



MECANISMOS RELACIONADOS CON LA EDAD Y ENFERMEDADES REUMATOLOGICAS

XXXII CONGRESO SOCIEDAD CHILENA DE OSTEOLÓGÍA Y METABOLISMO MINERAL

DR. CARLOS FUENTEALBA PÉREZ

REUMATÓLOGO

PROF. AGREG. MEDICINA UNIVERSIDAD DE CHILE, FACP

CLÍNICA SANTA MARÍA & CLÍNICA DÁVILA

04/2025

DISCLOSURE

SIN CONFLICTOS DE INTERES PARA ESTA PRESENTACION

MECANISMOS RELACIONADOS CON LA EDAD Y ENFERMEDADES REUMATOLOGICAS

HOJA DE RUTA

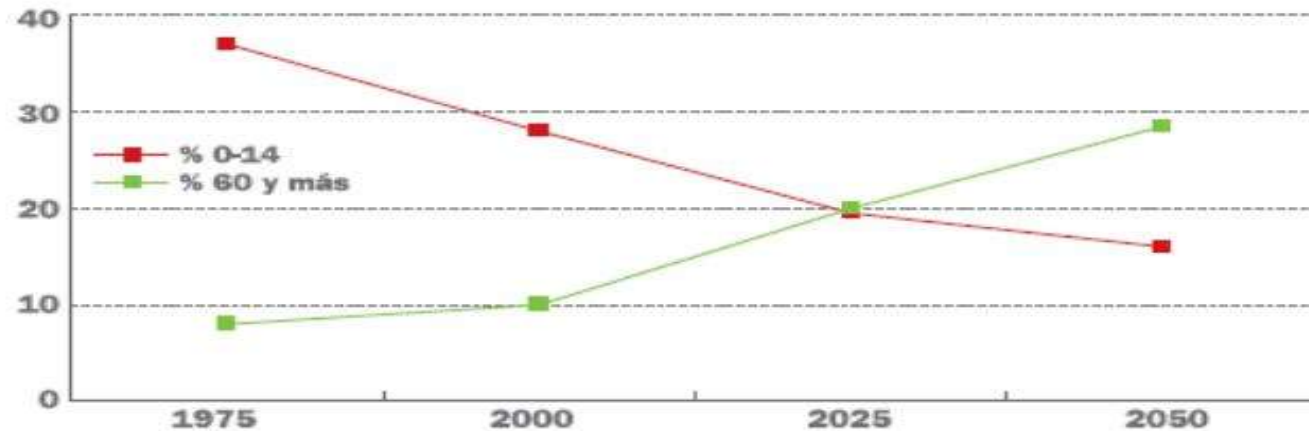
- **Algunos aspectos epidemiológicos del envejecimiento y afecciones reumatológicas**
- **Sellos distintivos del envejecimiento**
- **Sellos distintivos del envejecimiento: artritis reumatoide, artrosis (osteoartritis)**
- **Efectos de algunos fármacos “anti-envejecimiento” en artrosis**

CHILE

ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL



Evolución curva menores de 15 y mayores de 59 años. 1975-2050 (Porcentajes)



Fuente: Elaboración propia a partir de datos INE CEPAL, Observatorio Demográfico N°3, 2007

Chile hoy se ve enfrentado a un cambio radical. Existe un aumento sostenido de la proporción de personas de 60 años y más.

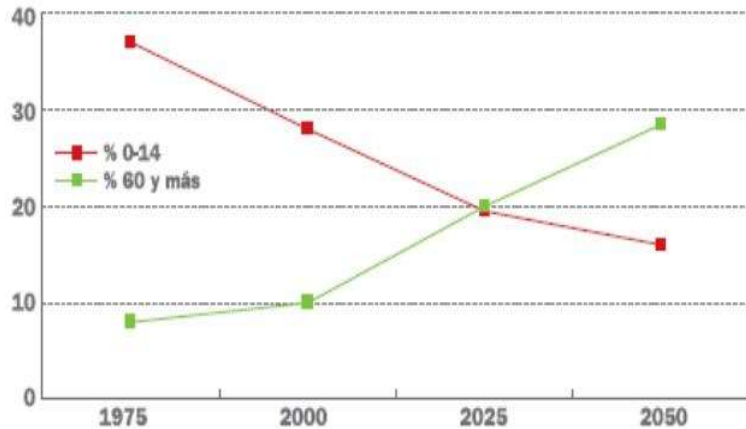
El envejecimiento sostenido de la población es observable a partir del cruce de las curvas de población de los segmentos etarios de 0 a 14 y de 60 años y más. Esto se traduce en una disminución de la población activa, lo cual redundará directamente en las labores de cuidado.



