



# El envejecimiento: ¿Podemos frenarlo? Autofagia/Nutrición. Reprogramación Celular Segunda Parte

Aging: ¿Can we stop it?  
Autophagy/Nutrition. Cellular reprogramming  
Second Part

MARÍA DEL ROSARIO GARRIDO

## Resumen

Como individuos, estamos sujetos a daños permanentes en las células y los tejidos. Muchos factores contribuyen a esto, entre ellos, el deterioro propio de la madurez y el envejecimiento. La autofagia es un proceso de reciclaje presente en todas las células que permite la degradación dentro de los lisosomas de componentes celulares dañados o prescindibles. Ocurre naturalmente preservando a las células de la acumulación de toxinas, moléculas y organelos dañados y además permite los procesos de desarrollo y diferenciación de los tejidos. Los sustratos reciclados generan ATP, lo que constituye una fuente alternativa de energía en situaciones de estrés. Alteraciones en el funcionamiento de la autofagia pueden desarrollar diversas patologías, tales como el daño hepático, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas. A medida que envejecemos experimentamos un incremento de las enfermedades. Se ha demostrado el papel relevante de la genética gracias a la caracterización de muchos "loci" que influyen en los rasgos de envejecimiento, surgiendo varias estrategias para atenuar los efectos fisiológicos del mismo. En este contexto, la reprogramación celular mediada por el uso de factores de pluripotenciales ha demostrado ser capaz de revertir el fenotipo celular envejecido. Más aún, los protocolos de rejuvenecimiento por reprogramación parcial han logrado revertir la edad biológica, medible por biomarcadores de gran precisión conocidos como relojes epigenéticos.

**Palabras clave:** Autofagia, reciclaje, mTOR, supervivencia celular, reprogramación celular, epigenética, envejecimiento, factores de Yamanaka

## Abstract

As individuals, we are subject to permanent damage to cells and tissues. Many factors contribute to this, including the deterioration of maturity and aging. Autophagy is a recycling process present in all cells that allows the degradation of damaged or dispensable cellular components within lysosomes. It occurs naturally, preserving cells from the accumulation of toxins, molecules, and damaged organelles, and allows the development and differentiation processes of tissues. Recycled substrates generate ATP, which is an alternative energy source in stressful situations. Alterations in the functioning of autophagy can develop various pathologies, such as liver damage, cancer, and neurodegenerative diseases. As we age, we experience an increase in diseases. The relevant role of genetics has been demonstrated thanks to the characterization of many "loci" that influence aging traits, emerging several strategies to attenuate the physiological effects of aging. In this context, cellular reprogramming mediated using pluripotency factors is capable of reversing the aged cellular phenotype. Furthermore, rejuvenation protocols through partial reprogramming have managed to reverse biological age, measurable by highly precise biomarkers known as epigenetic clocks.

**Keywords:** Aging, telomeres, telomerase, cellular senescence, senolytics

Prof. Jubilado, Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia, Cátedra de Biología. Correspondencia: mrgarrido11@hotmail.com

Orcid: [0000-0001-9662-4405](https://orcid.org/0000-0001-9662-4405)

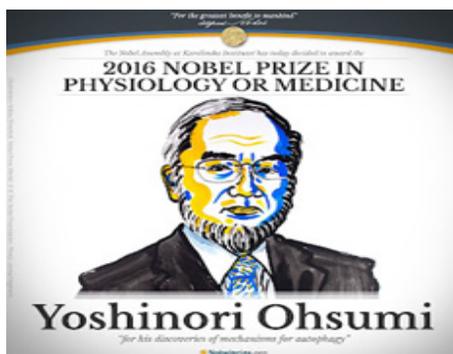
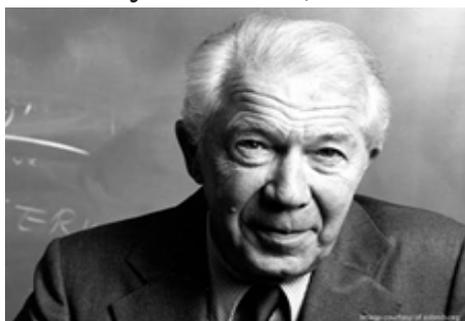
DOI: [10.54305/RFFUCV.2023.86.3.16](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2023.86.3.16)  
Disponible: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_ff](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff)

Recepción: 25/10/2023  
Aprobación: 21/11/2023

Rev. Fac. Farmacia 86 (3): 172-196, 2023

## AUTOFAGIA/NUTRICIÓN

El tema de la autofagia es tan relevante, que nos ha dado dos premios Nobel. En las imágenes tenemos al Dr. Christian de Duve, quien recibió en 1974 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por descubrir el lisosoma y el Dr. Yoshinori Ohsumi, Premio Nobel de Fisiología o Medicina del año 2016, otorgado por su trabajo de toda una vida sobre la autofagia (Ohsumi, 2014; Galluzzi y col., 2017).



A este respecto, nos viene a la memoria las clases impartidas a los alumnos sobre el sistema lisosomal, con la clásica imagen de los lisosomas englobando y “comiendo” organelos dañados, restos vesiculares, etc.

Estas imágenes enlazan con el hoy, tan de moda, “**ayuno intermitente**”, que estamos usando para, como no, adelgazar, sin saber muchas veces que estamos usando el mismo concepto, ya que, al prolongar el ayuno, forzamos a nuestro cuerpo a usar las reservas que tiene, y eso incluye “destruir” las cosas viejas, para usar los “ladrillos” en una nueva construcción.

El Dr. Christian de Duve acuñó el término “autofagia” o “comerse a sí mismo”. La definición científica original de autofagia es la entrega de carga citoplasmática al lisosoma para su degradación (Galluzzi y col., 2017; Levine y Kroemer, 2019). La autofagia se activa por el ayuno –o falta de nutrientes- pero también por numerosas situaciones de estrés celular (Maruzs y col., 2019).

El individuo debe enfrentar permanentemente daños a sus células y tejidos. Cada una de las subunidades celulares, subcelulares y supracelulares que componen el organismo, sufre modificaciones resultantes de daño endógeno, como modificaciones oxidativas de proteínas, lípidos o ácidos nucleicos, desnaturalización y degradación de macromoléculas con pérdida de sus configuraciones nativas, o por un estrés exógeno. El organismo posee mecanismos para protegerse de las células dañadas, ya sea deshaciéndose de ellas o bien impidiendo que se propaguen, de modo de evitar una descendencia de células portadoras de errores y mutaciones que podrían derivar en estados patológicos (Costas y Rubio, 2017). Así, para evitar la degeneración, la mayoría de los componentes celulares y de los tipos celulares, debe ser continuamente reciclada, o sea, deben sufrir destrucción seguida de reemplazo sin errores (Daolin y col., 2019).

Entre los mecanismos que suprimen la existencia de células dañadas, perjudiciales para la salud o innecesarias para el correcto funcionamiento de los aparatos y sistemas, se encuentran la “apoptosis”, y la “senescencia celular”. La autofagia es un proceso alternativo de supervivencia celular, el cual destruye partes de la célula o moléculas dañadas para preservar su vida (Costas y Rubio, 2017). Para ello,

las células moribundas deben emitir señales de “encuéntrame” que atraen a los fagocitos; señales (unidas a membrana), de “cómeme”, que facilitan su reconocimiento y englobamiento por fagocitos, así como señales antiinflamatorias que evitan una reacción exagerada y no deseada (Medina y col., 2020). Un aclaramiento defectuoso conduce a la acumulación de células muertas, vertido de su contenido en el tejido, inflamación y reacciones autoinmunes (López-Otín y Kroemer, 2021).

La autofagia puede ser concebida como el mecanismo de reciclaje citoplasmático más importante, y su estimulación directa, ya sea por manipulación genética, restricción calórica, ciclos de ayuno, dietas cetogénicas, inhibición de la señalización de insulina o manipulación farmacológica de sensores de nutrientes, extiende la esperanza de vida y el lapso de vida saludable en modelos animales (Madeo y Bauer, 2019; Eisenberg y col., 2009, 2016).



Ignacio Ramírez Pardo © Pardo IR. 2017

Disponible: <https://cuentamedeciencia.blogspot.com/2017/04/que-es-la-autofagia>

Adicionalmente, el incremento de la autofagia, inducida farmacológicamente, puede retardar la manifestación de enfermedades que incluyen las enfermedades mitocondriales hereditarias,

el síndrome metabólico, la arterioesclerosis y las enfermedades neurodegenerativas, entre otras. De hecho, la autofagia protege a las células de muerte prematura, reduce la inflamación y mejora la inmunosupervivencia ante el cáncer (López-Otín y Kroemer, 2021).

La citoprotección se obtiene por la autofagia de las mitocondrias dañadas, la remoción de los agregados, potencialmente tóxicos, de proteínas mal plegadas y la destrucción de proteínas pro-necroptóticas. La inflamación se reduce debido a que la autofagia previene la liberación de ADN de micronúcleos secuestrados en mitocondrias permeables y reduce la abundancia de componentes del inflammasoma (López-Otín y Kroemer, 2021). Se mencionan dos o tres tipos de autofagia, según el modelo de entrega de la carga al lisosoma: la autofagia mediada por proteínas chaperonas, la macroautofagia y la microautofagia.

La macroautofagia es el principal mecanismo catabólico utilizado por las células eucariotas para mantener la homeostasis de los nutrientes y el control de calidad de los organelos, está mediada por un grupo de genes evolutivamente conservados, los genes relacionados con la autofagia-ATG (Klionsky y col., 2003), alrededor de 40 genes/proteínas ATGs juegan papeles clave en la dinámica de membranas autofágicas y sus procesos (Galluzzi y col., 2017; Dikic y Elazar, 2018).

La mitofagia, una forma de macroautofagia que resulta fundamental en la eliminación de mitocondrias disfuncionales y el mantenimiento del número adecuado de las mismas según el tipo de tejido y su función. La mitofagia es un proceso importante en el desarrollo de tumores (Jin y White, 2007) y enfermedades

neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y en el Parkinson donde se acumulan mitocondrias disfuncionales por fallas en dicho proceso (Kerr y col., 2017). Más aún, la activación de la mitofagia por precursores de la nicotinamida dinucleótido (NAD<sup>+</sup>), ha mostrado una mejoría en modelos de envejecimiento vascular y miopatías en roedores (Das y col., 2018) y reduce el incremento de citocinas inflamatorias relacionadas con los procesos de envejecimiento en pacientes (Galluzzi y col., 2017; Elhassan y col., 2019).

La microautofagia a su vez, desempeña un papel importante en la detoxificación de los tejidos. Varias enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad, como el Alzheimer, Parkinson o Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal son "**proteíno patías**" caracterizadas por la acumulación de proteínas mal plegadas procesadas incorrectamente o con pérdida de funciones debido a modificaciones post-traslacionales. Otras enfermedades como la fibrosis quística involucran acúmulos de moléculas no degradadas por la disfunción de la autofagia denominados agregosomas (Luciani y col., 2010; Galluzzi y col., 2017; Boland y col., 2018). Asimismo, el deterioro de todos esos mecanismos ha sido involucrado en la patogénesis de enfermedades asociadas a la edad, mientras que su restauración está siendo explorada como posibles estrategias de tratamiento (Boland y col., 2018).

