

Efeitos da poliamina espermidina no metabolismo e na longevidade

Effects of spermidine polyamine on metabolism and longevity

Efectos de la poliamina espermidina en el metabolismo y la longevidad

Recebido: 28/06/2022 | Revisado: 10/08/2022 | Aceitado: 04/10/2022 | Publicado: 07/11/2022

Juliana Andrade Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9780-1511>
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil
E-mail: juhandradep@gmail.com

Carla Dayana Durães Abreu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2477-146X>
Faculdade de Saúde e Humanidades Ibituruna, Brasil
E-mail: carlinha.duraes111@gmail.com

Luciana Durães Abreu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6273-534X>
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil
E-mail: luciana22duraes@gmail.com

Paloma Gomes de Araújo Magalhães

ORCID: <https://Orcid.Org/0000-0002-3280-4236>
Faculdades Unidas do Norte de Minas Gerais, Brasil
E-mail: palomaenfer00@gmail.com

Daniele Santos Almeida

ORCID: <https://orcid.Org/0000-0002-2436-2917>
Instituto de Ciências em Saúde, Brasil
Centro Universitário Funorte, Brasil
E-mail: dansantos@hotmail.com

Ada Lorrana Medeiros Antunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8543-0189>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: adalorrana@hotmail.com

Bianca Portugal Cardoso Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2881-2249>
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil
E-mail: biancaportugal@live.com

Fernanda Mariane Pereira Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8491-1156>
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil
E-mail: nan.andrade.1.33@gmail.com

Mauro Sérgio Vieira Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6463-2539>
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil
E-mail: maurosergio@gmail.com

Yure Gonçalves Gusmão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-9175>
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Brasil
E-mail: yuregusmaoo@hotmail.com

Resumo

A poliamina espermidina é encontrada em todos os seres eucariotos e na grande parte dos procariontes. Conforme sua natureza policatiônica, as poliaminas podem juntar facilmente a biomoléculas com carga negativa, especialmente o DNA, RNA, proteínas e fosfolipídios, modificando em muitas ocasiões a função dessas macromoléculas. Dada a sua habilidade em se ligar em outras moléculas, eles estão associados em diversas funções, sobretudo vinculadas ao crescimento, autofagia, sobrevivência e proliferação celular. Objetivou-se com este estudo identificar os efeitos da poliamina espermidina no metabolismo e na longevidade. Trata-se de um estudo de revisão de literatura integrativa, foi utilizada as seguintes bases de dados SciELO, PUBMED, LILACS e Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes). A espermidina exerce nas atividades de promoção da longevidade sendo ligada à sua capacidade de manter proteostase por meio da estimulação da autofagia citoprotetora, ocasionando uma retirada do acúmulo intracelular de detritos tóxicos produzidos pelo envelhecimento e doenças. Além da indução da autofagia, a atuação da espermidina tem sido referente à modulação de espécies reativas de oxigênio, replicação, transcrição e tradução de DNA, propriedades antiinflamatórias, atividade mitocondrial modificada, proteostase melhorada, crescimento da hipusinação. As poliaminas têm uma relação complexa e difusa com as doenças. Podendo ser prejudiciais, neutras ou benéficas, variando de acordo com a poliamina e a doença

específica. Contudo, parece que a espermidina expressou efeitos mais positivos, estando em concordância com seus efeitos benéficos expressados acerca do tempo de vida e o estresse.

Palavras chave: Espermidina; Longevidade; Doenças.

Abstract

The polyamine spermidine is found in all eukaryotic beings and in most prokaryotes. According to their polycationic nature, polyamines can easily join negatively charged biomolecules, especially DNA, RNA, proteins and phospholipids, modifying in many occasions the function of these macromolecules. Given their ability to bind to other molecules, they are associated in several functions, mainly linked to growth, autophagy, survival and cell proliferation. The aim of this study was to identify the effects of spermidine polyamine on metabolism and longevity. This is an integrative literature review study, using the following databases SciELO, PUBMED, LILACS and journals of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (Capes). In addition to the induction of autophagy, the actions of spermidine have been related to the modulation of reactive oxygen species, DNA replication, transcription and translation, anti-inflammatory properties, modified mitochondrial activity, enhanced proteostasis, and hypusination growth. Polyamines have a complex and diffuse relationship to disease. They can be harmful, neutral or beneficial, varying according to the polyamine and the specific disease. However, it appears that spermidine expressed more positive effects, being in agreement with its expressed beneficial effects on lifespan and stress.

Keywords: Spermidine; Longevity; Disease.

