

LA COMBINACION DE LOS AZUCARES CON LAS BIOMOLECULAS DESDE LA COCINA AL ORGANISMO*

JUAN PABLO ROSSI

*Departamento de Química Biológica, Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas,
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires*

Resumen A pesar de nuestra profesión, cuando cocinamos no reflexionamos demasiado acerca de lo complejas que resultan las operaciones culinarias desde el punto de vista químico. Nuestra condición humana requiere alimentarnos con productos que además de nutrirnos, sorprendan nuestros sentidos y nos satisfagan espiritualmente. Para introducirnos en la complejidad de los alimentos es necesario comprender la diferencia entre gusto y sabor y relacionarlos con los alimentos resultantes de la combinación de diversas biomoléculas. Debemos a ciertas reacciones químicas la generación de una enorme variedad de compuestos aromáticos, que combinados en forma adecuada, producen alimentos de los cuales disfrutamos diariamente. Mucho de este tema gira alrededor de Louis Camille Maillard, un médico que a principios del siglo XX estudió la combinación de los azúcares con las proteínas. Su principal aporte fue relacionar los procesos culinarios con los que ocurren en el organismo. Las reacciones de Maillard –la llamada glucosilación no enzimática– modifican profundamente las biomoléculas, como se ha comprobado en muchos trabajos científicos. En el organismo las reacciones de Maillard son similares a las que ocurren en la cocina, pero transcurren más lentamente y se relacionan con la enfermedad y el envejecimiento.

Palabras clave: azúcares reductores, glicación, proteínas, diabetes, envejecimiento

Abstract *The combination of sugars with biomolecules. From the kitchen to the organism.* In spite of our profession, when we cook we do not think too much about the complex processes that take place in culinary operations from the chemical point of view. Our human nature makes us desire not only a meal that nourishes us, but also surprises our senses and satisfies us spiritually. In order to introduce ourselves in the complexity of food, it is necessary to understand the difference between taste and flavor, and to relate them to food as an outcome of a diverse combination of biomolecules. We owe to certain chemical reactions the generation of an enormous variety of aromatic compounds that combined in a suitable way, produce the meals which we enjoy daily. Most of this subject revolves around Louis Camille Maillard, a French physician who, at the beginning of XX century, studied the combination of sugars with proteins. His main contribution was that he related culinary processes to those which take place in our body. It has been broadly verified scientifically that the Maillard reaction –also known as nonenzymatic glycosylation– modifies biomolecules deeply. In the organism, Maillard reactions are similar to those which happen in the kitchen but they occur more slowly and are associated with disease and aging.

Key words: reducing sugars, glycation, proteins, diabetes, aging

Desde la cocina

El sentido del gusto

Para el idioma castellano 'gusto' y 'sabor' son palabras con significados muy similares. En un contexto más res-

tringido y a los fines de emplear con mayor precisión ambos términos, podemos hablar del sentido del 'gusto' que se localiza en la boca, y del 'sabor', es decir, el conjunto de sensaciones relacionadas también con el olfato y la memoria –un concepto que involucra un mayor grado de elaboración intelectual–.

Tradicionalmente, al menos en nuestra cultura occidental, distinguimos varios tipos de gustos: amargo, ácido o agrio, dulce y salado. Hay, además, un quinto tipo no identificado por la mayoría de nosotros. No es el picante, que se ha demostrado que es una sensación relacionada con el dolor. Tampoco es la sensación de frío que puede provocar la menta. Este quinto gusto fue identificado en 1908 por el profesor Kikunae Ikeda de la Universidad Imperial de Tokio. Ikeda notó que podía detec-

Recibido: 31-VII-2006

Aceptado: 20-X-2006

Dirección postal: Dr. Juan Pablo F. C. Rossi, Departamento de Química Biológica, Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, 1113 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4962-5457 e-mail: jprossi@mail.retina.ar

*Parte del contenido de este artículo fue incluido en la conferencia "La combinación de los azúcares con las biomoléculas o como alimentarse en forma saludable", pronunciada el 3 de julio de 2006 en la Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.

