

Variaciones cola edá de les poliamines de sangre periférico

Un posible emplegu de microalgues como suplementu

Por Manuel Sánchez ^[1,2,3], Lorena Suárez ^[1,2,3], Eva Barreiro-Alonso ^[2,3,4],
Ignacio Rodríguez-Uña ^[5], José Manuel Rubín ^[3,6], Laura Campos ^[7]
y Begoña Cantabrana ^[1,2,3]

[1] Farmacoloxía, Departamentu de Medicina, Universidá d'Uviéu

[2] Institutu Universitariu d'Oncoloxía del Principáu d'Asturies (IUOPA)

[3] Institutu d'Investigación Sanitaria del Principáu d'Asturies (ISPA)

[4] Serviciu de Dixestivu, Hospital Universitariu Central d'Asturies (HUCA)

[5] Institutu Universitariu Fernández-Vega (IUFV), Fundación d'Investigación Oftalmolóxica (FIO)

[6] Serviciu de Cardiología, Hospital Universitariu Central d'Asturies (HUCA)

[7] Algatek, Teberga (Asturies)

Agradecimientos

Al personal del *Centru Comunitariu de Sangre y Texíos d'Asturies* y a los xenerosos donantes de les amueses de sangre.

Esti trabayu subvencionólu l'*Institutu d'Investigación Sanitaria del Principáu d'Asturies (ISPA)* (*Convocatoria Intramural pal Fomentu de Proyeutos d'Investigación 2018*).

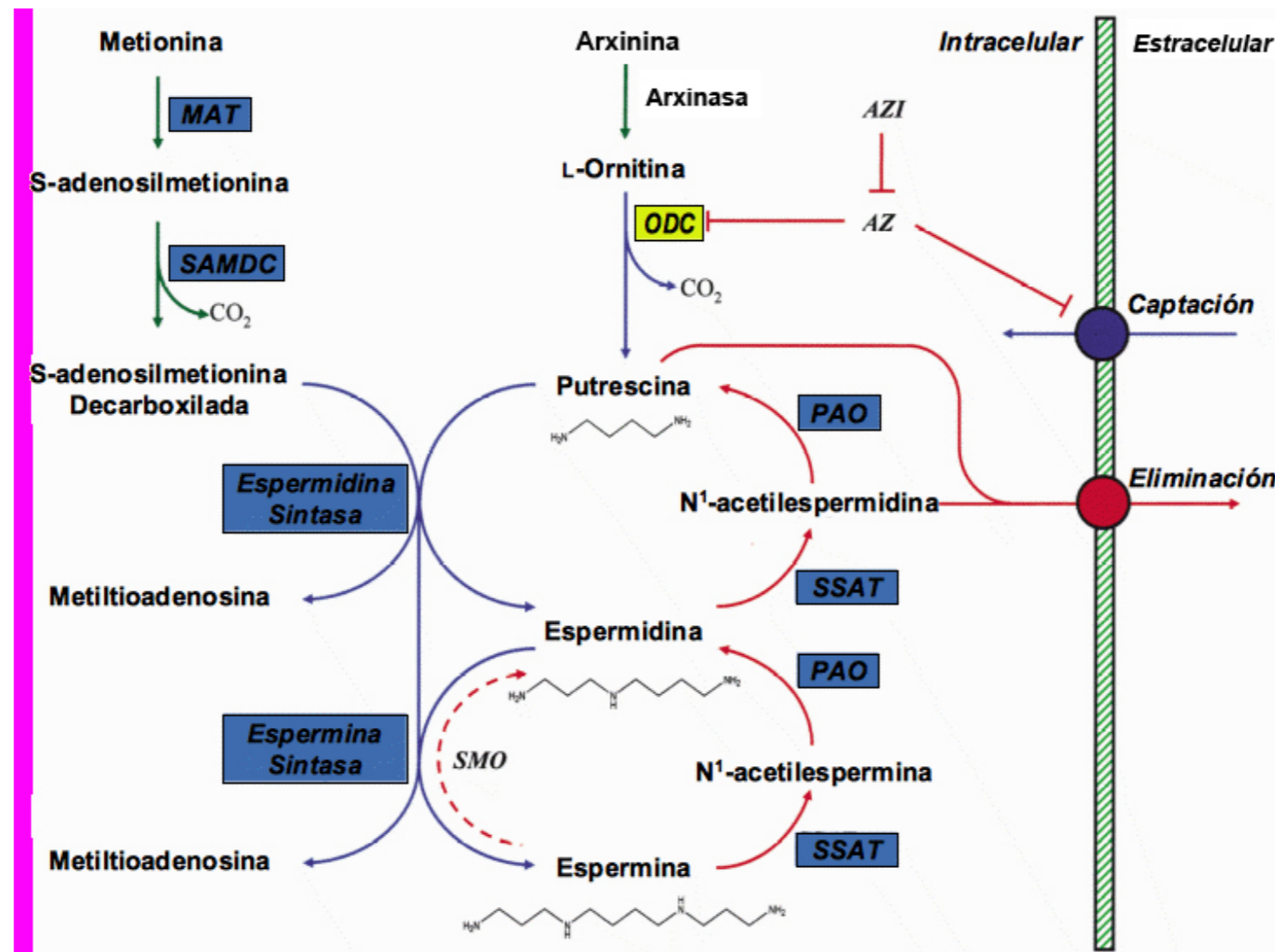
Poliamines nel sangre (esquierda) y Espirulina (derecha)

POLIAMINES: FUNCIONES BIOLÓXIGUES

L'avieyamientu constitúi un procesu biolóxicu complexu venceyáu a cambeos fenotípicos y funcionales, qu'empobina a la muerte a tolos organismos vivos. Globalmente, la esperanza de vida nos seres humanos medró nes últimes décadas, un enclín que sigue, magar tendría de tar lligáu a un avieyamientu saludable.