Resumen

La poliamina espermidina se encuentra en todos los seres eucariotas y en la mayoría de los procariontas. De acuerdo con su naturaleza policationica, las poliaminas pueden unirse fácilmente a biomoléculas con carga negativa, especialmente ADN, ARN, proteínas y fosfolípidos, modificando en muchas ocasiones la función de estas macromoléculas. Dada su capacidad de unirse a otras moléculas, se asocian en varias funciones, especialmente vinculadas al crecimiento, la autofagia, la supervivencia y la proliferación celular. El objetivo de este estudio es identificar los efectos de la poliamina espermidina en el metabolismo y la longevidad. Se trata de un estudio de revisión bibliográfica integradora, utilizando las siguientes bases de datos SciELO, PUBMED, LILACS y Publicaciones Periódicas de la Coordinación para el Perfeccionamiento del Personal de la Enseñanza Superior (Capes). La espermidina ejerce en actividades de promoción de la longevidad estando vinculada a su capacidad de mantener la proteostasis mediante la estimulación de la autofagia citoprotectora, provocando una eliminación de la acumulación intracelular de residuos tóxicos producidos por el envejecimiento y la enfermedad. Además de la inducción de la autofagia, la acción de la espermidina se ha referido a la modulación de las especies reactivas del oxígeno, la replicación, la transcripción y la traducción del ADN, las propiedades antiinflamatorias, la modificación de la actividad mitocondrial, la mejora de la proteostasis y el crecimiento de la hipusinación. Las poliaminas tienen una relación compleja y difusa con las enfermedades. Pueden ser perjudiciales, neutros o beneficiosos, variando según la poliamina y la enfermedad específica. Sin embargo, parece que la espermidina expresó más efectos positivos, estando de acuerdo con sus efectos beneficiosos expresados sobre la duración de la vida y el estrés.

Palabras clave: Espermidina; Longevidad; Enfermedad.

1. Introdução

O intestino é essencial para a saúde do hospedeiro por meio de comunicações com micróbios que habitam o intestino e contribuem para a instalação da barreira epitelial intestinal, e alterações podem resultar no estabelecimento de doenças. As principais funções intestinais são: absorção de água e nutrientes, secreção de enzimas digestivas como bile e muco, e motilidade do conteúdo luminal ao longo do trato gastrointestinal em um movimento de mistura para garantir o contato correto com o epitélio para absorção (Carabotti et al., 2015).

Na saúde, o intestino está implicado na produção de vitaminas, metabolismo de nutrientes e proteção contra patógenos. Auxilia no funcionamento do cérebro: existe um canal de comunicação direto e bidirecional entre o intestino e o cérebro, chamado de eixo intestino-cérebro, que inclui uma conexão entre os sistemas nervosos centrais e entéricos (SNC). Micróbios que habitam o intestino mostraram atingir a função intestinal em humanos e animais (Greenwood-Van et al., 2017)

O microbioma intestinal compreende um sistema metabólico diversificado podendo prejudicar ou beneficiar o hospedeiro. Esses metabólitos microbianos intestinais abrangem os ácidos graxos de cadeia curta, polifenóis, vitaminas, catabólitos de triptofano e poliaminas (Jandhyala et al., 2015). Dentre os possíveis agentes moduladores da microbiota observam-se as poliaminas. Elas são de extrema importância para a preservação da ampla atividade metabólica do intestino

normal e saudável, estão associadas no reparo de danos no intestino causados por componentes prejudiciais do alimento e / ou bactérias (Loser, 2000).

Os elevados teores de poliaminas contidos no trato intestinal podem ser oriundos da alimentação ou produzidos de novo pelas células hospedeiras e bactérias intestinais. Contudo, supõe-se que a grande maioria das poliaminas existentes nas partes inferiores do trato intestinal possam ser advindas da produção da microbiota intestinal. Um estudo metabólico em camundongos mostrou que os níveis luminais intestinais de putrescina e espermidina, exceto de espermina, necessita enormemente da microbiota colônica (Matsumoto et al.,2012; Iacomino et al.,2012).

As poliaminas são conhecidas há muito tempo, visto que a primeira, a espermina, foi descrita há mais de 330 anos por observação microscópica do sêmen humano. Posteriormente, eles foram achados em todos os eucariotos e na grande parte dos procariontes. Conforme sua natureza policatiônica, as poliaminas podem juntar facilmente a biomoléculas com carga negativa, especialmente o DNA, RNA, proteínas e fosfolipídios, modificando em muitas ocasiões a função dessas macromoléculas. Dada a sua habilidade em se ligar em outras moléculas, eles estão associados em diversas funções, sobretudo vinculadas ao crescimento, autofagia, sobrevivência e proliferação celular (Bachrach ,2010; Minois et al.,2011).