tar un gusto común a los espárragos, el tomate, el queso y la carne, que no era dulce, ni ácido, ni amargo, ni salado. Además, observó que este gusto era muy intenso en un plato tradicional japonés hecho con el alga *kombu*. Del alga extrajo glutamato monosódico, la sal de sodio del aminoácido glutámico. A este nuevo gusto lo denominó 'umami', cuya traducción aproximada sería 'sabroso'. Posteriormente, en 1920 y también en Japón se identificó el monofosfato de inosina en el atún desecado, y en 1960 el monofosfato de guanosina en los hongos *shiitake*. Finalmente, en 2001 el Dr. Charles Zuker¹ de la Universidad de California en San Diego sentó las bases moleculares de las investigaciones de Ikeda, al identificar los receptores para *umami* en seres humanos y animales. Así como el dulce induce a la consumición de azúcares, el *umami* incitaría a consumir alimentos con alto contenido de proteínas.

El sentido del sabor: los aromáticos y los compuestos de Maillard

Las operaciones culinarias modifican la cantidad final de ciertos elementos químicos, denominados compuestos de Maillard. Estos compuestos son en general de tono oscuro y están asociadas al 'dorado' (*browning*) de los alimentos.

La reacción de Maillard ocurre cuando las proteínas y ciertos lípidos de la superficie se recombinan con los azúcares en la comida. La noción de sabor de una comida involucra el sentido del gusto, el tacto, el color y toda la sinfonía de aromas que requieren de una elaboración intelectual compleja. ¿Pero cuán compleja es la combinación de los azúcares con las demás biomoléculas? Baste decir que entre 1940 y 1950 los científicos determinaron la existencia de más de 600 compuestos diferentes que contribuyen al aroma de la carne asada. Cuando se agregan cebollas y otros vegetales ricos en azúcares se favorece la reacción de Maillard. Lo mismo ocurre si enharinamos previamente los trozos de carne. Esto no es más que ayudar por acción de masas las reacciones de Maillard mediante la adecuada presencia de un azúcar simple o complejo para que se combine con las proteínas, con ciertos lípidos y con los ácidos nucleicos.

Condiciones que favorecen la reacción de Maillard

Sabemos que las reacciones de Maillard crean sabores y oscurecen el color de la comida. Estas reacciones se favorecen con: 1. alta temperatura; 2. pérdida de agua (desecamiento); 3. alcalinidad (primeros estadios); 4. concentración adecuada de los reactivos; 5. tiempo.

Si en lugar de cocinar a 140-180 °C lo hacemos a una temperatura inferior a 100 °C, las reacciones de Maillard tienen lugar, pero en forma poco significativa: la

comida se 'hierva' sin alcanzar el sabor apropiado. Por otra parte, es sabido que la cocción en un horno de microondas produce en general un alimento menos sabroso que el cocinado a fuego vivo.

Muchas veces se confunden las reacciones de caramelización con las de Maillard. Las primeras corresponden a la transformación de los azúcares sometidos a alta temperatura e involucran átomos de C, H y O. En cambio las segundas exigen la combinación de azúcares reductores con compuestos que tengan grupos amino primarios libres e intervienen C, H, O, N y S. Debemos a las reacciones de Maillard la generación de una enorme variedad de compuestos aromáticos que, combinados apropiadamente, producen alimentos de los cuales disfrutamos diariamente —evoquemos una humeante taza de café o un trozo de chocolate y pensemos cuánto dependemos de estos compuestos—.

Louis Camille Maillard

La combinación de los azúcares con las demás biomoléculas fue estudiada a principios del siglo XX por Louis Camille Maillard (1872-1936) quien describió las bases moleculares de estas reacciones. La importancia de su contribución es el haber postulado que estas reacciones, que luego tomaron su nombre, se producían también a nivel biológico, es decir que ocurren no sólo en la cocina sino que se llevan a cabo espontáneamente en el organismo. Una década más tarde, en 1922, el químico italiano Mario Amadori (1886-1941) determinó el arreglo que lleva su nombre y que describe los primeros estadios de la combinación de los azúcares reductores con los grupos amino primarios pertenecientes a distintas moléculas.