Cuando se produce la autofagia, además de eliminarse partes de la célula que no sirven o que resultan perjudiciales para su sana supervivencia, los desechos se aprovechan como metabolitos para producir energía. En condiciones de estrés por falta de nutrientes u oxígeno, algunas

células disparan el proceso de autofagia sacrificando parte de sí mismas para producir energía y sobrevivir en condiciones adversas (Costas y Rubio, 2017).

Más allá de la supervivencia celular específica, la autofagia es necesaria para la supervivencia de los mamíferos (Daolin y col., 2019). Se ha demostrado que si se eliminaba el gen *Atg7* (*Autophagy related gene*), en ratones en condiciones de ayuno, los animales se morían poco tiempo después de nacer. En animales adultos, la supresión del mismo gen también resulta letal. Tanto la degradación de glucógeno para producir glucosa, como el catabolismo lipídico para la producción de glicerol y ácidos grasos son ineficientes. Las reservas se agotan rápidamente en un catabolismo acelerado y, al no poder mantener los niveles circulantes de glucosa, los animales mueren rápidamente por hipoglucemia, daño hepático y neurodegeneración (Guo y White, 2016). Por lo tanto, la autofagia, además de una respuesta al estrés, es un proceso requerido normalmente para mantener la homeostasis en el metabolismo.

Hay varias estrategias terapéuticas para incrementar y mejorar el **reciclaje** celular. La primera, que mencionaremos ampliamente en el punto siguiente, es reprogramar células somáticas diferenciadas mediante la expresión cíclica y transitoria de los factores de transmisión de Yamanaka (Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc) (Steele, 2022; López-Otín y Kroemer 2021). Esto reduce la manifestación de fenotipos asociados a la edad, al favorecer, presumiblemente, el reemplazo de células dañadas o muertas (Ocampo y col., 2016). En segundo lugar, la muerte celular apoptótica inducida preferencialmente en células senescentes, las cuales se acumulan en tejidos envejecidos

y necesitan ser reemplazados por células funcionales, no senescentes, provenientes de una proliferación compensatoria (He y Sharpless, 2017). Esta terapia “senolítica” puede lograrse mediante la inducción de “genes suicidas” bajo el control de promotores inducibles (Baker y col., 2011), o bien mediante el uso de “drogas senolíticas” como el navitoclax (antagonista de Bcl-2) y el Desatinib más la Quercetina, que “superan” la resistencia intrínseca de las células senescentes (Aguayo-Mazzucato y col., 2019; Hickson y col., 2019; Khosla y col., 2020).

La tercera de estas terapias es la inducción de la autofagia, ya que una reducción en la autofagia probablemente es fundamental para el proceso del envejecimiento. Más aún, la obesidad, que implica un exceso de nutrientes y hormonas tróficas, puede acelerar el envejecimiento y la manifestación precoz de enfermedades relacionadas con la edad, en parte debido a una inhibición de la autofagia (López-Otín y col., 2013, 2016).

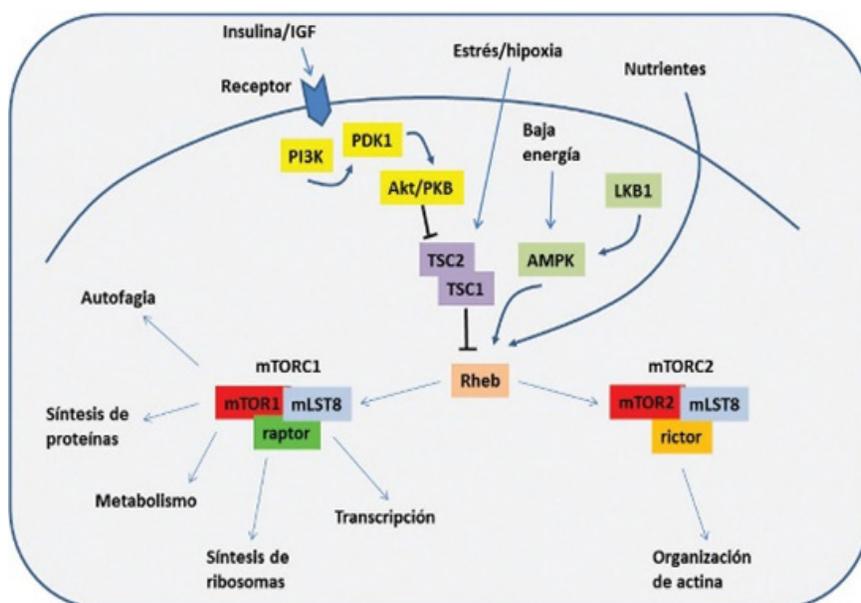
Dado que la restricción calórica aumenta los niveles de autofagia, comer sustancialmente menos podría ser una estrategia para activar este proceso y ralentizar el propio envejecimiento. Pero sería aún mejor si encontramos una forma de imitar los efectos de la dieta, evitando la abstinencia. Los miméticos de la restricción calórica son fármacos que activan mecanismos de la autofagia, sin necesidad de comer menos (Steele, 2022).

La historia de los miméticos de la restricción calórica se inicia en 1964, en la isla chilena de Pascua o *Rapa Nui* en lengua nativa. Una excursión canadiense llevó a cabo una meticulosa toma de muestras de suelo, una de las cuales fue enviada a

Canadá y 4 años después fue entregada a un grupo de investigación interesado en encontrar nuevos medicamentos producidos por bacterias. Una de las cepas investigadas, *Streptomyces hygrosopicus*, mostró eficacia contra *Candida*. Se aisló la sustancia química responsable y la denominaron “rapamicina”, en honor a Rapa Nui (Lamming y col., 2013; Steele, 2022).

La rapamicina o sirólimus es un macrólido que resultó ser mucho más que un antifúngico, ya que investigaciones posteriores demostraron que era un poderoso supresor inmunitario y que impedía que las células se multiplicaran. Estas propiedades la hacían prometedora en trasplantes y como posible tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, años de investigación no consiguieron formular un fármaco prometedor y se cerró el programa de investigación en 1982. El científico Suren Sehgal, cinco años después volvió a investigar la rapamicina y aunque hoy en día está autorizada para esos usos, su mayor contribución a la salud humana podría ser en la medicina contra el envejecimiento (Lamming y col., 2013, Steele, 2022).

La rapamicina, interactúa con una proteína a la que llamaron diana de la rapamicina o **mTOR**, por sus siglas en inglés (*mammalian Target of Rapamycin*). La familia de proteínas TOR tiene funciones pleiotrópicas y participa en la regulación del inicio de la transcripción del ARNm y la traducción a proteína en respuesta a concentraciones intracelulares de aminoácidos y otros nutrientes esenciales (Rodríguez Pérez, 2011; Lamming y col., 2013). mTOR detecta las concentraciones de azúcares, aminoácidos, oxígeno e insulina y a partir de lo que encuentran dan instrucciones a otras proteínas en la célula



La red de señalización mTOR consta de dos ramas principales, cada una mediada por un mTORC. La vía rapamicina sensible mTORC1 controla varios caminos que colectivamente determinan la masa o tamaño de la célula. mTORC1 y mTORC2 responden a factores de crecimiento (insulina / IGF), al estado energético de las células, nutrientes (aminoácidos) y a estrés. RAPTOR (regulatory-associated protein of mTOR), RICTOR (*rapamycin-insensitive companion of mammalian target of rapamycin*) (Tomado de Costas y Rubio 2017)

(Costas y Rubio 2017; Steele, 2022).

Existen dos complejos que contienen mTOR: el complejo sensible a rapamicina (mTORC1), que se define por su interacción con la proteína **raptor** (regulatory-associated protein of mTOR), y un complejo insensible a rapamicina (mTORC2), que se define por su interacción con **rictor** (*rapamycin-insensitive companion of mTOR*). La evidencia apoya la hipótesis que mTOR es la llave del catabolismo y anabolismo celular que determina si las células, y en particular las células cancerígenas, deben crecer y proliferar. Además, mTOR tiene efectos en la regulación de la apoptosis (Costas y Rubio, 2017). La ruta raptor-mTOR (-mTORC1) regula el crecimiento celular (acumulación de masa celular) y la proliferación, responde a nutrientes y a factores de crecimiento. El complejo rictor-mTOR (mTORC2) controla

la polaridad celular y el citoesqueleto (Rodríguez Pérez, 2011).

La rapamicina bloquea la forma mTORC1, de modo que no puede indicar al resto de la célula cuando hay abundancia de nutrientes engañando a la célula, ralentizando el crecimiento y promoviendo la autofagia, con efectos muy similares a la restricción calórica. Harrison y col., en 2009, demostraron que la rapamicina funciona, incluso en ratones viejos, con un incremento en la vida promedio del 10%, pero su efecto inmunosupresor, incrementa el riesgo de infecciones. Asimismo,

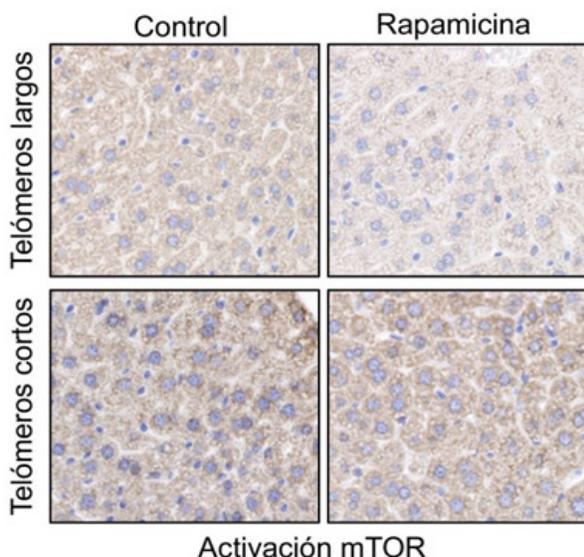
predispone a la diabetes, a problemas de fertilidad y otros. Hay que aclarar, que estos efectos secundarios se observan con dosis de rapamicina mucho mayores que las necesarias como medicación antienvjecimiento, contrariamente a lo que cabría esperar, dosis bajas del compuesto parecen mejorar el funcionamiento del sistema inmune (Ehninger y col., 2014; Steele, 2022).

Por otro lado, la capacidad de las células para detectar nutrientes depende de una cascada de señales bioquímicas que activa la proteína mTOR. Es una vía molecular esencial, porque controla el crecimiento de las células -y de todo el organismo-; además, tiene un papel central en el envejecimiento: si la vía mTOR se bloquea, el envejecimiento se frena. Pero esto solo se ha demostrado en ratones jóvenes y sanos.

En el Grupo de Telómeros y Telomerasa que dirige la española María Blasco en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) (Madrid, España), descubrieron de modo inesperado, que bloquear la detección de nutrientes mediante el tratamiento con rapamicina, efectivamente retrasa el envejecimiento de los ratones sanos, pero curiosamente, empeora las enfermedades y la vejez prematura que sufren los ratones con telómeros cortos. Esto tiene implicaciones importantes en el tratamiento de enfermedades asociadas a telómeros cortos, así como en el caso de enfermedades del envejecimiento que también están asociadas a telómeros cortos (Ferrara-Romeo y col., 2020).

