

Los sellos del envejecimiento

Carlos López-Otín,¹ Maria A. Blasco,⁵ Linda Partridge,^{3,4} Manuel Serrano,^{2,*} and Guido Kroemer^{6,7,8,9,10}

Cell. 6 de junio de 2013; 153(6): 1194–1217.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC3836174/>

La versión final editada por el editor de este artículo está disponible en [Cell](#)

Ver otros artículos en PMC que [citan](#) el artículo publicado.

Abstracto

El envejecimiento se caracteriza por una pérdida progresiva de la integridad fisiológica, lo que conduce a una función deteriorada y una mayor vulnerabilidad a la muerte. Este deterioro es el principal factor de riesgo de las principales patologías humanas, como el cáncer, la diabetes, los trastornos cardiovasculares y las enfermedades neurodegenerativas. La investigación sobre el envejecimiento ha experimentado un avance sin precedentes en los últimos años, particularmente con el descubrimiento de que la tasa de envejecimiento está controlada, al menos en cierta medida, por vías genéticas y procesos bioquímicos conservados en la evolución. Esta revisión enumera nueve características tentativas que representan denominadores comunes del envejecimiento en diferentes organismos, con especial énfasis en el envejecimiento de los mamíferos. Estas características son: inestabilidad genómica, desgaste de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, detección de nutrientes desregulada, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre y comunicación intercelular alterada. Un gran desafío es diseccionar la interconexión entre los sellos candidatos y su contribución relativa al envejecimiento, con el objetivo final de identificar objetivos farmacéuticos para mejorar la salud humana durante el envejecimiento con efectos secundarios mínimos.

Palabras clave: envejecimiento, cáncer, daño en el ADN, epigenética, esperanza de vida, longevidad, metabolismo, mitocondrias, vías de señalización de nutrientes, senescencia, células madre, telómeros

Introducción

El envejecimiento, que en términos generales definimos como el declive funcional dependiente del tiempo que afecta a la mayoría de los organismos vivos, ha atraído la curiosidad y despertado la imaginación a lo largo de la historia de la humanidad. Sin embargo, hace solo 30 años que se inauguró una nueva era en la investigación del envejecimiento tras el aislamiento de las primeras cepas longevas de *Caenorhabditis elegans* ([Klass, 1983](#)). Hoy en día, el envejecimiento está sujeto a un escrutinio científico basado en el conocimiento cada vez mayor de las bases moleculares y celulares de la vida y la enfermedad. La situación actual de la investigación sobre el envejecimiento presenta muchos paralelismos con la investigación sobre el cáncer en décadas anteriores. El campo del cáncer cobró un gran impulso en el año 2000 con la publicación de un documento histórico que enumeraba seis características del cáncer ([Hanahan y Weinberg, 2000](#)), y que recientemente se ha ampliado a diez sellos distintivos ([Hanahan y Weinberg, 2011](#)). Esta categorización ha ayudado a conceptualizar la esencia del cáncer y sus mecanismos subyacentes.

A primera vista, el cáncer y el envejecimiento pueden parecer procesos opuestos: el cáncer es la consecuencia de una ganancia aberrante de aptitud celular, mientras que el envejecimiento se caracteriza por una pérdida de aptitud. Sin embargo, a un nivel más profundo, el cáncer y el envejecimiento pueden compartir orígenes comunes. La acumulación de daño celular dependiente del tiempo es ampliamente considerada como la causa general del envejecimiento ([Gems and Partridge, 2013](#) ; [Kirkwood, 2005](#) ; [Vijg and Campisi, 2008](#)). Al mismo tiempo, el daño celular puede ocasionalmente proporcionar ventajas aberrantes a ciertas células, lo que eventualmente puede producir cáncer. Por lo tanto, el cáncer y el envejecimiento pueden considerarse como dos manifestaciones diferentes del mismo proceso subyacente, a saber, la acumulación de daño celular. Además, varias de las patologías asociadas al envejecimiento, como la aterosclerosis y la inflamación, implican un sobrecrecimiento celular descontrolado o hiperactividad ([Blagosklonny, 2008](#)). A partir de este marco conceptual han surgido una serie de cuestiones críticas en el campo del envejecimiento en relación con las fuentes fisiológicas del daño que provoca el envejecimiento, las respuestas compensatorias que intentan restablecer la homeostasis, la interconexión entre los distintos tipos de daño y las respuestas compensatorias, y las posibilidades de intervenir exógenamente para retrasar el envejecimiento.

Aquí, hemos intentado identificar y categorizar las características celulares y moleculares del envejecimiento. Proponemos nueve características distintivas candidatas que generalmente se considera que contribuyen al proceso de envejecimiento y juntas determinan el fenotipo de envejecimiento ([Figura 1](#)). Dada la complejidad del tema, hemos enfatizado la comprensión actual del envejecimiento de los mamíferos, al tiempo que reconocemos los conocimientos pioneros de organismos modelo más simples ([Gems and Partridge, 2013](#) ; [Kenyon, 2010](#)). Idealmente, cada 'sello distintivo' debería cumplir los siguientes criterios: (i) debería manifestarse durante el envejecimiento normal; (ii) su agravación experimental debería acelerar el envejecimiento; y (iii) su mejora experimental debería retrasar el proceso normal de envejecimiento y, por lo tanto, aumentar la esperanza de vida

saludable. Este conjunto de requisitos ideales se cumple en mayor o menor medida con las señas de identidad propuestas, aspecto que será discutido en detalle para cada una de ellas. El último criterio es el más difícil de lograr, incluso si se restringe a un solo aspecto del envejecimiento. Por esta razón, aún no todos los sellos distintivos están completamente respaldados por intervenciones que logran mejorar el envejecimiento. Esta advertencia se ve atenuada por la amplia interconexión entre los sellos distintivos del envejecimiento, lo que implica que la mejora experimental de un sello distintivo en particular puede afectar a otros.

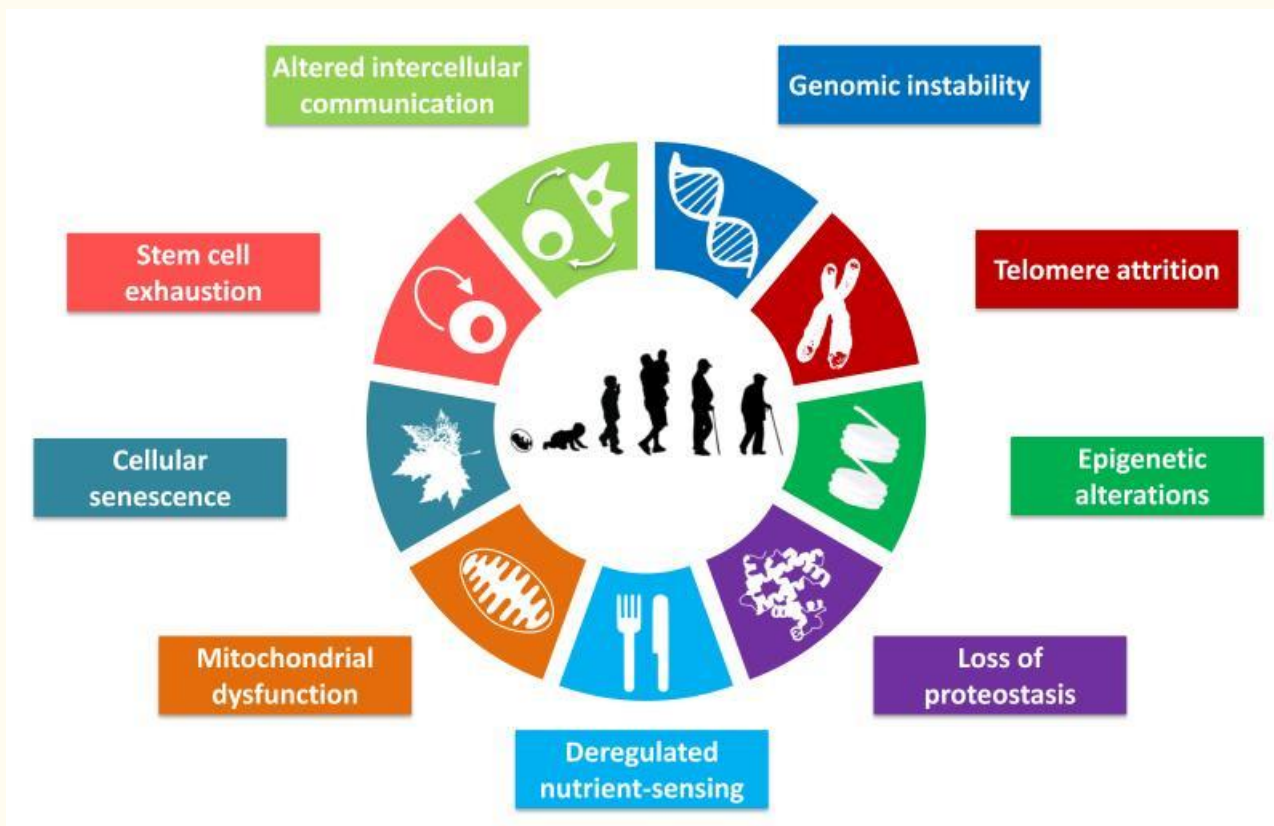


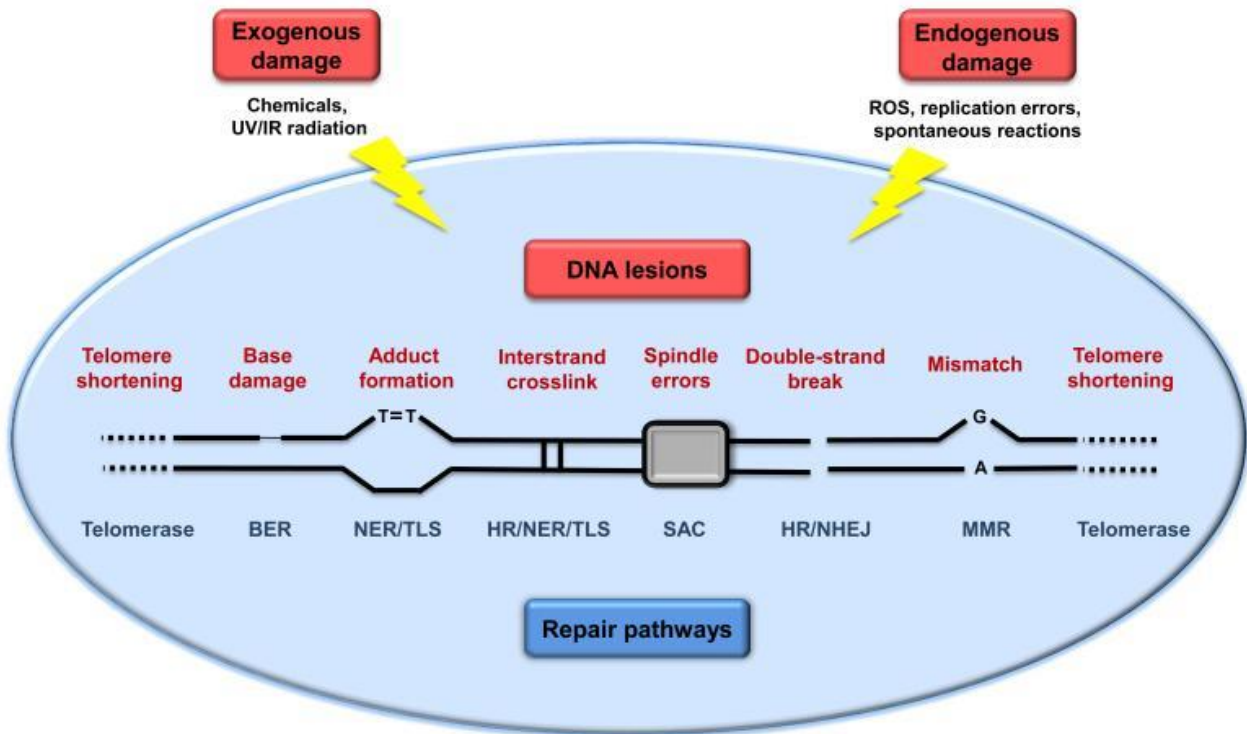
Figura 1. Los sellos del envejecimiento

El esquema enumera las nueve características descritas en esta revisión: inestabilidad genómica, desgaste de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, detección de nutrientes desregulada, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de las células madre y comunicación intercelular alterada.

Inestabilidad genómica

Un denominador común del envejecimiento es la acumulación de daño genético a lo largo de la vida ([Moskalev et al., 2012](#)) ([Figura 2A](#)). Además, numerosas enfermedades de envejecimiento prematuro, como el síndrome de Werner y el síndrome de Bloom, son consecuencia de una mayor acumulación de daño en el ADN ([Burtner y Kennedy, 2010](#)), aunque la relevancia de estos y otros síndromes progeroides para el envejecimiento normal sigue sin resolverse debido en parte a la hecho de que recapitulan sólo algunos aspectos del envejecimiento. La integridad y la estabilidad del ADN se ven desafiadas continuamente por agentes físicos, químicos y biológicos exógenos, así como por amenazas endógenas que incluyen errores de replicación del ADN, reacciones hidrolíticas espontáneas y especies reactivas de oxígeno (ROS) ([Hoeijmakers, 2009](#)). Las lesiones genéticas derivadas del daño extrínseco o intrínseco son muy diversas e incluyen mutaciones puntuales, translocaciones, ganancias y pérdidas cromosómicas, acortamiento de los telómeros y disrupción génica causada por la integración de virus o transposones. Para minimizar estas lesiones, los organismos han desarrollado una red compleja de mecanismos de reparación del ADN que, en conjunto, son capaces de hacer frente a la mayor parte del daño infligido al ADN nuclear ([Lord y Ashworth, 2012](#)). Los sistemas de estabilidad genómica también incluyen mecanismos específicos para mantener la longitud y la funcionalidad apropiadas de los telómeros (que son el tema de un sello distintivo separado, ver más abajo) y para asegurar la integridad del ADN mitocondrial (ADNmt) ([Blackburn et al., 2006](#) ; [Kazak et al., 2012](#)). Además de estas lesiones directas en el ADN, los defectos en la arquitectura nuclear, conocidos como laminopatías, pueden causar inestabilidad en el genoma y dar lugar a síndromes de envejecimiento prematuro ([Worman, 2012](#)).