A grande parte das poliaminas celulares está agrupada ao RNA, e as modificações da estrutura adquiridas pela junção aos ribossomos, tRNA e alguns mRNAs com sequências específicas impactam na síntese de proteínas de diversas formas. As junções de poliaminas com proteínas resultam em microtúbulos podendo modificar sua montagem e forma, e a ligação com receptores de membrana de proteínas pode ter efeitos importantes em receptores cruciais (Igarashi; Kashiwagi,2010; Iacomino et al.,2012).

O metabolismo das poliaminas tem função central na atividade antiinflamatória via inibição da síntese de citocinas inflamatórias em macrófagos e pela regulação da ativação de NFκB, e estão diretamente ligadas à manutenção da função da barreira mucosa intestinal. Ademais, os PAs agem como eliminadores de EROs, fatores de tolerância a ácidos, acompanhantes químicos e reguladores positivos para a expressão de genes de resposta ao estresse. As poliaminas apresentam atividade antimutagênica (Sugiyama et al.,2017).

As poliaminas naturais (espermidina, espermina) e a diamina putrescina, decorrem do metabolismo de aminoácidos. A quantidade de poliaminas no organismo é advinda da produção endógena(a síntese das poliaminas começa a partir da arginina, que é transformada em ornitina pela arginase. Posteriormente a ornitina é descarboxilada para produzir putrescina, que pode ser transformada em espermidina e espermina), atividade microbiana nos intestinos e consumo de alimentos (Minois et al.,2011). A concentração celular de poliamina é redigida sobre ampla regulação, processo atingido pela junção de síntese, catabolismo e transporte (Yang et al.,2016).

É comumente proposto que uma ampla proporção de poliaminas celulares possa ter origem endógena, contudo em algumas ocasiões o fornecimento exógeno (isto é, poliaminas dietéticas e derivadas da microbiota intestinal) consigam impactar o teor de poliamina. Seus níveis decrescem com a idade e o consumo de poliamina (dieta com espermidina ou com alto teor de poliamina) prolonga a vida útil dos organismos modelo (Minois et al.,2011).

Um estudo mediu os níveis de poliamina em 14 tecidos de camundongos fêmeas de 3, 10 e 26 semanas e descobriram que os teores de espermidina reduziram em 11 dos 14 tecidos. Entretanto, a espermina diminuiu apenas na pele, coração e músculos. Os níveis de putrescina eram baixíssimos em todos os tecidos em todas as idades (Nishimura et al.,2006). Estudos anteriores evidenciam que a grande ingestão de poliaminas pode refletir uma manobra viável para aumentar as concentrações de poliamina endógena, otimizar as taxas de autofagia e beneficiar a saúde durante o envelhecimento. Um estudo translacional, por exemplo, revelou que o maior fornecimento externo de poliaminas dietéticas, através de uma dieta enriquecida com poliamina em camundongos (26 semanas) e humanos (dois meses), elevou o teor de espermina no sangue em roedores e homens saudáveis de meia-idade (Soda et al.,2009).

Inúmeros estudos usando distintos modelos animais de obesidade revelaram níveis desregulados de poliaminas no tecido adiposo, fígado, ilhotas pancreáticas e urina (Yun et al.,2013). Em modelos de camundongos transgênicos, a alteração do metabolismo da poliamina apresentou influência na regulação da glicose, lipídios e homeostase energética (Yuan et al.,2018). De fato, evidências expressam que níveis elevados de poliaminas no tecido adiposo branco, fígado ou músculo esquelético podem promover o gasto de energia e fornecer resistência à obesidade induzida pela dieta e à doença hepática gordurosa não alcoólica (Bonhoure et al.,2015).

Ademais, as poliaminas sanguíneas mostraram serem superiores em crianças obesas em relação aos controles não obesos (Codoner-Franch et al.,2011). O metabolismo da poliamina está ligado na adipogênese, propondo que níveis aumentados de poliamina podem estar envolvidos na expansibilidade do tecido adiposo no decurso da obesidade. Particularmente, nos pré-adipócitos 3T3-L1, a espermidina e a espermina auxiliam amplamente nos estágios iniciais da diferenciação dos adipócitos, pois modificam os níveis de expressão dos fatores transcricionais envolvidos na regulação da adipogênese (Ishii et al., 2012).

