vía de IKK compuesto por tres subunidades (IKK $\alpha$ , IKK $\beta$  e IKK $\gamma$ ). Este proceso provoca la fosforilación, ubiquitinación y degradación proteica de I $\kappa$ B (inhibidor del potenciador del gen de la cadena k en células B), lo que permite la translocación y activación de NF- $\kappa$ B citosólico hacia el núcleo, donde regula la expresión de citoquinas proinflamatorias (Figura 2) (Kawai & Akira, 2007; Y. C. Lu et al., 2008).



## 2.2. Vía cGAS/STING

La proteína Estimuladora de Genes de Interferones (STING) es una molécula transmembrana localizada en el retículo endoplasmático (Song et al., 2023). La vía de señalización cGAS/STING regula los procesos las respuestas inflamatorias agudas del sistema inmune (Escrig-Larena et al., 2023; Schmitz et al., 2023). Esta vía se distingue de otros mecanismos de señalización en que su activación es provocada por la presencia ADN citosólico dañado, generalmente relacionado al estrés celular (Decout et al., 2021; Song et al., 2023). En condiciones de acumulación de ROS debido a disfunción mitocondrial, el daño oxidativo del ADNmt en el citoplasma activa al sensor Guanosina Monofosfato cíclico (GMP)-AMP sintasa (cGAS). cGAS cataliza la producción del segundo mensajero 2'3'cíclico GMP-AMP (cGAMP), que se une a STING en el retículo endoplásmico (RE) (Decout et al., 2021).

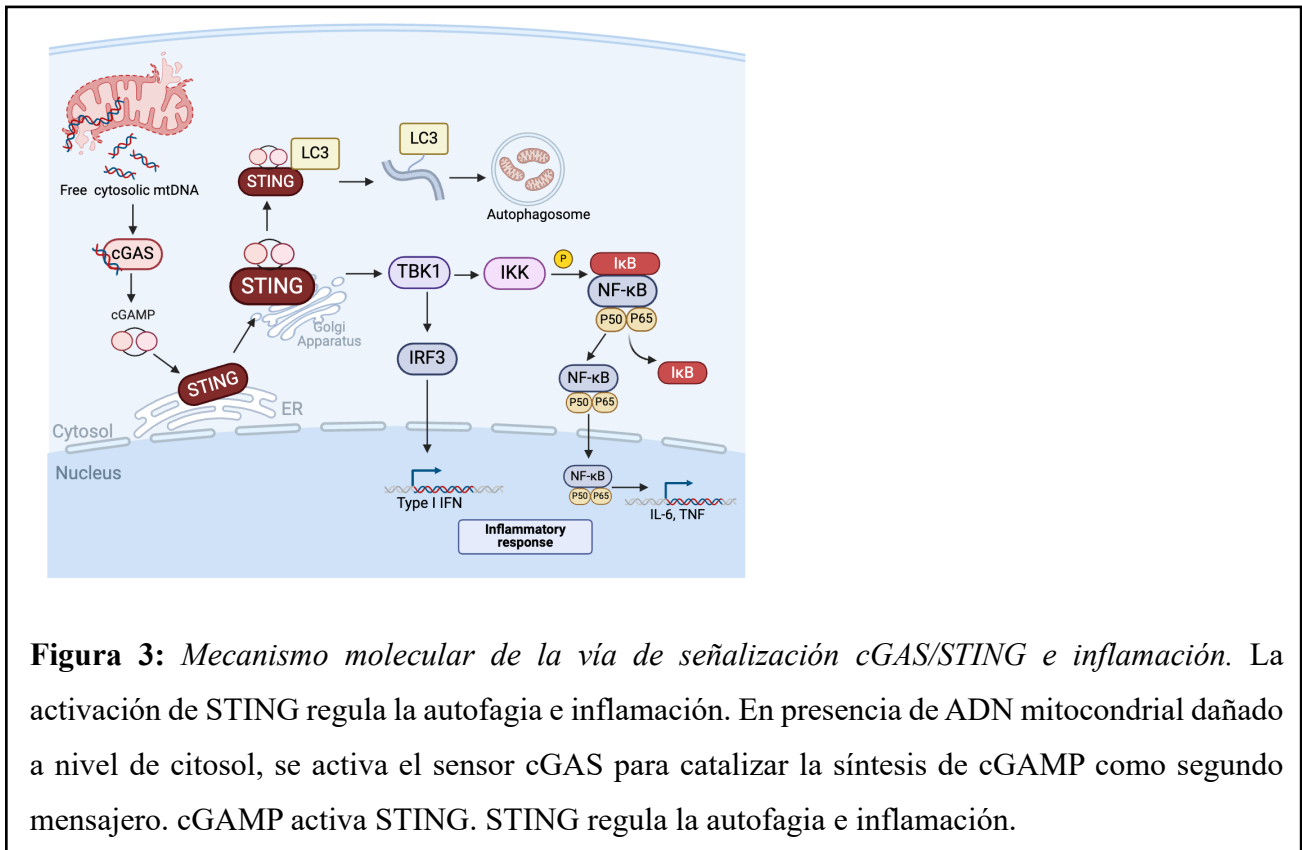
Una vez activada, STING se transloca al aparato de Golgi, donde activa la proteína quinasa 1 de unión a TANK (TBK1). TBK1, a su vez, fosforila el factor de transcripción regulador de interferón 3 (IRF3), lo que provoca la liberación de interferones tipo I (IFN) IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  en el núcleo (Ishikawa & Barber, 2008).