Al evaluar si la rapamicina pudiera alargar también la vida de los ratones con telómeros cortos, se observó que ocurre lo contrario: envejecen hasta un 50% más rápido. Este hallazgo básico ha permitido establecer que, efectivamente mTOR es importante para la supervivencia de ratones con telómeros cortos y que por lo tanto su bloqueo es negativo (Ferrara-Romeo y col., 2020). Pero además ello tiene implicaciones clínicas. Los telómeros cortos se asocian o son la causa de los llamados síndromes teloméricos, enfermedades como la disqueratosis congénita, la anemia aplásica, las fibrosis pulmonar y hepática y otras enfermedades degenerativas que hoy día apenas tienen tratamiento. El bloqueo de la vía mTOR con rapamicina se consideraba una posible estrategia terapéutica contra estas enfermedades, pero los resultados del trabajo apuntan a que no funcionaría e incluso podría ser pernicioso (Ferrara-Romeo y col., 2020).

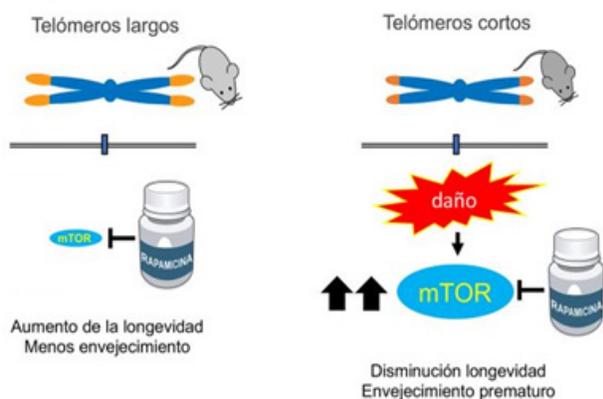
Otro hallazgo inesperado fue que en los ratones con telómeros cortos la vía mTOR está sobreactivada, es decir, sus células son



La rapamicina inhibe la actividad de mTOR en muestras de hígado de ratones con telómeros largos, pero no en ratones con telómeros cortos/CNIO. Tomado de: <https://www.cnio.es/noticias/publicaciones/la-rapamicina-tiene-efectos-perjudiciales-cuando-los-telomeros-son-cortos/>

más sensibles de lo habitual a la presencia de alimento. Esto ha sido interpretado como que es precisamente la mayor capacidad de detección de nutrientes lo que permite sobrevivir a estos ratones. De hecho, se sabe que mTOR también está sobreactivada en algunos órganos de ratones de edad avanzada, lo que podría indicar que este es un fenómeno asociado no solo al envejecimiento anormalmente acelerado, sino al envejecimiento fisiológico natural (Ferrara-Romeo y col., 2020).

En vista de lo anterior, se han buscado activamente análogos de la rapamicina, denominados rapalogs o rapalogues. Se han desarrollado varios derivados de la rapamicina con mejor farmacocinética, entre ellos temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, 32-deoxo-rapamicina, y zotarolimus. A pesar de los resultados prometedores en modelos animales, los rapalogs han decepcionado en los ensayos en humanos (Lamming y col., 2013).



El tratamiento crónico con rapamicina inhibe la ruta de mTOR y conlleva a una reducción de cáncer y envejecimiento y un aumento de la longevidad. Los ratones con telómeros cortos presentan una hiperactivación de la ruta mTOR como respuesta endógena de supervivencia. La inhibición de la ruta mTOR en estos ratones es perjudicial para ellos e induce un envejecimiento acelerado y una reducción de la longevidad/CNIT. Tomado de: <https://www.cnio.es/noticias/publicaciones/la-rapamicina-tiene-efectos-perjudiciales-cuando-los-telomeros-son-cortos/>

Afortunadamente, existe un cierto número de compuestos, aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), que reducen la actividad de mTORC1. El más usado sin duda es la aspirina (Lamming y col., 2013). Así, se ha señalado que la aspirina influencia la longevidad en ratones, extendiendo el promedio de vida, aunque no la longevidad máxima en ratones macho (Strong y col., 2008); además, se ha demostrado que disminuye tanto la mortalidad por cáncer como en general, toda la mortalidad en humanos (Rothwell y col., 2011). La cafeína es un débil inhibidor de mTOR. En levaduras expuestas a cafeína, la inhibición de mTOR media una extensión de la vida media y es posible que la dosis presente en el café pueda ser suficiente para ejercer efectos en el ser humano (Wanke y col., 2008; Lamming y col., 2013).

Recientemente se ha demostrado que la metformina también regula a mTORC1 (Kalender y col., 2010; Lamming y col.,

2013). Esta droga, es la primera línea del tratamiento para la diabetes tipo 2, disminuye los niveles de glucosa en sangre, inhibe la lipólisis y disminuye los niveles de ácidos grasos libres, con pocos efectos adversos. De modo interesante, un estudio a largo plazo en humanos encontró que el tratamiento con metformina en pacientes con diabetes disminuyó la mortalidad por todas las causas, incluyendo diabetes, cáncer e infarto al miocardio. Sin embargo, un efecto de prolongación de la vida en humanos tiene aún que ser demostrado (Lamming y col., 2013).

La espermidina pertenece a la familia de las poliaminas, que son moléculas de naturaleza policatiónica que interactúan con moléculas cargadas negativamente incluyendo el ADN, el ARN y los lípidos, estando involucradas en procesos tales como estabilidad del ADN, crecimiento celular, proliferación y muerte. Diversos estudios han reportado efectos cardioprotectores, neuroprotectores y promotores de la longevidad de esta poliamida (Hofer y col., 2021).

Se ha identificado como el principal mecanismo de acción de la espermidina en el aumento de la longevidad, a su posible capacidad de inducir un incremento de la autofagia (Eisenberg y col., 2009, 2016). La espermidina afecta la acetilación de muchas proteínas, entre las cuales se encuentra una gran proporción en la red de proteínas de la autofagia en humanos, así como favorece la desacetilación en el citosol y la acetilación en el núcleo (Minois, 2014).

Además de su papel en la autofagia, se encontró que esta poliamina suprime la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y los niveles de muerte necrótica celular, disminuyendo el daño por estrés

oxidativo en ratones viejos (Eisenberg y col., 2009, 2016; Minois y col., 2011; Minois, 2014).

Es reconocido que los niveles de poliamidas disminuyen con la edad (Minois y col., 2011). Sin embargo, solo recientemente se ha investigado el efecto de las poliamidas, especialmente la espermidina, sobre la edad. Pucciarelli y col. (2012) observaron que la media de los niveles de espermidina en humanos entre 60 y 80 años de edad estaba por debajo de los humanos menores de 50, sin embargo, en humanos con más de 90 años, los niveles de espermidina eran similares a la población menor de los 50, sugiriendo que mantener los niveles de espermidina puede contribuir a la longevidad.

Los niveles de poliaminas pueden incrementarse tanto en modelos animales como en humanos mediante suplementos alimenticios, ejemplos de alimentos ricos en poliamidas son: salvado de arroz, pimiento verde, brócoli, soja, champiñones, naranjas y té verde (Minois, 2011).

Así, la evidencia creciente revela que ciertos fitoquímicos poseen propiedades potenciales de antienvjecimiento. Los productos naturales en medicina y salud han sido usados por cientos de años y productos naturales con propiedades farmacológicas han contribuido al descubrimiento y desarrollo de nuevas drogas (Mathur y Hoskins, 2017). Entre estos productos provenientes de fuentes vegetales, encontramos polifenoles, saponinas, alcaloides y polisacáridos, reconocidos como moléculas antiedad que pueden promover la salud y extender el promedio de vida a través de múltiples mecanismos (Chen y col., 2022). Las principales vías celulares que median los efectos de los productos naturales que

prolongan la longevidad implican vías de detección de nutrientes. Entre estas, las vías SIRT/NAD<sup>+</sup>, AMPK, mTOR, p53 e IIS (Gao y col., 2023).

Los polifenoles poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas (Arora y col., 2020). Entre los polifenoles, las clases principales son: ácidos fenólicos, flavonoides, estilbenos y lignanos. Los ácidos fenólicos están presentes en frutas, vegetales, granos, café y té.

Los flavonoides están divididos en varias clases según su estructura, siendo el más conocido, la quercetina, un potencial compuesto senolítico y que posee además importantes propiedades como antioxidante, ya que regula los niveles de glutatión e induce la expresión de enzimas antioxidantes como la glutatión peroxidasa, la catalasa y la superóxido dismutasa (Gao y col., 2023). Adicionalmente, se ha demostrado que la quercetina promueve la maduración de los oocitos y el desarrollo embrionario en modelos celulares *in vitro* de humanos y ratones viejos, mediante eliminación de especies reactivas de oxígeno mitocondriales, reduciendo la apoptosis y mejorando la autofagia (Cao y col., 2020).

La quercetina ha sido considerada como un compuesto antienvjecimiento por sus propiedades antiinflamatorias a largo plazo, disminuyendo los niveles de citocinas proinflamatorias en modelos de cultivo celular (Kang y col., 2011, 2022; Cai y col., 2021). Asimismo, la administración de quercetina a ratas diabéticas disminuyó efectivamente los niveles de proteína C reactiva sérica, el factor de necrosis tumoral alfa, la glucosa sanguínea y las citocinas inflamatorias (Hosseini y col., 2021).

Otra flavona natural es la luteolina, encontrada en las hojas de muchas plantas medicinales y comestibles como perejil, apio, brócoli, romero, cardamomo, anís y diente de león (Jia y col., 2015). Aunque la luteolina es un componente minoritario en la alimentación diaria posee potentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Muy importante, la luteolina puede prevenir o reducir la degradación de elastina y colágeno inducidos por la radiación UV, y responsable del envejecimiento y arrugas de la piel al reducir la liberación de citocinas como la IL-6, TNF- $\alpha$ , e IL-20 de los queratinocitos y fibroblastos (Gao y col., 2023). Las principales fuentes naturales de flavonoides son el té verde, las frutas rojas y moradas, los vegetales, los granos y el chocolate.

El resveratrol es un polifenol ampliamente encontrado en alimentos y bebidas consumidas diariamente como uvas, maní, granadas, arándanos, cacao y vino rojo. Diversos estudios muestran que el resveratrol exhibe propiedades farmacológicas tales como actividades antiinflamatorias, antioxidantes, antimicrobianas, inmunomoduladoras y neuroprotectoras; más aún, es capaz de combatir enfermedades degenerativas asociadas a la edad (Diepvens y col., 2007; Perrone y col., 2017; Santhiravel y col., 2022). Se ha demostrado que un suplemento de resveratrol extiende la vida media en el *Nothobranchius guentheri* (Notho de cola roja) un pequeño pez, que se ha constituido en un nuevo modelo para estudios de longevidad. El resveratrol incrementa las actividades cognitivas y motoras y retrasa la activación de marcadores asociados a senescencia, cuando son comparados con el grupo control, sin afectar el tamaño corporal (Yu y Li, 2012). Considerando esas

múltiples propiedades, es natural que se difunden cada vez más estudios sobre las posibles aplicaciones del resveratrol como un suplemento nutricional.