La patoxénesis del avieyamientu y la llonxevidad rellacionóse con una combinación de factores xenéticos y ambientales. Dentro d'estos últimos, púnxose atención a factores modificables, qu'inclúin cambeos nel estilu de vida, pa ralentizar los procesos d'avieyamientu. Ente otros factores, el siguimientu d'un patrón dietéticu saludable, más qu'un nutriente o grupu d'alimentos en particular, asocióse con un ameyoramientu de les funciones biolóxicas y enfermedaes rellacionaes cola edá¹⁻⁴. Una esceición a esta afirmación son los llogros n'Epidemioloxía y los estudios d'intervención, que rellacionen mayores inxestes d'alimentos ricos en poliamines⁵⁻⁷ (o específicamente una d'elles, la *espermidina*⁸⁻¹⁰) con una menor morbilidad y mortalidá¹¹⁻¹⁸.

Les poliamines endóxenes (n'especial **putrescina**, **espermidina** y **espermina**) son compuestos policatiónicos presentes en toles célules y esenciales pal xorrecimientu y la proliferación celular, polo que tán sometíos a mecanismos d'homeostasis altamente regulaos. Nes célules animales, les poliamines sintetícense *ex novo* a partir del aminoácidu **ornitina**, que se convierte en putrescina al traviés de la enzima llimitante, la ornitina descarboxilasa. Esta putrescina tresfórmase darréu n'espermidina per aciú de la espermidina sintasa y la espermidina camuda n'espermina per mediu de la espermina sintasa. Existen tamién víes d'interconversión que caltienen la homeostasis de poliamines intracelulares¹⁹ (Figura 1).



ARRIBA

Figura 1. Metabolismu de les poliamines en células de mamíferos. Ornitina descarboxilasa (ODC), metionina adenosiltransferasa (MAT), S-adenosil metionina descarboxilasa (SAMDC), espermidina / espermina acetiltransferasa (SSAT), espermidina oxidasa (SMO) y poliamina oxidasa (PAO), Antizima (AZ).

L'aporte dietéticu de poliamines venceyóse al caltenimientu de funciones fisiolóxicas esenciales nel organismu

Ye igualmente importante la fonte exóxena de poliamines, al traviés d'estremaos alimentos^{20,21}, les producies pola microbiota intestinal¹ (lo más importante)^{22,23}, amás de les secreción pancreática exocrina y biliar, o pola exfoliación celular²⁴. Estes absúerbense nel intestín y contribúin al caltenimientu de los niveles sanguíneos de poliamines^{5,6,20}.

L'aporte dietéticu de poliamines venceyóse al caltenimientu de funciones fisiolóxicas esenciales nel organismu²⁵: a nivel gastrointestinal afalen la medría y la igua de la mucosa²⁶⁻²⁸, modulen la motilidá gastrointestinal entamada espontáneamente^{29,30}, facilitando'l vaciáu gástricu y la peristalsis del intestín. Estos efeutos tienen un papel complementariu na dixestión y absorción de nutrientes nes microvilli. Amás, les poliamines pueden ser una fonte d'enerxía metabolizable pa les célules intestinales³¹ y participen na modulación del sistema inmune^{32,33}. Ye por ello, que la so inxesta ye importante pa caltener una óptima función gastrointestinal, darréu que la so capacidá d'anovamientu celular continuu mengua nel avieyamientu^{34,35}. Nesta etapa de la vida, la fonte dietética puede ser más relevante por mor de la menor capacidá celular pa sintetizar poliamines, lo que trai un amenorgamientu na mayoría de los muérganos, texíos y fluyíos, y rellacionóse con un deterioru funcional. Sicasí, la inxesta amenórgase¹⁷ y mengua'l conteníu fecal de poliamines^{36,37}.

1. Ver Microbiota intestinal en *Ciencias* 4, páx. 24.

La reconocencia de dellos efeutos beneficiosos de les poliamines, y particularmente la *espermidina* llevó a centrar l'atención nel papel que podríen tener na salú per aciu de la suplementación oral con alimentos ricos en poliamines ^{5,6} o modificando, al traviés de la dieta, la microbiota intestinal productor de poliamines ^{38,39}. La *espermidina* propúnxose como axente antiavieyamientu, por menguar l'estrés oxidativu y pola so implicación nel procesu d'autofaxa ^{40,41}. Los resultaos de diversos estudios suxeren que puede compensar o ralentizar delles alteraciones biolóxiques y funcionales asociaes al avieyamientu, poniendo de manifiestu un ameyoramientu de funciones cognitives ^{15,42-44} y cardiovasculares ⁴⁵⁻⁴⁹.

Sicasí, hai qu'obrar con procuru al plantegar la suplementación de poliamines. L'aumentu del metabolismu de les poliamines asocióse tamién con hipertrofia ya hiperplasia de muérganos y el desendolcu tumoral ^{50,51}. L'amenorgamientu na concentración de poliamines beneficia'l tratamientu oncolóxicu y la so prevención, que puede llograse per aciu de restricciones alimentaries, tratamientu antibióticu y pola inhibición de la síntesis de poliamines ⁵². Esta inhibición ye la base de la indicación de la α -difluorometilornitina o eflornitina, un inhibidor de la ornitina descarboxilasa, na prevención del cáncer de colon ⁵³.

POLIAMINES EN SANGRE PERIFÉRICO. ESTUDIU EN POBLACIÓN ADULTO D'ASTURIES Y RELACIÓN COLA EDÁ

La valoración de posibles cambeos nos niveles de poliamines en rellación cola edá requier que s'afiten, de primeres, valores de referencia en población (llograos per mediu de métodos lo más cenciellos posibles, como puede ser en sangre periférico) y, de segundes, que se conozan

les necesidaes diaries y el conteníu na inxesta diaria de cada individuu, sobre la base de tables de composición de poliamines nos alimentos.