Además de estimular la activación de IRF3, la vía cGAS/STING también puede activar la vía de señalización de NF- $\kappa$ B, lo que amplifica la respuesta inflamatoria (Hopfner & Hornung, 2020; Zhang et al., 2023). Se ha demostrado que STING se caracteriza por ser una molécula de señalización necesaria para detectar ADN citosólico y que TBK1, al relacionarse con el complejo

IKK (TBK1/IKK $\epsilon$ ), regula la activación de NF- $\kappa$ B y de IRF3 tanto en modelos in vitro como in vivo (Abe & Barber, 2014; Balka et al., 2020).

Otra función importante de la vía STING, además de inducir la producción de interferones, es su papel en la regulación de la actividad de autofagia (Decout et al., 2021; Song et al., 2023). La activación de STING promueve la formación de vesículas de autofágicas mediante LC3 (Decout et al., 2021). La autofagia previene la activación excesiva de STING al entregar ADN citosólico al lisosoma para ser degradado (Gui et al., n.d.-a).

La figura 3, ilustra la vía de señalización STING y sus diferentes rutas: 1) La activación de IRF3 y la liberaciones de IFN, 2) La activación de NF- $\kappa$ B y producción de citoquinas proinflamatorias y 3) La formación de autofagosomas mediada por LC3.



### 2.3. Efectos de la Urolitina A en la inflamación mediante las vías NF- $\kappa$ B y cGAS/STING

Recientemente, estudios demuestran que la mitofagia inducida por la suplementación de UA, ejerce un efecto sobre la expresión de cGAS/STING durante el envejecimiento en presencia de ADN mt dañado (Jiménez-Loygorri & Boya, 2024; Madsen et al., 2024). Según lo reportado en el estudio de Jimenez-loygorri , realizado en ratones envejecidos y fibroblastos humanos de donantes ancianos, se encontraron mayores niveles de ADNmt citosólico y activación de la vía cGAS/STING asociado al aumento de interferones tipo I. Además, en ratones viejos la inducción de la mitofagia a través de Urolitina A atenúo la activación de cGAS/STING y mejoro el deterioro de la función neurológica asociado a la enfermedad de Alzheimer, como también el cáncer (Jiménez-Loygorri et al., 2024).

En el estudio de Madsen et al (2024) realizado en cultivo celular, se demostró que el tratamiento con UA regularía la activación de STING en células de microglía humana (Madsen et al., 2024). Además, la fosforilación de NF- $\kappa$ B, después de la activación de STING en respuesta a la estimulación del ADN, disminuyó con el tratamiento con UA en estas mismas células (Madsen et al., 2024).

Por otro lado, se cree que una de las funciones primordiales de la vía cGAS/STING es la limpieza autofágica del ADN citoplásmático (Gui et al., n.d.-b). En base a esto, se investigó en el estudio de Madsen et al (Madsen et al., 2024), si el tratamiento con UA aumentaba la depuración de ADN citosólico, encontrando una disminución significativa de ADN citosólico. Estos resultados afirman que la UA promueve cGAS/STING y al mismo tiempo aumenta la eliminación autofágica de ADN citoplasmático.

Además, la UA tiene un rol anti-inflamatorio, reduciendo la producción de citoquinas inflamatorias a través de la vía de NF- $\kappa$ B (Ding et al., 2020; Komatsu et al., 2018). En el estudio de Ding, S. et al (2020), se investigó los efectos antiinflamatorios y el mecanismo de la UA sobre los condrocitos inducidos con interleucina 1B (IL-1b) en la osteoartritis. Los resultados mostraron que la UA protege contra el daño articular luego de la estimulación con IL-1b al reducir la producción de mediadores inflamatorios a través de las vías de ERK, JNK, P38 y NF- $\kappa$ B (Ding et al., 2020).

Por otro lado, un estudio realizado por Liu et al (2022) en adultos mayores, encontró una mejora a largo plazo en marcadores inflamatorios (PCR) y rendimiento muscular medido con el

número de contracciones hasta la fatiga en musculo de la mano y pierna con la suplementación de 1000 mg de UA durante 4 meses (S. Liu et al., 2022).

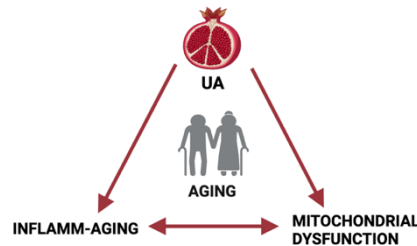
### **3. Relación entre disfunción mitocondrial e inflamación en el envejecimiento**

La disfunción mitocondrial es un proceso natural del envejecimiento, vinculado a la alteración de la homeostasis mitocondrial. Esta disfunción puede ocurrir por diversas causas, como el daño acumulado en el ADNmt, una disminución de la capacidad respiratoria, y el estrés y daño oxidativo asociado al aumento de ROS (Escrig-Larena et al., 2023; Popov, 2020). Estas alteraciones derivan de una desregulación de los mecanismos homeostáticos mitocondriales (Eisner et al., 2018). Además, las mitocondrias pueden detectar factores de estrés endógenos y exógenos, desempeñando un papel en la supervivencia y muerte celular. Esto lo logra a través de la producción de energía y la activación de vías de señalización inflamatoria, lo que facilita la adaptación al estrés (Picard et al., 2018).