Las moléculas antienvjecimiento presentes en productos naturales y el sinergismo entre ellas, no están completamente dilucidados. Nos encontramos que todavía hacen falta estudios epidemiológicos bien controlados y ensayos clínicos rigurosos sobre los efectos antienvjecimiento de los productos y suplementos alimenticios para determinar las dosis, eficacia, seguridad y tolerancia de estos productos (Gao y col., 2023).

### REPROGRAMACIÓN CELULAR/EPIGENÉTICA

El envejecimiento puede ser definido como un proceso complejo, dependiente del tiempo y que afecta a múltiples tejidos y órganos llevando a una reducción progresiva en la integridad fisiológica de tejidos y órganos. Entender las causas de la edad, ha sido un área de interés a través de la historia humana.

La longevidad ha sido utilizada como el criterio primario en muchos modelos biológicos de envejecimiento, sin embargo, se debería considerar este incremento cuantitativo menos prioritario que un incremento cualitativo. Por lo tanto, aliviar las consecuencias inmediatas del envejecimiento, el deterioro físico, es el objetivo más destacado de los estudios sobre el envejecimiento en humanos, así la expectativa de una vida sana o "**lapso de salud**", puede ser definido como el tiempo en que un individuo es fisiológicamente competente y capaz de mantener la homeostasis en respuesta a estresores

externos, lo cual no necesariamente es igual a "**tiempo de vida**" (Hansen y Kennedy, 2016; Crimmins, 2015; Beyret y col., 2018).

Durante los últimos 30 años la investigación sobre el envejecimiento ha avanzado de modo importante y uno de los puntos de interés reciente es la llamada medicina regenerativa, la cual cubre diversos aspectos de la regeneración celular. Entre ellos la terapia con células madre, pero **¿Que son las células madre?**

La mayoría de las células del cuerpo humano son células diferenciadas, específicas para cada tejido, poseen una identidad y función específica, que no puede ser cambiada. Ellas serán células musculares, neuronas, células de la piel etc.

A diferencia de las anteriores, las células madre no están diferenciadas, lo que significa que no poseen una identidad y función fija. Las células madre se encuentran en todos los organismos pluricelulares y tienen la capacidad de dividirse a través de la mitosis y diferenciarse en diversos tipos de células especializadas, además de autorrenovarse para producir más células madre.

La única célula madre totipotencial, o sea con capacidad de crecer y formar un organismo completo, tanto los componentes embrionarios como los extraembrionarios (la placenta), o sea, puede formar todos los tipos celulares, es el cigoto. El desarrollo procede de un estado de totipotencialidad característico del cigoto y blastómeros durante los primeros clivajes del embrión, hasta células con un potencial restringido para el

desarrollo (Mitalipov y Wolf, 2009; Hanna y col., 2010).

Las células madre embrionarias son aquellas que forman parte de la masa celular interna de un embrión de 4-5 días de edad. Estas son pluripotentes o pluripotenciales, lo cual significa que pueden dar origen a las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo. Las células madre multipotenciales son aquellas que solo pueden generar células de su misma capa o linaje de origen embrionario, un ejemplo: las células madre hematopoyéticas, células madre de la sangre que puede diferenciarse en los múltiples tipos celulares de la sangre (Mitalipov y Wolf, 2009).

Algunas células madre tienen la capacidad de dividirse asimétricamente en un mecanismo que iguala la autorenovación y la diferenciación mediante la producción de una célula madre y una célula diferenciada, lo que permite el mantenimiento de la población de células madre (Inaba y Yamashita, 2012). Consecuentemente, el declino cualitativo y cuantitativo de la función de las células madre durante la vida, conocido como agotamiento de las células madre, ha sido propuesto como uno de los impulsores del envejecimiento (López-Otín y col., 2013).

Las células madre constituyen piezas centrales de la medicina regenerativa, que involucra el crecimiento de nuevas células, tejidos y órganos para reemplazar o reparar lo que está deteriorado por daños, enfermedad o edad, ya que ellas son regenerativas y maleables. Así, los fenotipos asociados a la edad pueden ser restaurados por la inducción del rejuvenecimiento de las células madre *in vivo* (Rando y Chang, 2012).

Aun así, un cierto bombo publicitario rodea a la terapia con células madre, lo que hace que a menudo se malinterpreten sus posibilidades. El término “células madre” lo suelen utilizar charlatanes para atraer pacientes a clínicas rimbombantes, donde les aplican misteriosas soluciones para “curar” todo tipo de dolencias (Steele, 2022).

Para entender el enorme y genuino potencial de estas terapias es necesario comprender que es esencial llevar las células precisas, al lugar correcto y en el momento adecuado. El proceso de pasar de una célula madre a un tipo específico de célula se conoce como diferenciación (Steele, 2022).

Todos empezamos siendo un óvulo fecundado, la gran matriarca capaz de formar todas las células de un bebé en desarrollo. El cigoto es transcripcionalmente inactivo y el desarrollo embrionario inicial depende únicamente de factores maternos como ARN y proteínas, proporcionadas por el citoplasma del óvulo que inicia la primera división celular. El cigoto se transforma en mórula y después en blastocisto mediante divisiones mitóticas, antes de la implantación. La masa celular interna del blastocisto madura y da origen a las tres capas germinales: el endodermo, mesodermo y ectodermo, lo que quiere decir que las células de la masa celular interna se pueden diferenciar en todos los tipos celulares del cuerpo humano (Mitalipov y Wolf, 2009; Robinton y Daley, 2012; Wu e Izpisúa Belmonte, 2016; Zakrzewski y col., 2019). Esta capacidad, altamente especializada, se conoce como pluripotencialidad.

Pero esta pluripotencialidad es fugaz, no pasa mucho tiempo antes de que todas

las células del embrión sean simplemente multipotenciales. Con el tiempo, la mayoría de las células llegan al final del camino, el puñado de células descendientes por diferenciación terminal son “células madre adultas” (Mitalipov y Wolf 2009; Steele, 2022).

La primera categoría de terapia con células madre es el trasplante de células madre adultas de un individuo a otro o de un individuo a sí mismo. El más común es el trasplante de médula ósea. Las células madre hematopoyéticas pueden ser encontradas en la médula ósea en el adulto, así como en la sangre del cordón umbilical y son utilizadas para repoblar la médula ósea y los glóbulos blancos en pacientes con leucemia.

El problema es que estas células solo pueden funcionar donde existe una población adecuada de células madre, lo cual no sucede por ejemplo en cerebro o corazón. El segundo problema es el rechazo inmunitario que puede incluso conducir a la muerte (Yamanaka, 2020; Steele, 2022).

Una segunda opción en este tipo de terapias es el uso de células madre embrionarias (CsME), estas células han sido utilizadas en terapias celulares para dolencias como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) o diabetes tipo 1 (Yamanaka, 2020). Sin embargo, respecto a su uso en clínica, se debe considerar aspectos éticos, ya que estas células provienen de embriones humanos e igualmente el rechazo tras el trasplante (Yamanaka, 2020).

Así, muchos grupos han intentado generar CsME humanas provenientes de células somáticas del propio paciente mediante transferencia nuclear. El origen

de esta técnica viene de 1960, cuando John Gurdon tomó el núcleo de una célula de rana, que contiene el ADN, y lo colocó en un óvulo de rana al que previamente se había privado del núcleo. Los núcleos de embriones jóvenes transferidos a un óvulo podían convertirse en ranas adultas, pero los núcleos de ranas adultas fallaron en este cometido (Steele, 2022; Karagiannis y col., 2018, 2019; Yamanaka, 2020). Esta técnica perfeccionada fue popularizada en 1996 para concebir a la que probablemente haya sido la oveja más famosa del mundo: Dolly, el primer mamífero clonado (Campbell y col., 1996). Sin embargo, y aunque estudios científicos reportan haber tenido éxito en la producción de CsME (Tachibana y col., 2013), la generación de estas células es técnicamente desafiante (Karagiannis y col., 2018, 2019).

Durante mucho tiempo se pensó que el proceso de desarrollo y diferenciación era unidireccional, desde el óvulo fertilizado hasta las distintas células del cuerpo. En palabras del científico y divulgador Andrew Steele, en retrospectiva, debería haber sido obvio que no es así. Después de todo, el milagro del embarazo requiere que dos células adultas hiper-especializadas (un óvulo y un espermatozoide) se fusionen y al hacerlo den marcha atrás al reloj para ser de nuevo, un óvulo fertilizado con capacidad recuperada para convertirse en cualquier célula del cuerpo humano (Steele, 2022).

De las ranas de Gurdon, a la oveja de Wilmut y Campbell, los investigadores habían sospechado por largo tiempo, de la existencia de factores misteriosos en las células del óvulo que pueden reprogramar el núcleo de una célula adulta hasta llevarla a un estado embrionario. Pero estos factores permanecieron elusivos, hasta

que el científico japonés Shinya Yamanaka inició su búsqueda a final de los 1990 (Nair, 2012).

Yamanaka hipotetizó que la pluripotencialidad podría ser inducida en células somáticas por factores definidos, existentes en las células madre embrionarias y comenzó en su laboratorio la búsqueda de estos factores. De 24 factores iniciales, la búsqueda se redujo finalmente a 4: Oct3/4, Sox2, Klf4 y cMyc, conocidos hoy en día como factores de Yamanaka, que fueron capaces de inducir la pluripotencialidad en fibroblastos fetales y adultos de ratón (Takahashi y Yamanaka, 2006; Takahashi 2014; Yamanaka, 2020).

Se designó a este nuevo tipo de célula pluripotencial, como células pluripotenciales inducidas o iPSCs (por sus siglas en inglés: induced pluripotent stem cells). Las células pluripotenciales inducidas humanas (hiPSCs) fueron generadas en 2007 (Yu y col., 2007; Tanabe y col., 2014; Takahashi, 2014; Yamanaka, 2020).

La inducción de células madre pluripotenciales (iPSCs), inició una era de oro para la medicina regenerativa debido a su capacidad de generar cualquier tipo de célula del cuerpo (Takahashi y Yamanaka, 2006). Este descubrimiento cimentó el concepto que la identidad celular es apenas un estado y que puede ser modificado por factores inductivos que sostienen el estado de la célula deseada. La subsecuente identificación de una variedad de tales factores permite la conversión directa de células a estados diferenciados sin alcanzar la pluripotencialidad. Aunque el uso de esta tecnología fue dirigido en un principio a la generación *in vitro* de células para trasplantes, su aplicación directa *in vivo* ha sido recientemente explorada y algunos ya

están en ensayos clínicos (Robbins y col., 2010; Gourronc y Klingelutz, 2012; Beyret y col., 2018).

La expectación por la promesa de las células inducidas es máxima, sin embargo, hay muchos desafíos que necesitan ser cubiertos a fin de ofertar esta tecnología al mayor número de pacientes. Los tres grandes problemas por estudiar son la tumorigenicidad, la inmunogenicidad y la heterogeneidad (Yamanaka, 2020).