La reacción de Maillard; el arreglo de Amadori

La glucosa es el azúcar reductor más abundante en el organismo. Su concentración en la sangre está sometida a un cuidadoso mecanismo de regulación en individuos sanos y aumenta sustancialmente en personas que padecen diabetes. Esto lleva a que éste sea el azúcar reductor generalmente considerado en las reacciones de glucosilación no enzimática de interés biológico. Sin embargo, cualquier azúcar que posea un grupo carbonilo libre puede reaccionar con los grupos amino primarios de las proteínas, ciertos lípidos y ácidos nucleicos. Los compuestos iniciales de la reacción de Maillard son identificados como productos de Amadori, cuyas características son: 1. Se forman espontáneamente (sin enzimas); 2. Interviene una base de Schiff formada con un aldehído + una amina primaria; por ejemplo, la hemoglobina glucosilada es un producto de Amadori típico que se utiliza como medida del grado de control de la diabetes;

3. A través del tiempo los compuestos de Amadori pueden seguir evolucionando hacia complejos covalentes como veremos más adelante.

Los compuestos de Amadori pueden evolucionar hacia los "AGEs"

Dado que los productos de Amadori poseen un grupo carbonilo, éste puede seguir reaccionando con otros grupos amino. El mecanismo de estas reacciones no se conoce con detalle aunque se sabe que es un proceso que involucra complejos reordenamientos intramoleculares, y en algunos casos la asociación entre varios de estos compuestos. Durante esta etapa se forman también compuestos altamente reactivos que poseen dos grupos carbonilo y que actúan como propagadores de la reacción. En la cocina muy rápidamente, o en el organismo luego de varios meses o inclusive años de contacto con glucosa, las proteínas de bajo recambio (vida media larga), como por ejemplo el colágeno, originan una serie de productos denominados genéricamente productos de glucosilación avanzada ("AGEs", por *Advanced Glycosylation End-products*)². A diferencia de la formación de la base de Schiff o del producto de Amadori, que son procesos reversibles, la formación de AGEs es un proceso lento y fuertemente desplazado hacia la formación de productos.

Una vez explicada la génesis de la reacción de Maillard, utilizaremos indistintamente los términos glucosilación no enzimática –o, abreviadamente, glicación– para designar los productos o el proceso de la combinación de los azúcares reductores con las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos. La Fig. 1 muestra

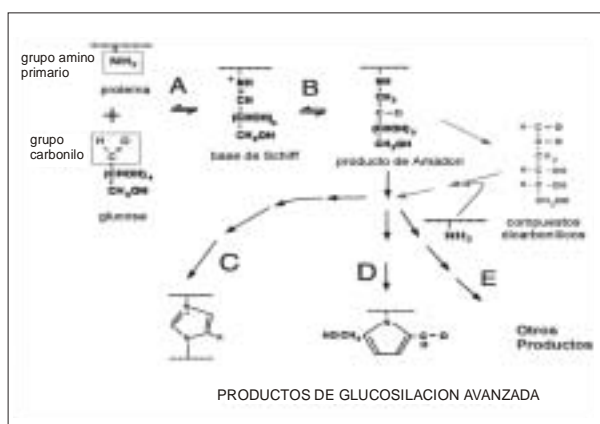


Fig. 1.– Esquema de reacción del proceso de glucosilación no enzimática o glicación. Las primeras etapas reversibles corresponden al reordenamiento de Amadori. A través de una serie de reacciones complejas los productos de Amadori pueden originar derivados con estructura imidazólica (C) pirrólica (D) y otras diversas (iminas, (A) Formación de la base de Schiff. (B) furanos, piridinas, etc) que constituyen los AGEs³.

cómo reacciona una proteína con glucosa y origina distintos productos a través de la reacción de Maillard.