L relación entre disfunción mitocondrial e inflamación es bidireccional e interdependiente (López-Armada et al., 2013). En otras palabras, la disfunción mitocondrial puede inducir inflamación, y la inflamación, a su vez, exacerba la disfunción mitocondrial, creando un círculo vicioso (representado en Figura 4). Durante el envejecimiento, se ha observado un aumento de mitocondrias disfuncionales, generando una producción excesiva de ROS y el estrés oxidativo. El estrés oxidativo activa vías inflamatorias como NF- $\kappa$ B e inflamoma NLRP3 (Zhou et al., 2011), provocando la liberación de citoquinas inflamatorias. A su vez, esta liberación de citoquinas inflamatorias induce disfunción mitocondrial, manteniendo y exacerbando el ciclo de inflamación.

Por ejemplo, en un estudio de Castro-Sepúlveda M et al (2023), se demostró que la vía de señalización de TLR4 regula la morfología mitocondrial en el músculo esquelético humano. Los resultados mostraron que la activación de TLR4 se correlaciona negativamente con Opa1, una pro-proteína implicada en la fusión mitocondrial. Además, la exposición de miotubos humanos a LPS provocó una reducción en el tamaño y alargamiento mitocondrial, además de generar crestas mitocondrial anormales. Estos efectos disminuyeron con la aplicación de TAK<sup>242</sup>, un inhibidor de TLR4 (Castro-Sepúlveda et al., 2023).

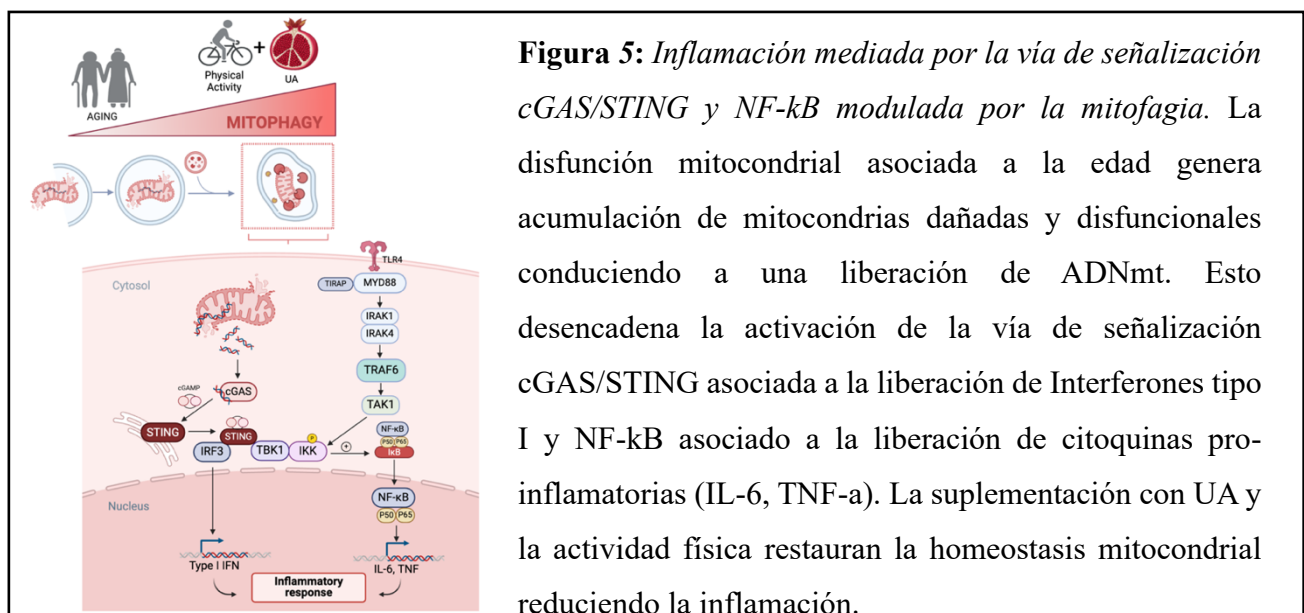
Por otro lado, otro estudio en un modelo celular reveló que la activación de STING estimula la autofagia promoviendo la formación de autofagosomas mediante la activación de la proteína LC3 (D. Liu et al., 2019).



**Figura 4:** Representación esquemática de la relación inflam-aging y disfunción mitocondrial. La suplementación con UA mejoraría la disfunción mitocondrial y revertiría la respuesta inflamatoria crónica generada durante el envejecimiento (inflam-aging). Estos procesos son bidireccionales e interdependientes.