A



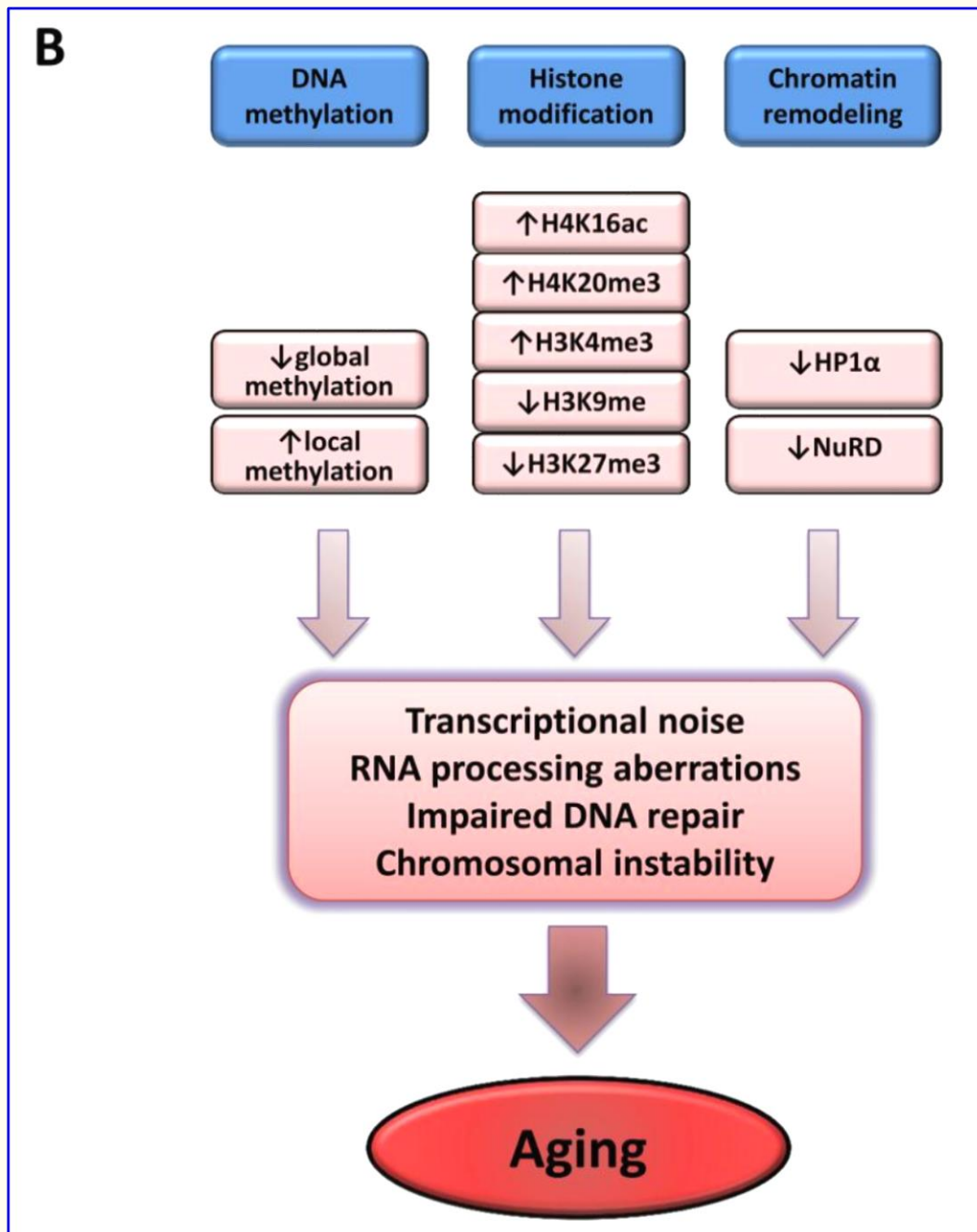


Figura 2. Alteraciones genómicas y epigenéticas

A) Inestabilidad genómica y desgaste de los telómeros. Los agentes endógenos o exógenos pueden estimular una variedad de lesiones del ADN que se representan esquemáticamente en un solo cromosoma. Tales lesiones pueden repararse mediante una variedad de mecanismos. El daño excesivo del ADN o la reparación insuficiente del ADN favorecen el proceso de envejecimiento. Tenga en cuenta que tanto el ADN nuclear como el ADN mitocondrial (no representado aquí) están sujetos a alteraciones genómicas asociadas con la edad. BER, reparación por escisión de base; HR, recombinación homóloga; NER, reparación por escisión de nucleótidos; NHEJ, unión de extremos no homólogos; MMR, reparación de desajustes; ROS, especies reactivas de oxígeno; TLS, síntesis de translesión; SAC, punto de control de montaje del husillo.

B) Alteraciones epigenéticas. Las alteraciones en la acetilación y metilación del ADN o de las histonas, así como de otras proteínas asociadas a la cromatina, pueden inducir cambios epigenéticos que contribuyen al proceso de envejecimiento.

ADN nuclear

Las mutaciones somáticas se acumulan dentro de las células de seres humanos envejecidos y organismos modelo ([Moskalev et al., 2012](#)). También se han encontrado otras formas de daño en el ADN, como las aneuploidías cromosómicas y las variaciones en el número de copias, asociadas con el envejecimiento ([Faggioli et al., 2012](#) ; [Forsberg et al., 2012](#)). También se ha informado un aumento del mosaicismo clonal para anomalías cromosómicas grandes ([Jacobs et al., 2012](#) ; [Laurie et al., 2012](#)). Todas estas formas de alteraciones del ADN pueden afectar genes esenciales y vías de transcripción, lo que da como resultado células disfuncionales que, si no se eliminan por apoptosis o senescencia, pueden poner en peligro la homeostasis del tejido y del organismo. Esto es especialmente relevante cuando el daño del ADN impacta en la competencia funcional de las células madre,

comprometiendo así su papel en la renovación de tejidos ([Jones y Rando, 2011](#) ; [Rossi et al., 2008](#)) (ver también la sección Agotamiento de células madre).

La evidencia causal de los vínculos propuestos entre el aumento permanente del daño genómico y el envejecimiento ha surgido de estudios en ratones y humanos, que muestran que las deficiencias en los mecanismos de reparación del ADN causan un envejecimiento acelerado en ratones y son la base de varios síndromes progeroides humanos como el síndrome de Werner, el síndrome de Bloom y la xerodermia pigmentosa, tricotodistrofia, síndrome de Cockayne o síndrome de Seckel ([Gregg et al., 2012](#) ; [Hoeijmakers, 2009](#) ; [Murga et al., 2009](#)). Además, los ratones transgénicos que sobreexpresan BubR1, un componente de punto de control mitótico que asegura la segregación precisa de los cromosomas, exhiben una mayor protección contra la aneuploidía y el cáncer, y una vida útil prolongada y saludable ([Baker et al., 2012](#)). Estos hallazgos proporcionan evidencia experimental de que el refuerzo artificial de los mecanismos de reparación del ADN nuclear puede retrasar el envejecimiento.

ADN mitocondrial

Las mutaciones y deleciones en el mtDNA envejecido también pueden contribuir al envejecimiento ([Park y Larsson, 2011](#)). El mtDNA se ha considerado un objetivo importante para las mutaciones somáticas asociadas con el envejecimiento debido al microambiente oxidativo de las mitocondrias, la falta de histonas protectoras en el mtDNA y la limitada eficiencia de los mecanismos de reparación del mtDNA en comparación con los del ADN nuclear ([Linnane et al., 1989](#)). La implicación causal de las mutaciones del mtDNA en el envejecimiento ha sido controvertida debido a la multiplicidad de genomas mitocondriales, lo que permite la coexistencia de genomas mutantes y de tipo salvaje dentro de la misma célula, un fenómeno que se conoce como "heteroplasmia". Sin embargo, los análisis de células individuales han revelado que, a pesar del bajo nivel general de mutaciones de mtDNA, la carga mutacional de las células individuales envejecidas se vuelve significativa y puede alcanzar un estado de homoplasmia en el que un genoma mutante domina al normal ([Khrapko et al., 1999](#)). Curiosamente, contrariamente a las expectativas anteriores, la mayoría de las mutaciones de mtDNA en células adultas o envejecidas parecen ser causadas por errores de replicación en etapas tempranas de la vida, en lugar de daño oxidativo. Estas mutaciones pueden experimentar expansión policlonal y causar disfunción de la cadena respiratoria en diferentes tejidos ([Ameur et al., 2011](#)). Los estudios de envejecimiento acelerado en pacientes infectados por el VIH tratados con medicamentos antirretrovirales, que interfieren con la replicación del mtDNA, han respaldado el concepto de expansión clonal de mutaciones del mtDNA originadas en etapas tempranas de la vida ([Payne et al., 2011](#)).

La primera evidencia de que el daño del mtDNA podría ser importante para el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad se derivó de la identificación de trastornos multisistémicos humanos causados por mutaciones del mtDNA que fenocopian parcialmente el envejecimiento ([Wallace, 2005](#)). La evidencia causal adicional proviene de estudios en ratones deficientes en la polimerasa de ADN mitocondrial γ . Estos ratones mutantes exhiben aspectos de envejecimiento prematuro y vida útil reducida en asociación con la acumulación de mutaciones y deleciones puntuales aleatorias en el mtDNA ([Kujoth et al., 2005](#) ; [Trifunovic et al., 2004](#) ; [Vermulst et al., 2008](#)). Las células de estos ratones muestran una función mitocondrial deteriorada pero, inesperadamente, esto no se acompaña de una mayor producción de ROS ([Edgar et al., 2009](#) ; [Hiona et al., 2010](#)). Además, las células madre de estos ratones progeroides son particularmente sensibles a la acumulación de mutaciones de mtDNA ([Ahlqvist et al., 2012](#)) (ver también la sección sobre Agotamiento de células madre). Se necesitan estudios futuros para determinar si las manipulaciones genéticas que disminuyen la carga de mutaciones de mtDNA pueden extender la vida útil.

arquitectura nuclear

Además del daño genómico que afecta al ADN nuclear o mtDNA, los defectos en la lámina nuclear también pueden causar inestabilidad en el genoma ([Dechat et al., 2008](#)). Las láminas nucleares constituyen los componentes principales de la lámina nuclear y participan en el mantenimiento del genoma al proporcionar un andamiaje para unir la cromatina y los complejos de proteínas que regulan la estabilidad genómica ([González-Suárez et al., 2009](#) ; [Liu et al., 2005](#)). La lámina nuclear atrajo la atención de los investigadores del envejecimiento después del descubrimiento de que mutaciones en genes que codifican componentes proteicos de esta estructura, o factores que afectan su maduración y dinámica, causan síndromes de envejecimiento acelerado como el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford y Néstor-Guillermo (HGPS y NGPS, respectivamente) ([Cabanillas et al., 2011](#) ; [De Sandre-Giovannoli et al., 2003](#) ; [Erikson et al., 2003](#)). También se han detectado alteraciones de la lámina nuclear y la producción de una isoforma aberrante de prelamina A llamada progerina durante el envejecimiento humano normal ([Ragnauth et al., 2010](#) ; [Scaffidi y Misteli, 2006](#)). La disfunción de los telómeros también promueve la producción de progerina en fibroblastos humanos normales *en cultivos in vitro* prolongados, lo que sugiere vínculos íntimos entre el mantenimiento de los telómeros y la expresión de progerina durante el envejecimiento normal ([Cao et al., 2011](#)). Además de estos cambios asociados con la edad en las láminas de tipo A, los niveles de lámina B1 disminuyen durante la senescencia celular, lo que indica su utilidad como biomarcador de este proceso ([Freund et al., 2012](#) ; [Shimi et al., 2011](#)).

Los modelos animales y celulares han facilitado la identificación de las vías de estrés provocadas por las aberraciones en la lámina nuclear características de HGPS. Estas vías incluyen la activación de p53 ([Varela et al., 2005](#)), la desregulación del eje somatotrófico ([Marino et al., 2010](#)) y el desgaste de las células madre adultas ([Espada et al., 2008](#) ; [Scaffidi y Misteli, 2008](#)). La relevancia causal de las anomalías de la lámina nuclear en el envejecimiento prematuro ha sido respaldada por la observación de que la disminución de los niveles de prelamina A o progerina retrasa la aparición de las características progeroides y prolonga la vida útil en modelos de ratones con HGPS. Esto se puede lograr mediante la inyección sistémica de oligonucleótidos antisentido, inhibidores de la farnesiltransferasa o una combinación de estatinas y aminobifosfonatos ([Osorio et al.,](#)

[2011](#) ; [Varela et al., 2008](#) ; [Yang et al., 2006](#)). La restauración del eje somatotrófico mediante tratamientos hormonales o la inhibición de la señalización de NF-κB también prolonga la vida útil de estos ratones progeroides ([Marino et al., 2010](#) ; [Osorio et al., 2012](#)). Además, se ha desarrollado una estrategia basada en la recombinación homóloga para corregir las mutaciones de *LMNA* en células madre pluripotentes inducidas (iPSC) derivadas de pacientes con HGPS, lo que abre una vía hacia futuras terapias celulares ([Liu et al., 2011b](#)). Son necesarios más estudios para validar la idea de que el refuerzo de la arquitectura nuclear puede retrasar el envejecimiento normal.

Descripción general

Existe amplia evidencia de que el daño genómico acompaña al envejecimiento y que su inducción artificial puede provocar aspectos de envejecimiento acelerado. En el caso de la maquinaria que asegura una fiel segregación cromosómica, existe evidencia genética de que su potenciación puede extender la longevidad en los mamíferos ([Baker et al., 2012](#)). Además, en el caso particular de las progerias asociadas a defectos de la arquitectura nuclear, existe una prueba de principio para tratamientos que pueden retrasar el envejecimiento prematuro. Se deben explorar vías similares para encontrar intervenciones que refuercen otros aspectos de la estabilidad del genoma nuclear y mitocondrial, como la reparación del ADN y su impacto en el envejecimiento normal (los telómeros constituyen un caso particular y se analizan por separado).

Desgaste de telómeros

La acumulación de daño en el ADN con la edad parece afectar el genoma de forma casi aleatoria, pero hay algunas regiones cromosómicas, como los telómeros, que son particularmente susceptibles al deterioro relacionado con la edad ([Blackburn et al., 2006](#)) (Figura 2A). Las polimerasas de ADN replicativas carecen de la capacidad de replicar completamente los extremos terminales de las moléculas de ADN lineal, una función que pertenece a una polimerasa de ADN especializada conocida como telomerasa. Sin embargo, la mayoría de las células somáticas de los mamíferos no expresan la telomerasa y esto conduce a la pérdida progresiva y acumulativa de las secuencias protectoras de los telómeros de los extremos de los cromosomas. El agotamiento de los telómeros explica la limitada capacidad proliferativa de algunos tipos de células cultivadas *in vitro* , la denominada senescencia replicativa o límite de Hayflick ([Hayflick y Moorhead, 1961](#) ; [Olovnikov, 1996](#)). De hecho, la expresión ectópica de la telomerasa es suficiente para conferir la inmortalidad a células que de otro modo serían mortales, sin causar una transformación oncogénica ([Bodnar et al., 1998](#)). Es importante destacar que el acortamiento de los telómeros también se observa durante el envejecimiento normal tanto en humanos como en ratones ([Blasco, 2007](#)).