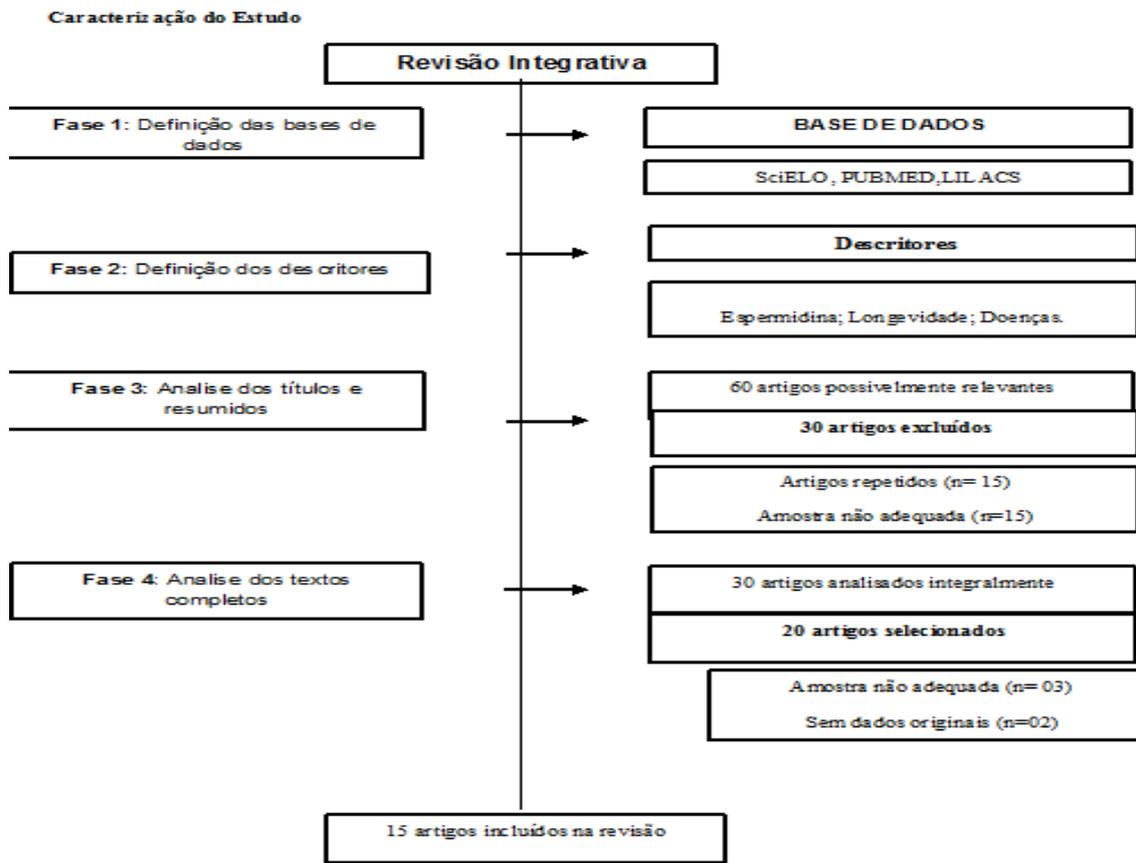
2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre os efeitos da poliamina espermidina no metabolismo e na longevidade. Nota-se que a revisão de literatura integrativa é um método que fornece uma síntese do conhecimento e incorpora a capacidade de aplicar na prática os resultados de pesquisas significativas (De Souza, et al., 2010).

Os critérios de inclusão definidos foram (1) artigos disponibilizados nos respectivos bancos eletrônicos PUBMED, SciELO, LILACS, e Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), (2) artigos compreendidos em um corte temporal de 1967 a 2019, (3) trabalhos em língua portuguesa e inglesa. Os critérios de exclusão foram tese, dissertações e monografias.

A busca pelos artigos realizou-se, no mês de abril de 2022, em quatro etapas: 1) Foram definidas as bases de dados para identificar e selecionar os artigos, sendo essas representadas pelas bases PUBMED, SciELO, LILACS e Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes). 2) Definição dos descritores inseridos na busca e nos critérios de inclusão. Os termos utilizados na seleção foram delimitados, a partir das palavras-chaves presentes em artigos adequados ao tema, lidos previamente de forma não sistemática e por meio de consulta às coleções de termos cadastrados nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), os descritores utilizados para busca foram “Poliaminas”, “Microbiota”, “Espermidina” e “Longevidade”. 3) Realizou-se uma leitura dos artigos selecionados, a fim de se identificarem os trabalhos que se relacionavam com o tema proposto e que se adequassem aos critérios de inclusão. 4) Análise e montagem do artigo com base na literatura.

Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos.