Una ventaja importante de la PSCs, es su potencial de proliferación infinita, sin embargo, esta propiedad es una espada de doble filo, ya que, si células no diferenciadas o inmaduras son retenidas, estas células continúan proliferando después del trasplante, pudiendo resultar en teratomas o tumores. Lo mismo podría ocurrir si los factores de reprogramación permanecen activos en las células PS. Asimismo, la tumorigenicidad puede ser causada por mutaciones genéticas que ocurran durante el cultivo de las células PSCs (Yamanaka, 2020).

Por otro lado, el rechazo inmunitario ha sido objetado en esta terapia celular; las células procedentes del mismo paciente proporcionan una oportunidad sin precedentes para realizar trasplantes autólogos, sin embargo, se deben realizar más estudios en este campo. Por último, tenemos que considerar que cada línea de PSC es diferente a otra en cuanto a morfología, curva de crecimiento, expresión génica y propensión a diferenciarse en varios linajes, esta heterogeneidad constituye un obstáculo, si las líneas de iPSC presentan defectos en su diferenciación. En palabras del propio Yamanaka "Esta tecnología es aún muy joven, dentro de 10 años, esperamos haber creado un tratamiento efectivo, utilizando

células iPSC paciente-específicas. Esperamos también que esta tecnología conduzca a ensayos clínicos para enfermedades como el Parkinson y la degeneración macular" (Yamanaka, 2020).

Pero la ciencia no se detiene, y el descubrimiento de los factores de Yamanaka ha abierto las vías a otros modos de reprogramación. A fin de evitar los problemas mencionados anteriormente, los científicos han comprobado que la reprogramación parcial, mediante cortos ciclos de expresión de los factores Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc (OSKM), mejoran las "huellas" de la edad, tanto a nivel celular como fisiológico en modelos animales (Ocampo y col., 2016).

Debemos considerar que las aberraciones asociadas a la edad son fundamentalmente el efecto de la entropía que afecta universalmente a toda la materia. Sujetos a la entropía toda la materia tiende al desorden, sin embargo, los seres vivos poseen una cualidad especial, la habilidad de mantener activamente un estado organizado. Desafortunadamente, en esta lucha, los seres vivos terminan perdiendo la batalla contra la entropía, el orden biológico se deteriora gradualmente manifestado como envejecimiento, y finalmente colapsa produciéndose la muerte (Beyret y col., 2018).

Además de los diversos factores que afectan este proceso del envejecimiento, incluidos los genéticos (mutaciones, acortamiento de los telómeros) y los metabólicos (autofagia, senolisis), recientemente la epigenética se ha convertido en un tema central en el proceso de envejecimiento mediante la demostración de que el perfil epigenético cambia durante el mismo.

Los primeros estudios en este campo se remontan a la década de los 40, cuando antes incluso de que se denominase como tal, Conrad Waddington y Ernst Hadorn comenzaron una amplia investigación centrada en la combinación de la genética con la biología del desarrollo. A raíz de este estudio Waddington, en 1942, fue la primera persona en acuñar el término epigenética el cual deriva de la palabra griega “**epigénesis**”, que originariamente describía la influencia de los procesos genéticos en el desarrollo (Waddington, 2012). Originalmente, el término epigenética fue acuñado para describir los cambios hereditables, que no eran mendelianos, pero, hoy en día el término ha evolucionado para referirse a toda la información no genómica almacenada en las células, incluida redes de genes, estructura de la cromatina y modificaciones post-transcripcionales de histonas (Kane y Sinclair, 2019).

Según el *National Human Genome Research Institute*, la **epigenética** es un campo de estudio centrado en los cambios del ADN que no implican alteraciones de la secuencia subyacente. Los nucleótidos del ADN y las proteínas que interactúan con el ADN pueden tener modificaciones químicas que cambian el nivel en el que los genes se activan y desactivan. Ciertas modificaciones epigenéticas se pueden transmitir de la célula progenitora a la célula hija durante la división celular o de una generación a la siguiente. El conjunto de todos los cambios epigenéticos en un genoma se llama **epigenoma**.

Parte de la información epigenética de las células se pierde como consecuencia de la reparación de roturas en la doble cadena del ADN, durante esa reparación, diferentes proteínas modificadoras de la cromatina

cambian de localización, desplazándose donde el ADN está dañado y alterando con ello la accesibilidad de la maquinaria de expresión genética en las regiones afectadas (Kane y Sinclair, 2019; Yang y col., 2023).

La organización genómica está determinada por la compleja estructura de la cromatina. Hay dos tipos de cromatina, la **eucromatina**, que está desenrollada y es accesible y transcripcionalmente activa y la **heterocromatina**, fuertemente enrollada y transcripcionalmente silente (Wallrath, 1998; Grewal y Moazed, 2003). La unidad básica es el nucleosoma, compuesto de 147 pares de bases enrolladas alrededor de un octámero de proteínas denominadas histonas (dos copias de H2A, H2B, H3 y H4) (Luger y col., 1997a, b; Hansen, 2002). Tanto las histonas como el ADN están sujetos a modificaciones químicas que afectan a la estructura de la cromatina y finalmente a la expresión de los genes.

La información epigenética original proviene de nuestros padres, pero puede verse alterada en función de nuestros hábitos de vida, nuestra alimentación, nuestros sentimientos y pensamientos. Todas estas interacciones van modificando esta expresión génica, haciendo que se “enciendan y apaguen” ciertos genes. Muchos de ellos solo modifican sutilmente nuestro organismo, pero otros pueden llegar a tener una gran influencia en nuestra salud y nuestra vida. Por ejemplo, algunos cambios epigenéticos pueden llegar a producir diferentes tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, neurológicas, reproductivas e inmunes (Lehmann y col., 2019; Pan y col., 2023; Yang y col., 2023). Regulando la red epigenética, hay factores que modifican a la cromatina, incluyendo tanto al ADN, como enzimas que modifican a las histonas, factores de

transcripción y los más recientemente identificados ARNs no codificantes (ARNnc).

La heterocromatina, transcripcionalmente inactiva, está caracterizada por la presencia de la proteína de la heterocromatina 1 (HP1), e histonas como la H1, la disminución de la acetilación en las histonas y un incremento en el marcador de histonas H3K9me3 (histona 3, tri-metilada en la lisina 9) (Oberdoerffer y Sinclair, 2007; Tsurumi y Li, 2012).

Conforme envejecemos y las células se dirigen o entran en senescencia, estos cambios incluyen una reducción global de la heterocromatina, con áreas específicas de la misma, conocidas como focos de heterocromatina asociada a la senescencia (senescent-associated heterochromatin foci, SAHF), los cuales están caracterizados por un incremento de HP1, marcas de H3K9me3, macroH2A entre otros (Narita y col., 2006). Asimismo, se producen cambios en el posicionamiento de los nucleosomas, reducción del corazón de histonas que constituye el nucleosoma y reemplazo de las histonas tradicionales por variantes de las mismas, tales como H3.3 (Kane y Sinclair, 2019). Marcas alteradas de las histonas como la disminución en las marcas represivas de histonas y un incremento en las marcas activas de histonas, la hipometilación global del ADN, cambios en la abundancia de ARNnc y relocalización de factores modificantes de la cromatina (Kane y Sinclair, 2019).

Los estudios de Douet y col. (2017) acerca de la pérdida de función genética en el desarrollo, el cáncer y la reprogramación de células somáticas han sugerido que el grupo de variantes de histonas macroH2A tienen una función importante en el mantenimiento de la organización nuclear

y la arquitectura de la heterocromatina. La pérdida de macroH2A conduce a defectos importantes en la organización nuclear, incluida una circularidad nuclear reducida, alteración de los nucléolos y una pérdida global de heterocromatina densa. Los dominios formados por secuencias repetidas cuando se agota el macroH2A se desorganizan, se expanden, se fragmentan y se re-expresan levemente. Adicionalmente, se requiere macroH2A para la interacción de secuencias repetidas con la proteína nucleoes estructural Lamin B1, por lo que una función importante de las variantes de histonas macroH2A es vincular la composición de los nucleosomas con la arquitectura de la cromatina de orden superior (Douet y col., 2017).

Más aún, la elucidación de los cambios en el patrón de la metilación del ADN relacionado con la edad ha acuñado el término "**reloj de metilación del ADN**" como un predictor preciso de la edad a nivel molecular (Petkovich y col., 2017), cambios en la estructura de la cromatina están correlacionados con los fenotipos relacionados con la edad en especies que van desde levaduras a humanos (Booth y Brunet, 2016). Las consecuencias de esos cambios epigenéticos incluyen un incremento en la inestabilidad genómica y distintos cambios en la expresión génica con la edad (Sinclair y col., 1995, 1998; Hu y col., 2014).

El término epigenética hace referencia al conjunto de elementos que regulan la expresión de los genes sin modificar la secuencia del ADN.

Sí y cómo, los cambios en la metilación del ADN contribuyen al envejecimiento, es objeto de una intensa investigación, pero poco se sabe al respecto (Pal y Tyler 2016).



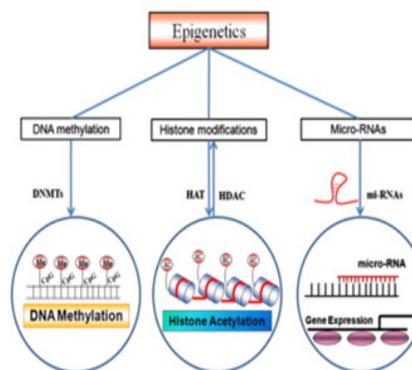
El *National Human Genome Research Institute* (cuyas siglas son NHGRI, en español Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano) lanzó el programa *Genomics of Gene Regulation* (GGR) a fin de descifrar el lenguaje de cómo y cuándo se encienden y apagan los genes. Los investigadores buscan estudiar la red de genes y sus vías en diferentes sistemas del cuerpo humano. Corazón de histonas en torno a los cuales se enrolla el ADN. Se destacan en amarillo las "marcas" de histonas. Imagen: Darryl Leja, *National Human Genome Research Institute* ([www.genome.gov](http://www.genome.gov)).



Un sitio CpG, es decir, una secuencia de nucleótidos " 5'-C-fosfato-G-3' ", indicado en una hebra de ADN (en amarillo). En la hebra de ADN inversa (en azul), se muestra el sitio 5'-CpG-3' complementario. Se indica también (a la derecha) un apareamiento de bases C-G entre las dos hebras de ADN, que no se deben confundir con un sitio CpG (Tomado de Wikipedia).