#### 4. Relación entre Urolitina A e inflamación modulada por el proceso de mitofagia

En la figura 5, se ilustra el proceso de inflamación mediado por dos vías de señalización inflamatoria (cGAS/STING y TLR4), las cuales son moduladas por la mitofagia. Actualmente, se conoce que el ejercicio es una estrategia efectiva que podría mejorar la homeostasis mitocondrial e inflamación, sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos que combinen el uso de UA con actividad física en esta población.



**Figura 5:** Inflamación mediada por la vía de señalización cGAS/STING y NF-kB modulada por la mitofagia. La disfunción mitocondrial asociada a la edad genera acumulación de mitocondrias dañadas y disfuncionales conduciendo a una liberación de ADNmt. Esto desencadena la activación de la vía de señalización cGAS/STING asociada a la liberación de Interferones tipo I y NF-kB asociado a la liberación de citoquinas pro-inflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ ). La suplementación con UA y la actividad física restauran la homeostasis mitocondrial reduciendo la inflamación.

## **5. Ejercicio físico para regular la inflamación y homeostasis mitocondrial**

El ejercicio físico es una estrategia efectiva para combatir la inflamación (Marie et al., 2005), mantener la homeostasis mitocondrial y revertir la disfunción mitocondrial relacionada con el envejecimiento. Gracias a estos efectos, el ejercicio físico mejora la funcionalidad del músculo esquelético en personas mayores (Kunz & Lanza, 2023).

Según la revisión de Collao N. et al (2020), el ejercicio físico tiene un efecto antiinflamatorio que se manifiesta mediante la reducción de la expresión y/o activación de los receptores TLR proinflamatorios en células inmunes. El estudio destaca tres mecanismos mediante los cuales el ejercicio mitiga la inflamación sistémica: primero, la disminución del tejido adiposo, lo que propicia un estado antiinflamatorio mediante la movilización de macrófagos y limita la producción de citoquinas; segundo, la regulación de los receptores TLR, lo que disminuye la presencia de monocitos inflamatorios; y tercero, la modulación de la inflamación a través del aumento de IL-6 muscular, que previene la liberación de citoquinas inflamatorias en contexto de obesidad (Collao et al., 2020).

La capacidad y eficiencia mitocondrial se relacionan directamente con el rendimiento físico en personas mayores. Por ejemplo, estudios han demostrado que una menor eficiencia mitocondrial está asociada a una velocidad de marcha reducida (Coen et al., 2013). En contraste, las personas mayores que realizan actividad física muestran una mejor capacidad mitocondrial, lo que se traduce en una mayor calidad muscular, mayor eficiencia durante el ejercicio y un mejor rendimiento físico (Distefano et al., 2018). El estudio de Santanasto A. et al (2016) evidenció que la disminución del rendimiento al caminar, relacionada con el envejecimiento, se asocia con la disfunción mitocondrial en el músculo esquelético, medida por la producción máxima de ATP (ATPmáx.) después de la contracción muscular del cuádriceps. Los resultados indicaron que un mayor ATPmáx. se relaciona con tiempos de caminata más rápidos en adultos mayores, mejorando así la funcionalidad y el rendimiento físico (Santanasto et al., 2016).

En relación con la inflamación, el ejercicio físico induce un aumento de citoquinas antiinflamatorias a nivel sistémico, lo que contribuye a la protección contra el estado inflamatorio crónico de bajo grado en personas mayores (Marie et al., 2005). Investigaciones han demostrado que la citoquina IL-6 aumenta de forma exponencial con el ejercicio físico, asumiendo un rol

antiinflamatorio y se relaciona con una mejor masa muscular y una mayor capacidad de resistencia (Febbraio et al., 1996; Klarlund Pedersen et al., 2001).

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Esta revisión destaca la relevancia clínica de la UA en la regulación de la homeostasis mitocondrial y la inflamación sistémica durante el envejecimiento.

El envejecimiento afecta diversos procesos celulares y sistémicos, lo que conduce a un deterioro progresivo de las funciones corporales. Una característica que se destaca durante el envejecimiento es la disfunción mitocondrial, que impacta principalmente a órganos con alta demanda energética, como el músculo esquelético. Por este motivo, el área de investigación ha centrado sus esfuerzos en mejorar la calidad y funcionalidad del músculo esquelético en personas mayores, con el objetivo de retrasar o revertir las enfermedades relacionadas con la edad.

En este contexto, los suplementos nutricionales, como la UA, han ganado relevancia como estrategias no farmacológicas para mejorar la salud. La UA es un metabolito derivado de alimentos ricos en polifenoles y producido por la microbiota. Se ha demostrado que influye positivamente en procesos como la mitofagia y la inflamación en adultos mayores. Los estudios clínicos han evidenciado que la suplementación prolongada con UA mejora la salud mitocondrial del músculo esquelético, aumentando la resistencia muscular y reduciendo la fatiga (Singh et al., 2022), así como disminuyendo biomarcadores inflamatorios en plasma (S. Liu et al., 2022; Singh et al., 2022). Además, investigaciones en modelos animales han mostrado que la UA puede regular la activación de cGAS/STING mediante la inducción de mitofagia, lo cual podría contrarrestar algunos efectos negativos del envejecimiento.