Los telómeros se pueden considerar como roturas de ADN que se vuelven invisibles para la maquinaria de reparación del ADN a través de la formación de un complejo de nucleoproteína especializado conocido como refugio ([Palm y de Lange, 2008](#)). Esto agrega otra peculiaridad a los telómeros, no solo los telómeros se acortan progresivamente en ausencia de telomerasa sino que, incluso en presencia de telomerasa, el daño exógeno del ADN a los telómeros se vuelve invisible para las maquinarias de reparación del ADN debido a la presencia de protectedinas. . Por lo tanto, el daño del ADN en los telómeros causa un tipo persistente de daño en el ADN que conduce a efectos celulares nocivos que incluyen senescencia y/o apoptosis ([Fumagalli et al., 2012](#) ; [Hewitt et al., 2012](#)).

La deficiencia de telomerasa en humanos se asocia con el desarrollo prematuro de enfermedades, como fibrosis pulmonar, disqueratosis congénita y anemia aplásica, que implican la pérdida de la capacidad regenerativa de diferentes tejidos ([Armanios y Blackburn, 2012](#)). El desprendimiento severo de los telómeros también puede deberse a deficiencias en los componentes de la cubierta ([Palm y de Lange, 2008](#)). Se han encontrado mutaciones de shelterina en algunos casos de anemia aplásica y disqueratosis congénita ([Savage et al., 2008](#) ; [Walne et al., 2008](#) ; [Zhong et al., 2011](#)). Diversos modelos de pérdida de función de los componentes de la shellina se caracterizan por una rápida disminución de la capacidad regenerativa de los tejidos y un envejecimiento acelerado, fenómeno que se produce incluso en presencia de telómeros de longitud normal ([Martinez y Blasco, 2010](#)).

Los modelos animales modificados genéticamente han establecido vínculos causales entre la pérdida de telómeros, la senescencia celular y el envejecimiento del organismo. Por lo tanto, los ratones con telómeros acortados o alargados presentan una esperanza de vida disminuida o aumentada, respectivamente ([Armanios et al., 2009](#) ; [Rudolph et al., 1999](#) ; [Tomas-Loba et al., 2008](#)). La evidencia reciente también indica que el envejecimiento puede revertirse mediante la activación de la telomerasa. En particular, el envejecimiento prematuro de los ratones deficientes en telomerasa puede revertirse cuando la telomerasa se reactiva genéticamente en estos ratones envejecidos ([Jaskelioff et al., 2011](#)). Además, el envejecimiento fisiológico normal puede retrasarse sin aumentar la incidencia de cáncer en ratones adultos de tipo salvaje mediante la activación farmacológica o la transducción viral sistémica de la telomerasa ([Bernardes de Jesus et al., 2012](#) ; [de Jesus et al., 2011](#)). En humanos, metanálisis recientes han indicado una fuerte relación entre los telómeros cortos y el riesgo de mortalidad, particularmente a edades más jóvenes ([Boonekamp et al., 2013](#)).

Descripción general

El envejecimiento normal se acompaña de desgaste de los telómeros en los mamíferos. Además, la disfunción patológica de los telómeros acelera el envejecimiento en ratones y humanos, mientras que la estimulación experimental de la telomerasa puede retrasar el envejecimiento en ratones, cumpliendo así todos los criterios para un sello distintivo del envejecimiento.

Una variedad de alteraciones epigenéticas afecta a todas las células y tejidos a lo largo de la vida ([Talens et al., 2012](#)) ([Figura 2B](#)). Los cambios epigenéticos implican alteraciones en los patrones de metilación del ADN, modificación postraduccional de las histonas y remodelación de la cromatina. El aumento de la acetilación de la histona H4K16, la trimetilación de H4K20 o la trimetilación de H3K4, así como la disminución de la metilación de H3K9 o la trimetilación de H3K27 constituyen marcas epigenéticas asociadas a la edad ([Fraga y Esteller, 2007](#) ; [Han y Brunet, 2012](#)). Los múltiples sistemas enzimáticos que aseguran la generación y mantenimiento de patrones epigenéticos incluyen ADN metiltransferasas, histona acetilasas, desacetilasas, metilasas y desmetilasas, así como complejos proteicos implicados en la remodelación de la cromatina.

Modificaciones de histonas

La metilación de histonas cumple los criterios para un sello distintivo del envejecimiento en los invertebrados. La eliminación de componentes de complejos de metilación de histonas prolonga la longevidad en nematodos y moscas ([Greer et al., 2010](#) ; [Siebold et al., 2010](#)). Además, las histonas desmetilasas modulan la vida útil al dirigirse a componentes de rutas clave de longevidad, como la vía de señalización de insulina/IGF-1 ([Jin et al., 2011](#)). Aún no está claro si las manipulaciones de las enzimas modificadoras de histonas pueden influir en el envejecimiento a través de mecanismos puramente epigenéticos, afectando la reparación del ADN y la estabilidad del genoma, o mediante alteraciones transcripcionales que afecten las vías metabólicas o de señalización fuera del núcleo.

La familia de sirtuinas de proteínas desacetilasas dependientes de NAD y ADP-ribosiltransferasas se ha estudiado ampliamente como posibles factores anti-envejecimiento. El interés en esta familia de proteínas en relación con el envejecimiento surge de una serie de estudios en levaduras, moscas y gusanos que informaron que el único gen de la sirtuina de estos organismos, denominado *Sir2*, tenía una notable actividad de longevidad ([Guarente, 2011](#)). Se demostró por primera vez que la sobreexpresión de *Sir2* prolonga la vida replicativa en *Saccharomyces cerevisiae* ([Kaeberlein et al., 1999](#)), y los informes posteriores indicaron que la expresión mejorada del gusano (*sir-2.1*) y la mosca (*dSir2*) los ortólogos podrían extender la vida útil en ambos sistemas modelo de invertebrados ([Rogina y Helfand, 2004](#) ; [Tissenbaum y Guarente, 2001](#)). Estos hallazgos han sido cuestionados recientemente, sin embargo, con el informe de que la extensión de la vida útil observada originalmente en los estudios de gusanos y moscas se debió principalmente a diferencias genéticas de fondo confusas y no a la sobreexpresión de *sir-2.1* o *dSir2*, respectivamente ([Burnett et al., 2011](#)). De hecho, las reevaluaciones cuidadosas indican que la sobreexpresión de *sir-2.1* solo da como resultado una modesta extensión de la vida útil en *C. elegans* ([Viswanathan y Guarente, 2011](#)).

Con respecto a los mamíferos, varios estudios han demostrado que varias de las siete sirtuinas de mamíferos pueden retrasar varios parámetros del envejecimiento en ratones ([Houtkooper et al., 2012](#) ; [Sebastian et al., 2012](#)). En particular, la sobreexpresión transgénica de SIRT1 de mamíferos, que es el homólogo más cercano a *Sir2* de invertebrados, mejora aspectos de la salud durante el envejecimiento pero no aumenta la longevidad ([Herranz et al., 2010](#)). Los mecanismos involucrados en los efectos beneficiosos de SIRT1 son complejos e interconectados, e incluyen una amplia gama de acciones celulares desde una mejor estabilidad genómica ([Oberdoerffer et al., 2008](#) ; [Wang et al., 2008](#)) hasta una mayor eficiencia metabólica ([Nogueiras et al., 2012](#)) (ver también Detección de nutrientes desregulada). Se ha obtenido evidencia más convincente de un papel de prolongación de la longevidad mediado por sirtuina en mamíferos para SIRT6, que regula la estabilidad genómica, la señalización de NF- κ B y la homeostasis de la glucosa a través de la desacetilación de la histona H3K9 ([Kanfi et al., 2010](#) ; [Kawahara et al., 2009](#)) ; [Zhong et al., 2010](#)). Los ratones mutantes deficientes en SIRT6 exhiben un envejecimiento acelerado ([Mostoslavsky et al., 2006](#)), mientras que los ratones transgénicos machos que sobreexpresan *Sirt6* tienen una vida útil más larga que los animales de control, asociados con IGF-1 sérico reducido y otros indicadores de la señalización de IGF-1 ([Kanfi et al., 2012](#)). Curiosamente, se ha informado que el SIRT3 ubicado en las mitocondrias media algunos de los efectos beneficiosos de la restricción dietética (RD) en la longevidad, aunque sus efectos no se deben a las modificaciones de las histonas sino a la desacetilación de las proteínas mitocondriales ([Someya et al., 2010](#)) . . Muy recientemente, se ha informado que la sobreexpresión de SIRT3 invierte la capacidad regenerativa de las células madre hematopoyéticas envejecidas ([Brown et al., 2013](#)). Por lo tanto, en los mamíferos, al menos tres miembros de la familia de las sirtuinas, SIRT1, SIRT3 y SIRT6, contribuyen al envejecimiento saludable.

Metilación del ADN

La relación entre la metilación del ADN y el envejecimiento es compleja. Los primeros estudios describieron una hipometilación global asociada con la edad, pero los análisis posteriores revelaron que varios loci, incluidos los correspondientes a varios genes supresores de tumores y genes diana de Polycomb, en realidad se hipermetilan con la edad ([Maegawa et al., 2010](#)). Las células de pacientes y ratones con síndromes progeroides exhiben patrones de metilación del ADN y modificaciones de histonas que recapitulan en gran medida las que se encuentran en el envejecimiento normal ([Osorio et al., 2010](#) ; [Shumaker et al., 2006](#)). Todos estos defectos epigenéticos o epimutaciones acumulados a lo largo de la vida pueden afectar específicamente el comportamiento y la funcionalidad de las células madre ([Pollina y Brunet, 2011](#)) (ver sección sobre Agotamiento de Células Madre). Sin embargo, hasta el momento no existe una demostración experimental directa de que la vida útil del organismo pueda extenderse alterando los patrones de metilación del ADN.

Remodelación de cromatina

Las enzimas modificadoras de ADN e histonas actúan en concierto con proteínas cromosómicas clave, como la proteína heterocromatina 1 α (HP1 α), y factores de remodelación de la cromatina, como las proteínas del grupo Polycomb o el complejo

NuRD, cuyos niveles están disminuidos tanto en personas de edad normal como patológica. ([Pegoraro et al., 2009](#) ; [Pollina y Brunet, 2011](#)). Las alteraciones en estos factores epigenéticos, junto con las modificaciones epigenéticas discutidas anteriormente en las histonas y la metilación del ADN, determinan cambios en la arquitectura de la cromatina, como la pérdida y redistribución global de heterocromatina, que constituyen rasgos característicos del envejecimiento ([Oberdoerffer y Sinclair, 2007](#) ; [Tsurumi y Li, 2012](#)). La relevancia causal de estas alteraciones de la cromatina en el envejecimiento está respaldada por el hallazgo de que las moscas con mutaciones de pérdida de función en HP1 α tienen una vida más corta, mientras que la sobreexpresión de esta proteína heterocromatina prolonga la longevidad en las moscas y retrasa el deterioro muscular característico de la vejez. [Larson et al., 2012](#)).

Apoyando la relevancia funcional de las alteraciones de la cromatina mediadas epigenéticamente en el envejecimiento, existe una conexión notable entre la formación de heterocromatina en dominios de ADN repetidos y la estabilidad cromosómica. En particular, el ensamblaje de la heterocromatina en las regiones pericéntricas requiere la trimetilación de las histonas H3K9 y H4K20, así como la unión a HP1 α , y es importante para la estabilidad cromosómica ([Schotta et al., 2004](#)). Las repeticiones teloméricas de mamíferos también están enriquecidas por estas modificaciones de la cromatina, lo que indica que los extremos de los cromosomas se ensamblan en dominios de heterocromatina ([Gonzalo et al., 2006](#)). Las regiones subteloméricas también muestran características de heterocromatina constitutiva, incluida la trimetilación H3K9 y H4K20, la unión a HP1 α y la hipermetilación del ADN. Por lo tanto, las alteraciones epigenéticas pueden incidir directamente en la regulación de la longitud de los telómeros, una de las características del envejecimiento. Además, en respuesta al daño del ADN, SIRT1 y otras proteínas modificadoras de la cromatina se reubican en rupturas del ADN para promover la reparación y la estabilidad genómica ([Oberdoerffer et al., 2008](#)). Más allá de su papel en la remodelación de la cromatina y la reparación del ADN, SIRT1 también modula la proteostasis, la función mitocondrial, las vías de detección de nutrientes y la inflamación (ver más abajo), lo que ilustra la interconexión entre las características del envejecimiento.

Alteraciones transcripcionales

El envejecimiento está asociado con un aumento en el ruido transcripcional ([Bahar et al., 2006](#)), y una producción y maduración aberrante de muchos ARNm ([Harries et al., 2011](#) ; [Nicholas et al., 2010](#)). Las comparaciones basadas en micromatrices de tejidos jóvenes y viejos de varias especies han identificado cambios transcripcionales relacionados con la edad en genes que codifican componentes clave de las vías de degradación inflamatoria, mitocondrial y lisosomal ([de Magalhaes et al., 2009](#)). Estas firmas transcripcionales asociadas con el envejecimiento también afectan los ARN no codificantes, incluida una clase de miARN (gero-miR) que está asociada con el proceso de envejecimiento e influye en la vida útil al dirigirse a los componentes de las redes de longevidad o al regular el comportamiento de las células madre ([Boulias y Horvitz, 2012](#) ; [Toledano et al., 2012](#) ; [Ugalde et al., 2011](#)). Los estudios de ganancia y pérdida de función han confirmado la capacidad de varios miARN para modular la longevidad en *Drosophila melanogaster* y *C. elegans* ([Liu et al., 2012](#) ; [Shen et al., 2012](#) ; [Smith-Vikos y Slack, 2012](#)).

Reversión de cambios epigenéticos

A diferencia de las mutaciones del ADN, las alteraciones epigenéticas son, al menos teóricamente, reversibles, por lo que ofrecen oportunidades para el diseño de nuevos tratamientos anti-envejecimiento ([Freije y Lopez-Otin, 2012](#) ; [Rando y Chang, 2012](#)). La restauración de la acetilación fisiológica de H4 mediante la administración de inhibidores de la histona desacetilasa evita la manifestación del deterioro de la memoria asociado con la edad en ratones ([Peleg et al., 2010](#)), lo que indica que la reversión de los cambios epigenéticos puede tener efectos neuroprotectores. Los inhibidores de histona acetiltransferasas también mejoran el fenotipo de envejecimiento prematuro y prolongan la longevidad de los ratones progeroides ([Krishnan et al., 2011](#)). Además, el reciente descubrimiento de la herencia epigenética transgeneracional de la longevidad en *C. elegans* sugiere que la manipulación de modificaciones específicas de la cromatina en los padres puede inducir una memoria epigenética de longevidad en sus descendientes ([Greer et al., 2011](#)). Conceptualmente similares a los inhibidores de histona acetiltransferasa, los activadores de histona desacetilasa posiblemente promuevan la longevidad. El resveratrol se ha estudiado ampliamente en relación con el envejecimiento y entre sus múltiples mecanismos de acción se encuentra la regulación positiva de la actividad de SIRT1, pero también otros efectos asociados con los déficits energéticos (ver Disfunción mitocondrial).