CHILE

ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL

Evolución curva menores de 15 y mayores de 59 años. 1975-2050 (Porcentajes)



Fuente: Elaboración propia a partir de datos INE CEPAL, Observatorio Demográfico N°3, 2007

Chile hoy se ve enfrentado a un cambio radical. Existe un aumento sostenido de la proporción de personas de 60 años y más.

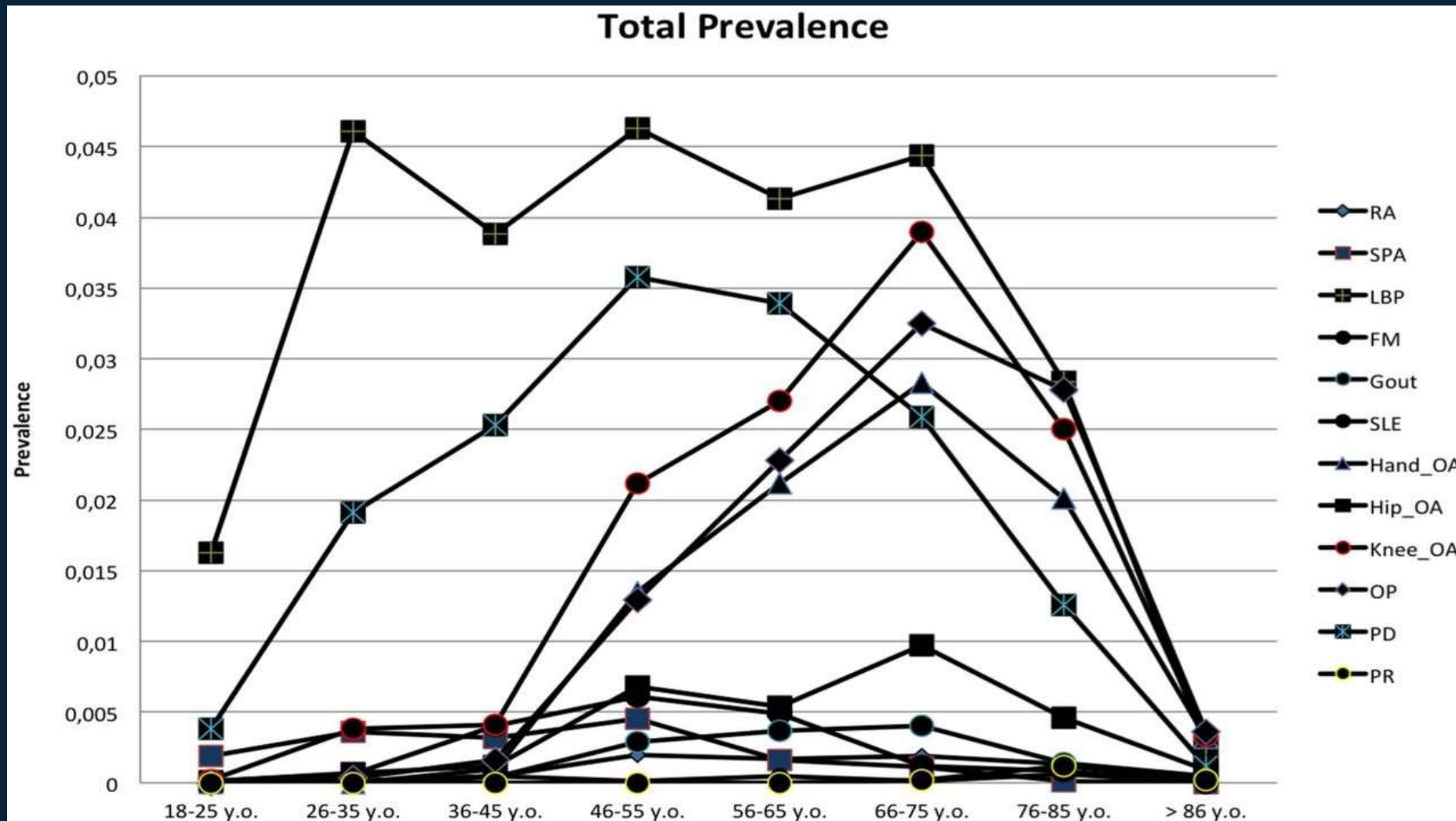
El envejecimiento sostenido de la población es observable a partir del cruce de las curvas de población de los segmentos etarios de 0 a 14 y de 60 años y más. Esto se traduce en una disminución de la población activa, lo cual redundará directamente en las labores de cuidado.