Hasta el organismo

Diabetes y el envejecimiento

Uno de los mecanismos implicados en el origen de las complicaciones de la diabetes es la glucosilación no enzimática de las proteínas que ocurre, por ejemplo, en la hemoglobina de los glóbulos rojos. Esta reacción, que no repercute mayormente en la función de la hemoglobina, tiene una importancia mayor en la glicación de membranas basales capilares, en el colágeno⁴, en las enzimas, en las proteínas del cristalino del ojo, etc. Este proceso de glucosilación se acelera cuando aumenta sostenidamente la glucemia, por lo que hay un incremento de la producción y acumulación de los productos de glucosilación avanzada en diversos tejidos, donde estos ejercen sus efectos patológicos. Veremos que los compuestos de Maillard, incluidos los AGEs, no son privativos de los individuos diabéticos sino que ocurren en todos los organismos, incluyendo los normales y pueden contribuir al envejecimiento.

Algunos resultados de la reacción de Maillard en eritrocitos

La bomba de calcio de la membrana plasmática es una proteína de 138 kDa que cataliza la hidrólisis de una molécula de ATP. Como se esquematiza en la Fig. 2, la energía liberada en esta reacción es acoplada al transporte de calcio a través de la membrana en contra de su potencial electroquímico, de manera que gracias a la actividad de esta proteína la concentración de calcio es 10 000 veces menor en el interior celular⁵.

En muchos tipos de células, la bomba de calcio constituye el único mecanismo importante de remoción del

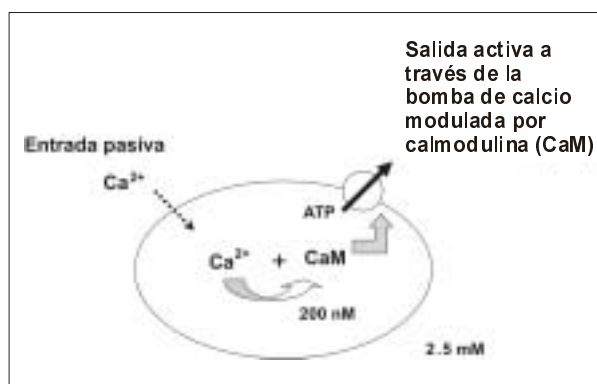


Fig. 2.– Esquema de una célula mostrando la función de la bomba de calcio de la membrana plasmática. nM: 10^{-9} M ; mM: 10^{-3} M

catión. Este gradiente es aprovechado por la célula como mensajero de los estímulos externos. Nuestro grupo estudia las características estructurales y funcionales del transporte activo de calcio en condiciones normales y patológicas, así como las características del calcio y la bomba como moduladores de la secreción de insulina.

Hemos descrito en pacientes diabéticos descompensados cómo se produce la inhibición de la bomba de calcio a medida que aumenta la glucosa en sangre⁵. Posteriormente caracterizamos este fenómeno y demostramos que el mismo se debía a la glicación del sitio activo de la bomba de Ca^{2+} , lo que finalmente conduciría al aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular⁶⁻⁹.

Por otra parte hemos demostrado que la glicación también afecta los lípidos de la membrana. En efecto, la bomba de calcio reconstituida en liposomas normales es estable mientras que la reconstituida en liposomas glicosilados tiende a desnaturalizarse. La estabilidad térmica de la bomba de sodio y de la bomba de calcio disminuyen cuando se reconstituyen en liposomas con fosfatidiletanolamina glicada¹⁰. (Levi V, Villamil Giraldo A M, Castello PR, Rossi JPFC, González Flecha FL. Effects of phosphatidylethanolamine glycation on lipid-protein interactions and membrane protein thermal stability, *Biochim Biophys Acta* 2006, en revisión). Esto reflejaría que la reacción de Maillard afectaría ciertos lípidos, especialmente aquellos con grupos amino primarios expuestos, y por lo tanto produciría una profunda modificación estructural y funcional de la membrana celular. Este tipo de alteraciones fácilmente determinable en una célula circulante como es el eritrocito, refleja modificaciones más generales, ya que la bomba de calcio es un sistema de transporte presente en todas las células del organismo.

Aumento de los AGEs en tejidos de bajo recambio

Las proteínas de bajo recambio (por ejemplo el colágeno, la mielina, la proteína del cristalino ocular) pueden llegar a transformarse en productos de glicosilación avanzada y acumularse a través de los años (Fig. 3).