Descripción general

Existen múltiples líneas de evidencia que sugieren que el envejecimiento se acompaña de cambios epigenéticos y que las perturbaciones epigenéticas pueden provocar síndromes progeroides en organismos modelo. Además, SIRT6 ejemplifica una enzima epigenéticamente relevante cuya pérdida de función reduce la longevidad y cuya ganancia de función prolonga la longevidad en ratones ([Kanfi et al., 2012](#) ; [Mostoslavsky et al., 2006](#)). En conjunto, estos trabajos sugieren que comprender y manipular el epigenoma promete mejorar las patologías relacionadas con la edad y extender la vida útil saludable.

Pérdida de proteostasis

El envejecimiento y algunas enfermedades relacionadas con el envejecimiento están relacionados con una homeostasis o proteostasis proteica alterada ([Powers et al., 2009](#)) ([figura 3](#)). Todas las células aprovechan una variedad de mecanismos de control de calidad para preservar la estabilidad y funcionalidad de sus proteomas. La proteostasis involucra mecanismos para la estabilización de proteínas correctamente plegadas, más prominentemente la familia de proteínas de choque térmico, y mecanismos para la degradación de proteínas por el proteasoma o el lisosoma ([Hartl et al., 2011](#) ; [Koga et al., 2011](#) ; [Mizushima](#)

[et al., 2008](#)). Además, existen reguladores de la proteotoxicidad relacionada con la edad, como MOAG-4, que actúan a través de una vía alternativa distinta de las chaperonas y proteasas moleculares ([van Ham et al., 2010](#)). Todos estos sistemas funcionan de manera coordinada para restaurar la estructura de los polipéptidos mal plegados o eliminarlos y degradarlos por completo, evitando así la acumulación de componentes dañados y asegurando la renovación continua de las proteínas intracelulares. En consecuencia, muchos estudios han demostrado que la proteostasis se altera con el envejecimiento ([Koga et al., 2011](#)). Además, la expresión crónica de proteínas desplegadas, mal plegadas o agregadas contribuye al desarrollo de algunas patologías relacionadas con la edad, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y las cataratas ([Powers et al., 2009](#)).

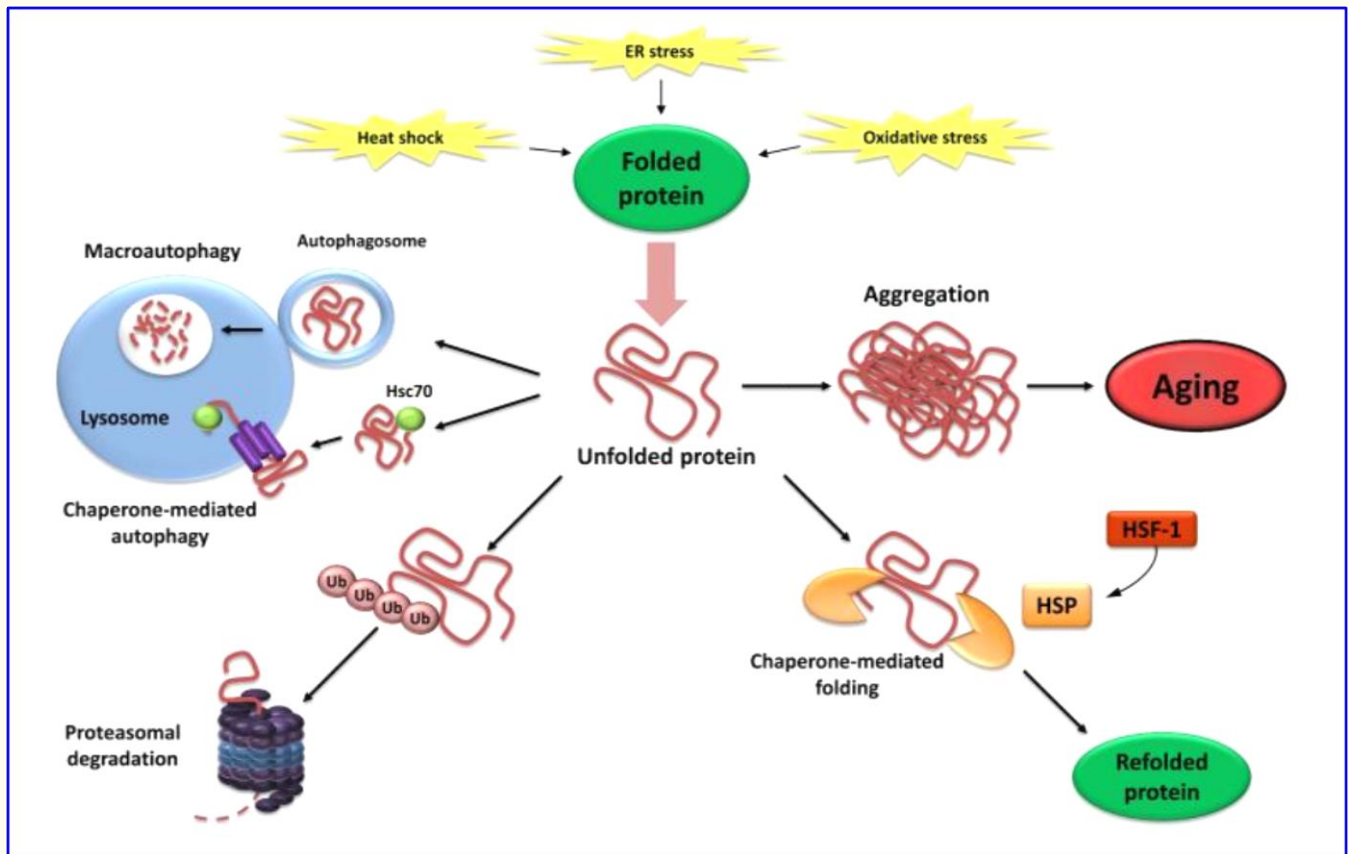


figura 3. Pérdida de proteostasis

El estrés endógeno y exógeno provoca el desplegamiento de proteínas (o altera el plegamiento adecuado durante la síntesis de proteínas). Las proteínas desplegadas generalmente se repliegan mediante proteínas de choque térmico (HSP) o se dirigen a la destrucción por las vías de ubiquitina-proteasoma o lisosomal (autofágica). Las vías autofágicas incluyen el reconocimiento de proteínas desplegadas por la chaperona Hsc70 y su posterior importación a los lisosomas (autofagia mediada por chaperonas) o el secuestro de proteínas y orgánulos dañados en autofagosomas que luego se fusionan con los lisosomas (macroautofagia). El hecho de no volver a plegar o degradar las proteínas desplegadas puede conducir a su acumulación y agregación, lo que tiene como resultado efectos proteotóxicos.

Plegamiento y estabilidad de proteínas mediadas por chaperonas

La síntesis inducida por estrés de chaperonas citosólicas y específicas de orgánulos se ve significativamente afectada con el envejecimiento ([Calderwood et al., 2009](#)). Varios modelos animales respaldan un impacto causal de la disminución de las chaperonas en la longevidad. En particular, los gusanos y moscas transgénicos que sobreexpresan chaperonas son longevos ([Morrow et al., 2004](#) ; [Walker y Lithgow, 2003](#)). Además, los ratones mutantes deficientes en una coacompañante de la familia de los choques térmicos muestran fenotipos de envejecimiento acelerado, mientras que las cepas de ratones longevos muestran una marcada regulación al alza de algunas proteínas de choque térmico ([Min et al., 2008](#) ; [Swindell et al., 2008](#)). Además, la activación del regulador principal de la respuesta al choque térmico, el factor de transcripción HSF-1, aumenta la longevidad y la termotolerancia en los nematodos ([Chiang et al., 2012](#) ; [Hsu et al., 2003](#)), mientras que los componentes de unión a amiloide pueden mantener proteostasis durante el envejecimiento y extender la vida útil ([Alavez et al., 2011](#)). En células de mamíferos, la desacetilación de HSF-1 por SIRT1 potencia la transactivación de genes de choque térmico como Hsp70, mientras que la regulación negativa de SIRT1 atenúa la respuesta de choque térmico ([Westerheide et al., 2009](#)).

Varios enfoques para mantener o mejorar la proteostasis tienen como objetivo activar el plegamiento de proteínas y la estabilidad mediada por chaperonas. La inducción farmacológica de la proteína de choque térmico Hsp72 preserva la función muscular y retrasa la progresión de la patología distrófica en modelos de distrofia muscular en ratones ([Gehrig et al., 2012](#)). Las

moléculas pequeñas también se pueden emplear como chaperonas farmacológicas para asegurar el repliegamiento de las proteínas dañadas y mejorar los fenotipos relacionados con la edad en organismos modelo ([Calamini et al., 2012](#)).

Sistemas proteolíticos

Las actividades de los dos principales sistemas proteolíticos implicados en el control de la calidad de las proteínas, a saber, el sistema de autofagia-lisosomal y el sistema de ubiquitina-proteasoma, disminuyen con el envejecimiento ([Rubinsztein et al., 2011](#) ; [Tomaru et al., 2012](#)), lo que respalda la idea que el colapso de la proteostasis constituye una característica común de la vejez.

Con respecto a la autofagia, los ratones transgénicos con una copia adicional del receptor de autofagia mediado por chaperonas LAMP2a no experimentan una disminución asociada con el envejecimiento en la actividad autofágica y conservan una función hepática mejorada con el envejecimiento ([Zhang y Cuervo, 2008](#)). Las intervenciones que utilizan inductores químicos de macroautofagia (otro tipo de autofagia diferente de la autofagia mediada por chaperonas) han suscitado un interés extraordinario tras el descubrimiento de que la administración constante o intermitente del inhibidor de mTOR rapamicina puede aumentar la esperanza de vida de ratones de mediana edad ([Blagosklonny, 2011](#) ; [Harrison et al., 2009](#)). En particular, la rapamicina retrasa múltiples aspectos del envejecimiento en ratones ([Wilkinson et al., 2012](#)). El efecto de prolongación de la vida útil de la rapamicina depende estrictamente de la inducción de la autofagia en levaduras, nematodos y moscas ([Bjedov et al., 2010](#) ; [Rubinsztein et al., 2011](#)). Sin embargo, aún no existe evidencia similar de los efectos de la rapamicina en el envejecimiento de los mamíferos, y otros mecanismos como la inhibición de la proteína quinasa 1 ribosomal S6 (S6K1) implicada en la síntesis de proteínas ([Selman et al., 2009](#)), podrían contribuir a explicar los efectos de prolongación de la rapamicina (consulte la sección sobre detección de nutrientes desregulada). La espermidina, otro inductor de macroautofagia que, a diferencia de la rapamicina, no tiene efectos secundarios inmunosupresores, también promueve la longevidad en levaduras, moscas y gusanos a través de la inducción de la autofagia ([Eisenberg et al., 2009](#)). De manera similar, la suplementación de nutrientes con preparaciones de poliaminas que contienen espermidina o la provisión de una flora intestinal productora de poliaminas aumenta la longevidad en ratones ([Matsumoto et al., 2011](#) ; [Soda et al., 2009](#)). La suplementación dietética con ácidos grasos poliinsaturados ω -6 también prolonga la vida útil de los nematodos a través de la activación de la autofagia ([O'Rourke et al., 2013](#)).

En relación con el proteasoma, la activación de la señalización de EGF prolonga la longevidad de los nematodos al aumentar la expresión de varios componentes del sistema ubiquitina-proteasoma ([Liu et al., 2011a](#)). Del mismo modo, la mejora de la actividad del proteasoma mediante inhibidores de la deubiquitilasa o activadores del proteasoma acelera la eliminación de proteínas tóxicas en células cultivadas humanas ([Lee et al., 2010](#)) y prolonga la vida replicativa en la levadura ([Kruegel et al., 2011](#)). Además, el aumento de la expresión de la subunidad del proteasoma RPN-6 por el factor de transcripción FOXO DAF-16 confiere resistencia al estrés proteotóxico y prolonga la vida útil en *C. elegans* ([Vilchez et al., 2012](#)).

Descripción general

Existe evidencia de que el envejecimiento está asociado con la proteostasis perturbada, y la perturbación experimental de la proteostasis puede precipitar patologías asociadas con la edad. También hay ejemplos prometedores de manipulaciones genéticas que mejoran la proteostasis y retrasan el envejecimiento en mamíferos ([Zhang y Cuervo, 2008](#)).

Detección de nutrientes desregulada

El eje somatotrófico en los mamíferos comprende la hormona del crecimiento (GH), producida por la hipófisis anterior, y su mediador secundario, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), producido en respuesta a la GH por muchos tipos de células, sobre todo los hepatocitos. La vía de señalización intracelular de IGF-1 es la misma que provoca la insulina, que informa a las células de la presencia de glucosa. Por esta razón, la señalización de IGF-1 e insulina se conoce como la vía de "señalización de insulina e IGF-1" (IIS). Sorprendentemente, la vía IIS es la vía de control del envejecimiento más conservada en la evolución y entre sus múltiples objetivos se encuentran la familia FOXO de factores de transcripción y los complejos mTOR, que también están involucrados en el envejecimiento y se conservan a lo largo de la evolución ([Barzilai et al., 2012](#) ; [Fontana et al., 2010](#) ; [Kenyon, 2010](#)). Los polimorfismos o mutaciones genéticas que reducen las funciones de la GH, el receptor de IGF-1, el receptor de insulina o los efectores intracelulares posteriores, como AKT, mTOR y FOXO, se han relacionado con la longevidad, tanto en humanos como en organismos modelo, lo que ilustra aún más el gran impacto de vías tróficas y bioenergéticas sobre la longevidad ([Barzilai et al., 2012](#) ; [Fontana et al., 2010](#) ; [Kenyon, 2010](#)) (Figura 4A).