BRECHAS DE GERIATRAS EN CHILE *

- **02/2022:** total Geriatras = 162;
1 cada 15.806 $\geq$ 65 años
- **2050:** se requerirían 589 Geriatras
- *Estimación de brechas de geriatras en Chile*
MINSAL 2023

Prevalencia Afecciones Reumatológicas estratificadas por edad

PORTUGAL



Prevalencia (%):

Lumbago 26,4
 E. Periarticular 15,8
 Artrosis Rodilla 12,4
 Osteoporosis 10,2
 Artrosis Manos 8,7
 Artrosis Cadera 2,9
 Fibromialgia 1,7
 Espondiloartritis 1,6
 Gota 1,3
 Artritis Reumatoide 0,7
 LES 0,1
 PMR 0,1

Prevalence of rheumatic & musculoskeletal diseases & their impact on HRQoL, physical function & mental health in Portugal: results from EpiReumaPt- a national health survey. Jaime C Branco et al. RMD Open 2016;2:e000166

Prevalencia Global Artrosis total, por sitios/edad/sexo 2020 *



* Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2025: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 Lancet Rheumatol 09/2023

- **Envejecimiento** se caracteriza por pérdida progresiva de la función celular que conduce a un declive en homeostasis tisular, vulnerabilidad aumentada, y resultados de salud adversos
- Importantes avances en investigación sobre el envejecimiento han identificado un conjunto de **sellos distintivos** que contribuyen al proceso de envejecimiento y que en conjunto determinan el **fenotipo envejecimiento**, que es la manifestación clínica de la disfunción relacionada con la edad en enfermedades crónicas
- **Artrosis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerosis Sistémica Progresiva y S. Sjogren 1°**: se han reportado **sellos distintivos de envejecimiento**
- **Sellos distintivos de envejecimiento** son objetos de estudio en ensayos clínicos y podrían señalar una nueva vía de intervenciones terapéuticas en afecciones reumáticas