A pesar del papel relevante de les poliamines, nun se conocen los valores sanguíneos de «normalidá» y la so rellación cola edá o l'avieyamientu. N'humanos utilizóse'l midimientu en sangre periférico pa facer comparanza de los valores en suxetos de grupos experimentales colos consideraos controles. Sicasí, nun s'estudiaron específicamente les variaciones posibles en rellación con amplios grupos d'edá y que nin s'estimaren xebradamente los valores en células (mononucleares y hematís) y nel plasma de sangre periférico, que probablemente podríen dar información más precisu sobre la so evolución cola edá. Si tenemos en cuenta que nes células la hemostasis de poliamines ta estrechamente regulada ⁵⁴, que determinaes funciones de les células mononucleares tán regulaes por poliamines ^{16,55} y que los eritrocitos propunxéronse como marcadores de delles enfermedaes ⁵⁶, camentamos d'interés establecer la concentración de poliamines en células sanguínees (célules mononucleares y hematís) y plasma en persones sanes nun ampliu rangu d'edá adulta, 20 a 70 años, na población d'Asturies (con patrón dietéticu que puede considerase mediterraneu, ricu en poliamines ⁵⁷) como referencia de valores de normalidá. Estes concentraciones determináronse per aciu de cromatografía líquida d'alta eficacia (HPLC). L'estudiu centróse en 160 voluntarios/es sanos/es, 81 homes y 79 muyeres, nos más de los casos donantes de sangre ⁵⁸.

Dientro de cada década d'edá observóse variabilidad individual, a pesar de que la muestra de participantes puede considerase homoxénea: participantes sanos/es (ensin nenguna enfermedá conocida), con determinantes sociales ase-

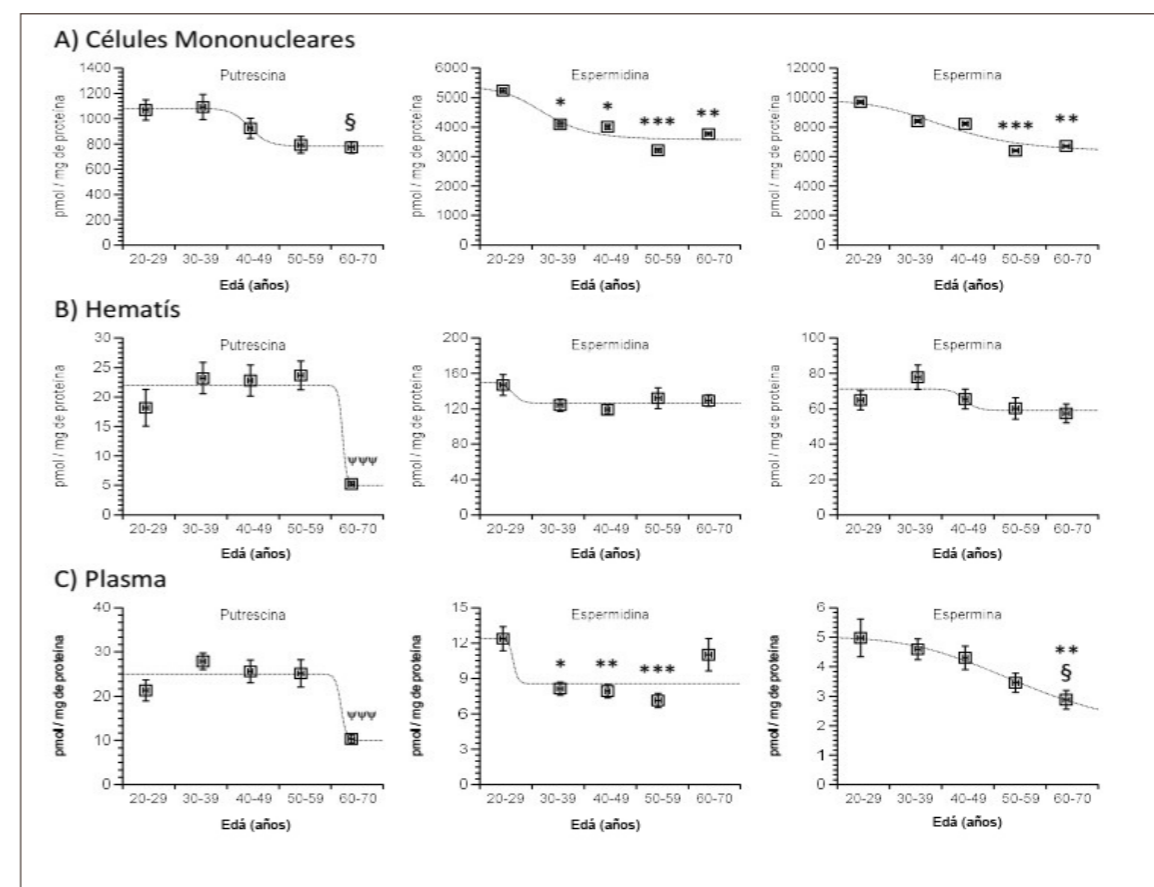
meyaos, de la mesma rexón (lo que supón una disponibilidad y una composición de conteníu de poliamines n'alimentos asemeyaes) y tornáronse les posibles variaciones circadianes al coyer la muestra a les mesmas hores del día. Asina y too, ye posible qu'heba diferencies na inxesta de poliamines y na microbiota productor de poliamines ⁵⁹ que xustificuen les diferencies individuales observaes pa cada grupu d'edá.

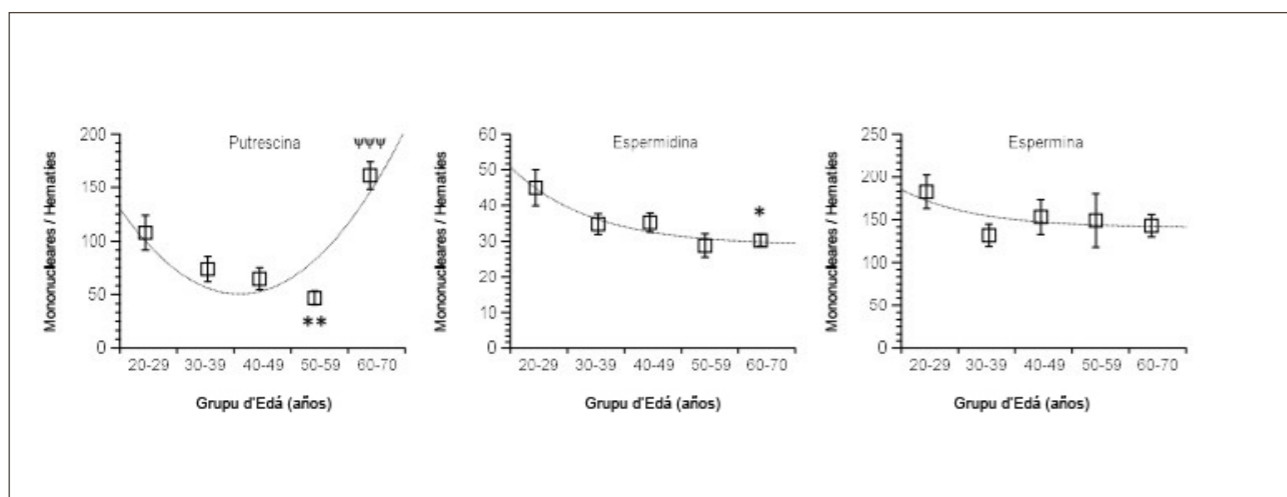
Los valores medios de les poliamines espresaos en décadas amosaron que la edá s'asocia significativamente con un amenorgamientu nes células sanguínees y el plasma, siendo en xeneral los valores más altos n'adultos mozos, na década de los 20 años ⁵⁸. Les diferencies foron más importantes pa los valores de putrescina n'hematís y plasma onde, a diferencia de la tendencia más gradual del restu de muestres, evidénciase una