Fonte: Autoria própria (2021).

3. Resultados e Discussão

A espermidina é uma poliamina natural abundante presente em todos os organismos, desde bactérias até o homem, contida em quantidades consideráveis, mas modificáveis, nas dietas humanas. A espermidina, uma substância química primeiramente isolada do sêmen e enriquecida com gérmen de trigo, toranja e soja, foi considerada capaz de modificar a acetilação da proteína para formular a autofagia e possibilitar efeitos positivos sobre o envelhecimento e doenças ligadas à idade em uma diversidade de modelos (Eisenberg et al.,2016).

Sendo encontrados em vegetais, cereais, legumes, brócolis, soja, farelo de arroz, queijo, cogumelos e outros alimentos e é grandemente presente nas dietas mediterrâneas e asiáticas. Em estudos epidemiológicos, a alta ingestão de poliaminas nas dietas mediterrânea e asiática elevou a longevidade e diminuiu a mortalidade. A espermidina é facilmente reabsorvida do intestino e distribuída no corpo sem degradação, ocasionando um crescimento da concentração no sangue. Os níveis de espermidina endógena decrescem com a idade em organismos modelo e em humanos (Kiechl et al.,2018; La Rocca et al.,2013).

Em situações que o metabolismo dessa poliamina foi farmacologicamente ou geneticamente modificado, inúmeros processos bioquímicos e celulares importantes foram afetados, inclusive tradução, transcrição, transdução de sinal, proliferação celular e diferenciação, apoptose ou resposta ao estresse celular (Zhang et al.,2019). É possível abranger a captação de espermidina podendo ser alcançada por diversas maneiras em estudos clínicos: (I) suplementação de espermidina sintética; (II) modificações na composição da dieta com alimentos ricos em poliamina; (III) uso de extratos naturais de plantas repletas de poliaminas ou (IV) administração de prebióticos e probióticos que propiciam a produção microbiana de poliamina no intestino (Madedo et al.,2018).

A microbiota intestinal representa uma fonte importante de síntese de espermidina dentro do organismo. Em camundongos, a quantidade de espermidina no lúmen intestinal mostrou depender diretamente da microbiota colônica. As bactérias intestinais comensais possuem a capacidade de regular a quantidade de poliaminas no intestino humano. Estudos pré-clínicos mostram envolvimento relevante do microbioma intestinal na produção de espermidina para a saúde (Madeo et al., 2019).

Os níveis séricos de espermidina e espermina podem ser controlados positivamente por meio da administração oral do probiótico produtor de poliaminas *Bifidobacterium LKM512*, decorrendo em inflamação diminuída e longevidade melhorada em camundongos idosos. Curiosamente, esses efeitos podem ser aumentados, se combinados com suplementação adicional de arginina, um precursor da poliamina (Kibe et al., 2014).

Dessa maneira, a arginina pode ser considerada como um prebiótico por estimular a produção intestinal de espermidina. Contudo, outras estratégias prebióticas podem consistir em proporcionar agentes que propiciem a expansão seletiva de bactérias produtoras de poliaminas ou a regulação positiva da síntese de espermidina através da microbiota intestinal existente (Madeo et al., 2019).

Um dos pressupostos mais relevantes para a espermidina ser efetiva em futuros ensaios clínicos é sua baixa toxicidade, porém forte eficácia, mesmo em quantidades modestas. Portanto, não é impensado que a suplementação contínua de espermidina não apresente ter nenhum efeito colateral negativo em camundongos (Eisenberg et al., 2016). A elevação do consumo de poliaminas (espermidina em particular) demonstrou propiciar maior longevidade e autofagia em vermes, moscas, leveduras e camundongos (Eisenberg et al., 2009).

No envelhecimento das moscas da fruta, a alimentação rica em espermidina dificultou a progressão do comprometimento da memória de acordo com a idade, reformando os níveis de poliamina no cérebro das moscas que envelhecem e elevando a autofagia (Gupta et al., 2013). É relevante esclarecer o mecanismo que a espermidina exerce nas atividades de promoção da longevidade sendo ligada à sua capacidade de manter a homeostase por meio da estimulação da autofagia citoprotetora, ocasionando uma retirada do acúmulo intracelular de detritos tóxicos produzidos pelo envelhecimento e doenças (Liu et al., 2019).