SELLOS DISTINTIVOS DEL ENVEJECIMIENTO

CATEGORIAS

I. Alteraciones moleculares que pueden ser causa primaria de envejecimiento:

Inestabilidad Genómica

Alteraciones Epigenéticas

Atrición Telómeros

Pérdida de Proteostasis

II. Disfunción celular subsiguiente:

Disfunción Mitocondrial

Desregulación detección de nutrientes

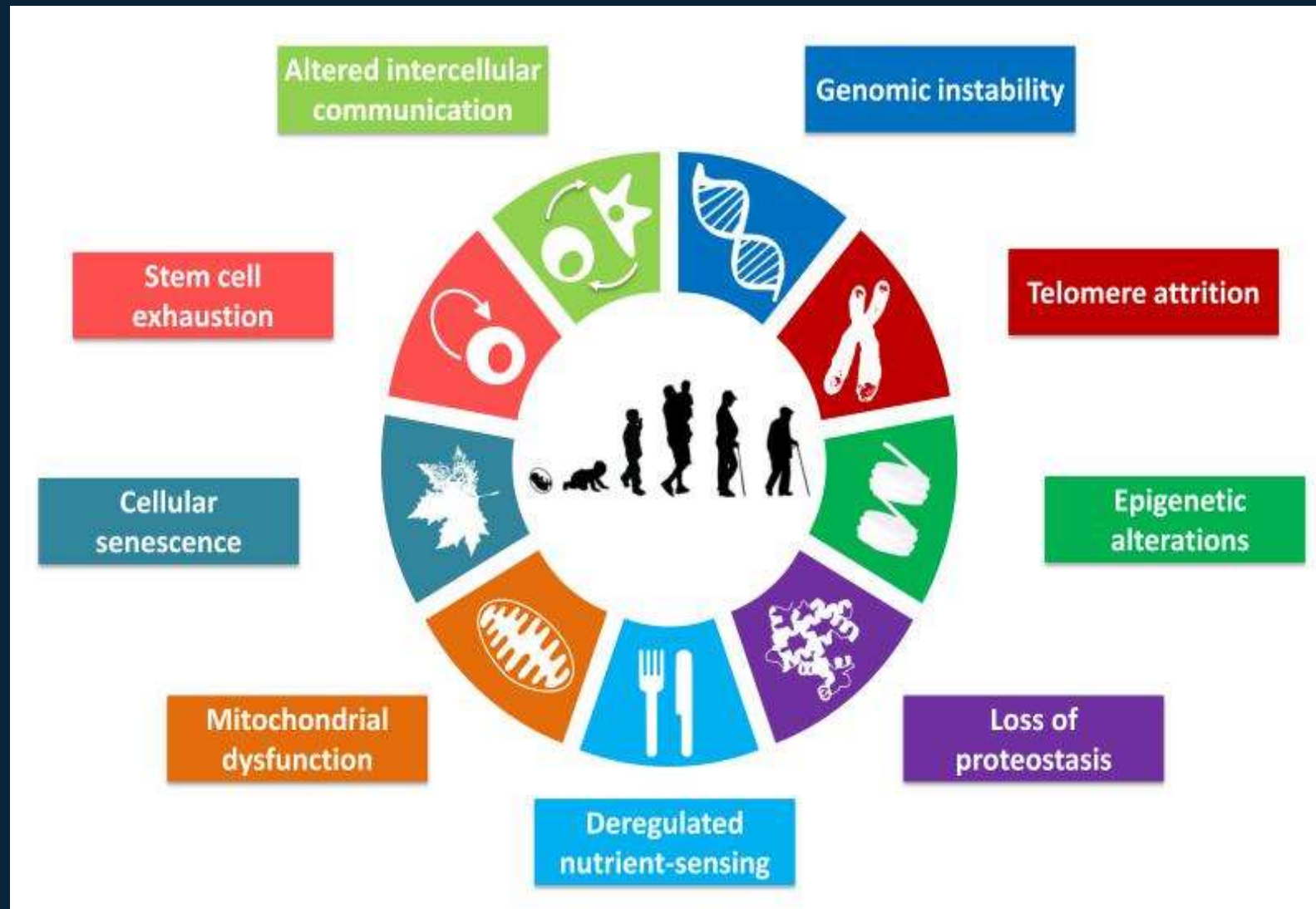
Senescencia Celular

III. Desregulación homeostasis tejidos:

Agotamiento Célula Madre

Comunicación intercelular alterada

Sellos distintivos del Envejecimiento *



* Lopez-Otin, C., Blasco, M.A., Partridge, L., et al. The hallmarks of aging. Cell 153, 1194-1217 (2013)

SELLOS DISTINTIVOS DEL ENVEJECIMIENTO *

- **Inestabilidad Genómica:**

↓ mecanismos reparación DNA

↑ carga mutacional genómica

* modif. G. Alsaleh, F. C. Richter & A. K. Simon. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease.
Nature Reviews Rheumatology 12/2022

SELLOS DISTINTIVOS DEL ENVEJECIMIENTO *

- **Alteraciones Epigenéticas:**

↓ metilación DNA

↑ modificación histonas

↑ expresión microRNA alterado

* modif. G. Alsaleh, F. C. Richter & A. K. Simon. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease.
Nature Reviews Rheumatology 12/2022

SELLOS DISTINTIVOS DEL ENVEJECIMIENTO *

- **Atrición Telómeros:**

↑ acortamiento telómeros

↓ actividad telomerasa

↑ Inestabilidad cromosomas

* modif. G. Alsaleh, F. C. Richter & A. K. Simon. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease.
Nature Reviews Rheumatology 12/2022

SELLOS DISTINTIVOS DEL ENVEJECIMIENTO *

- **Pérdida de Proteostasis:**

- ↓ autofagia

- ↓ actividad proteasomal

- ↓ expresión chaperonas

* modif. G. Alsaleh, F. C. Richter & A. K. Simon. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease.
Nature Reviews Rheumatology 12/2022

SELLOS DISTINTIVOS DEL ENVEJECIMIENTO *

- **Disfunción Mitocondrial:**

↑ especies oxígeno reactivas

↑ carga mutaciones mtDNA

↓ calidad mitocondrias

↑ desestabilización cadena transporte electrones

* modif. G. Alsaleh, F. C. Richter & A. K. Simon. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease.
Nature Reviews Rheumatology 12/2022

SELLOS DISTINTIVOS DEL ENVEJECIMIENTO *

- **Desregulación detección de nutrientes:**

↑ señalización mTORC 1

↓ señalización Sirtuin

↑ señalización IGF-1

* modif. G. Alsaleh, F. C. Richter & A. K. Simon. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease.
Nature Reviews Rheumatology 12/2022

SELLOS DISTINTIVOS DEL ENVEJECIMIENTO *

Senescencia Celular

- acumulación células senescentes: facilitación producción **SASP** (fenotipo secretorio asociado a senescencia): detención irreversible ciclo celular + ↑ actividad metabólica + perfil secretorio)
- promoción inflamación crónica grado bajo ⇒ fenotipo “**inflammageing**”
- ocurre en células inmunes (inmunosenescencia) y células estromales