Estos AGEs están implicados en el desarrollo de diversas enfermedades a través de tres mecanismos generales¹² (1) la modificación de proteínas estructurales que se encuentran fuera de la célula, (2) el desencadenamiento de procesos intracelulares a través de la unión a receptores extracelulares y (3) la alteración de proteínas intracelulares. Obsérvese que la Fig. 3 representa la acumulación de los compuestos de Maillard a través de los años en la población normal. Esto refuerza el concepto de que el envejecimiento y las reacciones de glicación podrían estar estrechamente relacionadas.

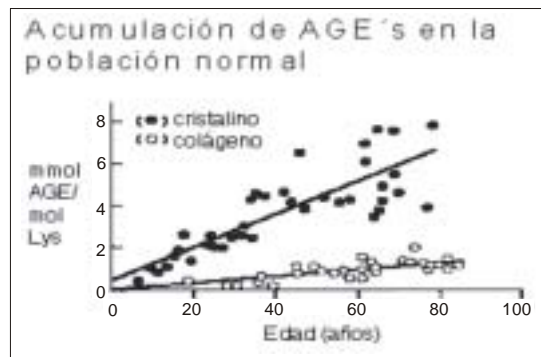


Fig. 3.- Aumento lineal de la concentración de AGEs en función de la edad en el cristalino del ojo y en muestras de colágeno de la piel de seres humanos pertenecientes a una población normal, esquema modificado de Dyer DG et al.¹¹.

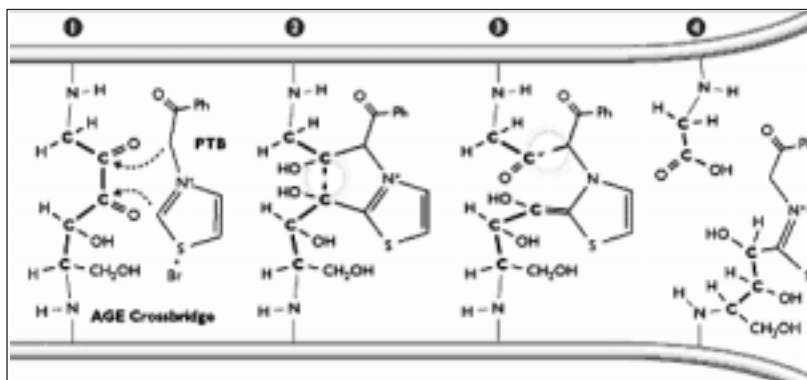


Fig. 4.- Reacción del bromuro de N- feniltiazolio (*Alagebrium*), un derivado de la tiamina, sobre el tejido conectivo entrecruzado. (1) El compuesto ataca una unión puente entre dos fibras de tejido conectivo; en (2) y (3) se produce la ruptura de la unión entrecruzada. Finalmente en (4) se liberan ambas fibras y quedan productos no reactivos, esquema modificado de Vlassara H¹⁴.

El efecto de la formación y la ingesta de AGEs

El componente fundamental de la matriz extracelular es el colágeno. Esta proteína constituye el 25% del total en peso de proteína del organismo. Por lo tanto, la modificación por entrecruzamiento mediada por la formación de AGEs puede desencadenar fenómenos patológicos de enorme importancia. Cuando esta proteína, localizada por ejemplo en las paredes arteriales y las membranas basales de los capilares, se glucosila, llega a formar productos de entrecruzamiento no sólo con otras moléculas de colágeno sino también con varias proteínas plasmáticas que en circunstancias normales son de vida media corta —como, por ejemplo, la albúmina, las inmunoglobulinas y las lipoproteínas de baja densidad—. Estas estructuras producen el engrosamiento de dichos tejidos, disminuyen la flexibilidad y la permeabilidad de los mismos y se ha sugerido que estarían involucradas en el desarrollo de enfermedades vasculares, aterosclerosis y glomeruloesclerosis^{13, 14}.