mengua marcada nel grupu d'edá ente 60 y 70 años (Figura 2). Otros estudios, nos que s'analicen les poliamines en sangre total periférico en grupos d'edá más restrinxíos, describen d'igual manera un amenorgamientu cola edá ¹⁷ y ye interesante que permanecen altes en población per enriba de noventa años, polo que se venceyó col fenotipu d'avieyamientu celular ⁶⁰.

ABAXO

Figura 2. Valores de poliamines (*putrescina*, *espermidina* y *espermina*) determinaes en células mononucleares (A), hematís (B) y en plasma (C) de sangre periférico, espresaos como picomoles por mg de proteína. Los símbolos representen los valores de la media y les llinies verticales l'error estándar de la media. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$, respetive a la edá de 20-29 años; $\psi\psi\psi p < 0,001$ pa tollos grupos d'edá; $\$p < 0,05$ comparando col grupu de 30-39 años (post hoc: Bonferroni).





ARRIBA

Figura 3. Ratios de poliamines (putrescina, espermidina y espermina) de los valores obtenidos en células mononucleares y hematís, en cada participante. * $p < 0,05$; $\psi\psi\psi p < 0,001$ pa tolos grupos d'edá. Los símbolos representen los valores de la media y les llinies verticales l'error estándar de la media. * $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$ respetive a la edá de 20-29 años; $\psi\psi\psi p < 0,001$ pa tolos grupos d'edá [post hoc: Bonferroni].

La homeostasis de les poliamines paez camudar de mou estremáu nes células sanguínees, como suxer la falta d'uniformidá nes ratios de poliamines en células mononucleares / hematís. Estos cambeos son graduales pa espermidina y espermina, y marcaos na década de los 60 pa putrescina, onde s'aprecia un aumentu significativu (Figura 3). Los cambeos nes ratios d'espermidina, propuesta como un supuestu proteutor de texíos y elixir de llonxividá ⁶¹, nun foron tan importantes. Una ausencia d'uniformidá en rrellación coles variaciones celulares de poliamines y la edá describiéronse en dellos muérganos, texíos y fluyíos n'animales d'esperimentación ⁶² y n'humanos n'estudios *post mortem* ⁶³.

Son dellos los factores descritos en rrellación cola mengua de poliamines nel organismu, lo qu'arreyta una reducida síntesis intracelular, consecuencia de la disminución de l'actividá ornitina decarboxilasa ^{64,65}. Estes alteraciones podríen

compensase cola captación de poliamines de fontes estracelulares. Sicasí, en poblaciones vieyes la mengua na inxesta d'alimentos ^{66,67}, alteraciones na microbiota (tamién influenciao pola dieta) y menor capacidá d'absorción intestinal pueden comprometer la homeostasis de poliamines intracelulares.

Los valores obtenidos en sangre periférico pueden ser d'utilidá como referencia del conteníu de normalidá a lo llargo de los años. Sería interesante afitar el so papel como biomarcadores complementarios pa valorar l'índiz d'avieyamientu y fraxilidá. D'igual miente, si la suplementación de poliamines o alimentos ricos en poliamines pueden incrementar el so conteníu en células sanguínees y plasma, tien que se valorar si s'asocian con beneficios biolóxicos globales a llargu plazu sobre l'organismu, como sedría esperable ^{11-13,15,16}. Podríen ser d'interés igualmente como referencia p'afitar la cantidá óptima de poliamines qu'hai que suplementar en casu de considerar tala indicación.