Além da indução da autofagia, a atuação da espermidina tem sido referente à modulação de espécies reativas de oxigênio, replicação, transcrição e tradução de DNA, propriedades anti-inflamatórias, atividade mitocondrial modificada, homeostase melhorada, crescimento da hipusinação. A suplementação de espermidina provocou uma diminuição relevante no peso corporal, aumento da tolerância à glicose e da sensibilidade à insulina e redução da esteatose hepática em camundongos obesos induzidos por dieta com alta quantidade de gordura. Um estudo recente comprovou que a administração oral de espermidina diminuiu a ocorrência de carcinoma hepatocelular induzido quimicamente e fibrose hepática em camundongos e produziu um prolongamento do tempo de vida de 25% (Fernandez et al., 2017).

A administração exógena de espermidina em ratos com diabetes induzido farmacologicamente resultou em uma melhora da glicemia e uma diminuição conjunta dos níveis de HbA1c glicosilada (Mendez, Baldera S; 2005). A espermidina pode melhorar a disfunção endotelial no diabetes, reparando a produção de óxido nítrico de forma autofagia-dependente (Fetterman et al., 2016). Finalmente, a administração de espermidina preveniu o acúmulo de lipídios e a formação de núcleos necróticos nas células do músculo liso vascular por meio da indução do efluxo de colesterol em um modelo experimental de aterosclerose (Michiels et al., 2016).

A espermidina pode ser especialmente importante na desnutrição. Estudos constataram o que acontece em etapas de crescimento acelerado no tecido do rato depois de um período de restrição de crescimento produzido pela desnutrição. Este crescimento acelerado está relacionado ao rápido acúmulo de ácidos nucleicos e proteínas, principalmente RNA, propondo que a espermidina também poderia estar relacionada (McAnulty, Williams; 1977). Experimentos executados em um modelo animal

demonstraram que no período de reabilitação após desnutrição, ocorreu um aumento nas atividades de enzimas de biossíntese de espermidina, estando em conformidade com as constatações sobre outros tecidos, como regeneração do fígado (Janne, 1967).

4. Considerações Finais

No geral as poliaminas têm uma relação complexa e difusa com as doenças. Podendo ser prejudiciais, neutras ou benéficas, variando de acordo com a poliamina e a doença específica. Contudo, parece que a espermidina expressou efeitos mais positivos, estando em concordância com seus efeitos benéficos expressados acerca do tempo de vida e o estresse.

O acréscimo de espermidina em alimentos ou água elevou seus níveis endógenos em leveduras, moscas e fígado de camundongo. Atestando ser uma medida promissora, acerca da intenção de ampliar o uso de poliamina para humanos (Minois et al., 2011). Por último, pode ser relevante a produção de análogos de espermidina que trabalhem em doses menores ou que possuam um perfil farmacocinético mais estável para a prevenção ou tratamento de doenças específicas (Madeo et al., 2018).

Por fim este estudo não se encerra aqui abrindo leques para novos estudos com outras abordagens metodológicas sobre este tema extremamente relevante.

