

Nombre proyecto: Anillo de investigación sobre el envejecimiento acelerado inducido por la obesidad (**ObAGE**)

Código proyecto: ACT210006

Institución Principal: Universidad de Chile

Nombre directora: María Paulina Correa Burrows

Resumen:

El problema: El envejecimiento es un fenómeno natural caracterizado por la acumulación de procesos degenerativos subyacentes a múltiples alteraciones y daños en vías moleculares. Es el factor de riesgo más importante para todas las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT). Otro factor que contribuye al aumento de las ECNT es la obesidad. Se ha sugerido que la obesidad no solo acelera la aparición de desequilibrios metabólicos, sino que también reduce la esperanza de vida e impacta en procesos celulares y moleculares de manera similar al envejecimiento. La obesidad podría acelerar el envejecimiento, afectando todos los aspectos de la fisiología y, por lo tanto, acortando la salud y la esperanza de vida.

Nuestra meta: El Anillo de Investigación en Envejecimiento Acelerado Inducido por Obesidad [ObAge] es un grupo transdisciplinario que conecta investigación, conocimiento y experiencia para explorar como la exposición a obesidad en etapas clave del desarrollo altera los mecanismos de resiliencia homeostática que preservan la integridad fisiológica y previenen la expresión temprana de fenotipos de envejecimiento. Ampliaremos vínculos disciplinarios preexistentes para comprender como la obesidad acelera el envejecimiento en múltiples niveles (desde lo celular a los sistemas de órganos) y determinar si la posición social confiere una vulnerabilidad diferencial a la obesidad como factor de riesgo de envejecimiento acelerado. Aprovecharemos una cohorte de nacimiento de alta vulnerabilidad social, seguida durante casi 30 años, con alta prevalencia de obesidad (25%) y riesgo cardiometabólico. Por primera vez en Chile, abordaremos cambios epigenéticos relacionados con la edad que podrían transmitirse a la descendencia, buscando entender mejor las consecuencias a mediano y largo plazo de la obesidad para la salud humana.

Objetivos: Guiados por un enfoque de ciclo vital, proponemos evaluar a adultos jóvenes e investigar tres objetivos:

***OBJETIVO 1** - Explorar como la obesidad en etapas clave del desarrollo desencadena una expresión temprana del envejecimiento en múltiples niveles (desde células a sistemas) en adultos <35 años. **Hipótesis 1:** La exposición a obesidad en la infancia, la adolescencia y la edad adulta temprana acelera la expresión de un fenotipo de envejecimiento y características biológicas que aceleran la aparición de afecciones y enfermedades relacionadas con la edad.*

OBJETIVO 2 - Determinar si la exposición a adversidad psicosocial temprana (ej., abuso y negligencia infantil, presenciar violencia familiar, tener un padre con una enfermedad mental no tratada, dificultades económicas, etc.) confiere una mayor vulnerabilidad al envejecimiento acelerado inducido por obesidad.

Hipótesis 2: La exposición a la adversidad psicosocial en la infancia, la niñez y la adolescencia conduce a un funcionamiento deficiente del eje HPA y una respuesta deficiente al estrés, lo que aumenta la vulnerabilidad al envejecimiento acelerado inducido por la obesidad.

OBJETIVO 3: Investigar la respuesta de la autofagia en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) después de una serie aguda de entrenamiento en intervalos de alta intensidad (HIIT) con carrera en cinta rodante en participantes obesos vs. no obesos. *Hipótesis 3: HIIT estimulará la autofagia en PBMC en ambos grupos; sin embargo, esta respuesta será diferente después de controlar la presencia de obesidad.* Diseño del estudio y principales mediciones: Estudio de casos y controles de eventos múltiples integrado en una cohorte de nacimiento prospectiva. IMC y composición corporal, salud ósea, función hepática, inflamación, microbioma, edad biológica (reloj epigenético), autofagia. Tenemos disponibles variables de exposición a adversidad temprana, otros marcadores cardiometabólicos y mediciones de cortisol.

Relación con la sociedad: Buscamos articular la investigación con el apoyo al diseño, ejecución y control de políticas de envejecimiento saludable. Para traducir la investigación en políticas públicas, crearemos un grupo asesor de tomadores de decisiones y organizaciones civiles. Para llevar el conocimiento desde la ciencia a técnicas y procesos, interactuaremos con el Centro de Gerociencia, Salud Mental y Metabolismo (GERO) y la Red Transdisciplinaria sobre Envejecimiento de la Universidad de Chile.

Formación avanzada en investigación: Nuestra naturaleza transdisciplinaria ofrece a los jóvenes la oportunidad de adquirir una sólida formación en investigación experimental, clínica y epidemiológica. Financiamos un investigador postdoc y dos estudiantes de doctorados o internos de medicina. Mas investigadores jóvenes, incluidos estudiantes de magister y pregrado, podrán participar a través de otras fuentes de financiación. Nuestros estudiantes participaran activamente en actividades de investigación y divulgación supervisadas por al menos dos investigadores principales o asociados. Este enfoque proporcionara una autentica formación transdisciplinaria tanto en la generación como en la transferencia de conocimiento. **Red de colaboradores:** Nuestra red de colaboradores incluye: Gustavo Duque (Univ. Melbourne, Australia), Rafael de Cabo (National Institute on Aging, USA); Jose Vina y Mari Carmen Gomez (Univ. Valencia, España), Sheila Gahagan (UC San

Diego, USA), Jorge Delva (Boston Univ., USA), y Juan Alejandro Valdivia (Universidad de Chile). Hemos recibido el apoyo de la Fundación para el Desarrollo del Reloj Epigenético, dirigida por el creador del reloj epigenético de Horvath. Dos de nuestros investigadores son parte de GERO, un centro de excelencia e investigación del envejecimiento.

El grupo: ObAGE reúne a la Gerociencia, Salud Pública, Epidemiología, Medicina Clínica y Ciencias Sociales. El grupo involucra investigadores del Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, la Facultad de Medicina, la Facultad de Ciencias Sociales y la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile. Hemos reunido un equipo destacado con la experiencia necesaria para llevar a cabo los objetivos científicos de esta propuesta. Nuestros investigadores principales y asociados tienen toda la formación disciplinaria y la experiencia de investigación necesarias para llevar a cabo este proyecto con éxito. El equipo está formado por dos doctores en Ciencias Sociales, tres doctores en medicina (Salud Pública, Geriátrica, Endocrinología) y un doctor en Biología Celular y Molecular. Todos los miembros tienen experiencia en la realización de investigación experimental, clínica o epidemiológica, y todos tienen proyectos en curso en gerociencias o epidemiología.

Resultados esperados: (1) Contribuir a una mejor comprensión del papel de la obesidad en el envejecimiento desde etapas tempranas de la vida, yendo desde lo molecular a los sistemas de órganos. (2) Consolidar el Estudio Longitudinal de Santiago como un entorno de investigación al servicio de los principales desafíos sanitarios de Chile. (3) Poner al servicio de la generación de conocimiento datos epidemiológicos, socioeconómicos y muestras biológicas de la más alta calidad recolectados a lo largo de 30 años. (4) Sentar las bases para futuros estudios sobre los efectos transgeneracionales de la obesidad relativos al envejecimiento (estudio de segunda generación). (5) Tender puentes de colaboración con otras cohortes epidemiológicas prospectivas, particularmente en el Hemisferio Sur (conexión Sur-Sur).