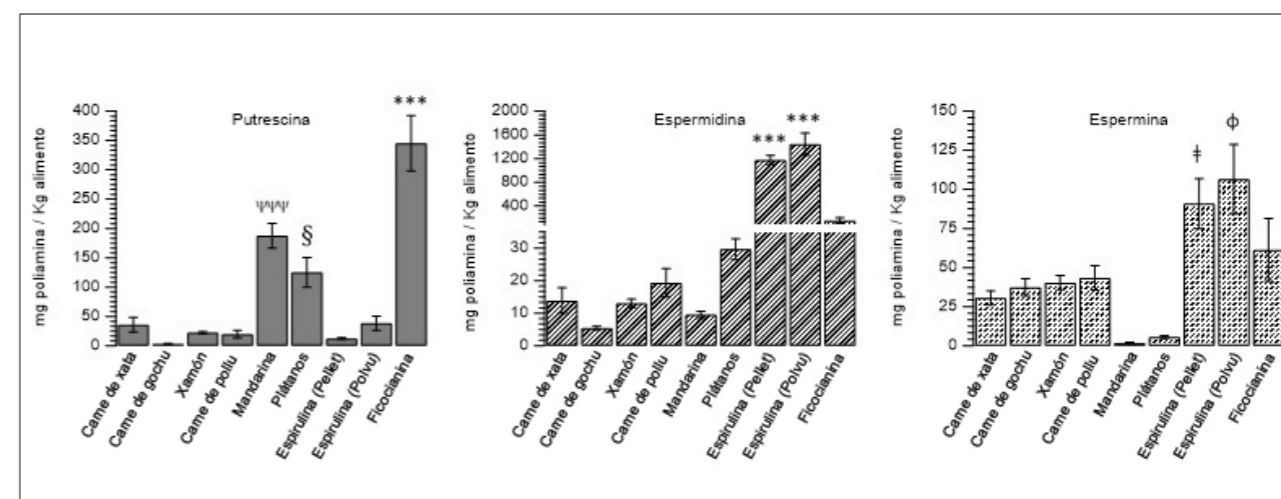
LA ESPIRULINA COMO FONTE DE POLIAMINES: COMPARANZA CON CARNE Y FRUTA

Les necesidaes diaries y la inxesta de poliamines son aspeutos que nun s'afitaron «oficialmente», nin tampoco nun hai tables del so conteníu n'alimentos. N'estremaos estudios en diversos países, espublizáronse datos de la so inxesta en dellos países pa población adulto, basaos n'encuestes nutricionales de frecuencia de consumu d'alimentos y nos que se tenía en cuenta'l conteníu de poliamines analizaes nesos alimentos.

La inxesta diaria de poliamines por persona paez camudar ente países, rrellacionada colos hábitos dietéticos, siendo superiores nos países mediterráneos (España ya Italia), con un aporte total de poliamines de 353,57 nmol/día (putrescina: 211,91; espermidina: 86,96 y espermina: 54,70), mentanto que se estima que nel norte d'Europa (Reinu Xuniu, Finlandia, Suecia y Paí-

ses Baxos) ye de 337,38 nmol/día (putrescina: 203,1; espermidina: 83,76 y espermina: 50,52) ⁶⁸. La inxesta ye entá inferior nos EE.XX., con consumu total de 249,53 nmol/día (putrescina: 159,13; espermidina: 54,7 y espermina: 35,7) ⁶⁹. L'equivalente en mg/día d'inxesta de poliamines pa la población español sedría de 42,34, correspondiendo 18,68 pa putrescina, 12,54 pa espermidina y 11,07 pa espermina.

El conteníu de poliamines ente alimentos o inclusive dentro del mismo alimentu camuda de mou considerable, en parte arreyáu al métodu d'estraición y cuantificación, y en fruta y verdura tamién depende de variaciones estacionales y la so procedencia, condicionada poles carauterístiques del suelu, el clima, etc., tamién en dellos alimentos en rrellación colos procesos de preservación y ellaboración pelos que pasaron ^{21,69-73}.



ARRIBA

Figura 4. Valores de poliamines (putrescina, espermidina y espermina) en productos remanecíos de la Espirulina, carne y fruta, espresaos como mg por kg de productu o alimentu. Los histogrames representen los valores, la media y les llinies verticales l'error estándar de la media. *** $p < 0,001$ respeto al restu d'alimentos; $\psi\psi\psi p < 0,001$ pa tolos alimentos, sacante plátanos y ficocianina; ϕ y $\#$ estremáu grau de significación con tolos alimentos [post hoc: Bonferroni].

En xeneral, la carne ye rico n'espermina, los alimentos d'orixe vexetal contienen principalmente putrescina y espermidina y los productos llácteos lleven principalmente putrescina y espermidina. Ente ellos, los quesos tienen valores de poliamines más altos según les condiciones de formentadura.

Hai alimentos «non tradicionales» que s'amestaron a la dieta humana basándose nel so gran valor nutricional. Estos inclúin la **Espirulina**, nome remanáu pa facer referencia principalmente a dos especies de cianobacteries² filamentosas y fotosintétiques: *Arthrospira platensis* y *Arthrospira maxima*. La Espirulina ye «l'alga» más cultivao en condiciones controlaes, con una amplia gama d'aplicaciones comerciales⁷⁴⁻⁷⁷. Ye una fonte rica en nutrientes (proteínas, carbohidratos, ácidos grasos esenciales, vitaminas y minerales), aditivos alimentarios y tamién considerada como nutracéuticu con potenciales beneficios pa la salud. Una de les sos proteínas, la **ficocianina**, rrellaciónase con dalgunos aiciones biolóxicas de la espirulina. Como los más de los organismos vivos, estes cianobacteries, sinteticen y contienen tamién poliamines^{78,79}, que podríen contribuir a dalgunos de los beneficios reportaos tres suplementación d'Espirulina, como pueden ser los efeutos sobre'l sistema inmunolóxicu, l'aición antioxidante o antihipertensiva⁸⁰.

Camentámonos que yera interesante analizar les poliamines conteníes en diferentes productos derivaos de la Espirulina: granuláu seco (pellets de microalgues deshidrataes y prensaes) y preparaciones comerciales d'espirulina y ficocianina en polvu d'Algatek® y Neoalga® (Asturies) (analizaes tal que se comercialicen, y que tienen de conteníu proteicu un 40%

2. Ver Cianobacteries en *Ciencias* 8, páx. 4.

n'entrambos casos), pa valorar como alternativa d'aporte de poliamines. Comparamos el so conteníu col d'alimentos convencionales, carne y fruta, siendo determinaes nel nuesu llaboratoriu col mesmu métodu d'extraición y análisis (HPLC), ensin tener que recurrir a datos obteníos n'otros centros que fadría menos precisa la comparanza. (Figura 4).

Les mandarines y plátanos, como s'espublizó^{72,73}, son ricos en putrescina en comparanza cola carne analizaos y lo opuesto asocede pa la espermina. Les mandarines tienen menos conteníu n'espermidina que los plátanos. Ente los diferentes tipos de carne analizaos, lo de gochu ye lo de menor conteníu en putrescina y espermidina, siendo'l conteníu d'espermina asemeyáu en too ello. Los derivaos d'Espirulina, el granuláu o pellets y la Espirulina en polvu, son ricos n'espermidina y espermina y tienen mayor conteníu, en mg por Kg de muestra, que la fruta y carne analizaos. El conteníu n'espermidina ye de 40 a 100 veces superior. Na ficocianina'l conteníu en putrescina y espermidina ye superior al d'espermina.