## Mecanismos Epigenéticos

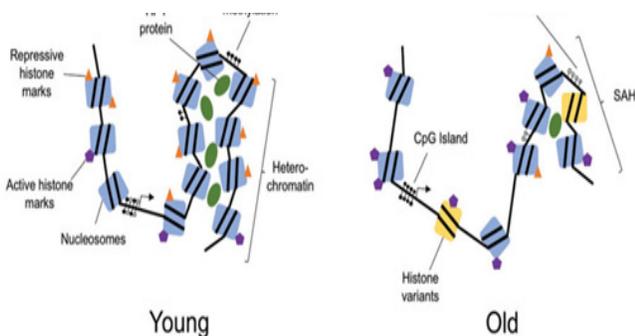
Cambios de la expresión de nuestro ADN sin que se modifique la secuencia genética



Transformando tu cuerpo y tu cerebro

[www.banpro.es](http://www.banpro.es)

[www.humaning.es](http://www.humaning.es)



Por ejemplo, la pérdida de metilación en los promotores de la integrina alpha L (ITGAL) y de la interleucina (IL)-17RC, conduce a una respuesta autoinmune y contribuye a la degeneración macular (Wei y col., 2012; Zhang y col., 2002), implicando que, al menos en sitios específicos, existen efectos patológicos de la reducción de la metilación del ADN.

En humanos, la metilación del ADN ocurre en residuos de citosina, para formar la 5-metilcitosina. Las Islas CpG son regiones donde existe una gran concentración de pares de citosina y guanina enlazados por fosfatos, la citosina en las islas CpG están desmetilados si los genes están expresándose. La presencia de múltiples sitios metilados en las islas CpG de promotores, causa el silenciamiento estable de genes. Asimismo, los cambios en la metilación son críticos para el reclutamiento de enzimas modificadoras de histonas en sitios específicos, esto es particularmente importante durante el desarrollo, silenciando genes en tejidos donde su expresión no es necesaria (Pal y Tyler, 2016).

Con la edad, hay una reducción global en la heterocromatina, en particular, en las regiones que son normalmente heterocromáticas como los telómeros y los pericentromeros, los cuales se vuelven más eucromáticos en todos los organismos, desde levaduras a los mamíferos (Sinclair y col., 1995, 1998).

Durante el envejecimiento, las histonas son modificadas post-transcripcionalmente por una variedad de enzimas, promoviendo o inhibiendo el reclutamiento de estos complejos se efectúa el control de la expresión de los genes (Lauberth y col., 2013; Pal y Tyler, 2016). También facilitan la reparación del ADN, su replicación y la condensación de la cromatina (Pal y Tyler, 2016). Las marcas de histonas que están asociadas con el silenciamiento transcripcional y la formación de heterocromatina incluyen H3K9me3, H3K27me3, H4K20me2 and H3K56ac. Por el contrario, algunas marcas asociadas a una transcripción activa son H3K4me3 y H4K16ac. Conforme los organismos envejecen, hay claros cambios tanto en los patrones globales como específicos en las marcas de histonas (Kane y Sinclair, 2019).

La función de cada tipo celular en el cuerpo está epigenéticamente programada durante su ontogenia. La reprogramación celular **consiste en restablecer las llamadas marcas epigenéticas del cuerpo. La reprogramación epigenética puede ser el "elixir de la vida"** que logre prolongar significativamente la esperanza de vida humana y revertir el envejecimiento. El investigador de Altos Lab, el Dr. Izpisúa Belmonte, advierte que los ajustes epigenéticos no **"harán que vivamos para siempre"**, pero podrían retrasar nuestra fecha de caducidad. En su opinión, no hay razón para pensar que no podemos prolongar la vida humana entre

otros 30 y 50 años, como mínimo. De hecho, el científico afirma: **"Creo que el primer niño que vivirá hasta los 130 años ya está entre nosotros. Estoy convencido de que ya ha nacido"** (Hayasaki, 2019).

Dado el poder de los 4 factores de Yamanaka, ¿podemos usarlos para resetear el viejo epigenoma?. De hecho, la reprogramación de células somáticas a iPSCs, no solo revierte el reloj biológico, sino también el reloj cronológico, ya que remueve las huellas de la edad. Esas observaciones muestran que la identidad celular y la edad no son puntos finales irreversibles sino estados celulares dictados por el código epigenético en un momento dado, y que este código puede ser reprogramado (Kane y Sinclair, 2019; Beyret y col., 2018; Chiavellini y col., 2021).

Dado que, se sabe que la reprogramación y subsecuente re-diferenciación de las iPSCs, requiere de múltiples divisiones celulares y conversión de identidad celular a través de múltiples estados de potencial neoplásico tales como la formación de teratomas, por lo que esta tecnología no puede ser aplicada *in vivo* todavía. Este obstáculo parece poder resolverse mediante el desarrollo de ciclos parciales de reprogramación. Una estrategia basada en uso de ciclos múltiples de reprogramación interrumpida en los cuales la transcripción de los genes OSKM se enciende y se apaga brevemente mediante promotores regulables. En cada ciclo, el proceso parece borrar algunas marcas epigenéticas de la edad, manteniendo, sin embargo, las marcas epigenéticas de la identidad celular (Lehmann y col., 2019; Chiavellini y col., 2021).

Hasta el momento hay pocos estudios documentados sobre la implementación de estos ciclos parciales de reprogramación

*in vivo*. El grupo de Izipisúa Belmonte demostró que la inducción cíclica de OSKM en un modelo animal de ratones transgénicos con el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford, incrementó la vida media, revirtió de modo significativo el fenotipo asociado a la edad, con mejoras significativas en la apariencia externa y rejuveneció parcialmente algunos tejidos, aunque no rejuveneció a los ratones en sí mismos (Ocampo y col., 2016).

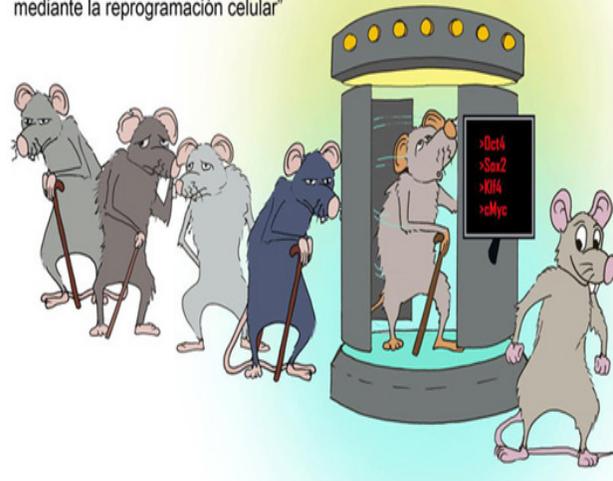
En otro estudio, la reprogramación cíclica parcial en el hipocampo de ratones de mediana edad revirtió parcialmente la reducción, dependiente de la edad, de la trimetilación en la histona H3K9 (H3K9me3). El tratamiento incrementó los niveles de células migratorias en el giro dentado, pudiendo resultar en la supervivencia neuronal de las neuronas durante su maduración y en mayor plasticidad en las neuronas maduras. Asimismo, esos cambios celulares fueron acompañados por una mejoría en las pruebas de reconocimientos de objetos (Rodríguez-Matellán y col., 2020).

En un tercer estudio, Lu y col. (2020), utilizaron el ojo como modelo de tejido del Sistema Nervioso Central y mostraron que, la expresión de los genes *Oct4*, *Sox2* y *Klf4* (OSK) (sin c-Myc), por cinco días, en células ganglionares retinales de ratón rejuveneció los patrones de metilación del ADN, restauró los patrones de metilación del ADN, restauró la densidad de los axones a nivel control, promovió la regeneración axonal tras injuria y revirtió la pérdida de visión tanto en un modelo de glaucoma en ratones como en ratones viejos de 12 meses de edad (Lu y col., 2020; Reddy y col., 2021).

La edad fue considerada por mucho tiempo inmutable. En la década del 2000, comenzaron a emerger las primeras

intervenciones para combatirla, primero en organismos inferiores y después en ratones. La restricción calórica, pequeñas moléculas y la sobre-expresión de reguladores epigenéticos como SIRT1, se han mostrado efectivos para enlentecer e incluso revertir los cambios epigenéticos y el declino físico durante la edad (Oberdoerffer y Sinclair, 2007; Field y Adams, 2017). Una nueva aproximación, la reprogramación genética *in vivo*, es una nueva y promisoriosa avenida que transitar, una vez soslayadas las dificultades tecnológicas (Beyret y col., 2018; Reddy y col., 2021).

"Retrasando el reloj del envejecimiento mediante la reprogramación celular"



Entrevista a Juan Carlos Izipisúa Belmonte. Disponible: <https://tecnologia.elbierzodigital.com/alargan-la-vida-ratones-gracias-la-reprogramacion-celular/>

## Conclusiones

La esperanza de vida humana ha incrementado más de dos veces en el mundo desarrollado en los dos siglos pasados, resultando en un aumento dramático en la población anciana. La edad avanzada está asociada a un declino fisiológico que finalmente conduce a la incapacitación del individuo y a un incremento en la predisposición a enfermedades. El

envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la mayoría de las enfermedades crónicas. El hecho que nuestra salud no está siendo equiparable con el incremento en la expectativa de vida, resulta en más tiempo de deficiencia fisiológica en las sociedades que están envejeciendo, por lo que la investigación en este campo está en expansión atrayendo la atención de la industria y grandes inversores. Por lo tanto, es lógico pensar en que hay un gran interés socio económico, médico y científico en encontrar estrategias que conduzcan a una fisiología óptima, extendiendo **“la vida saludable”**

En este punto, se ha logrado un gran progreso, sin embargo, no existe una teoría unificada que pueda explicar el proceso de envejecimiento y muchas dudas permanecen abiertas, tanto a nivel celular como de organismos. La cuestión de, si es posible atacar el proceso del envejecimiento en su núcleo, o, si son necesarias una combinación de aproximaciones, permanece para ser resuelta en un futuro, que esperamos próximo.