Cómo prevenir la formación de AGEs

Gran parte de los esfuerzos actuales en la investigación de los procesos de glucosilación no enzimática están dedicados a la búsqueda de procedimientos que permitan revertir o evitar sus efectos. *In vitro* esto es posible modificando los factores que aceleran estas reacciones. Disminuyendo la temperatura, bloqueando el grupo amino por acidificación del medio de reacción o bloqueando el grupo carbonilo con otros compuestos —el sulfito de sodio es el más empleado— es posible retardar el proceso hasta que prácticamente no se produzca la unión de los reactivos. Estas estrategias han sido implementadas eficazmente en la industria alimenticia para prevenir la pérdida del valor nutritivo de los alimentos y la generación de productos tóxicos y agentes mutagénicos producidos por glicación durante su industrialización. Sin embargo, estos métodos no son aplicables al control de los efectos de la glicación en condiciones fisiológicas *in vivo* ya que son incompatibles con la vida. Una estrategia posible consiste en evitar el avance de la reacción una vez formada la base de Schiff. Esto requiere del bloqueo de los compuestos carbonílicos altamente reactivos (producto de Amadori y compuestos dicarbonílicos) que se formaron durante las primeras etapas de la glicación. Esta estrategia fue encarada con la aminoguanidina. La otra considera 'desarmar' los AGEs con reactivos apropiados como los derivados de la tiamina.

La aminoguanidina inhibe *in vitro* la formación de productos de glucosilación avanzada en el colágeno, y su administración a ratas diabéticas bloquea la acumulación de productos de glucosilación avanzada y el entrecruzamiento en el tejido conectivo de la pared arterial¹⁵.

Los estudios clínicos con aminoguanidina muestran que baja 20% el colesterol total, baja 30% el LDL-colesterol, bajan 20% los triglicéridos, disminuye los niveles de Hb A1. Sin embargo, se ha notado que en tratamientos prolongados la aminoguanidina produce dolor de cabeza y náuseas —efectos neurotóxicos—, no desarma los AGEs preformados y que finalmente aparecen efectos deletéreos por interferencia con la vitamina B6.

Recientemente se han descrito moléculas capaces de desarmar el entrecruzamiento entre proteínas debidas a la formación de AGEs. La más prometedora es un derivado de la tiamina (vitamina B1) desarrollada con el nombre de *Alagebrium*.

Los ensayos clínicos con el *Alagebrium*, mostraron los siguientes efectos: disminución de la presión sanguínea sistólica; reversión de la rigidez del tejido cardíaco; aumento de la flexibilidad de los músculos largos; reducción o eliminación del dolor de articulaciones; reducción o eliminación de la neuropatía periférica; aumento de la elasticidad de la vejiga urinaria, mejoramiento de la función renal y eréctil. Estos datos clínicos de febrero de 2005¹⁶, prometen revertir en seres humanos los compuestos de entrecruzamiento debidos a las reacciones de Maillard acumulados a través de los años. La prolongación de la vida y el mejoramiento de su calidad es una de las grandes metas finales que tienen las ciencias de la salud. Pero ¿Cuán importantes son las reacciones de Maillard como una de las causas del envejecimiento?

Reprogramar la información

Se han propuesto un gran número de teorías para explicar la naturaleza del envejecimiento. Estas teorías¹⁷ van desde el simple desgaste hasta la teoría del error catástrofe. Por la naturaleza múltiple de las causas del envejecimiento, resulta improbable que una causa única pueda explicar todos los mecanismos. Debemos considerar que: (A) El envejecimiento compromete un número de genes diferentes, se han llegado a señalar hasta 100 genes implicados en la evolución de la longevidad. También hay mutaciones múltiples que son comunes en todos los procesos del envejecimiento. (B) El envejecimiento ocurre a todos los niveles: el molecular, el celular y el del órgano.

Recientemente Ray Kurzweil¹⁸ ha sugerido los posibles avances inmediatos de la medicina que permitirían un progreso exponencial en la calidad y la expectativa de vida. Entre ellos sugiere reprogramar algunos de nuestros 23 000 genes con estrategias como: 1. Interferencia del ARN (RNAi) o como silenciar ciertos genes: por ejemplo silenciar un gen que codifica a un receptor de insulina en adipocitos. Los ratones con adipocitos "silenciosos" comen mucho más, adelgazan y viven 20% más que los controles normales (*Joslin Diabetes Center*); 2.