Sin embargo, aunque la UA ha sido estudiada principalmente por sus beneficios mitocondriales en humanos, aún se necesitan más investigaciones para comprender mejor su efecto en las vías de señalización inflamatoria, como NF- $\kappa$ B y cGAS/STING. Esto permitiría determinar el mecanismo por el cual la UA podría regular la inflamación en esta población.

Dada la sólida evidencia sobre los beneficios de la UA, es esencial explorar sus efectos sobre la inflamación sistémica y considerar su potencial como un complemento al ejercicio físico. El estudio combinado de ejercicio y la suplementación con UA podría revelar efectos sinérgicos sobre la salud mitocondrial y la reducción de la inflamación, superando los beneficios observados con el ejercicio por sí solo. Este enfoque podría proporcionar información valiosa sobre cómo optimizar la funcionalidad y mejorar la calidad de vida en personas mayores.

## REFERENCIAS:

- Abe, T., & Barber, G. N. (2014). Cytosolic-DNA-Mediated, STING-Dependent Proinflammatory Gene Induction Necessitates Canonical NF- $\kappa$ B Activation through TBK1. *Journal of Virology*, 88(10), 5328–5341. <https://doi.org/10.1128/jvi.00037-14>
- Andreux, P. A., Blanco-Bose, W., Ryu, D., Burdet, F., Ibberson, M., Aebischer, P., Auwerx, J., Singh, A., & Rinsch, C. (2019). The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health in humans. *Nature Metabolism*, 1(6), 595–603. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0073-4>
- Antuña, E., Cachán-Vega, C., Bermejo-Millo, J. C., Potes, Y., Caballero, B., Vega-Naredo, I., Coto-Montes, A., & Garcia-Gonzalez, C. (2022). Inflammaging: Implications in Sarcopenia. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 23). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms232315039>
- Baechle, J. J., Chen, N., Makhijani, P., Winer, S., Furman, D., & Winer, D. A. (2023). Chronic inflammation and the hallmarks of aging. In *Molecular Metabolism* (Vol. 74). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101755>
- Balka, K. R., Louis, C., Saunders, T. L., Smith, A. M., Calleja, D. J., D’Silva, D. B., Moghaddas, F., Tailler, M., Lawlor, K. E., Zhan, Y., Burns, C. J., Wicks, I. P., Miner, J. J., Kile, B. T., Masters, S. L., & De Nardo, D. (2020). TBK1 and IKK $\epsilon$  Act Redundantly to Mediate STING-Induced NF- $\kappa$ B Responses in Myeloid Cells. *Cell Reports*, 31(1). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.056>
- Castro-Sepulveda, M., Tuñón-Suárez, M., Rosales-Soto, G., Vargas-Foitzick, R., Deldicque, L., & Zbinden-Foncea, H. (2023). Regulation of mitochondrial morphology and cristae architecture by the TLR4 pathway in human skeletal muscle. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1212779>
- Cerdá, B., Periago, P., Espín, J. C., & Tomás-Barberán, F. A. (2005). Identification of urolithin A as a metabolite produced by human colon microflora from ellagic acid and related compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(14), 5571–5576. <https://doi.org/10.1021/jf050384i>
- Coen, P. M., Jubrias, S. A., Distefano, G., Amati, F., Mackey, D. C., Glynn, N. W., Manini, T. M., Wohlgenuth, S. E., Leeuwenburgh, C., Cummings, S. R., Newman, A. B., Ferrucci, L., Toledo, F. G. S., Shankland, E., Conley, K. E., & Goodpaster, B. H. (2013). Skeletal muscle mitochondrial energetics are associated with maximal aerobic capacity and walking speed in older adults. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(4), 447–455. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls196>

- Collao, N., Rada, I., Francaux, M., Deldicque, L., & Zbinden-Foncea, H. (2020). Anti-Inflammatory Effect of Exercise Mediated by Toll-Like Receptor Regulation in Innate Immune Cells—A Review: Anti-inflammatory effect of exercise mediated by Toll-like receptor regulation in innate immune cells. In *International Reviews of Immunology* (Vol. 39, Issue 2, pp. 39–52). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1682569>
- Conte, M., Martucci, M., Chiariello, A., Franceschi, C., & Salvioli, S. (n.d.). *Mitochondria, immunosenescence and inflammaging: a role for mitokines?* <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00813-0/Published>
- Cortés-Martín, A., García-Villalba, R., González-Sarrías, A., Romo-Vaquero, M., Loria-Kohen, V., Ramírez-De-Molina, A., Tomás-Barberán, F. A., Selma, M. V., & Espín, J. C. (2018). The gut microbiota urolithin metabotypes revisited: the human metabolism of ellagic acid is mainly determined by aging. *Food and Function*, 9(8), 4100–4106. <https://doi.org/10.1039/c8fo00956b>
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Bautmans, I., Baeyens, J. P., Cesari, M., ... Schols, J. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. In *Age and Ageing* (Vol. 48, Issue 1, pp. 16–31). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- Cruz-Jentoft, A. J., & Sayer, A. A. (2019). Sarcopenia. In *The Lancet* (Vol. 393, Issue 10191, pp. 2636–2646). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9)
- Dao, T., Green, A. E., Kim, Y. A., Bae, S. J., Ha, K. T., Gariani, K., Lee, M. R., Menzies, K. J., & Ryu, D. (2020). Sarcopenia and muscle aging: A brief overview. In *Endocrinology and Metabolism* (Vol. 35, Issue 4, pp. 716–732). Korean Endocrine Society. <https://doi.org/10.3803/ENM.2020.405>
- Decout, A., Katz, J. D., Venkatraman, S., & Ablasser, A. (2021). The cGAS–STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 21, Issue 9, pp. 548–569). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00524-z>
- Ding, S. L., Pang, Z. Y., Chen, X. M., Li, Z., Liu, X. X., Zhai, Q. L., Huang, J. M., & Ruan, Z. Y. (2020). Urolithin a attenuates IL-1 $\beta$ -induced inflammatory responses and cartilage degradation via inhibiting the MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways in rat articular chondrocytes. *Journal of Inflammation (United Kingdom)*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12950-020-00242-8>