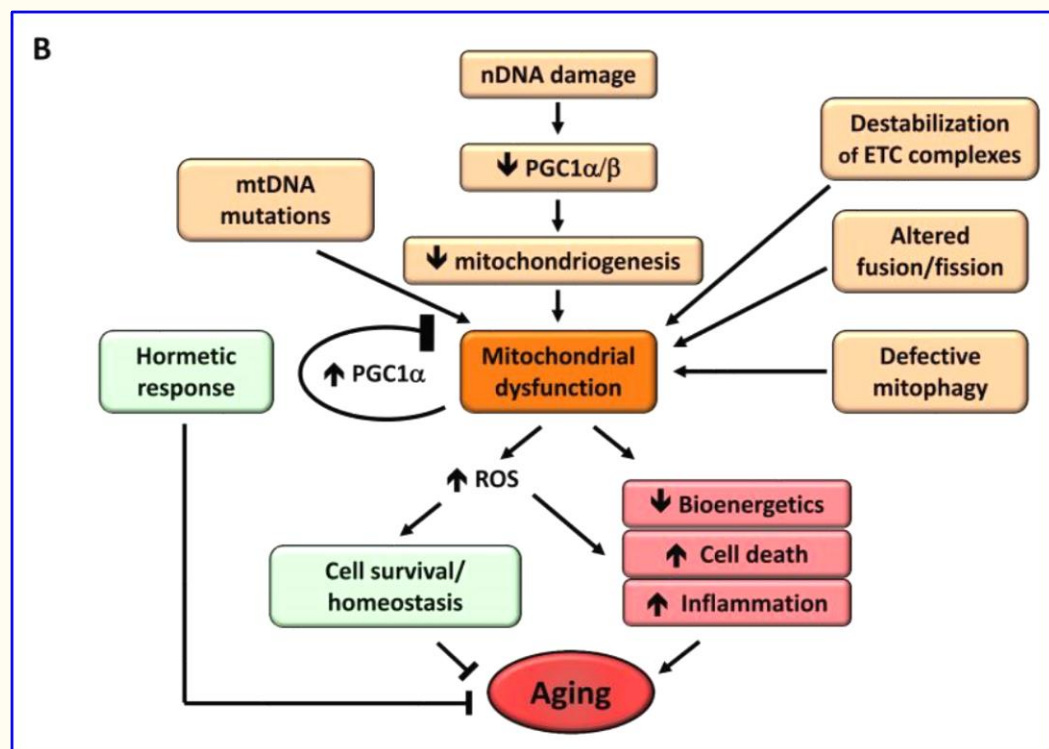
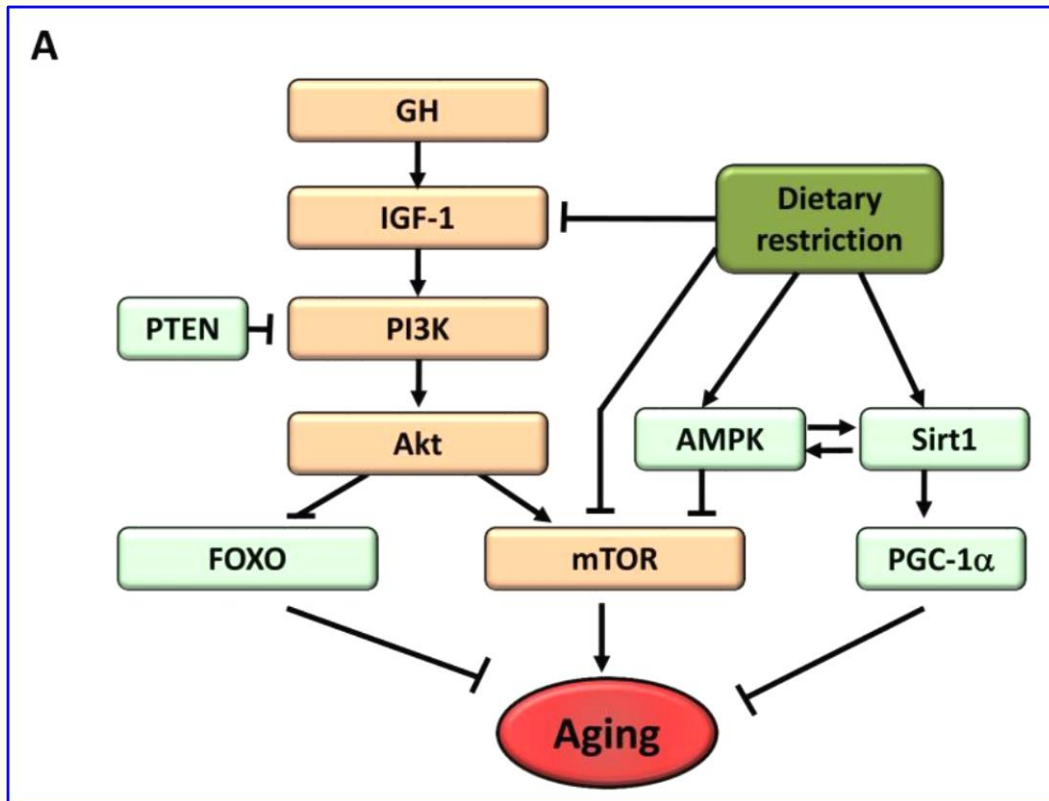


Figura 4 Alteraciones metabólicas

A) Detección de nutrientes desregulada. Descripción general del eje somatrotófico que implica la hormona del crecimiento (GH) y la vía de señalización del factor de crecimiento de la insulina 1 (IGF-1), y su relación con la restricción dietética y el envejecimiento. Las moléculas que favorecen el envejecimiento se muestran en naranja, mientras que las moléculas con propiedades antienvjecimiento se muestran en verde claro.

B) Disfunción mitocondrial. La función mitocondrial se ve perturbada por mutaciones del mtDNA asociadas con el envejecimiento, mitocondriogénesis reducida, desestabilización de los complejos de la cadena de transporte de electrones (ETC), dinámica mitocondrial alterada o control de calidad defectuoso por mitofagia. Las señales de estrés y la función mitocondrial defectuosa generan ROS que, por debajo de cierto umbral, inducen señales de supervivencia para restaurar la homeostasis celular, pero a niveles más altos o continuos pueden contribuir al envejecimiento. De manera similar, el daño

mitocondrial leve puede inducir una respuesta hormética (mitohormesis) que desencadena procesos compensatorios adaptativos.

De acuerdo con la relevancia de la detección de nutrientes desregulada como un sello distintivo del envejecimiento, la restricción dietética (RD) aumenta la esperanza de vida o la salud en todas las especies de eucariotas investigadas, incluidos los organismos unicelulares y multicelulares de varios filos distintos, incluidos los primates no humanos ([Colman et al., 2009](#) ; [Fontana et al., 2010](#) ; [Mattison et al., 2012](#)).

La vía de señalización de la insulina y el IGF-1

Múltiples manipulaciones genéticas que atenúan la intensidad de la señalización en diferentes niveles de la vía IIS extienden de manera constante la vida útil de gusanos, moscas y ratones ([Fontana et al., 2010](#)). Los análisis genéticos indican que esta vía media parte de los efectos beneficiosos de DR sobre la longevidad en gusanos y moscas ([Fontana et al., 2010](#)). Entre los efectores aguas abajo de la vía IIS, el más relevante para la longevidad en gusanos y moscas es el factor de transcripción FOXO ([Kenyon et al., 1993](#) ; [Slack et al., 2011](#)). En ratones, hay cuatro miembros de FOXO, pero aún no se ha determinado el efecto de su sobreexpresión en la longevidad y su papel en la mediación del aumento de la vida útil a través de la reducción de IIS. Se requiere FOXO1 de ratón para el efecto supresor de tumores de DR ([Yamaza et al., 2010](#)), pero aún no se sabe si este factor está involucrado en la extensión de la vida útil mediada por DR. Los ratones con una dosis aumentada del supresor tumoral *PTEN* exhiben una modulación negativa general de la vía IIS y un mayor gasto de energía que se asocia con un metabolismo oxidativo mitocondrial mejorado, así como con una mayor actividad del tejido adiposo pardo ([García-Cao et al., 2012](#)). En línea con otros modelos de ratón con actividad IIS disminuida, los ratones que *sobreexpresan Pten*, así como los ratones hipomórficos PI3K muestran una mayor longevidad ([Foukas et al., 2013](#) ; [Ortega-Molina et al., 2012](#)).

Paradójicamente, los niveles de GH e IGF-1 disminuyen durante el envejecimiento normal, así como en modelos de ratones con envejecimiento prematuro ([Schumacher et al., 2008](#)). Por lo tanto, un IIS disminuido es una característica común tanto del envejecimiento fisiológico como del acelerado, mientras que un IIS constitutivamente disminuido prolonga la longevidad. Estas observaciones aparentemente contradictorias podrían acomodarse bajo un modelo unificador por el cual la modulación descendente de IIS refleja una respuesta defensiva destinada a minimizar el crecimiento celular y el metabolismo en el contexto del daño sistémico ([Garinis et al., 2008](#)). De acuerdo con este punto de vista, los organismos con un IIS constitutivamente disminuido pueden sobrevivir más tiempo porque tienen tasas más bajas de crecimiento celular y metabolismo y, por lo tanto, tasas más bajas de daño celular. De la misma manera, los organismos envejecidos fisiológica o patológicamente disminuyen el IIS en un intento de extender su vida útil. Sin embargo, y este es un concepto que se repetirá en las siguientes secciones, las respuestas defensivas contra el envejecimiento pueden tener el riesgo de eventualmente volverse perjudiciales y agravar el envejecimiento. Por lo tanto, los niveles extremadamente bajos de señalización de IIS son incompatibles con la vida, como lo demuestran las mutaciones nulas de ratón en las cinasas PI3K o AKT que son letales para el embrión ([Renner y Carnero, 2009](#)). Además, hay casos de ratones progeroides con niveles muy bajos de IGF-1, en los que la suplementación de IGF-1 puede mejorar el envejecimiento prematuro ([Marino et al., 2010](#)).

Otros sistemas de detección de nutrientes: mTOR, AMPK y sirtuinas

Además de la vía IIS que participa en la detección de glucosa, otros tres sistemas de detección de nutrientes relacionados e interconectados son objeto de una intensa investigación: mTOR, para la detección de altas concentraciones de aminoácidos; AMPK, que detecta estados de baja energía al detectar niveles altos de AMP; y sirtuinas, que detectan estados de baja energía al detectar niveles altos de NAD⁺ ([Houtkooper et al., 2010](#)) ([Figura 4A](#)).

La quinasa mTOR es parte de dos complejos multiproteicos, mTORC1 y mTORC2, que regulan esencialmente todos los aspectos del metabolismo anabólico ([Laplante y Sabatini, 2012](#)). La regulación negativa genética de la actividad de mTORC1 en levaduras, gusanos y moscas extiende la longevidad y atenúa los beneficios adicionales de la longevidad de DR, lo que sugiere que la inhibición de mTOR fenocopia DR ([Johnson et al., 2013](#)). En ratones, el tratamiento con rapamicina también prolonga la longevidad en lo que se considera la intervención química más robusta para aumentar la esperanza de vida en los mamíferos ([Harrison et al., 2009](#)). Los ratones modificados genéticamente con bajos niveles de actividad de mTORC1, pero niveles normales de mTORC2, tienen una mayor esperanza de vida ([Lamming et al., 2012](#)), y los ratones deficientes en S6K1 (un sustrato principal de mTORC1) también son longevos ([Selman et al., 2009](#)), lo que indica que la regulación a la baja de mTORC1/S6K1 es el mediador crítico de la longevidad en relación con mTOR. Además, la actividad de mTOR aumenta durante el envejecimiento en las neuronas hipotálamicas del ratón, lo que contribuye a la obesidad relacionada con la edad, que se revierte con la infusión directa de rapamicina en el hipotálamo ([Yang et al., 2012](#)). Estas observaciones, junto con las que involucran la vía IIS, indican que la intensa actividad trófica y anabólica, señalada a través de las vías IIS o mTORC1, son los principales aceleradores del envejecimiento. Aunque la inhibición de la actividad de TOR claramente tiene efectos beneficiosos durante el envejecimiento, también tiene efectos secundarios indeseables, como problemas de cicatrización de heridas, resistencia a la insulina, cataratas y degeneración testicular en ratones ([Wilkinson et al., 2012](#)). Por lo tanto, será importante comprender los mecanismos involucrados para determinar hasta qué punto los efectos beneficiosos y perjudiciales de la inhibición de TOR pueden separarse entre sí.

Los otros dos sensores de nutrientes, AMPK y sirtuinas, actúan en la dirección opuesta a IIS y mTOR, lo que significa que señalan escasez de nutrientes y catabolismo en lugar de abundancia de nutrientes y anabolismo. Por tanto, su regulación al alza favorece el envejecimiento saludable. La activación de AMPK tiene múltiples efectos sobre el metabolismo y, notablemente, apaga

mTORC1 ([Alers et al., 2012](#)). Hay evidencia que indica que la activación de AMPK puede mediar en la extensión de la vida después de la administración de metformina a gusanos y ratones ([Anisimov et al., 2011](#) ; [Mair et al., 2011](#) ; [Onken y Driscoll, 2010](#)). El papel de las sirtuinas en la regulación de la esperanza de vida se ha discutido anteriormente (ver la sección sobre Alteraciones Epigenéticas). Además, SIRT1 puede desacetilar y activar el coactivador 1 α de PPAR γ (PGC-1 α) ([Rodgers et al., 2005](#)). PGC-1 α organiza una respuesta metabólica compleja que incluye mitocondriogénesis, defensas antioxidantes mejoradas y oxidación mejorada de ácidos grasos ([Fernández-Marcos y Auwerx, 2011](#)). Además, SIRT1 y AMPK pueden participar en un ciclo de retroalimentación positiva, conectando así ambos sensores de estados de baja energía en una respuesta unificada ([Price et al., 2012](#)).

Descripción general

En conjunto, la evidencia actual disponible respalda firmemente la idea de que la señalización anabólica acelera el envejecimiento y la disminución de la señalización de nutrientes prolonga la longevidad ([Fontana et al., 2010](#)). Aún más, una manipulación farmacológica que imita un estado de disponibilidad limitada de nutrientes, como la rapamicina, puede extender la longevidad en ratones ([Harrison et al., 2009](#)).

Disfunción mitocondrial

A medida que las células y los organismos envejecen, la eficacia de la cadena respiratoria tiende a disminuir, aumentando así la fuga de electrones y reduciendo la generación de ATP ([Green et al., 2011](#)) (Figura 4B). La relación entre la disfunción mitocondrial y el envejecimiento se ha sospechado durante mucho tiempo, pero la disección de sus detalles sigue siendo un desafío importante para la investigación del envejecimiento.