* modif. G. Alsaleh, F. C. Richter & A. K. Simon. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease. Nature Reviews Rheumatology 12/2022

SELLOS DISTINTIVOS DEL ENVEJECIMIENTO *

- **Agotamiento Célula Madre :**

↓ potencial regenerativo

* modif. G. Alsaleh, F. C. Richter & A. K. Simon. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease.
Nature Reviews Rheumatology 12/2022

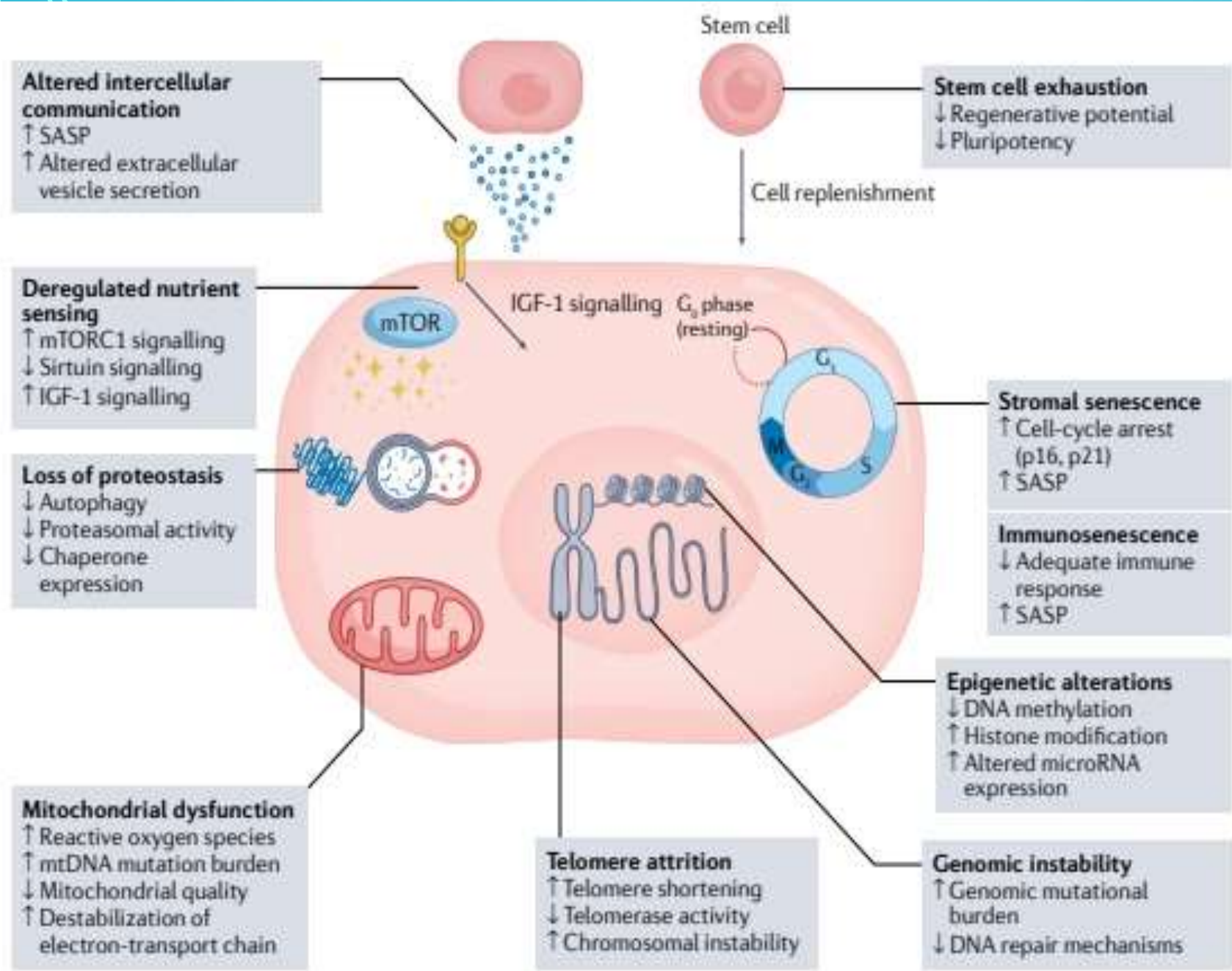
SELLOS DISTINTIVOS DEL ENVEJECIMIENTO *

- **Comunicación intercelular alterada:**

↑ SASP

↑ secreción vesículas extracelulares alteradas

* modif. G. Alsaleh, F. C. Richter & A. K. Simon. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease.
Nature Reviews Rheumatology 12/2022