## Referencias Bibliográficas

- Aguayo-Mazzucato C, Andle J, Lee TB Jr, Midha A, Talemal L, Chipashvili V, Hollister-Lock J, van Deursen J, Weir G, Bonner-Weir S. 2019. Acceleration of  $\beta$  Cell Aging Determines Diabetes and Senolysis Improves Disease Outcomes. *Cell Metab* 30(1):129-142.
- Arora I, Sharma M, Sun LY, Tollefsbol TO. 2020. The epigenetic link between polyphenols, aging and age-related diseases. *Genes* 11 (9):1094.
- Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, Kirkland JL, van Deursen JM. 2011. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 479:232-236.
- Beyret E, Martínez Redondo P, Platero Luengo A, and Izpisua Belmonte JC. 2018. Elixir of life: thwarting aging with regenerative reprogramming. *Circ Res* 122(1): 128-141.
- Boland B, Yu WH, Corti O, Mollereau B, Henriques A, Bezard E, Pastores GM, Rubinsztein DC, Nixon RA, Duchen MR, Mallucci GR, Kroemer G, Levine B, Eskelinen EL, Mochel F, Spedding M, Louis C, Martin OR, Millan MJ. 2018. Promoting the clearance of neurotoxic proteins in neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov* 17(9):660-688.
- Booth LN, Brunet A. 2016. The Aging Epigenome. *Mol Cell* 62:728-44.
- Cai SQ, Zhang Q, Zhao X H, Shi J. 2021. The *in vitro* anti-inflammatory activities of galangin and quercetin towards the LPS-injured rat intestinal epithelial (IEC-6) cells as affected by heat treatment. *Molecules* 26 (24):7495.
- Campbel KHS, Pascualino L, Otaegui PJ, Wilmut I. 1996. Cell cycle co-ordination in embryo cloning by nuclear transfer *Reviews of Reproduction* 1:40-46.
- Cao Y, Zhao H, Wang Z, Zhang C, Bian Y, Liu X, Zhang C, Zhang X, Zhao Y. 2020. Quercetin promotes *in vitro* maturation of oocytes from humans and aged mice. *Cell Death Dis* 11(11):965.
- Chen Y, Hamidu S, Yang X, Yan Y, Wang Q, Li L, Oduro PK, Li Y. 2022. Dietary supplements and natural products: An update on their clinical effectiveness and molecular mechanisms of action during accelerated biological aging. *Front Genet* 13:880421.
- Chiavellini P, Canatelli-Mallat M, Lehmann M, Gallardo MD, Herenu CB, Cordeiro JL, Clement J, Goya RF. 2021. Research Perspective Aging and rejuvenation - a modular epigenome model. *Aging (Albany NY)* 13(4):4734-4746.
- Costas MA, Rubio MF. 2017. Autofagia, una estrategia de supervivencia celular. *MEDICINA (Buenos Aires)* 77: 314-320.
- Crimmins EM. 2015. Lifespan and Healthspan: Past, Present, and Promise. *Gerontologist* 55:901-11.
- Daolin T, Rui K, Vanden Berghe T, Vandenabeele P, Kroemer G. 2019. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Research* 29:347-364.
- Das A, Huang GX, Bonkowski MS, Longchamp A, Li C, Schultz MB, Kim LJ, Osborne B, Joshi S, Lu Y, Treviño-Villarreal JH, Kang MJ, Hung TT, Lee B, Williams EO, Igarashi M, Mitchell JR, Wu LE, Turner N, Arany Z, Guarente L, Sinclair DA. 2018. Impairment of an Endothelial NAD<sup>+</sup>-H2S Signaling Network Is a Reversible Cause of Vascular Aging. *Cell* 22;173(1):74-89.e20.

- Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS. 2007. Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292(1): R77-R85.
- Dikic I, Elazar Z. 2018. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19:349-364.
- Douet J, Corujo D, Malinverni R, Renauld J, Sansoni V, Posavec Marjanović M, Cantariño N, Valero V, Mongelard F, Bouvet P, Imhof A, M, Buschbeck M. 2017. MacroH2A histone variants maintain nuclear organization and heterochromatin architecture. *J Cell Science* 130:1570-158).
- Ehninger D, Neff F, Xie K. 2014. Longevity, aging and rapamycin. *Cell Mol Life Sci* 71(22):4325-46.
- Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, Büttner S, Ruckenstuhl 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-Loebenstien B, Herker E, Fahrenkrog B, Fröhlich KU, 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.
- Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, Primessnig U, Stekovic S, Pendl T, Harger A, Schipke J, Zimmermann A, Schmidt A, Tong M, Ruckenstuhl C, Dammbroeck C, Gross AS, 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 MH, Moustafa T, Haemmerle G, Mayr M, Willeit P, von Frieling-Salewsky M, Pieske B, Scorrano L, Pieber T, Pechlaner R, Willeit J, Sigrist SJ, Linke WA, 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* 22: 1428-1438.
- Elhassan Y, Kluckova K, Fletcher RS, Schmidt MS, Garten A, Doig CL, Cartwright DM, Oakey L, Burley CV, Jenkinson N, Wilson M, Lucas SJE, Akerman I, Seabright A, Lai Y-Ch, Tennant DA, Nightingale P, Wallis GA, Manolopoulos KN, Brenner C, Philp A, Lavery GG. 2019. Nicotinamide riboside augments the aged human skeletal muscle NAD<sup>+</sup> metabolome and induces transcriptomic and anti-inflammatory signatures. *Cell Rep* 28(7):1717-1728.e6.
- Ferrara-Romeo I, Martínez P, Saraswati S, Whittemore K, Graña-Castro O, Thelma Poluha L, Serrano R, Hernandez-Encinas E, Blanco-Aparicio C, Maria Flores J, Blasco MA. 2020. The mTOR pathway is necessary for survival of mice with short telomeres. *Nat Commun* 11(1):1168.
- Field AE, Adams PD. 2017. Targeting chromatin aging - The epigenetic impact of longevity-associated interventions. *Exp Gerontol* 94:29-33
- Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P, Bravo-San Pedro JM, Cecconi F, Choi AM, Chu CT, Codogno P, Colombo MI, Cuervo AM, Debnath J, Deretic V, Dikic I, Eskelinen EL, Fimia GM, Fulda S, Gewirtz DA, Green DR, Hansen M, Harper JW, Jäättelä M, Johansen T, Juhasz G, Kimmelman AC, Kraft C, Ktistakis NT, Kumar S, Levine B, Lopez-Otin C, Madeo F, Martens S, Martinez J, Melendez A, Mizushima N, Münz C, Murphy LO, Penninger JM, Piacentini M, Reggiori F, Rubinsztein DC, Ryan KM, Santambrogio L, Scorrano L, Simon AK, Simon HU, Simonsen A, Tavernarakis N, Tooze SA, Yoshimori T, Yuan J, Yue Z, Zhong Q, Kroemer G. 2017. Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J* 36(13):1811-1836.
- Gao L, Liu X, Luo X, Lou X, Li P, Li X, Liu X. 2023. Antiaging effects of dietary supplements and natural products. *Front Pharmacol* 14:1192714.
- Gourronc FA, Klingelutz AJ. 2012. Therapeutic opportunities: telomere maintenance in inducible pluripotent stem cells. *Mutat Res* 730:98-105.
- Grewal SI, Moazed D. 2003. Heterochromatin and epigenetic control of gene expression. *Science* 301(5634):798-802.
- Guo JY, White E. 2016. Autophagy, Metabolism, and Cancer. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 81:73-78.
- Hanna JH, Saha K, Jaenisch R. 2010. Pluripotency and cellular reprogramming: facts, hypotheses, unresolved issues. *Cell* 143(4):508-25.
- Hansen M, Kennedy BK. 2016. Does Longer Lifespan Mean Longer Healthspan?. *Trends Cell Biol.* 26:565-8.
- Hansen JC. Conformational dynamics of the chromatin fiber in solution: determinants, mechanisms, and functions. 2002. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 31:361-92.
- Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS, Pahor M, Javors MA, Fernandez E, Miller RA. 2009. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 460(7253):392-5.

- Hayasaki E. 2019. Un científico español podría haber encontrado la fuente de la juventud. Entrevista Juan Carlos Izpisua Belmonte. MIT Technology Review. Disponible: <https://www.technologyreview.es/s/11357/un-cientifico-espanol-podria-haber-encontrado-la-fuente-de-la-juventud>
- He S, Sharpless NE. 2017. Senescence in Health and Disease. *Cell* 169(6):1000-1011.
- Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, Evans TK, Giorgadze N, Hashmi SK, Herrmann SM, Jensen MD, Jia Q, Jordan KL, Kellogg TA, Khosla S, Koerber DM, Lagnado AB, Lawson DK, LeBrasseur NK, Lerman LO, McDonald KM, McKenzie TJ, Passos JF, Pignolo RJ, Pirtskhalava T, Saadiq IM, Schaefer KK, Textor SC, Victorelli SG, Volkman TL, Xue A, Wentworth MA, Wissler Gerdes EO, Zhu Y, Tchkonja T, Kirkland JL. 2019. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine* 47:446-456.
- Hofer SJ, Liang Y, Zimmermann A, Schroeder S, Dengjel J, Kroemer G, Eisenberg T, Sigrist SJ, Madeo F. 2021. Spermidine induced hyposination preserves mitochondrial and cognitive function during aging. *Autophagy* 17: 2037-2039.
- Hosseini A, Razavi BM, Banach M, Hosseinzadeh H. 2021. Quercetin and metabolic syndrome: A review. *Phytother Res* 35 (10):5352-5364.
- Hu Z, Chen K, Xia Z, Chavez M, Pal S, Seol JH, Chen CC, Li W, Tyler JK. 2014. Nucleosome loss leads to global transcriptional up-regulation and genomic instability during yeast aging. *Genes Dev* 28:396-408.
- Inaba M, Yamashita YM. *Cell Stem Cell*. 2012. Perspective Asymmetric Stem Cell Division: Precision for Robustness *Cell Stem Cell* 11(4):461-9.
- Jia Z, Nallasamy P, Liu D, Shah H, Li J Z, Chitrakar R, Si H, McCormick J, Zhu H, Zhen W, Li Y. 2015. Luteolin protects against vascular inflammation in mice and TNF- $\alpha$ -induced monocyte adhesion to endothelial cells via suppressing I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway. *J Nutr Biochem* 26 (3):293-302.
- Jin S, White E. 2007. Role of autophagy in cancer: management of metabolic stress. *Autophagy* 3: 28-31.
- Kalender A, Selvaraj A, Kim SY, Gulati P, Brûlé S, Viollet B, Kemp BE, Bardeesy N, Dennis P, Schlager JJ, Marette A, Kozma SC, Thomas G. 2010. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell Metab* 11(5):390-401.
- Kane AE y Sinclair DA. 2019. Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 54(1):61-83.
- Kang HT, Lee KB, Kim SY, Choi HR, Park SC. 2011. Autophagy impairment induces premature senescence in primary human fibroblasts. *PLoS One* 6(8):e23567.
- Kang SG, Lee GB, Vinayagam R, Do GS, Oh SY, Yang SJ, Kwon JB, Singh M. 2022. Anti-inflammatory, antioxidative, and nitric oxide-scavenging activities of a quercetin nanosuspension with polyethylene glycol in LPS-induced RAW 264.7 macrophages. *Molecules* 27 (21):7432.
- Karagiannis P, Nakauchi A, Yamanaka S. 2018. Bringing Induced Pluripotent Stem Cell Technology to the Bedside. *JMA Journal* 1(1):6-14.
- Karagiannis P, Takahashi K, Saito M, Yoshida Y, Okita K, Watanabe A, Inoue H, Yamashita JK, Masaya Todani M, Nakagawa M, Osawa M, Yashiro Y, Yamanaka S, Osafune K. 2019. Induced pluripotent stem cells and their use in human models of disease and development. *Physiol Rev* 99: 79-114.
- Kerr JS, Adriaanse BA, Greig NH, Mattson MP, Cader MZ, Bohr VA, Fang EF. 2017. Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms. *Trends Neurosci* 40: 151-66.
- Khosla S, Farr JN, Tchkonja T, Kirkland JL. 2020. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol* 16(5):263-275.
- Klionsky DJ, Cregg JM, Dunn Jr WA, Emr SD, Sakai Y, Sandoval IV, Sibirny A, Subramani S, Thumm M, Veenhuis M, Ohsumi Y. 2003. A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes. *Dev Cell* 5(4):539-545.
- Lamming DW, Ye L, Sabatini DM, Baur JA. 2013. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *J Clin Invest* 123(3):980-9.
- Lauberth SM, Nakayama T, Wu X, Ferris AL, Tang Z, Hughes SH, Roeder RG. 2013. H3K4me3 interactions with TAF3 regulate preinitiation complex assembly and selective gene activation. *Cell* 152(5):1021-36.
- Lehmann M, Canatelli-Mallat M, Chiavellini P, Cónsole GM, Gallardo MD, Goya RG. 2019. Partial reprogramming as an emerging strategy for safe induced cell generation and rejuvenation. *Curr Gene Ther* 19:248-54.