Especies reactivas de oxígeno (ROS)

La teoría de los radicales libres mitocondriales del envejecimiento propone que la disfunción mitocondrial progresiva que ocurre con el envejecimiento da como resultado una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que a su vez provoca un mayor deterioro mitocondrial y daño celular global ([Harman, 1965](#)). Múltiples datos respaldan el papel de las ROS en el envejecimiento, pero aquí nos centramos en los desarrollos de los últimos cinco años que han obligado a una intensa reevaluación de la teoría del envejecimiento de los radicales libres mitocondriales ([Hekimi et al., 2011](#)). De particular impacto ha sido la observación inesperada de que el aumento de ROS puede prolongar la vida útil en levaduras y *C. elegans* ([Doonan et al., 2008](#) ; [Mesquita et al., 2010](#) ; [Van Raamsdonk y Hekimi, 2009](#)). En ratones, las manipulaciones genéticas que aumentan las ROS mitocondriales y el daño oxidativo no aceleran el envejecimiento ([Van Remmen et al., 2003](#) ; [Zhang et al., 2009](#)), las manipulaciones que aumentan las defensas antioxidantes no prolongan la longevidad ([Perez et al., 2009](#)) y, finalmente, las manipulaciones genéticas que deterioran la función mitocondrial pero no aumentan las ROS aceleran el envejecimiento ([Edgar et al., 2009](#) ; [Hiona et al., 2010](#) ; [Kujoth et al., 2005](#) ; [Trifunovic et al., 2004](#) ; [Vermulst et al., 2008](#)). Estos y otros datos similares han allanado el camino para una reconsideración del papel de las ROS en el envejecimiento ([Ristow y Schmeisser, 2011](#)). De hecho, paralelamente y aparte del trabajo sobre los efectos dañinos de las ROS, el campo de la señalización intracelular ha ido acumulando pruebas sólidas del papel de las ROS en el desencadenamiento de señales de proliferación y supervivencia, en respuesta a señales fisiológicas y condiciones de estrés ([Sena y Chandel, 2012](#)). Las dos líneas de evidencia se pueden armonizar si ROS se considera como una señal de supervivencia provocada por el estrés destinada a compensar el deterioro progresivo asociado con el envejecimiento. A medida que avanza la edad cronológica, los niveles de ROS aumentan en un intento por mantener la supervivencia hasta que traicionan su propósito original y eventualmente agravan, en lugar de aliviar, el daño asociado con la edad ([Hekimi et al., 2011](#)). Este nuevo marco conceptual puede acomodar evidencia aparentemente conflictiva con respecto a los efectos positivos, negativos o neutrales de ROS sobre el envejecimiento.

Integridad y biogénesis mitocondrial

Las mitocondrias disfuncionales pueden contribuir al envejecimiento independientemente de las ROS, como lo demuestran los estudios con ratones deficientes en ADN polimerasa γ ([Edgar et al., 2009](#) ; [Hiona et al., 2010](#)) (ver arriba Inestabilidad genómica). Esto podría suceder a través de una serie de mecanismos, por ejemplo, las deficiencias mitocondriales pueden afectar la señalización apoptótica al aumentar la propensión de las mitocondrias a permeabilizarse en respuesta al estrés ([Kroemer et al., 2007](#)) y desencadenar reacciones inflamatorias al favorecer las reacciones mediadas por ROS y/o o activación de inflammasomas facilitada por la permeabilización ([Green et al., 2011](#)). Además, la disfunción mitocondrial puede tener un impacto directo en la señalización celular y la diafonía interorgánica, al afectar las membranas asociadas a las mitocondrias que constituyen una interfaz entre la membrana mitocondrial externa y el retículo endoplásmico ([Raffaello y Rizzuto, 2011](#)).

La eficiencia reducida de la bioenergética mitocondrial con el envejecimiento puede deberse a múltiples mecanismos convergentes, incluida la biogénesis reducida de las mitocondrias, por ejemplo, como consecuencia del desgaste de los telómeros en ratones deficientes en telomerasa, con la subsiguiente represión de PGC-1 α y PGC-1 β mediada por p53 ([Sahin y Depinho, 2012](#)). Este declive mitocondrial también ocurre durante el envejecimiento fisiológico en ratones de tipo salvaje y puede revertirse parcialmente mediante la activación de la telomerasa ([Bernardes de Jesus et al., 2012](#)). SIRT1 modula la biogénesis mitocondrial a través de un proceso que involucra el coactivador transcripcional PGC-1 α ([Rodgers et al., 2005](#)) y la eliminación de las mitocondrias dañadas por autofagia ([Lee et al., 2008](#)). SIRT3, que es la principal desacetilasa mitocondrial ([Lombard et al., 2007](#)), se dirige a muchas enzimas involucradas en el metabolismo energético, incluidos los componentes de la cadena respiratoria, el ciclo del ácido tricarbóxico, la cetogénesis y las vías de oxidación β de los ácidos grasos ([Giralt y](#)

[Villarroya, 2012](#)). SIRT3 también puede controlar directamente la tasa de producción de ROS al desacetilar la superóxido dismutasa de manganeso, una importante enzima antioxidante mitocondrial ([Qiu et al., 2010](#); [Tao et al., 2010](#)). En conjunto, estos resultados respaldan la idea de que las sirtuinas pueden actuar como sensores metabólicos para controlar la función mitocondrial y desempeñar un papel protector contra las enfermedades asociadas con la edad.

Otros mecanismos que causan una bioenergética defectuosa incluyen la acumulación de mutaciones y deleciones en el ADNmt, oxidación de proteínas mitocondriales, desestabilización de la organización macromolecular de los (super)complejos de la cadena respiratoria, cambios en la composición lipídica de las membranas mitocondriales, alteraciones en la dinámica mitocondrial resultantes del desequilibrio de la fisión y eventos de fusión, y control de calidad defectuoso por mitofagia, una forma de macroautofagia específica de orgánulos que se dirige a las mitocondrias deficientes para la degradación proteolítica ([Wang y Klionsky, 2011](#)). La combinación de mayor daño y menor renovación en las mitocondrias, debido a una menor biogénesis y menor eliminación, puede contribuir al proceso de envejecimiento. [Figura 4B](#)).

Curiosamente, el entrenamiento de resistencia y el ayuno en días alternos pueden mejorar la salud a través de su capacidad para evitar la degeneración mitocondrial ([Castello et al., 2011](#); [Safdar et al., 2011](#)). Es tentador especular que estos efectos beneficiosos están mediados, al menos en parte, por la inducción de la autofagia, para la cual tanto el entrenamiento de resistencia como el ayuno constituyen potentes desencadenantes ([Rubinsztein et al., 2011](#)). Sin embargo, la inducción de la autofagia probablemente no sea el único mecanismo a través del cual un estilo de vida saludable puede retrasar el envejecimiento ya que, dependiendo del régimen DR preciso, se pueden activar vías de longevidad adicionales ([Kenyon, 2010](#)).

mitohormesis

Las disfunciones mitocondriales durante el envejecimiento también están relacionadas con la hormesis, un concepto en el que han convergido recientemente varias líneas de investigación sobre el envejecimiento ([Calabrese et al., 2011](#)). De acuerdo con este concepto, los tratamientos tóxicos leves desencadenan respuestas compensatorias beneficiosas que superan la reparación del daño desencadenante y, de hecho, producen una mejora en la aptitud celular en comparación con las condiciones iniciales previas al daño. Por lo tanto, aunque la disfunción mitocondrial grave es patógena, las deficiencias respiratorias leves pueden aumentar la esperanza de vida, quizás debido a una respuesta hormética ([Haigis y Yankner, 2010](#)). Tales reacciones horméticas pueden consistir en la inducción de una respuesta de estrés mitocondrial en el mismo tejido en el que las mitocondrias son defectuosas, o incluso en tejidos distantes, como se muestra en *C. elegans* ([Durieux et al., 2011](#)). Existe evidencia convincente de que compuestos como la metformina y el resveratrol son venenos mitocondriales leves que inducen un estado de baja energía caracterizado por niveles elevados de AMP y activación de AMPK ([Hawley et al., 2010](#)). Es importante destacar que la metformina prolonga la vida útil en *C. elegans* a través de la inducción de una respuesta de estrés compensatoria mediada por AMPK y el regulador maestro antioxidante Nrf2 ([Onken y Driscoll, 2010](#)). Estudios recientes también han demostrado que la metformina retrasa el envejecimiento de los gusanos al afectar el metabolismo del folato y la metionina de su microbioma intestinal ([Cabreiro et al., 2013](#)). Con respecto a los mamíferos, la metformina puede aumentar la vida útil de los ratones cuando se administra desde una edad temprana ([Anisimov et al., 2011](#)). En los casos de resveratrol y el activador de sirtuina SRT1720, existe evidencia convincente de que protegen del daño metabólico y mejoran la respiración mitocondrial de forma dependiente de PGC-1 α ([Baur et al., 2006](#); [Feige et al., 2008](#); [Lagouge et al., 2006](#); [Minor et al., 2011](#)), aunque el resveratrol no prolonga la vida útil del ratón en condiciones dietéticas normales ([Pearson et al., 2008](#); [Fuerte et al., 2012](#)). El apoyo adicional para el papel de PGC-1 α en la longevidad proviene de la observación de que la sobreexpresión de PGC-1 α es suficiente para extender la vida útil de *Drosophila* en asociación con una actividad mitocondrial mejorada ([Rera et al., 2011](#)). Finalmente, el desacoplamiento mitocondrial, ya sea genéticamente a través de la sobreexpresión de la proteína desacopladora UCP1 o mediante la administración del desacoplador químico 2-4-dinitrofenol, puede aumentar la esperanza de vida en moscas y ratones ([Caldeira da Silva et al., 2008](#); [Fridell et al., 2009](#)); [Gates et al., 2007](#); [Mookerjee et al., 2010](#)).

Descripción general

La función mitocondrial tiene un profundo impacto en el proceso de envejecimiento. La disfunción mitocondrial puede acelerar el envejecimiento en los mamíferos ([Kujoth et al., 2005](#); [Trifunovic et al., 2004](#); [Vermulst et al., 2008](#)), pero está menos claro si mejorar la función mitocondrial, por ejemplo a través de la mitohormesis, puede prolongar la esperanza de vida en los mamíferos. , aunque ya existe evidencia sugerente en este sentido.

Senescencia celular

La senescencia celular puede definirse como una detención estable del ciclo celular acoplada a cambios fenotípicos estereotipados ([Campisi y d'Adda di Fagagna, 2007](#); [Collado et al., 2007](#); [Kuilman et al., 2010](#)) ([Figura 5A](#)). Este fenómeno fue descrito originalmente por Hayflick en fibroblastos humanos sometidos a pases en serie en cultivo ([Hayflick y Moorhead, 1961](#)). Hoy sabemos que la senescencia observada por Hayflick es causada por el acortamiento de los telómeros ([Bodnar et al., 1998](#)), pero existen otros estímulos asociados al envejecimiento que desencadenan la senescencia independientemente de este proceso telomérico. En particular, el daño del ADN no telomérico y la desrepresión del locus *INK4/ARF*, que ocurren progresivamente con el envejecimiento cronológico, también son capaces de inducir la senescencia ([Collado et al., 2007](#)). La acumulación de células senescentes en tejidos envejecidos a menudo se ha inferido utilizando marcadores sustitutos como el daño del ADN. Algunos estudios han utilizado directamente la β -galactosidasa asociada a la senescencia (SABG) para identificar la senescencia en los tejidos ([Dimri et al., 1995](#)). Es de destacar que una cuantificación detallada y paralela de SABG y el daño

del ADN en el hígado produjo datos cuantitativos comparables, lo que arrojó un total de ~8 % de células senescentes en ratones jóvenes y ~17 % en ratones muy viejos (Wang et al., 2009). Se obtuvieron resultados similares en piel, pulmón y bazo, pero no se observaron cambios en corazón, músculo esquelético y riñón (Wang et al., 2009). En base a estos datos, está claro que la senescencia celular no es una propiedad generalizada de todos los tejidos en los organismos envejecidos. En el caso de las células tumorales senescentes, existe buena evidencia de que están sujetas a una estricta vigilancia inmunológica y son eliminadas de manera eficiente por fagocitosis (Hoenicke y Zender, 2012 ; Kang et al., 2011 ; Xue et al., 2007). Posiblemente, la acumulación de células senescentes con el envejecimiento puede reflejar un aumento en la tasa de generación de células senescentes y/o una disminución en su tasa de eliminación, por ejemplo, como consecuencia de una respuesta inmunitaria atenuada.

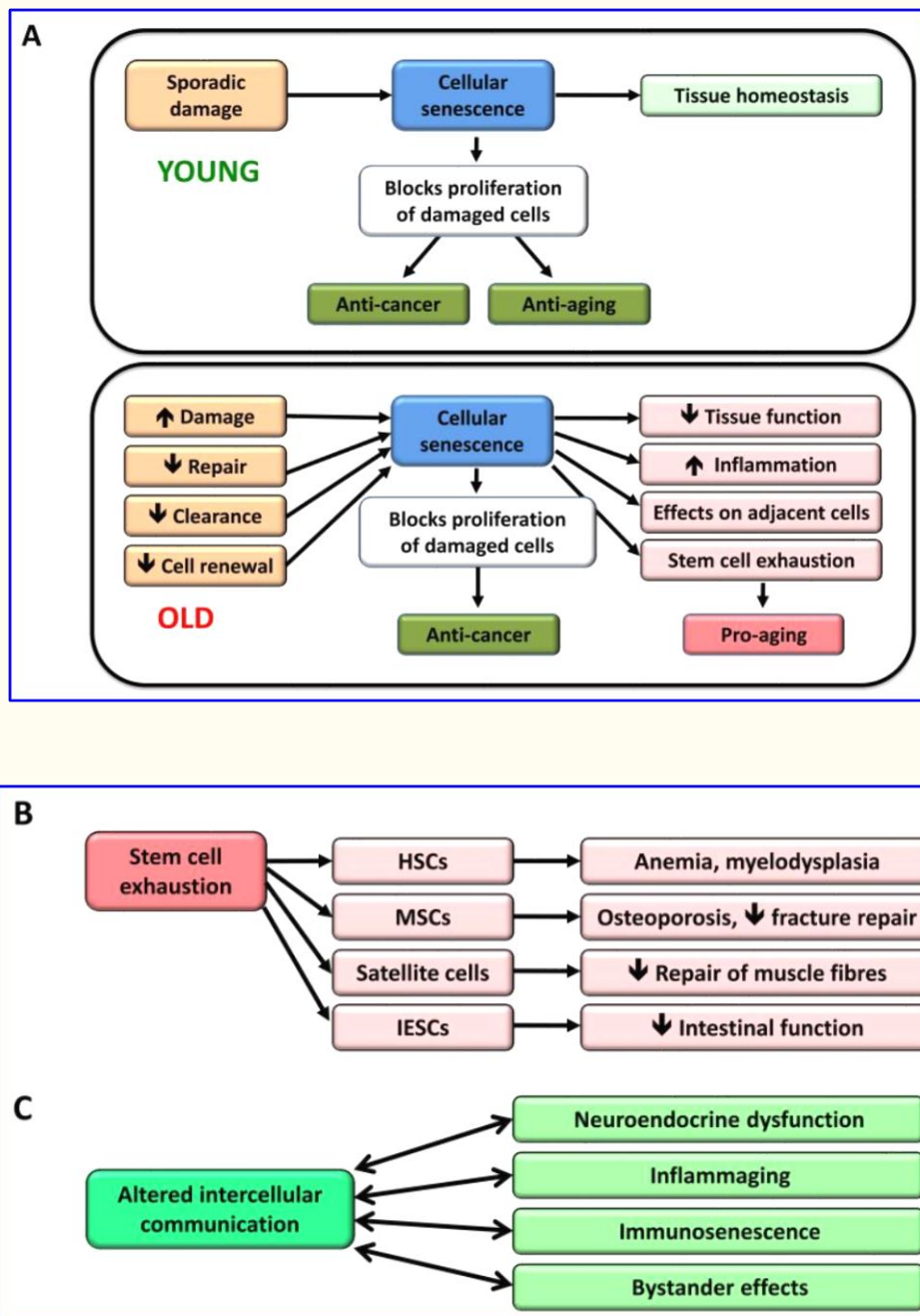


Figura 5. Senescencia celular, agotamiento de células madre y comunicación intercelular alterada

A) Senescencia celular. En los organismos jóvenes, la senescencia celular impide la proliferación de células dañadas, protegiendo así del cáncer y contribuyendo a la homeostasis de los tejidos. En organismos viejos, el daño generalizado y la eliminación y reposición deficientes de células senescentes da como resultado su acumulación, y esto tiene una serie de efectos nocivos sobre la homeostasis tisular que contribuyen al envejecimiento.