La bayura en poliamines de la Espirulina y la facilidá de dosificación de la presentación en polvu, frente a los pellets, resulta interesante en casu de plantegase la suplementación d'una dieta con poliamines, sobre manera d'espermidina, ensin tener que recurrir a grandes axustes na dieta, que podríen dar nuna complementación baxa. Per otra parte, presumiblemente, la biodisponibilidá (porcentaxe de compuestu que llega a la circulación sanguínea) de les poliamines llueu de la inxesta de preparaos en polvu podría ser superior a la de los alimentos, darréu qu'estos riquen una dixestión y procesos de lliberación más complexos.

Queda por establecer si la suplementación de poliamines, per estratexes estremaes, podría re-

vertir o ralentizar los cambeos descritos en células y plasma de sangre periférico en rrellación cola edá⁵⁸. N'animales d'esperimentación, l'alministración de poliamines (en daqué casu aportes importantes) enancha los sos valores en diversos texíos y sangre^{5,7,81}, pudiendo producir toxicidá⁸¹. Sicasí, n'humanos son pocos los estudios d'intervención qu'analicen los sos cambeos. En dos estudios de suplementación, basaos nel consumu en 2 o 12 meses de *natto* (alimantu xaponés productu de la soya formentao y rico en poliamines), púnxose de manifestu un aumentu d'espermina en sangre de 1,39⁷ o 1,12 veces⁶, ensin variaciones significatives de putrescina y espermidina. Arriendes d'ello, el segundu estudiu suxer qu'estos cambeos pueden suprimir l'estáu proinflamatoriu venceyáu al avieyamientu.

CONCLUSIÓN

Les poliamines rrellacionáronse con enfermedaes venceyaes col avieyamientu. Na sangre periférico, los sos valores tienden a menguar en células mononucleares y hematís, y nel plasma, con estremáu ratio ente entrambos tipos celulares. Desconozse si les variaciones na inxesta dietética de poliamines son responsables d'estos cambeos y si l'aumentu de la inxesta puede revertilos o ralentizalos. Primero de facer estudios d'intervención, ye precisu conocer les necesidaes diaries de poliamines y tener tables de conteníu nos alimentos, con cuenta de determinar les cantidaes aportaes y rrellacionales colos valores



ARRIBA
HPLC, l'espectrómetru col PC que controla los gradientes

sanguíneos, que consideramos como potencial marcador biolóxicu.

L'aumentu d'inxesta puede basase n'escoyer alimentos ricos nuna determinada poliamina, lo qu'inclúi la Espirulina, como mediu cenciellu de suplementación, y podría considerase alministralo a persones sanes, yá que, en casu de carecer de cánceres o procesos hipertróficos, puede ser recomendable amenorgar la inxesta de poliamines na dieta, otra razón más pa cuntar con tables qu'indiquen el conteníu de poliamines nos alimentos.

Referencias bibliográfiques

- Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)* 2016; **7**(5): 889-904.
- Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *The Lancet Neurology* 2018; **17**(11): 1006-15.
- Dominguez LJ, Barbagallo M. Nutritional prevention of cognitive decline and dementia. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 2018; **89**(2): 276-90.
- Zhao C, Noble JM, Marder K, Hartman JS, Gu Y, Scarmeas N. Dietary Patterns, Physical Activity, Sleep, and Risk for Dementia and Cognitive Decline. *Current nutrition reports* 2018; **7**(4): 335-45.
- Soda K, Dobashi Y, Kano Y, Tsujinaka S, Konishi F. Polyamine-rich food decreases age-associated pathology and mortality in aged mice. *Experimental gerontology* 2009; **44**(11): 727-32.
- Soda K, Uemura T, Sanayama H, Igarashi K, Fukui T. Polyamine-Rich Diet Elevates Blood Spermine Levels and Inhibits Pro-Inflammatory Status: An Interventional Study. *Medical sciences (Basel, Switzerland)* 2021; **9**(2).
- Soda K, Kano Y, Sakuragi M, Takao K, Lefor A, Konishi F. Long-term oral polyamine intake increases blood polyamine concentrations. *Journal of nutritional science and vitaminology* 2009; **55**(4): 361-6.
- Madeo F, Bauer MA, Carmona-Gutierrez D, Kroemer G. Spermidine: a physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans? *Autophagy* 2019; **15**(1): 165-8.
- Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Kepp O, Kroemer G. Spermidine delays aging in humans. *Aging* 2018; **10**(8): 2209-11.
- Madeo F, Hofer SJ, Pendl T, et al. Nutritional Aspects of Spermidine. *Annual review of nutrition* 2020; **40**: 135-59.
- Zhang H, Simon AK. Polyamines reverse immune senescence via the translational control of autophagy. *Autophagy* 2020; **16**(1): 181-2.
- Xu TT, Li H, Dai Z, et al. Spermidine and spermine delay brain aging by inducing autophagy in SAMP8 mice. *Aging* 2020; **12**(7): 6401-14.
- Wang J, Li S, Wang J, et al. Spermidine alleviates cardiac aging by improving mitochondrial biogenesis and function. *Aging* 2020; **12**(1): 650-71.
- Soda K. Spermine and gene methylation: a mechanism of lifespan extension induced by polyamine-rich diet. *Amino acids* 2020; **52**(2): 213-24.
- Pekar T, Bruckner K, Pauschenwein-Frantsich S, et al. The positive effect of spermidine in older adults suffering from dementia : First results of a 3-month trial. *Wiener klinische Wochenschrift* 2021; **133**(9-10): 484-91.
- Metur SP, Klionsky DJ. The curious case of polyamines: spermidine drives reversal of B cell senescence. *Autophagy* 2020; **16**(3): 389-90.
- Kiechl S, Pechlaner R, Willeit P, et al. Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. *The American journal of clinical nutrition* 2018; **108**(2): 371-80.
- Pietrocola F, Castoldi F, Kepp O, Carmona-Gutierrez D, Madeo F, Kroemer G. Spermidine reduces cancer-related mortality in humans. *Autophagy* 2019; **15**(2): 362-5.
- Sagar NA, Tarafdar S, Agarwal S, Tarafdar A, Sharma S. Polyamines: Functions, Metabolism, and Role in Human Disease Management. *Medical sciences (Basel, Switzerland)* 2021; **9**(2).
- Milovic V. Polyamines in the gut lumen: bioavailability and biodistribution. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2001; **13**(9): 1021-5.
- Muñoz-Esparza NC, Latorre-Moratalla ML, Comas-Baste O, Toro-Funes N, Veciana-Nogues MT, Vidal-Carou MC. Polyamines in Food. *Frontiers in nutrition* 2019; **6**: 108.
- Kitada Y, Muramatsu K, Toju H, et al. Bioactive polyamine production by a novel hybrid system comprising multiple indigenous gut bacterial strategies. *Science advances* 2018; **4**(6): eaat0062.
- Nakamura A, Ooga T, Matsumoto M. Intestinal luminal putrescine is produced by collective biosynthetic pathways of the commensal microbiome. *Gut microbes* 2019; **10**(2): 159-71.
- Loret S, Brolet P, Pierzynowski S, et al. Pancreatic exocrine secretions as a source of luminal polyamines in pigs. *Experimental physiology* 2000; **85**(3): 301-8.
- Larqué E, Sabater-Molina M, Zamora S. Biological significance of dietary polyamines. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 2007; **23**(1): 87-95.
- Buts JP, De Keyser N, Kolanowski J, Sokal E, Van Hoof F. Maturation of villus and crypt cell functions in rat small intestine. Role of dietary polyamines. *Digestive diseases and sciences* 1993; **38**(6): 1091-8.
- Capano G, Bloch KJ, Carter EA, Dascoli JA, Schoenfeld D, Harmatz PR. Polyamines in human and rat milk influence intestinal cell growth in vitro. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1998; **27**(3): 281-6.