- Distefano, G., Standley, R. A., Zhang, X., Carnero, E. A., Yi, F., Cornell, H. H., & Coen, P. M. (2018). Physical activity unveils the relationship between mitochondrial energetics, muscle quality, and physical function in older adults. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 9(2), 279–294. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12272>
- Eisner, V., Picard, M., & Hajnóczky, G. (2018). Mitochondrial dynamics in adaptive and maladaptive cellular stress responses. In *Nature Cell Biology* (Vol. 20, Issue 7, pp. 755–765). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0133-0>
- Escrig-Larena, J. I., Delgado-Pulido, S., & Mittelbrunn, M. (2023). Mitochondria during T cell aging. In *Seminars in Immunology* (Vol. 69). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101808>
- Faitg, J., D'Amico, D., Rinsch, C., & Singh, A. (2024). Mitophagy Activation by Urolithin A to Target Muscle Aging. In *Calcified Tissue International* (Vol. 114, Issue 1, pp. 53–59). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00223-023-01145-5>
- Febbraio, M. A., Bente, A., & Pedersen, K. (1996). *Data from the Copenhagen Marathon race*.
- Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. In *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* (Vol. 69, pp. S4–S9). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
- Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 14, Issue 10, pp. 576–590). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
- Friedman, J. R., & Nunnari, J. (2014). Mitochondrial form and function. In *Nature* (Vol. 505, Issue 7483, pp. 335–343). <https://doi.org/10.1038/nature12985>
- Fulop, T., Larbi, A., Pawelec, G., Khalil, A., Cohen, A. A., Hirokawa, K., Witkowski, J. M., & Franceschi, C. (2023). Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. In *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* (Vol. 64, Issue 2, pp. 109–122). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08899-6>
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D. W., Fasano, A., Miller, G. W., Miller, A. H., Mantovani, A., Weyand, C. M., Barzilai, N., Goronzy, J. J., Rando, T. A., Effros, R. B., Lucia, A., Kleinstreuer, N., & Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 25(12), 1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>

- García-Villalba, R., Giménez-Bastida, J. A., Cortés-Martín, A., Ávila-Gálvez, M. Á., Tomás-Barberán, F. A., Selma, M. V., Espín, J. C., & González-Sarriás, A. (2022). Urolithins: a Comprehensive Update on their Metabolism, Bioactivity, and Associated Gut Microbiota. In *Molecular Nutrition and Food Research* (Vol. 66, Issue 21). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202101019>
- Goodpaster, B. H., Park, S. W., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., Nevitt, M., Schwartz, A. V., Simonsick, E. M., Tylavsky, F. A., Visser, M., & Newman, A. B. (2006). *The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study*. <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/61/10/1059/600461>
- Gui, X., Yang, H., Li, T., Tan, X., Shi, P., Li, M., Du, F., & Chen, Z. J. (n.d.-a). *Autophagy Induction via STING Trafficking Is a Primordial Function of the cGAS Pathway*.
- Gui, X., Yang, H., Li, T., Tan, X., Shi, P., Li, M., Du, F., & Chen, Z. J. (n.d.-b). *Autophagy Induction via STING Trafficking Is a Primordial Function of the cGAS Pathway*.
- Guo, Q., Jin, Y., Chen, X., Ye, X., Shen, X., Lin, M., Zeng, C., Zhou, T., & Zhang, J. (2024). NF- $\kappa$ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 9, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>
- Hopfner, K. P., & Hornung, V. (2020). Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS–STING signalling. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 21, Issue 9, pp. 501–521). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0244-x>
- Ishikawa, H., & Barber, G. N. (2008). STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature*, *455*(7213), 674–678. <https://doi.org/10.1038/nature07317>
- Jiménez-Loygorri, J. I., & Boya, P. (2024). Aging STINGs: mitophagy at the crossroads of neuroinflammation. In *Autophagy*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2322421>
- Jiménez-Loygorri, J. I., Villarejo-Zori, B., Viedma-Poyatos, Á., Zapata-Muñoz, J., Benítez-Fernández, R., Frutos-Lisón, M. D., Tomás-Barberán, F. A., Espín, J. C., Area-Gómez, E., Gomez-Duran, A., & Boya, P. (2024). Mitophagy curtails cytosolic mtDNA-dependent activation of cGAS/STING inflammation during aging. *Nature Communications*, *15*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45044-1>
- Kawai, T., & Akira, S. (2007). Signaling to NF- $\kappa$ B by Toll-like receptors. In *Trends in Molecular Medicine* (Vol. 13, Issue 11, pp. 460–469). <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.09.002>