B) Agotamiento de células madre . Se ejemplifican las consecuencias del agotamiento de las células madre hematopoyéticas (HSC), las células madre mesenquimales (MSC), las células satélite y las células madre epiteliales intestinales (IESC).

C) Comunicación intercelular alterada. Ejemplos de comunicación intercelular alterada asociada con el envejecimiento.

Dado que la cantidad de células senescentes aumenta con el envejecimiento, se ha asumido ampliamente que la senescencia contribuye al envejecimiento. Sin embargo, este punto de vista subestima lo que posiblemente sea el propósito principal de la senescencia, que es prevenir la propagación de células dañadas y provocar su desaparición por parte del sistema inmunitario. Por lo tanto, es posible que la senescencia sea una respuesta compensatoria beneficiosa que contribuya a liberar los tejidos de células dañadas y potencialmente oncogénicas. Sin embargo, este punto de control celular requiere un sistema de reemplazo de células eficiente que implica la eliminación de células senescentes y la movilización de progenitores para restablecer el número de células. En organismos envejecidos, este sistema de renovación puede volverse ineficiente o puede agotar la capacidad regenerativa de las células progenitoras ([Figura 5A](#)).

En los últimos años, se ha apreciado que las células senescentes manifiestan alteraciones dramáticas en su secretoma, que está particularmente enriquecido en citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas de matriz, y se conoce como el 'fenotipo secretor asociado a la senescencia' ([Kuilman et al., 2010](#) ; [Rodier y Campisi, 2011](#)). Este secretoma proinflamatorio puede contribuir al envejecimiento (ver la sección sobre Comunicación Intercelular).

El locus *INK4a/ARF* y p53

Además del daño en el ADN, la señalización mitogénica excesiva es el otro estrés que se asocia de forma más sólida con la senescencia. Una cuenta reciente enumeró más de 50 alteraciones oncogénicas o mitogénicas que son capaces de inducir la senescencia ([Gorgoulis y Halazonetis, 2010](#)). El número de mecanismos que implementan la senescencia en respuesta a esta variedad de insultos oncogénicos también ha crecido, pero aún así, las rutas p16^{INK4a} /Rb y p19^{ARF} /p53 reportadas originalmente siguen siendo, en general, las más importantes ([Serrano et al., 1997](#)). La relevancia de estas vías para el envejecimiento se vuelve aún más llamativa cuando se considera que los niveles de p16^{INK4a} (y en menor medida también p19^{ARF}) se correlacionan con la edad cronológica de prácticamente todos los tejidos analizados, tanto en ratones como en humanos ([Krishnamurthy et al., 2004](#) ; [Ressler et al., 2006](#)). No conocemos ningún otro gen o proteína cuya expresión esté tan fuertemente correlacionada con el envejecimiento cronológico, entre tejidos, entre especies, y con un rango de variación que, en promedio, es de un orden de magnitud entre tejidos jóvenes y viejos. Tanto p16^{INK4a} como p19^{ARF} están codificados por el mismo locus genético, el locus *INK4a/ARF* . Un metanálisis reciente de más de 300 estudios de asociación amplia del genoma (GWAS) identificó el *INK4a/ARF* locus como el locus genómico que está genéticamente relacionado con el mayor número de patologías asociadas con la edad, incluidos varios tipos de enfermedades cardiovasculares, diabetes, glaucoma y enfermedad de Alzheimer ([Jeck et al., 2012](#)).

El papel crítico de p16^{INK4a} y p53 en la inducción de la senescencia celular ha favorecido la hipótesis de que la senescencia inducida por p16^{INK4a} e inducida por p53 contribuye al envejecimiento fisiológico. Según este punto de vista, la actividad pro-envejecimiento de p16^{INK4a} y p53 sería un peaje tolerable en comparación con sus beneficios en la supresión de tumores. En apoyo de esto, los ratones mutantes con envejecimiento prematuro debido a daños extensos y persistentes, presentan niveles dramáticos de senescencia y sus fenotipos progeroides mejoran mediante la eliminación de p16^{INK4a} o p53. Este es el caso de ratones deficientes en BRCA1 ([Cao et al., 2003](#)), de un modelo de ratón de HGPS ([Varela et al., 2005](#)), y de ratones con estabilidad cromosómica defectuosa debido a una mutación hipomórfica de BubR1 ([Baker et al., 2011](#)). Sin embargo, otra evidencia sugiere una imagen más complicada. En contraste con su papel pro-envejecimiento anticipado, los ratones con un aumento leve y sistémico en los supresores de tumores p16^{INK4a} , p19^{ARF} o p53 exhiben una mayor longevidad, que no puede explicarse por su menor incidencia de cáncer ([Matheu et al., 2009](#) ; [Matheu et al., 2007](#)). Además, la eliminación de p53 agrava los fenotipos de algunos ratones mutantes progeroides ([Begus-Nahrmann et al., 2009](#) ; [Murga et al., 2009](#) ; [Ruzankina et al., 2009](#)). Nuevamente, como se discutió anteriormente para la senescencia, la activación de p53 e *INK4a/ARF* puede considerarse como una respuesta compensatoria beneficiosa destinada a evitar la propagación de células dañadas y sus consecuencias sobre el envejecimiento y el cáncer. Sin embargo, cuando el daño es generalizado, la capacidad regenerativa de los tejidos puede agotarse o saturarse y, en estas condiciones extremas, las respuestas de p53 e *INK4a/ARF* pueden volverse perjudiciales y acelerar el envejecimiento.

Descripción general

Proponemos que la senescencia celular es una respuesta compensatoria beneficiosa al daño que se vuelve deletéreo y acelera el envejecimiento cuando los tejidos agotan su capacidad regenerativa. Dadas estas complejidades, no es posible dar una respuesta simple a la pregunta de si la senescencia celular cumple con el tercer criterio ideal para la definición de un sello distintivo. Una mejora moderada de las vías supresoras de tumores que inducen la senescencia puede prolongar la longevidad ([Matheu et al., 2009](#) ; [Matheu et al., 2007](#)) y, al mismo tiempo, la eliminación de las células senescentes en un modelo experimental de progeria retrasa la evolución relacionada con la edad. patologías ([Baker et al., 2011](#)). Por lo tanto, dos intervenciones que son conceptualmente opuestas pueden extender la vida útil.

Agotamiento de células madre

La disminución del potencial regenerativo de los tejidos es una de las características más evidentes del envejecimiento ([Figura 5B](#)). Por ejemplo, la hematopoyesis disminuye con la edad, lo que resulta en una menor producción de células inmunitarias adaptativas, un proceso denominado inmunosenescencia, y en una mayor incidencia de anemia y neoplasias malignas mieloides ([Shaw et al., 2010](#)). Se ha encontrado un desgaste funcional similar de las células madre en prácticamente todos los compartimentos de células madre adultas, incluido el cerebro anterior del ratón ([Molofsky et al., 2006](#)), el hueso ([Gruber et al.,](#)

2006) o las fibras musculares ([Conboy y Rando ., 2012](#)). Los estudios en ratones de edad avanzada han revelado una disminución general en la actividad del ciclo celular de las células madre hematopoyéticas (HSC), y las HSC viejas experimentan menos divisiones celulares que las HSC jóvenes ([Rossi et al., 2007](#)). Esto se correlaciona con la acumulación de daño en el ADN ([Rossi et al., 2007](#)) y con la sobreexpresión de proteínas inhibitoras del ciclo celular como p16^{INK4a} ([Janzen et al., 2006](#)). De hecho, las HSC *INK4a*^{-/-} antiguas exhiben una mejor capacidad de injerto y una mayor actividad del ciclo celular en comparación con las HSC de tipo salvaje antiguas ([Janzen et al., 2006](#)). El acortamiento de los telómeros también es una causa importante de la disminución de células madre con el envejecimiento en múltiples tejidos ([Flores y Blasco, 2010](#) ; [Sharpless y DePinho, 2007](#)). Estos son solo ejemplos de un panorama mucho más amplio en el que la disminución de las células madre emerge como la consecuencia integradora de múltiples tipos de daños.

Aunque la proliferación deficiente de células madre y progenitoras es obviamente perjudicial para el mantenimiento a largo plazo del organismo, una proliferación excesiva de células madre y progenitoras también puede ser perjudicial al acelerar el agotamiento de los nichos de células madre. La importancia de la inactividad de las células madre para la funcionalidad a largo plazo de las células madre se ha demostrado convincentemente en el caso de las células madre intestinales de *Drosophila*, donde la proliferación excesiva conduce al agotamiento y al envejecimiento prematuro ([Rera et al., 2011](#)). Una situación similar se encuentra en ratones nulos para *p21*, que presentan un agotamiento prematuro de HSC y células madre neurales ([Cheng et al., 2000](#) ; [Kippin et al., 2005](#)). En este sentido, la inducción de *INK4a* durante el envejecimiento (consulte la sección sobre Senescencia celular) y la disminución del IGF-1 sérico (consulte la sección sobre Detección de nutrientes desregulada), pueden reflejar un intento del organismo por preservar la inactividad de las células madre. Además, estudios recientes han demostrado que un aumento en la señalización de FGF2 en el nicho de células madre del músculo envejecido da como resultado la pérdida de la quiescencia y, finalmente, el agotamiento de las células madre y la disminución de la capacidad regenerativa, mientras que la supresión de esta vía de señalización rescata estos defectos ([Chakkalakal et al., 2012](#)). Esto abre la posibilidad de diseñar estrategias dirigidas a inhibir la señalización de FGF2 para reducir el agotamiento de las células madre durante el envejecimiento.

Un debate importante con respecto a la disminución de la función de las células madre es el papel relativo de las vías intrínsecas a las células en comparación con las extrínsecas a las células ([Conboy y Rando, 2012](#)). El trabajo reciente ha proporcionado un fuerte apoyo para este último. En particular, DR aumenta las funciones del tallo intestinal y muscular a través de mecanismos extrínsecos a las células ([Cerletti et al., 2012](#) ; [Yilmaz et al., 2012](#)). Asimismo, el trasplante de células madre derivadas de músculo de ratones jóvenes a ratones progeroides prolonga la vida útil y mejora los cambios degenerativos de estos animales incluso en tejidos donde no se detectan células donantes, lo que sugiere que su beneficio terapéutico puede derivar de efectos sistémicos causados por factores secretados ([Lavasani et al., 2012](#)). Además, los experimentos de parabiosis han demostrado que la disminución de la función de las células madre neurales y musculares en ratones viejos puede revertirse mediante factores sistémicos de ratones jóvenes ([Conboy et al., 2005](#) ; [Villeda et al., 2011](#)).

También se están explorando intervenciones farmacológicas para mejorar la función de las células madre. En particular, la inhibición de mTORC1 con rapamicina, que puede posponer el envejecimiento al mejorar la proteostasis (consulte la sección sobre Pérdida de proteostasis) y al afectar la detección de energía (consulte la sección sobre Detección de nutrientes desregulada), también puede mejorar la función de las células madre en la epidermis, en el sistema hematopoyético, y en el intestino ([Castilho et al., 2009](#) ; [Chen et al., 2009](#) ; [Yilmaz et al., 2012](#)). Esto ilustra la dificultad de desentrañar la base mecánica de la actividad anti-envejecimiento de la rapamicina y subraya la interconexión entre las diferentes características del envejecimiento discutidas aquí. También vale la pena mencionar que es posible rejuvenecer las células senescentes humanas mediante la inhibición farmacológica de la GTPasa CDC42, cuya actividad se incrementa en las HSC envejecidas ([Florian et al., 2012](#)).

Descripción general

El agotamiento de las células madre se desarrolla como la consecuencia integradora de múltiples tipos de daños asociados con el envejecimiento y probablemente constituye uno de los principales culpables del envejecimiento de los tejidos y organismos. Estudios prometedores recientes sugieren que el rejuvenecimiento de células madre puede revertir el fenotipo de envejecimiento a nivel del organismo ([Rando y Chang, 2012](#)).

Comunicación intercelular alterada

Más allá de las alteraciones celular-autónomas, el envejecimiento también implica cambios a nivel de la comunicación intercelular, ya sea endocrina, neuroendocrina o neuronal ([Laplante y Sabatini, 2012](#) ; [Rando y Chang, 2012](#) ; [Russell y Kahn, 2007](#) ; [Zhang et al., 2013](#)) (Figura 5C). Por lo tanto, la señalización neurohormonal (p. ej., señalización de renina-angiotensina, adrenérgica, insulina-IGF1) tiende a desregularse en el envejecimiento a medida que aumentan las reacciones inflamatorias, disminuye la inmunovigilancia contra patógenos y células premalignas, y cambia la composición del entorno pericelular y extracelular, por lo tanto afectando las propiedades mecánicas y funcionales de todos los tejidos.

Inflamación

Una alteración prominente asociada con el envejecimiento en la comunicación intercelular es la "inflamación", es decir, un fenotipo proinflamatorio latente que acompaña al envejecimiento en los mamíferos ([Salminen et al., 2012](#)). La inflamación puede deberse a múltiples causas, como la acumulación de daño tisular proinflamatorio, la falla de un sistema inmunitario cada

vez más disfuncional para eliminar de manera efectiva los patógenos y las células huésped disfuncionales, la propensión de las células senescentes a secretar citoquinas proinflamatorias (consulte la sección sobre Senescencia celular), la activación mejorada del factor de transcripción NF-κB, o la aparición de una respuesta de autofagia defectuosa ([Salminen et al., 2012](#)). Estas alteraciones dan como resultado una mayor activación del inflamasoma NLRP3 y otras vías proinflamatorias, lo que finalmente conduce a una mayor producción de IL-1β, factor de necrosis tumoral e interferones ([Green et al., 2011](#) ; [Salminen et al., 2012](#)). La inflamación también está involucrada en la patogénesis de la obesidad y la diabetes tipo 2, dos condiciones que contribuyen y se correlacionan con el envejecimiento de la población humana ([Barzilai et al., 2012](#)). Asimismo, las respuestas inflamatorias defectuosas juegan un papel fundamental en la aterosclerosis ([Tabas, 2010](#)). El hallazgo reciente de que la inflamación asociada con la edad inhibe la función de las células madre epidérmicas ([Doles et al., 2012](#)), apoya aún más la intrincada concatenación de diferentes sellos que refuerza el proceso de envejecimiento. Paralelamente a la inflamación, la función del sistema inmunitario adaptativo disminuye ([Deeks, 2011](#)). Esta inmunosenescencia puede agravar el fenotipo de envejecimiento a nivel sistémico, debido a la falla del sistema inmunológico para eliminar los agentes infecciosos, las células infectadas y las células al borde de la transformación maligna. Además, una de las funciones del sistema inmunitario es reconocer y eliminar las células senescentes (ver sección sobre Agotamiento de Células Madre), así como las células hiperploides que se acumulan en tejidos envejecidos y lesiones premalignas ([Davoli y de Lange, 2011](#) ; [Senovilla et al., 2012](#)).