- Dufour C, Dandrifosse G, Forget P, Vermesse F, Romain N, Lepoint P. Spermine and spermidine induce intestinal maturation in the rat. *Gastroenterology* 1988; **95**(1): 112-6.
- Sánchez M, Suárez L, Andrés MT, et al. Modulatory effect of intestinal polyamines and trace amines on the spontaneous phasic contractions of the isolated ileum and colon rings of mice. *Food & Nutrition Research* 2017; **61**(1): 1321948.
- Kim YC, Sim JH, Choi W, et al. Relaxant Effect of Spermidine on Acetylcholine and High K-induced Gastric Contractions of Guinea-Pig. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology* 2008; **12**(2): 59-64.
- Bardocz S, Grant G, Brown DS, Pusztai A. Putrescine as a source of instant energy in the small intestine of the rat. *Gut* 1998; **42**(1): 24-8.
- ter Steege JC, Buurman WA, Forget PP. Spermine induces maturation of the immature intestinal immune system in neonatal mice. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1997; **25**(3): 332-40.
- Perez-Cano FJ, Gonzalez-Castro A, Castellote C, Franch A, Castell M. Influence of breast milk polyamines on suckling rat immune system maturation. *Dev Comp Immunol* 2010; **34**(2): 210-8.
- Majumdar AP. Regulation of gastrointestinal mucosal growth during aging. *J Physiol Pharmacol* 2003; **54 Suppl 4**: 143-54.
- Majumdar AP, Fligiel SE, Jaszewski R. Gastric mucosal injury and repair: effect of aging. *Histology and histopathology* 1997; **12**(2): 491-501.
- Makivuokko H, Tiihonen K, Tynkkynen S, Paulin L, Rautonen N. The effect of age and non-steroidal anti-inflammatory drugs on human intestinal microbiota composition. *Br J Nutr* 2010; **103**(2): 227-34.
- Matsumoto M, Benno Y. The relationship between microbiota and polyamine concentration in the human intestine: a pilot study. *Microbiology and immunology* 2007; **51**(1): 25-35.
- Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut* 2020.
- Kibe R, Kurihara S, Sakai Y, et al. Upregulation of colonic luminal polyamines produced by intestinal microbiota delays senescence in mice. *Scientific reports* 2014; **4**: 4548.
- Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, et al. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nature cell biology* 2009; **11**(11): 1305-14.
- Bhukel A, Madeo F, Sigrist SJ. Spermidine boosts autophagy to protect from synapse aging. *Autophagy* 2017; **13**(2): 444-5.
- Schwarz C, Stekovic S, Wirth M, et al. Safety and tolerability of spermidine supplementation in mice and older adults with subjective cognitive decline. *Aging* 2018; **10**(1): 19-33.
- Wirth M, Schwarz C, Benson G, et al. Effects of spermidine supplementation on cognition and biomarkers in older adults with subjective cognitive decline (SmartAge)-study protocol for a randomized controlled trial. *Alzheimer's research & therapy* 2019; **11**(1): 36.
- Jing YH, Yan JL, Wang QJ, et al. Spermidine ameliorates the neuronal aging by improving the mitochondrial function in vitro. *Experimental gerontology* 2018; **108**: 77-86.
- Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med* 2016; **22**(12): 1428-38.
- Eisenberg T, Abdellatif M, Zimmermann A, et al. Dietary spermidine for lowering high blood pressure. *Autophagy* 2017; **13**(4): 767-9.
- LaRocca TJ, Gioscia-Ryan RA, Hearon CM, Jr., Seals DR. The autophagy enhancer spermidine reverses arterial aging. *Mechanisms of ageing and development* 2013; **134**(7-8): 314-20.
- Nilsson BO, Persson L. Beneficial effects of spermidine on cardiovascular health and longevity suggest a cell type-specific import of polyamines by cardiomyocytes. *Biochemical Society transactions* 2019; **47**(1): 265-72.
- Meana C, Rubin JM, Bordallo C, Suarez L, Bordallo J, Sanchez M. Correlation between endogenous polyamines in human cardiac tissues and clinical parameters in patients with heart failure. *J Cell Mol Med* 2016; **20**(2): 302-12.
- Wallace HM. Polyamines and their role in human disease--an introduction. *Biochemical Society transactions* 2003; **31**(2): 354-5.
- Arruabarrena-Aristorena A, Zabala-Letona A, Carracedo A. Oil for the cancer engine: The cross-talk between oncogenic signaling and polyamine metabolism. *Science advances* 2018; **4**(1): eaar2606.
- Gerner EW, Bruckheimer E, Cohen A. Cancer pharmacoprevention: Targeting polyamine metabolism to manage risk factors for colon cancer. *The Journal of biological chemistry* 2018; **293**(48): 18770-8.
- Burke CA, Dekker E, Lynch P, et al. Eflornithine plus Sulindac for Prevention of Progression in Familial Adenomatous Polyposis. *The New England journal of medicine* 2020; **383**(11): 1028-39.
- Shantz LM, Levin VA. Regulation of ornithine decarboxylase during oncogenic transformation: mechanisms and therapeutic potential. *Amino acids* 2007; **33**(2): 213-23.