SELLOS DISTINTIVOS DEL ENVEJECIMIENTO *

* modif. G. Alsaleh, F. C. Richter & A. K. Simon. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease. Nature Reviews Rheumatology 12/2022

ARTRITIS REUMATOIDE: SELLOS RELACIONADOS CON LA EDAD *

	<u>Células Inmunes</u>	<u>Fibroblastos Sinoviales</u>	<u>MSCs y HSCs</u>
- <u>Inestabilidad genómica</u> <u>y/o atrición telómeros:</u>	Si	Si	No
- <u>Alteraciones Epigenéticas:</u>	Si	Si	No
- <u>Disfunción Mitocondrial:</u>	Si	Si	No
- <u>Pérdida de Proteostasis:</u>	Si	Si	No
- <u>Disregulación detección nutrientes:</u>	Si	Si	No
- <u>Senescencia Celular:</u>	Si	Si	No
- <u>Agotamiento Célula Madre:</u>	No	No	Si
- <u>Comunicación intercelular alterada:</u>	Si	Si	No

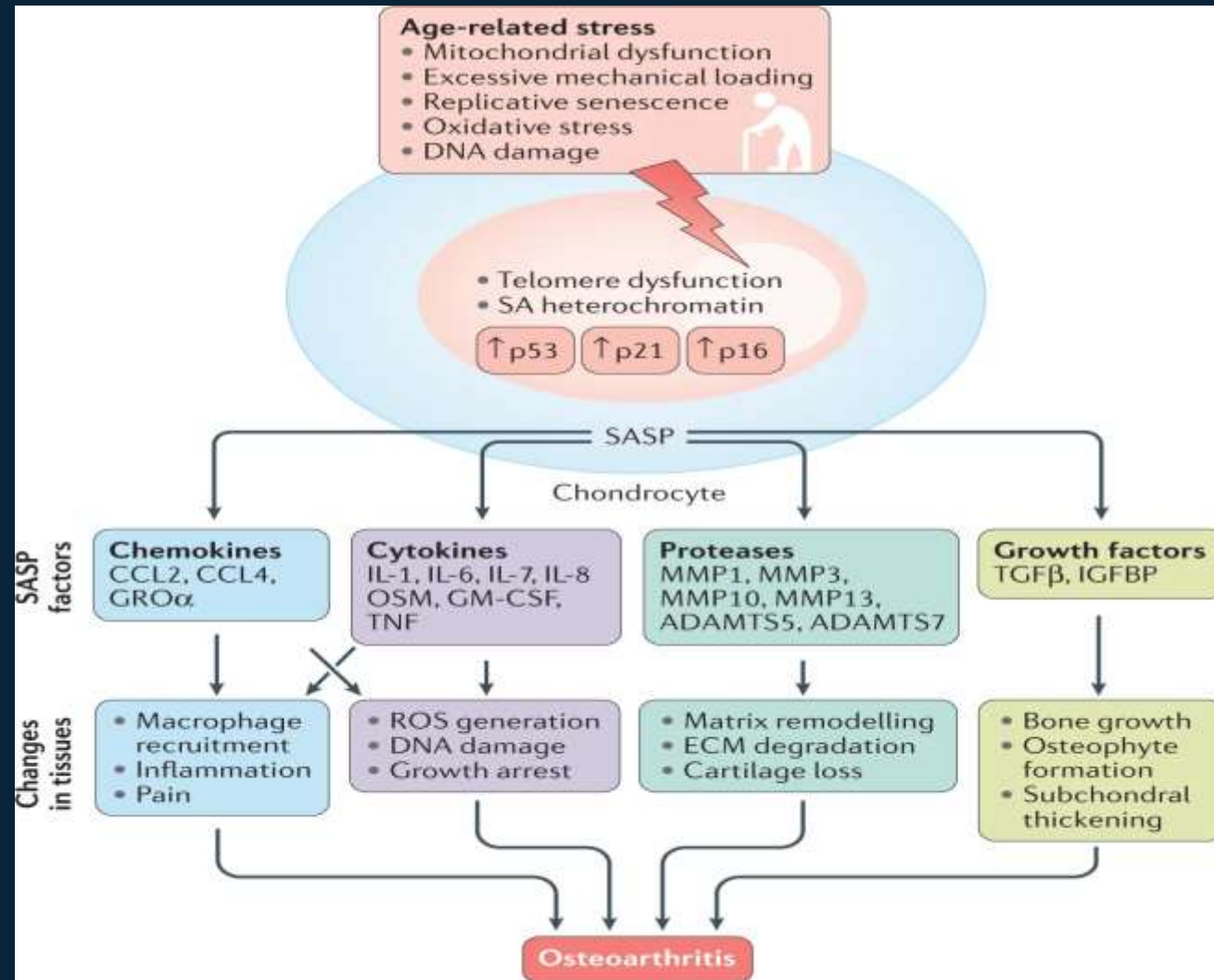
* modif. G. Alsaleh, F. C. Richter & A. K. Simon. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease.
Nature Reviews Rheumatology 12/2022