- Levine B, Kroemer G. 2019. Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective. *Cell* 176(1-2):11-42.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. 2013. The hallmarks of aging. *Cell* 153(6):1194-217.
- López-Otín C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. 2016. Metabolic Control of Longevity. *Cell* 166(4):802-821.
- López-Otín C, Kroemer G. 2021. Hallmarks of Health. *Cell* 184(1):33-63.
- Lu Y, Brommer B, Tian X, Krishnan A, Meer M, Wang C, Vera DL, Qiurui Zeng Q, Yu D, Bonkowski MS, Yang J-H, Zhou S, Hoffmann EM, Karg MM, Schultz MB, Kane AE, Davidsohn N, Korobkina E, Chwalek K, Rajman LA, Church GM, Hochedlinger K, Gladyshev VN, Horvath S, Sinclair DA. 2020. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature* 588:124-129.
- Luciani A, Vilella VR, Esposito S, Brunetti-Pierri N, Medina D, Settembre C, Gavina M, Pulze L, Giardino I, Pettoello-Mantovani M, D'Apolito M, Guido S, Masliah E, Spencer B, Quarantino S, Raia V, Ballabio A, Maiuri L. 2010. Defective CFTR induces aggressive formation and lung inflammation in cystic fibrosis through ROS-mediated autophagy inhibition. *Nat Cell Biol* 12: 863-75.
- Luger K, Rechsteiner TJ, Flaus AJ, Waye MM, Richmond TJ. 1997a. Characterization of nucleosome core particles containing histone proteins made in bacteria. *J Mol Biol* 272(3):301-11.
- Luger K, Mäder AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ. 1997b. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature* 389(6648):251-60.
- Madeo F, Bauer MA, Carmona-Gutierrez D, Kroemer G. 2019. Spermidine: a physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans?". *Autophagy* 15(1):165-168.
- Maruzs T, Simon-Vecsei Z, Kiss V, Csizmadia T, Juhász G. 2019. On the Fly: Recent Progress on Autophagy and Aging in *Drosophila*. *Front Cell Dev Biol* 7:140.
- Mathur S, Hoskins C. 2017. Drug development: Lessons from nature. *Biomed Rep* 6(6):612-614.
- Medina CB, Mehrotra P, Arandjelovic S, Perry JSA, Guo Y, Morioka S, Barron B, Walk SF, Ghesquière B, Krupnick AS, Lorenz U, Ravichandran KS. 2020. Metabolites released from apoptotic cells act as novel tissue messengers. *Nature* 580(7801): 130-135.
- Minois N, Carmona-Gutierrez D, Madeo F. 2011. Polyamines in aging and disease. *Aging* 3:716-732.
- Minois N. 2014. Molecular Basis of the 'Anti-Aging' Effect of Spermidine and Other Natural Polyamines-A Mini-Review. *Gerontology* 60, 319-326.
- Mitalipov S, Wolf D. 2009. Totipotency, pluripotency and nuclear reprogramming. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 114:185-99.
- Nair P. 2012. Profile of Shinya Yamanaka. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(24):9223-512.
- Narita M, Krizhanovsky V, Nuñez S, Chicas A, Hearn SA, Myers MP, Lowe SW. 2006. A novel role for high-mobility group a protein in cellular senescence and heterochromatin formation. *Cell* 126(3):503-14.
- Oberdoerffer P, Sinclair DA. 2007. The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8(9):692-702.
- Ocampo A, Reddy P, Martinez-Redondo P, Platero-Luengo A, Hatanaka F, Hishida T, Li M, David Lam D, Kurita M, Beyret E, Araoka T, Vazquez-Ferrer E, Donoso D, Roman JL, Xu J, Rodriguez Esteban C, Nuñez G, Nuñez Delicado E, Campistol JM, Guillen I, Guillen P, Izpisua JC. 2016. *In vivo* Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming. *Cell* 167(7):1719-1733.
- Ohsumi Y. 2014. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res* 24: 9-23.
- Pal S, Tyler JK. 2016. Epigenetics and aging. *Sci Adv* 2(7):e1600584.
- Pan C, Fangfang Zhou F, Zhang L. 2023. The loss of epigenetic information: not only consequences but a cause of mammalian aging. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 8:140.
- Perrone D, Fuggetta M P, Ardito F, Cottarelli A, De Filippis A, Ravagnan G, De Maria S, Lo Muzio L. 2017. Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) and its properties in oral diseases. *Exp Ther Med* 14(1):3-9.
- Petkovich DA, Podolskiy DI, Lobanov AV, Lee SG, Miller RA, Gladyshev VN. 2017. Using DNA Methylation Profiling to Evaluate Biological Age and Longevity Interventions. *Cell Metab* 25:954-960.
- Pucciarelli S, Moreschini B, Micozzi D, De Fronzo GS, Carpi FM, Polzonetti V, Vincenzetti S, Mignini F, Napolioni V. 2012. Spermidine and spermine are enriched in whole blood of nona/centenarians. *Rejuven Res* 15:590- 595.
- Rando TA, Chang HY. 2012. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock. *Cell* 148(1-2):46-57.

- Reddy P, Memczak S, Izpisua Belmonte JC. 2021. Unlocking Tissue Regenerative Potential by Epigenetic Reprogramming Cell Stem. *Cell* 28(1):5-7.
- Robbins RD, Prasain N, Maier BF, Yoder MC, Mirmira RG. 2010. Inducible pluripotent stem cells: not quite ready for prime time? *Curr Opin Organ Transplant* 15:61-7.
- Robinton DA, Daley GQ. 2012. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature* 481(7381):295-305.
- Rodríguez Pérez JC. 2011. The role of mTOR inhibitors in renal diseases. *Nefrología* 31(3):251-5.
- Rodríguez-Matellán A, Alcazar N, Hernández F, Serrano M, Ávila J. 2020. *In vivo* reprogramming ameliorates aging features in dentate gyrus cells and improves memory in mice. *Stem Cell Reports* 15:1056-66.
- Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. 2011. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 377(9759):31-41.
- Santhiravel S, Bekhit AEA, Mendis E, Jacobs JL, Dunshea FR, Rajapakse N, Ponnampalam EN. 2022. The impact of plant phytochemicals on the gut microbiota of humans for a balanced life. *Int J Mol Sci* 23(15):8124.
- Sinclair DA, Mills K, Guarente L. 1995. Molecular mechanisms of yeast aging. *Trends Biochem Sci* 23(4):131-4.
- Sinclair D, Mills K, Guarente L. 1998. Aging in *Saccharomyces cerevisiae*. *Annu Rev Microbiol* 52:533-60.
- Steele A. 2022. Eternos: La nueva ciencia para cumplir años sin envejecer. Editorial GeoPlaneta CIENCIA. ISBN-13:978-8408249320.
- Strong R, Miller RA, Astle CM, Floyd RA, Flurkey K, Hensley KL, Javors MA, Leeuwenburgh C, Nelson JF, Ongini E, Nadon NL, Warner HR, Harrison DE. 2008. *Aging Cell* 7(5):641-650.
- Tachibana M, Amato P, Sparman M, Gutierrez NM, Tippner-Hedges R, Ma H, Kang E, Fulati A, Lee HS, Sritanaudomchai H, Masterson K, Larson J, Eaton D, Sadler-Fredd K, Battaglia D, Lee D, Wu D, Jensen J, Patton P, Gokhale S, Stouffer RL, Wolf D, Mitalipov S. 2013. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell* 153(6):1228-38.
- Takahashi K, Yamanaka S. 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126: 663-676.
- Takahashi K. 2014. Cellular Reprogramming. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 6(2): a018606.
- Tanabe K, Takahashi K, Yamanaka S. 2014. Induction of pluripotency by defined factors *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 90(3): 83-96.
- Tsurumi A, Li WX. 2012. Global heterochromatin loss: a unifying theory of aging? *Epigenetics* 7(7):680-8.
- Waddington CH. 1942. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol* 41(1):10-3.
- Wallrath LL. 1998. Unfolding the mysteries of heterochromatin. *Curr Opin Genet Dev* 8(2):147-53.
- Wanke V, Cameroni E, Uotila A, Piccolis M, Urban J, Loewith R, De Virgilio C. 2008. Caffeine extends yeast lifespan by targeting TORC1. *Mol Microbiol* 69(1):277-285.
- Wei L, Liu B, Tuo J, Shen D, Chen P, Li Z, Liu X, Ni J, Dagur P, Sen HN, Jawad S, Ling D, Park S, Chakrabarty S, Meyerle C, Agron E, Ferris FL 3rd, Chew EY, McCoy JP, Blum E, Francis PJ, Klein ML, Guymer RH, Baird PN, Chan CC, Nussenblatt RB. 2012. Hypomethylation of the IL17RC promoter associates with age-related macular degeneration. *Cell Rep* 2(5):1151-8.
- Wu J, Izpisua Belmonte JC. 2016. Stem Cells: A Renaissance in Human Biology Research. *Cell* 165(7):1572-1585.
- Yamanaka S. 2020. Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapy—Promise and Challenges. *Cell Stem Cell* 27(4):523-531.
- Yang J-H, Hayano M, Griffin PT, Amorim JA, Bonkowski MS, Apostolides JK, Salfati EL, Blanchette M, Munding EM, Bhakta M, Chew YC, Guo W, Yang X, Maybury-Lewis S, Tian X, Ross JM, Coppotelli G, Meer MV, Rogers-Hammond R, Vera DL, Lu YR, Pippin JW, Creswell ML, Dou Z, Xu C, Mitchell SJ, Das A, O'Connell BL, Thakur S, Kane AK, Su Q, Mohri Y, Nishimura EK, Schaevez L, Garg N, Balta AM, Rego MA, Gregory-Ksander M, Jakobs TC, Zhong L, Wakimoto H, El Andari J, Grimm D, Mostoslavsky R, Wagers AJ, Tsubota K, Bonasera SJ, Palmeira CM, Seidman JG, Seidman CE, Wolf NS, Kreiling JA, Sedivy JM, Murphy GF, Green RE, Garcia BA, Berger SL, Oberdoerffer P, Shankland SJ, Gladyshev VN, Ksander BR, Pfenning AR, Rajman LA, Sinclair DA. 2023. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell* 186(2):305-326.e27.
- Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. 2007.

- Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 318:1917-1920.
- Yu X, Li G. 2012. Effects of resveratrol on longevity, cognitive ability and aging-related histological markers in the annual fish *Nothobranchius guentheri*. *Exp Gerontol* 47 (12):940-949.
- Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. 2019. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* 10(68):1-22.
- Zhang Y, Toh L, Lau P, Wang X. 2012. Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) Is a Novel Target of the Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway in Human Cancer. *J Biol Chem.* 287(39): 32494-32511.