Referências

- Bachrach, U. (2010) The early history of polyamine research. *Plant Physiol Biochem.* Jul;48(7):490-5.
- Bonhoure, N, Byrnes, A., Moir, R. D., Hodroj, W., Preitner, F., Praz, V., Marcelin, G., Chua, S. C. J. r., Martinez-Lopez, N., Singh, R., Moullan, N., Auwerx, J., Willemin, G., Shah, H., Hartil, K., Vaitheesvaran, B., Kurland, I., Hernandez, N., & Willis, I. M. (2015) Loss of the RNA polymerase III repressor MAF1 confers obesity resistance. *Genes Dev.* May 1;29(9):934-47.
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015) The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* Apr-Jun;28(2):203-209.
- Codoñer-Franch, P., Tavárez-Alonso, S., Murria-Estal, R., Herrera-Martín, G., & Alonso-Iglesias, E. (2011) Polyamines are increased in obese children and are related to markers of oxidative / nitrosative stress and angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep;96(9):2821-5.
- Eisenberg, T., Abdellatif, M., Schroeder, S., Primessnig, U., Stekovic, S., Pendl, T., Harger A., Schipke, J., Zimmermann, A., Schmidt, A., Tong, M., Ruckstuhl, C., Dammbrueck, C., Gross, A. S., Herbst, V., Magnes, C., Trausinger, G., Narath, S., Meinitzer, A., Hu, Z., Kirsch, A., Eller, K., Carmona-Gutierrez, D., Büttner, S., Pietrocola, F., Knittelfelder, O., Schrepfer, E., Rockenfeller, P., Simonini, C., Rahn, A., Horsch, M., Moreth, K., Beckers, J., Fuchs, H., Gailus-Durner, V., Neff, F., Janik, D., Rathkolb, B., Rozman, J., De Angelis, M. H., Moustafa, T., Haemmerle, G., Mayr, M., Willeit, P., Von Frieling-Salewsky, M., Pieske, B., Scorrano, L., Pieber, T., Pechlaner, R., Willeit, J., Sigrist, S. J., Linke, W. A., Mühlfeld, C., Sadoshima, J., Dengjel, J., Kiechl, S., Kroemer, G., Sedej, S., & Madeo, F. (2016). Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med.* Dec;22(12):1428-1438. 10.1038/nm.4222. este tem q vem se tem no artigo?
- Eisenberg, T., Knauer, H., Schauer, A., Büttner, S., Ruckstuhl, C., Carmona-Gutierrez, D., Ring, J., Schroeder, S., Magnes, C., Antonacci, L., Fussi, H., Deszcz, L., Hartl, R., Schraml, E., Criollo, A., Megalou, E., Weiskopf, D., Laun, P., Heeren, G., Breitenbach, M., Grubeck-Loebenstein, B., Herker, E., Fahrenkrog, B., Fröhlich, K. U., Sinner, F., Tavernarakis, N., Minois, N., Kroemer, G., & Madeo, F. (2009). Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat Cell Biol.* 11(11):1305-14.
- Fernández, Á. F., Bárcena, C., Martínez-García, G. G., Tamargo-Gómez, I., Suárez, M. F., Pietrocola, F., Castoldi, F., Esteban, L., Sierra-Filardi, E., Boya, P., López-Otín, C., Kroemer, G., & Mariño, G. (2017). Autophagy counteracts weight gain, lipotoxicity and pancreatic β -cell death upon hypercaloric pro-diabetic regimens. *Cell Death Dis.* 3;8(8):e2970.
- Fetterman, J. L., Holbrook, M., Flint, N., Feng, B., Bretón-Romero, R., Linder, E. A., Berk, B. D., Duess, M. A., Farb, M. G., Gokce, N., Shirihai, O. S., Hamburg, N. M., & Vita, J. A. (2016). Restoration of autophagy in endothelial cells from patients with diabetes mellitus improves nitric oxide signaling. *Atherosclerosis.* 247:207-17.
- Greenwood-Van Meerveld, B., Johnson, A. C., & Grundy, D. (2017). Gastrointestinal Physiology and Function. *Handb Exp Pharmacol.* 239:1-16.
- Gupta, V. K., Scheunemann, L., Eisenberg, T., Mertel, S., Bhukel, A., Koemans, T. S., Kramer, J. M., Liu, K. S., Schroeder, S., Stunnenberg, H. G., Sinner, F., Magnes, C., Pieber, T. R., Dipt, S., Fiala, A., Schenck, A., Schwaerzel, M., Madeo, F., Sigrist, S. J. (2013). Restoring polyamines protects from age-induced memory impairment in an autophagy-dependent manner. *Nat Neurosci.* 16(10):1453-60.
- Iacomino, G., Picariello, G., & Agostino, L. (2012). DNA and nuclear aggregates of polyamines. *Biochim Biophys Acta.* 1823(10):1745-55.
- Igarashi K., & Kashiwagi K. (2010) Modulation of cell function by polyamines. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 42, 39-51
- Igarashi, K., & Kashiwagi, K. (2010). Modulation of cellular function by polyamines. *Int J Biochem Cell Biol.* 42(1):39-51.