ARTROSIS: SELLOS RELACIONADOS CON LA EDAD *

	<u>Células Inmunes</u>	<u>Condrocitos</u>	<u>Fibroblastos Sinoviales</u>	<u>MSCs</u>
- <u>Inestabilidad genómica</u> <u>y/o atrición telómeros:</u>	No	Si	No	No
- <u>Alteraciones Epigenéticas:</u>	No	Si	No	No
- <u>Disfunción Mitocondrial:</u>	No	Si	No	No
- <u>Pérdida de Proteostasis:</u>	No	Si	Si	No
- <u>Detección Nutrientes disregulada:</u>	No	Si	No	No
- <u>Senescencia Celular:</u>	Si	Si	No	No
- <u>Agotamiento Célula Madre:</u>	No	No	No	Si
- <u>Comunicación intercelular alterada:</u>	No	Si	Si	No

* modif. G. Alsaleh, F. C. Richter & A. K. Simon. Age-related mechanisms in the context of rheumatic disease.
Nature Reviews Rheumatology 12/2022

ARTROSIS: ASOCIACIONES ENTRE STRESS RELACIONADO-EDAD Y SENESCENCIA *



* Coryell P.R., Diekman B.O. & Loeser, R. F.: *Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis*
Nat. Rev. Rheumatol. 01/2021

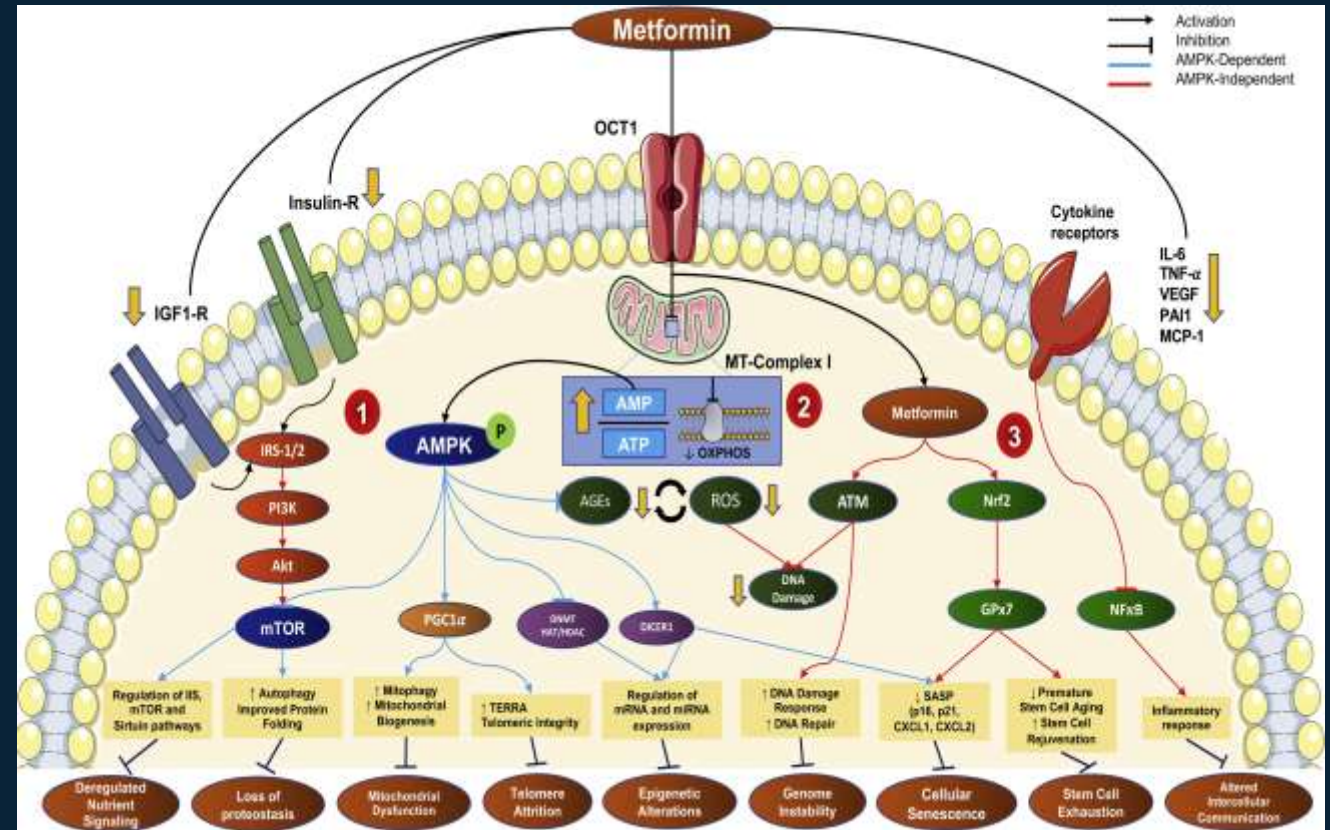
EFECTOS FÁRMACOS “ANTI-ENVEJECIMIENTO” EN ARTROSIS *