- Zhang H, Alsaleh G, Feltham J, et al. Polyamines Control eIF5A Hypusination, TFEB Translation, and Autophagy to Reverse B Cell Senescence. *Molecular cell* 2019; **76**(1): 110-25.e9.
- Pretorius E, Olumuyiwa-Akeredolu OO, Mbotwe S, Bester J. Erythrocytes and their role as health indicator: Using structure in a patient-orientated precision medicine approach. *Blood reviews* 2016; **30**(4): 263-74.
- Binh PNT, Soda K, Kawakami M. Mediterranean diet and polyamine intake: possible contribution of increased polyamine intake to inhibition of age-associated disease. *Nutrition and Dietary Supplements* 2011; **3**: 1-7.
- Sánchez M, Suárez L, Banda G, et al. Age-associated content of polyamines in peripheral blood cells and plasma in a population from 20 to 70 years of age. (*personal communication*).
- Sittipo P, Shim JW, Lee YK. Microbial Metabolites Determine Host Health and the Status of Some Diseases. *International journal of molecular sciences* 2019; **20**(21).
- Pucciarelli S, Moreschini B, Micozzi D, et al. Spermidine and spermine are enriched in whole blood of nona/centenarians. *Rejuvenation research* 2012; **15**(6): 590-5.
- Madeo F, Eisenberg T, Buttner S, Ruckstuhl C, Kroemer G. Spermidine: a novel autophagy inducer and longevity elixir. *Autophagy* 2010; **6**(1): 160-2.
- Nishimura K, Shiina R, Kashiwagi K, Igarashi K. Decrease in polyamines with aging and their ingestion from food and drink. *Journal of biochemistry* 2006; **139**(1): 81-90.
- Uemura T, Nakamura M, Sakamoto A, et al. Decrease in acrolein toxicity based on the decline of polyamine oxidases. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2016; **79**: 151-7.
- Das R, Kanungo MS. Activity and modulation of ornithine decarboxylase and concentrations of polyamines in various tissues of rats as a function of age. *Experimental gerontology* 1982; **17**(2): 95-103.
- Morrison DM, Goldsmith LA. Ornithine decarboxylase in rat skin. *The Journal of investigative dermatology* 1978; **70**(6): 309-13.
- Kehoe L, Walton J, Flynn A. Nutritional challenges for older adults in Europe: current status and future directions. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2019; **78**(2): 221-33.
- Baugreet S, Hamill RM, Kerry JP, McCarthy SN. Mitigating Nutrition and Health Deficiencies in Older Adults: A Role for Food Innovation? *Journal of food science* 2017; **82**(4): 848-55.
- Ralph A, Englyst K, Bardócz S. Polyamine content of the human diet. In: Bardócz S, White A, eds. Polyamines in Health and Nutrition. London, UK: Kluwer Academic Publishers; 1999: 123-37.
- Zoumas-Morse C, Rock CL, Quintana EL, Neuhaus ML, Gerner EW, Meyskens FL, Jr. Development of a polyamine database for assessing dietary intake. *Journal of the American Dietetic Association* 2007; **107**(6): 1024-7.
- Atiya Ali M, Poortvliet E, Stromberg R, Yngve A. Polyamines in foods: development of a food database. *Food & nutrition research* 2011; **55**.
- Bardocz S. The role of dietary polyamines. *European journal of clinical nutrition* 1993; **47**(10): 683-90.
- Handa AK, Fatima T, Mattoo AK. Polyamines: Bio-Molecules with Diverse Functions in Plant and Human Health and Disease. *Frontiers in chemistry* 2018; **6**: 10.
- Muñoz-Esparza NC, Costa-Catala J, Comas-Basté O, et al. Occurrence of Polyamines in Foods and the Influence of Cooking Processes. *Foods (Basel, Switzerland)* 2021; **10**(8).
- Shahid A, Malik S, Zhu H, et al. Cultivating microalgae in wastewater for biomass production, pollutant removal, and atmospheric carbon mitigation; a review. *The Science of the total environment* 2020; **704**: 135303.
- Häder DP. On the Way to Mars-Flagellated Algae in Bioregenerative Life Support Systems Under Microgravity Conditions. *Frontiers in plant science* 2019; **10**: 1621.
- Lafarga T. Effect of microalgal biomass incorporation into foods: Nutritional and sensorial attributes of the end products. *Algal Research* 2019; **41**: 101566.
- Lafarga T. Cultured Microalgae and Compounds Derived Thereof for Food Applications: Strain Selection and Cultivation, Drying, and Processing Strategies. *Food Reviews International* 2020; **36**(6): 559-83.
- Costa JAV, Freitas BCB, Rosa GM, Moraes L, Morais MG, Mitchell BG. Operational and economic aspects of Spirulina-based biorefinery. *Bioresource technology* 2019; **292**: 121946.
- Li P, Wu G. Composition of amino acids and related nitrogenous nutrients in feedstuffs for animal diets. *Amino acids* 2020; **52**(4): 523-42.
- Szulinska M, Gibas-Dorna M, Miller-Kasprzak E, et al. Spirulina maxima improves insulin sensitivity, lipid profile, and total antioxidant status in obese patients with well-treated hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled study. *European review for medical and pharmacological sciences* 2017; **21**(10): 2473-81.
- Til HP, Falke HE, Prinsen MK, Willems MI. Acute and subacute toxicity of tyramine, spermidine, spermine, putrescine and cadaverine in rats. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 1997; **35**(3-4): 337-48.