- Klarlund Pedersen, B., Steensberg, A., & Schjerling, P. (2001). Topical Review Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. In *Journal of Physiology* (Issue 2).
- Komatsu, W., Kishi, H., Yagasaki, K., & Ohhira, S. (2018). Urolithin A attenuates pro-inflammatory mediator production by suppressing PI3-K/Akt/NF- $\kappa$ B and JNK/AP-1 signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW264 macrophages: Possible involvement of NADPH oxidase-derived reactive oxygen species. *European Journal of Pharmacology*, *833*, 411–424. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.06.023>
- Kunz, H. E., & Lanza, I. R. (2023). Age-associated inflammation and implications for skeletal muscle responses to exercise. In *Experimental Gerontology* (Vol. 177). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112177>
- Lars Larsson, X., Degens, H., Li, M., Salviati, L., il Lee, Y., Thompson, W., Kirkland, J. L., Sandri, M., & Kogod, A. (2019). SARCOPENIA: AGING-RELATED LOSS OF MUSCLE MASS AND FUNCTION. *Physiol Rev*, *99*, 427–511. <https://doi.org/10.1152/physrev.00061>
- Leduc-Gaudet, J. P., Hussain, S. N. A., Barreiro, E., & Gouspillou, G. (2021). Mitochondrial dynamics and mitophagy in skeletal muscle health and aging. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 15). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22158179>
- Liu, D., Wu, H., Wang, C., Li, Y., Tian, H., Siraj, S., Sehgal, S. A., Wang, X., Wang, J., Shang, Y., Jiang, Z., Liu, L., & Chen, Q. (2019). STING directly activates autophagy to tune the innate immune response. *Cell Death and Differentiation*, *26*(9), 1735–1749. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0251-z>
- Liu, S., D'Amico, D., Shankland, E., Bhayana, S., Garcia, J. M., Aebischer, P., Rinsch, C., Singh, A., & Marcinek, D. J. (2022). Effect of Urolithin A Supplementation on Muscle Endurance and Mitochondrial Health in Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, *5*(1). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.44279>
- López-Armada, M. J., Riveiro-Naveira, R. R., Vaamonde-García, C., & Valcárcel-Ares, M. N. (2013). Mitochondrial dysfunction and the inflammatory response. In *Mitochondrion* (Vol. 13, Issue 2, pp. 106–118). <https://doi.org/10.1016/j.mito.2013.01.003>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. In *Cell* (Vol. 153, Issue 6, p. 1194). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. In *Cell* (Vol. 186, Issue 2, pp. 243–278). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>

- Lu, Y. C., Yeh, W. C., & Ohashi, P. S. (2008). LPS/TLR4 signal transduction pathway. In *Cytokine* (Vol. 42, Issue 2, pp. 145–151). <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.01.006>
- Lu, Y. R., Tian, X., & Sinclair, D. A. (2023). The Information Theory of Aging. *Nature Aging*, 3(12), 1486–1499. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00527-6>
- Luan, P., D'amico, D., Andreux, P. A., Laurila, P.-P., Wohlwend, M., Li, H., Imamura De Lima, T., Place, N., Rinsch, C., Zanou, N., & Auwerx, J. (2021). Urolithin A improves muscle function by inducing mitophagy in muscular dystrophy. In *Sci. Transl. Med* (Vol. 13). <https://www.science.org>
- Madsen, H. B., Park, J. H., Chu, X., Hou, Y., Li, Z., Rasmussen, L. J., Croteau, D. L., Bohr, V. A., & Akbari, M. (2024). The cGAS-STING signaling pathway is modulated by urolithin A. *Mechanisms of Ageing and Development*, 217. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111897>
- Marie, A., Petersen, W., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*, 98, 1154–1162. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol>
- Navaratnarajah, T., Anand, R., Reichert, A. S., & Distelmaier, F. (2021). The relevance of mitochondrial morphology for human disease. In *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* (Vol. 134). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2021.105951>
- Netea, M. G., Balkwill, F., Chonchol, M., Cominelli, F., Donath, M. Y., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Golenbock, D., Gresnigt, M. S., Heneka, M. T., Hoffman, H. M., Hotchkiss, R., Joosten, L. A. B., Kastner, D. L., Korte, M., Latz, E., Libby, P., Mandrup-Poulsen, T., Mantovani, A., Mills, K. H. G., ... Dinarello, C. A. (2017). A guiding map for inflammation. In *Nature Immunology* (Vol. 18, Issue 8, pp. 826–831). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/ni.3790>
- Nunnari, J., & Suomalainen, A. (2012). Mitochondria: In sickness and in health. In *Cell* (Vol. 148, Issue 6, pp. 1145–1159). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.035>
- Organització Mundial de la Salut. (2015). *Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud*. Organización Mundial de la Salud.
- Palikaras, K., Lionaki, E., & Tavernarakis, N. (2018). Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology. In *Nature Cell Biology* (Vol. 20, Issue 9, pp. 1013–1022). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0176-2>
- Picard, M., McEwen, B. S., Epel, E. S., & Sandi, C. (2018). An energetic view of stress: Focus on mitochondria. In *Frontiers in Neuroendocrinology* (Vol. 49, pp. 72–85). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.01.001>