Droga

Modo de acción

- **METFORMINA** activación AMP-activated protein kinase (AMPK)

Ameya S, et al. Benefits of Metformin in Attenuating the hallmarks of aging. Cell Metabolism 07/2020



ESTUDIOS METFORMINA EN ARTROSIS

Metformin as a potential disease-modifying drug in osteoarthritis: a systematic review of pre-clinical and human studies. Y.Z.Lim, et al. Osteoarthritis and Cartilage 30 (2022) 1434-1442 Australia

total: 446 estudios publicados hasta 6/2021. Se seleccionaron 10 estudios pre-clínicos y 5 estudios humanos de artrosis rodilla

- *Resultados en general:*

estudios pre-clínicos: metformina tiene efecto condroprotectivo, inmunomodulador y analgésico en osteoartritis, predominantemente mediado por activación AMPK

estudios humanos: aunque datos son limitados, son consistentes con hallazgos estudios pre-clínicos.

Se necesitan mas ensayos clínicos de alta calidad para confirmar estos hallazgos que metformina podría ser un nuevo agente terapéutico para el tratamiento de la artrosis

EFECTOS FÁRMACOS “ANTI-ENVEJECIMIENTO” EN ARTROSIS

Droga

Modo de acción

Efectos

- **RESVERATROL** interact NAD-dependent deacetylase sirtuin1 improvement in OA-associated pain as an adjuvant to meloxicam in knee OA ##

Marouf,B.H. et al. Resveratrol supplementation reduces pain and inflammation in knee OA patients treated with meloxicam: a randomized placebo-controlled trial. J. Medicinal Food. Dec. 2018

EFECTOS FÁRMACOS “ANTI-ENVEJECIMIENTO” EN ARTROSIS

Droga

Modo de acción

Efectos

- **RESVERATROL** interact NAD-dependent deacetylase sirtuin1 compared with placebo not ↓ knee pain in knee OA ###

Christelle Nguyen, et al. Oral resveratrol in knee OA: a randomized placebo-controlled trial. PLoS Med.2024

EFECTOS FÁRMACOS “ANTI-ENVEJECIMIENTO” EN ARTROSIS

<u>Droga</u>	<u>Modo de acción</u>	<u>Efectos</u>
- UBX0101	inhibe interacción celular tumour antigenp53 y E3 ubiquitin-protein ligase Mdm2 (senolítico)	↓ dolor OA-asociado en fase 1, pero no en fase 2 *

- *Hus,B.E.A.S. Tolerability, pharmacokinetics, and clinical outcomes following single-dose IA administration of UBX0101 in patients with knee OA (abstract) Arthritis Rheumatol 2019*

MECANISMOS RELACIONADOS CON LA EDAD Y ENFERMEDADES REUMATOLOGICAS

RESUMEN

- Prevalencia afecciones reumáticas está aumentando como consecuencia del envejecimiento poblacional
- Envejecimiento e inflamación forman un círculo vicioso que se autoperpetúa, generando progresión de la afección reumática y fenotipos envejecimiento acelerado
- Nuevas investigaciones de medicamentos orientados a vías relacionadas con la edad en afecciones reumáticas podrían proporcionar mejores intervenciones y evitar daño asociado a la enfermedad. Estrategias senolíticas en artrosis requieren nuevos estudios antes que puedan usarse en la clínica

GRACIAS