Rejuvenecer nuestras propias células: sacarlas, corregir los errores y reinyectarlas (*United Therapeutics*); 3. Desarrollar drogas para inhibir la enzima que degrada el HDL (*Torcetrapib, Pfizer, Fase II*)¹⁸.

A modo de epílogo

Si ponemos entre paréntesis el aspecto económico que ha mejorado inicialmente las condiciones sanitarias de la población, es indudable que el avance de las ciencias de la salud es en gran parte responsable del incremento en la expectativa y la calidad de vida.

Finalmente recordemos que el ser humano es el único animal que, a modo e imitación de Dios, interviene conscientemente en su propia evolución. Podemos perfeccionar o deteriorar la obra del Creador. A nosotros nos corresponde elegir.

Bibliografía

1. Zhao GQ, Zhang Y, Hoon MA, et al. The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell* 2003; 115: 255-66.
2. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Accumulation of diabetic rat peripheral nerve myelin by macrophages increases with the presence of advanced glycosylation endproducts. *J Exp Med* 1984; 160:197-207.
3. González Flecha FL, Castello PR, Gagliardino JJ, Rossi JPFC. La glucosilación no enzimática de proteínas. Mecanismo y papel de la reacción en la diabetes y el envejecimiento. Ciencia al Día Internacional, <http://www.ciencia.cl/CienciaAlDia/volumen3/número2/articulos/index.html>, 2000.
4. Cottini EP. Glucosilación del colágeno, limitación de la movilidad articular, envejecimiento y diabetes. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 179-81.
5. Carafoli E, Klee C (eds) Calcium as a cellular regulator. New York: Oxford University Press, 1999.
6. Gronda C, Rossi JPFC, Cédola NV, Gagliardino JJ. Decreased Ca²⁺-ATPase activity in erythrocyte membranes from diabetic patients. *IRCS Med Sci* 1986; 14, 476.
7. González Flecha FL, Bermúdez MC, Cédola NV, Gagliardino JJ, Rossi JPFC. Decreased Ca²⁺-ATPase activity after glycosylation of erythrocyte membranes in vivo and in vitro. *Diabetes* 1990; 39, 707-11.
8. González Flecha FL, Castello PR, Caride AJ, Gagliardino JJ, Rossi JPFC. The erythrocyte calcium pump is inhibited by non-enzymic glycation: studies in situ and with the purified enzyme. *Biochem J* 1993; 293: 369-75.
9. González Flecha FL, Castello PR, Gagliardino JJ, Rossi JPFC. Molecular characterization of the glycosylated plasma membrane calcium pump. *J Membrane Biol* 1999; 171: 25-34.
10. Levi V, Rossi JPFC, Castello PR, González Flecha FL. An improved method to measure the interactions of membrane proteins with its lipid environment. *Ann New York Acad Sci* 2003; 986: 283-6.
11. Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, Bailie KE, et al. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1993; 91: 2463-9.
12. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 1995; 46: 223-34.
13. Wautier JL, Guillausseau PJ. Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease. *Vasc Med* 1998; 3:131-7.
14. Vlassara H. Advanced glycation end-products and atherosclerosis. *Ann Med* 1996; 28: 419-26.
15. Brownlee M, Vlassara H, Kooney A, Ulrich P, Cerami A. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science* 1986; 232:1629-32.
16. Alteon Corporation USA: Alagebrium: A drug for reversing diseases of diabetes and aging <http://www.alteon.com/>
17. Toussaint O. La biología del envejecimiento celular. Convergencia de las teorías sobre el envejecimiento celular hacia el concepto de umbral crítico de acumulación de errores. *Rev Gerontol* 1993; 3:143-52.
18. Kurzweil R. Reprogramming Biology. *Sci Am* 2006; 295: 22.

In order that people be happy in their work, these three things are needed. They must be fit for it. They must not do too much of it. And they must have a sense of success in it.

Para encontrar felicidad en su trabajo se necesitan tres cosas: Uno debe tener aptitud para ese trabajo. Uno no debe trabajar demasiado. Uno debe sentirse exitoso.

John Ruskin (1819-1900)