- Popov, L. D. (2020). Mitochondrial biogenesis: An update. In *Journal of Cellular and Molecular Medicine* (Vol. 24, Issue 9, pp. 4892–4899). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15194>
- Rudnicka, E., Napierała, P., Podfigurna, A., Męczekalski, B., Smolarczyk, R., & Grymowicz, M. (2020). The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*, *139*, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.018>
- Ryu, D., Mouchiroud, L., Andreux, P. A., Katsyuba, E., Moullan, N., Nicolet-Dit-Félix, A. A., Williams, E. G., Jha, P., Lo Sasso, G., Huzard, D., Aebischer, P., Sandi, C., Rinsch, C., & Auwerx, J. (2016). Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents. *Nature Medicine*, *22*(8), 879–888. <https://doi.org/10.1038/nm.4132>
- Salminen, A., Huuskonen, J., Ojala, J., Kauppinen, A., Kaarniranta, K., & Suuronen, T. (2008). Activation of innate immunity system during aging: NF-κB signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 7, Issue 2, pp. 83–105). <https://doi.org/10.1016/j.arr.2007.09.002>
- Santanasto, A. J., Coen, P. M., Glynn, N. W., Conley, K. E., Jubrias, S. A., Amati, F., Strotmeyer, E. S., Boudreau, R. M., Goodpaster, B. H., & Newman, A. B. (2016). The relationship between mitochondrial function and walking performance in older adults with a wide range of physical function. *Experimental Gerontology*, *81*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.04.002>
- Schmitz, C. R. R., Maurmann, R. M., Guma, F. T. C. R., Bauer, M. E., & Barbé-Tuana, F. M. (2023). cGAS-STING pathway as a potential trigger of immunosenescence and inflammaging. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1132653>
- Singh, A., D’Amico, D., Andreux, P. A., Fouassier, A. M., Blanco-Bose, W., Evans, M., Aebischer, P., Auwerx, J., & Rinsch, C. (2022). Urolithin A improves muscle strength, exercise performance, and biomarkers of mitochondrial health in a randomized trial in middle-aged adults. *Cell Reports Medicine*, *3*(5). <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100633>
- Song, C., Hu, Z., Xu, D., Bian, H., Lv, J., Zhu, X., Zhang, Q., Su, L., Yin, H., Lu, T., & Li, Y. (2023). STING signaling in inflammaging: a new target against musculoskeletal diseases. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1227364>
- Tian, Q., Mitchell, B. A., Zampino, M., Fishbein, K. W., Spencer, R. G., & Ferrucci, L. (2022). Muscle mitochondrial energetics predicts mobility decline in well-functioning

- older adults: The baltimore longitudinal study of aging. *Aging Cell*, 21(2).  
<https://doi.org/10.1111/accel.13552>
- Tieland, M., Trouwborst, I., & Clark, B. C. (2018). Skeletal muscle performance and ageing. In *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* (Vol. 9, Issue 1, pp. 3–19). Wiley Blackwell. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12238>
- Tomás-Barberán, F. A., García-Villalba, R., González-Sarrías, A., Selma, M. V., & Espín, J. C. (2014). Ellagic acid metabolism by human gut microbiota: Consistent observation of three urolithin phenotypes in intervention trials, independent of food source, age, and health status. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(28), 6535–6538. <https://doi.org/10.1021/jf5024615>
- Tomás-Barberán, F. A., González-Sarrías, A., García-Villalba, R., Núñez-Sánchez, M. A., Selma, M. V., García-Conesa, M. T., & Espín, J. C. (2017). Urolithins, the rescue of “old” metabolites to understand a “new” concept: Metabotypes as a nexus among phenolic metabolism, microbiota dysbiosis, and host health status. In *Molecular Nutrition and Food Research* (Vol. 61, Issue 1). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500901>
- Youle, R. J., & Van Der Blik, A. M. (2012). Mitochondrial fission, fusion, and stress. In *Science* (Vol. 337, Issue 6098, pp. 1062–1065). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.1219855>
- Zhang, L., Wei, X., Wang, Z., Liu, P., Hou, Y., Xu, Y., Su, H., Koci, M. D., Yin, H., & Zhang, C. (2023). NF- $\kappa$ B activation enhances STING signaling by altering microtubule-mediated STING trafficking. *Cell Reports*, 42(3). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112185>
- Zhou, R., Yazdi, A. S., Menu, P., & Tschopp, J. (2011). A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 469(7329), 221–226. <https://doi.org/10.1038/nature09663>