- Ishii, I., Ikeguchi, Y., Mano, H., Wada, M., Pegg, A. E., & Shirahata, A.(2012). Polyamine metabolism is involved in adipogenesis of 3T3-L1 cells. *Amino Acids*. 42(2-3):619-26.
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D.(2015).Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 7;21(29):8787-803.
- Janne, J. supplementation of spermidine in mice. *Acta Physiol.*(1967). *Scand. Suppl.*
- Kibe, R., Kurihara, S., Sakai, Y., Suzuki, H., Ooga, T., Sawaki, E., Muramatsu, K., Nakamura, A., Yamashita, A., Kitada, Y., Kakeyama, M., Benno, Y., & Matsumoto, M. (2014). Upregulation of colonic luminal polyamines produced by intestinal microbiota delays senescence in mice. *Sci Rep*. 1;4:4548.
- Kiechl, S., Pechlaner, R., Willeit, P., Notdurfter, M., Paulweber, B., Willeit, K., Werner P., Ruckenstein, C., Iglseder, B., Weger, S., et al.(2018). Maior ingestão de espermidina está ligada a menor mortalidade: um estudo prospectivo de base populacional. *Am J Clin Nutr*. 108 : 371–380.
- La Rocca, T. J., Gioscia-Ryan, R. A., Hearon, C. M. Jr., & Seals, D. R. (2013). The autophagy enhancer spermidine reverses arterial aging. *Mech Ageing Dev*. 134(7-8):314-20.
- Liu, H., Dong, J., Song, S., Zhao, Y., Wang, J., Fu, Z., & Yang, J.(2019). Spermidine ameliorates liver ischaemia-reperfusion injury through the regulation of autophagy by the AMPK-mTOR-ULK1 signalling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 5;519(2):227-233.
- Löser, C.(2000). Polyamines in human and animal milk. *Br J Nutr*. 84 Suppl 1:S55-8.
- Madeo, F., Bauer, M. A., Carmona-Gutierrez, D., & Kroemer, G.(2019). Spermidine: a physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans? *Autophagy*. 15(1):165-168.
- Madeo, F., Eisenberg, T., Pietrocola, F., & Kroemer, G. (2018). Spermidine in health and disease. *Science*. 359(6374):eaan2788. 10.1126/science.aan2788. PMID: 29371440.
- Matsumoto, M., Kibe, R., Ooga, T., Aiba, Y., Kurihara, S., Sawaki, E., Koga, Y., & Benno Y.(2012). Impact of intestinal microbiota on intestinal luminal metabolome. *Sci Rep*. 2:233.
- McAnulty, P. A., & Williams, J. P.(1977). Polyamines and their biosynthetic decarboxylases in various tissues of the young rat during recovery from undernutrition. *Biochem J*. 162(1):109-21.
- Méndez, J. D., & Balderas, F. L.(2005). Inhibition by L-arginine and spermidine of hemoglobin glycation and lipid peroxidation in rats with induced diabetes. *Biomed Pharmacother*. 60(1):26-31.
- Michiels, C. F., Kurdi, A., Timmermans, J. P., De Meyer, G. R. Y., & Martinet, W. (2016). Spermidine reduces lipid accumulation and necrotic core formation in atherosclerotic plaques via induction of autophagy. *Atherosclerosis*. 251:319-327.
- Minois, N., (2011). Carmona-Gutierrez, D., & Madeo, F. Polyamines in aging and disease. *Aging (Albany NY)*. 3(8):716-32.
- Nishimura, K., Shiina, R., Kashiwagi, K., & Igarashi, K. (2006). Decrease in polyamines with aging and their ingestion from food and drink. *J Biochem*. 139(1):81-90.
- Yang, Q., Zheng, C., Cao, J., Cao, G., Shou, P., Lin, L., Velletri, T., Jiang, M., Chen, Q., Han, Y., Li, F., Wang, Y., Cao, W., & Shi, Y. (2016). Spermidine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through inducing inhibitory macrophages. *Cell Death Differ*. 1;23(11):1850-1861.
- Yun, K. U., Ryu, C. S., Lee, J. Y., Noh, J. R., Lee, C. H., Lee, H. S., Kang, J. S., Park, S. K., Kim, B. H., & Kim, S. K. Hepatic metabolism of sulfur amino acids in db/db mice. *Food Chem Toxicol*. 2013 Mar;53:180-6.
- Yuan, F., Zhang, L., Cao, Y., Gao, W., Zhao, C., Fang, Y., Zahedi, K., Soleimani, M., Lu, X., Fang, Z., & Yang, Q.(2018). Spermidine/spermine N1-acetyltransferase-mediated polyamine catabolism regulates beige adipocyte biogenesis. *Metabolism*. 85:298-304.
- Soda, K., Kano, Y., Sakuragi, M., Takao, K., Lefor, A., & Konishi, F.(2009). Long-term oral polyamine intake increases blood polyamine concentrations. *J Nutr Sci Vitaminol(Tokyo)*. 55(4):361-6.
- Sugiyama, Y., Nara, M., Sakanaka, M., Gotoh, A., Kitakata, A., Okuda, S., & Kurihara, S. (2017). Comprehensive analysis of polyamine transport and biosynthesis in the dominant human gut bacteria: Potential presence of novel polyamine metabolism and transport genes. *Int J Biochem Cell Biol*. 93:52-61.
- Zhang, H., Alsaleh, G., Feltham, J., Sun, Y., Napolitano, G., Riffelmacher, T., Charles, Pç., Frau, L., Hublitz, P., Yu, Z., Mohammed, S., Ballabio, A., Balabanov, S., Mellor, J., & Simon, A. K. (2019). Polyamines Control eIF5A Hypusination, TFE3 Translation, and Autophagy to Reverse B Cell Senescence. *Mol Cell*. 3;76(1):110-125.e9.