Los estudios globales sobre el panorama transcripcional de los tejidos envejecidos también han enfatizado la relevancia de las vías inflamatorias en el envejecimiento ([de Magalhaes et al., 2009](#) ; [Lee et al., 2012](#)). La sobreactivación de la vía NF-κB es una de estas firmas transcripcionales del envejecimiento y la expresión condicional de un inhibidor de NF-κB en la piel envejecida de ratones transgénicos provoca el rejuvenecimiento fenotípico de este tejido, así como la restauración de la firma transcripcional correspondiente a la edad joven ([Adler et al., 2007](#)). Asimismo, la inhibición genética y farmacológica de la señalización de NF-κB previene las características asociadas con la edad en diferentes modelos de envejecimiento acelerado en ratones ([Osorio et al., 2012](#) ; [Tilstra et al., 2012](#)). Un vínculo novedoso entre la inflamación y el envejecimiento se deriva del hallazgo reciente de que las respuestas inflamatorias y de estrés activan NF-κB en el hipotálamo e inducen una vía de señalización que resulta en una producción reducida de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por parte de las neuronas ([Zhang et al., 2013](#)). Esta disminución de GnRH puede contribuir a numerosos cambios relacionados con el envejecimiento, como fragilidad ósea, debilidad muscular, atrofia de la piel y reducción de la neurogénesis. Consistentemente, el tratamiento con GnRH previene la neurogénesis deteriorada por el envejecimiento y desacelera el desarrollo del envejecimiento en ratones ([Zhang et al., 2013](#)). Estos hallazgos sugieren que el hipotálamo puede modular el envejecimiento sistémico al integrar respuestas inflamatorias impulsadas por NF-κB con efectos neuroendocrinos mediados por GnRH.

Más evidencia *in vivo* que vincula la inflamación y el envejecimiento se deriva del trabajo sobre el factor de descomposición del ARNm AUF1, que está implicado en el cese de la respuesta inflamatoria al mediar la degradación del ARNm de citoquinas ([Pont et al., 2012](#)). *Los ratones deficientes en AUF1* exhiben una marcada senescencia celular y un fenotipo de envejecimiento prematuro que puede ser rescatado mediante la reexpresión de este factor de unión al ARN. Curiosamente, y además de dirigir la descomposición inflamatoria del ARNm de las citoquinas, AUF1 contribuye a mantener la longitud de los telómeros al activar la expresión de la subunidad catalítica de la telomerasa TERT ([Pont et al., 2012](#)), demostrando nuevamente que un solo factor puede tener un fuerte impacto en diferentes sellos de envejecimiento.

Una situación similar ocurre con las sirtuinas, que también pueden tener un impacto en las respuestas inflamatorias asociadas con el envejecimiento. Varios estudios han revelado que, al desacetilar las histonas y los componentes de las vías de señalización inflamatorias como NF-κB, SIRT1 puede regular a la baja los genes relacionados con la inflamación ([Xie et al., 2012](#)). De acuerdo con estos hallazgos, la reducción de los niveles de SIRT1 se correlaciona con el desarrollo y la progresión de muchas enfermedades inflamatorias, mientras que la activación farmacológica de SIRT1 puede prevenir las respuestas inflamatorias en ratones ([Gillum et al., 2011](#) ; [Yao et al., 2012](#) ; [Zhang et al., 2010](#)). SIRT2 y SIRT6 también pueden regular a la baja la respuesta inflamatoria a través de la desacetilación de las subunidades NF-κB y la represión transcripcional de sus genes diana ([Kawahara et al., 2009](#) ; [Rothgiesser et al., 2010](#)).

Otros tipos de comunicación intercelular

Más allá de la inflamación, la evidencia acumulada indica que los cambios relacionados con el envejecimiento en un tejido pueden conducir al deterioro específico del envejecimiento de otros tejidos, lo que explica la coordinación interorgánica del fenotipo del envejecimiento. Además de las citocinas inflamatorias, existen otros ejemplos de 'envejecimiento contagioso' o efectos transeúntes en los que las células senescentes inducen la senescencia en las células vecinas a través de contactos intercelulares mediados por uniones gap y procesos que implican ROS ([Nelson et al., 2012](#)). El microambiente contribuye a los defectos funcionales relacionados con la edad de las células T CD4, según lo evaluado mediante el uso de un modelo de transferencia adoptiva en ratones ([Lefebvre et al., 2012](#)). Asimismo, la función renal deteriorada puede aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca en humanos ([Sarnak et al., 2003](#)). Por el contrario, las manipulaciones para prolongar la vida útil dirigidas a un solo tejido pueden retrasar el proceso de envejecimiento en otros tejidos ([Durieux et al., 2011](#) ; [Lavasani et al., 2012](#) ; [Tomas-Loba et al., 2008](#)).

Restauración de la comunicación intercelular defectuosa

Existen varias posibilidades para restaurar la comunicación intercelular defectuosa que subyace a los procesos de envejecimiento, incluidas las intervenciones genéticas, nutricionales o farmacológicas que pueden mejorar las propiedades de comunicación célula-célula que se pierden con el envejecimiento ([Freije y Lopez-Otin, 2012](#) ; [Rando y Chang, 2012](#)). De especial

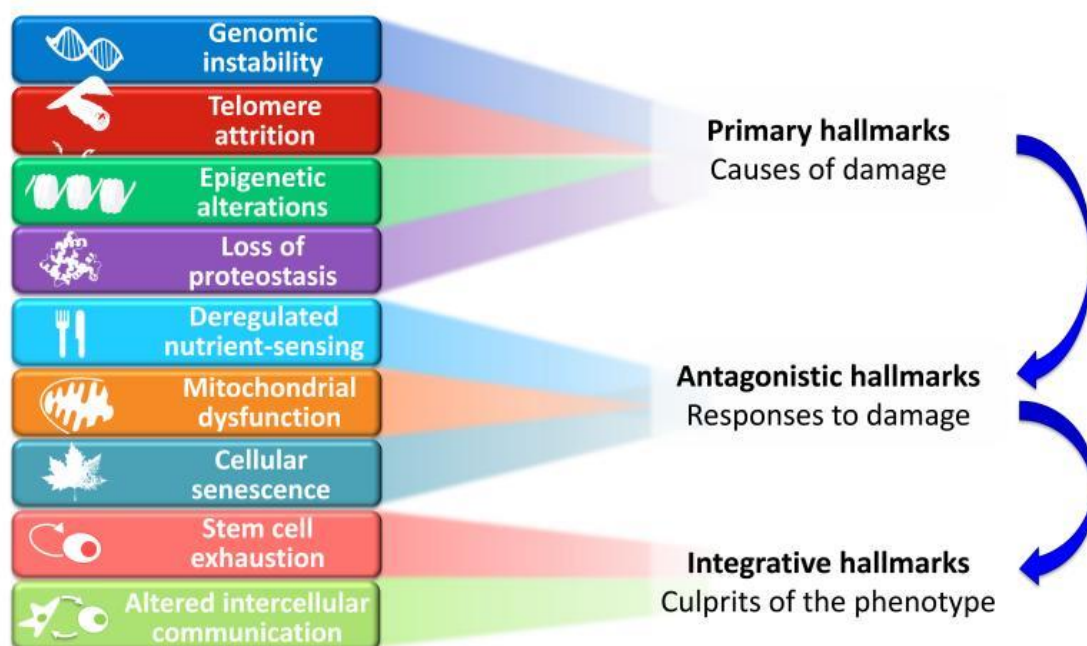
interés en este sentido son los enfoques DR para extender la vida saludable ([Piper et al., 2011](#) ; [Sanchez-Roman et al., 2012](#)), y las estrategias de rejuvenecimiento basadas en el uso de factores sistémicos transmitidos por la sangre identificados en experimentos de parabiosis. ([Conboy et al., 2005](#) ; [Loffredo et al., 2013](#) ; [Villeda et al., 2011](#)). Además, la administración a largo plazo de agentes antiinflamatorios como la aspirina puede aumentar la longevidad en ratones y el envejecimiento saludable en humanos ([Rothwell et al., 2011](#) ; [Strong et al., 2008](#)). Además, dado que el microbioma intestinal da forma a la función del sistema inmunitario del huésped y ejerce efectos metabólicos sistémicos, parece posible prolongar la vida manipulando la composición y la funcionalidad del complejo y dinámico ecosistema bacteriano intestinal del cuerpo humano ([Clesson et al., 2012](#) ; [Ottaviani et al., 2011](#)).

Descripción general

Existe evidencia convincente de que el envejecimiento no es un fenómeno exclusivamente biológico celular y que está acoplado a una alteración general en la comunicación intercelular, lo que ofrece oportunidades para modular el envejecimiento a este nivel. De manera emocionante, existe una prueba de principio para el rejuvenecimiento a través de factores sistémicos transmitidos por la sangre ([Conboy et al., 2005](#) ; [Loffredo et al., 2013](#) ; [Villeda et al., 2011](#)).

Conclusiones y Perspectivas

Una visión global de las nueve características distintivas candidatas del envejecimiento enumeradas en esta revisión permite agruparlas en tres categorías: características principales, características antagonicas y características integradoras ([Figura 6](#)). La característica común de los sellos primarios es el hecho de que todos ellos son inequívocamente negativos. Este es el caso del daño en el ADN, que incluye aneuploidías cromosómicas, mutaciones en el ADN mitocondrial y pérdida de telómeros, deriva epigenética y proteostasis defectuosa. A diferencia de los sellos primarios, los sellos antagonicos tienen efectos opuestos según su intensidad. A niveles bajos, median efectos beneficiosos, pero a niveles altos, se vuelven perjudiciales. Es el caso de la senescencia, que protege al organismo del cáncer, pero en exceso puede promover el envejecimiento; de manera similar, las especies reactivas de oxígeno (ROS) median la señalización celular y la supervivencia, pero en niveles altos crónicos pueden producir daño celular; del mismo modo, una detección de nutrientes y un anabolismo óptimos son obviamente importantes para la supervivencia, pero en exceso y con el tiempo pueden volverse patológicos. Estos sellos distintivos pueden verse como diseñados para proteger al organismo del daño o de la escasez de nutrientes, pero cuando se exageran o son crónicos, subvierten su propósito y generan más daño. Una tercera categoría comprende las características integradoras, el agotamiento de las células madre y la comunicación intercelular alterada, que afectan directamente la función y la homeostasis de los tejidos. A pesar de la interconexión entre todos los sellos, proponemos cierto grado de relación jerárquica entre ellos ([Figura 6](#)). Las características principales podrían ser los desencadenantes iniciadores cuyos eventos dañinos se acumulan progresivamente con el tiempo. Los sellos antagonicos, siendo en principio beneficiosos, se vuelven progresivamente negativos en un proceso que en parte es promovido o acelerado por los sellos primarios. Finalmente, los sellos integradores surgen cuando el daño acumulado causado por los sellos primarios y antagonicos no puede ser compensado por los mecanismos homeostáticos de los tejidos. Debido a que los sellos distintivos ocurren simultáneamente durante el envejecimiento y están interconectados, comprender su red causal exacta es un desafío emocionante para el trabajo futuro.



[Figura 6](#), Interconexiones funcionales entre los sellos distintivos del envejecimiento

Las nueve características del envejecimiento propuestas se agrupan en tres categorías. En la parte superior, aquellas señas de identidad consideradas como las principales causas del daño celular. En el medio, las consideradas como parte de respuestas compensatorias o antagónicas al daño. Estas respuestas inicialmente mitigan el daño, pero eventualmente, si se vuelven crónicas o exacerbadas, se vuelven nocivas. En la parte inferior, se encuentran los sellos integradores que son el resultado final de los dos grupos anteriores de sellos y son los responsables últimos del declive funcional asociado con el envejecimiento.

La definición de las características del envejecimiento puede contribuir a construir un marco para futuros estudios sobre los mecanismos moleculares del envejecimiento, así como para diseñar intervenciones para mejorar la salud humana (Figura 7). Sin embargo, aún quedan numerosos desafíos por delante en relación con la comprensión de este complejo proceso biológico (Martin, 2011 ; Miller, 2012). El rápido desarrollo de las tecnologías de secuenciación de próxima generación puede tener un impacto especial en la investigación del envejecimiento al facilitar la evaluación de los cambios genéticos y epigenéticos acumulados específicamente por células individuales en un organismo que envejece (de Magalhaes et al., 2010 ; Gundry y Vijg, 2012). Estas técnicas ya se están utilizando para determinar la secuencia del genoma completo de individuos con una longevidad excepcional, para realizar estudios genómicos comparativos entre especies y cepas animales de vida corta y larga, y para analizar los cambios epigenéticos asociados con la edad a máxima resolución. (Heyn et al., 2012 ; Kim et al., 2011 ; Sebastiani et al., 2011). Serán necesarios estudios paralelos *in vivo con modelos animales de ganancia o pérdida de función para ir más allá de los análisis correlativos y proporcionar evidencia causal a favor de la implicación de estas características distintivas propuestas en el proceso de envejecimiento*. Además de la caracterización de las características individuales, se requerirán enfoques de biología de sistemas para comprender los vínculos mecánicos entre los procesos que acompañan y conducen al envejecimiento (Gems and Partridge, 2013 ; Kirkwood, 2008). Además, el análisis molecular de las interacciones genoma-ambiente que modulan el envejecimiento ayudará a identificar objetivos farmacológicos para la promoción de la longevidad. (de Magalhaes et al., 2012). Suponemos que los enfoques cada vez más sofisticados para desentrañar las complejidades del envejecimiento normal, acelerado y retrasado eventualmente resolverán muchos de los problemas pendientes. Con suerte, estos enfoques combinados permitirán una comprensión detallada de los mecanismos que subyacen a las características del envejecimiento y facilitarán futuras intervenciones para mejorar la salud humana y la longevidad.

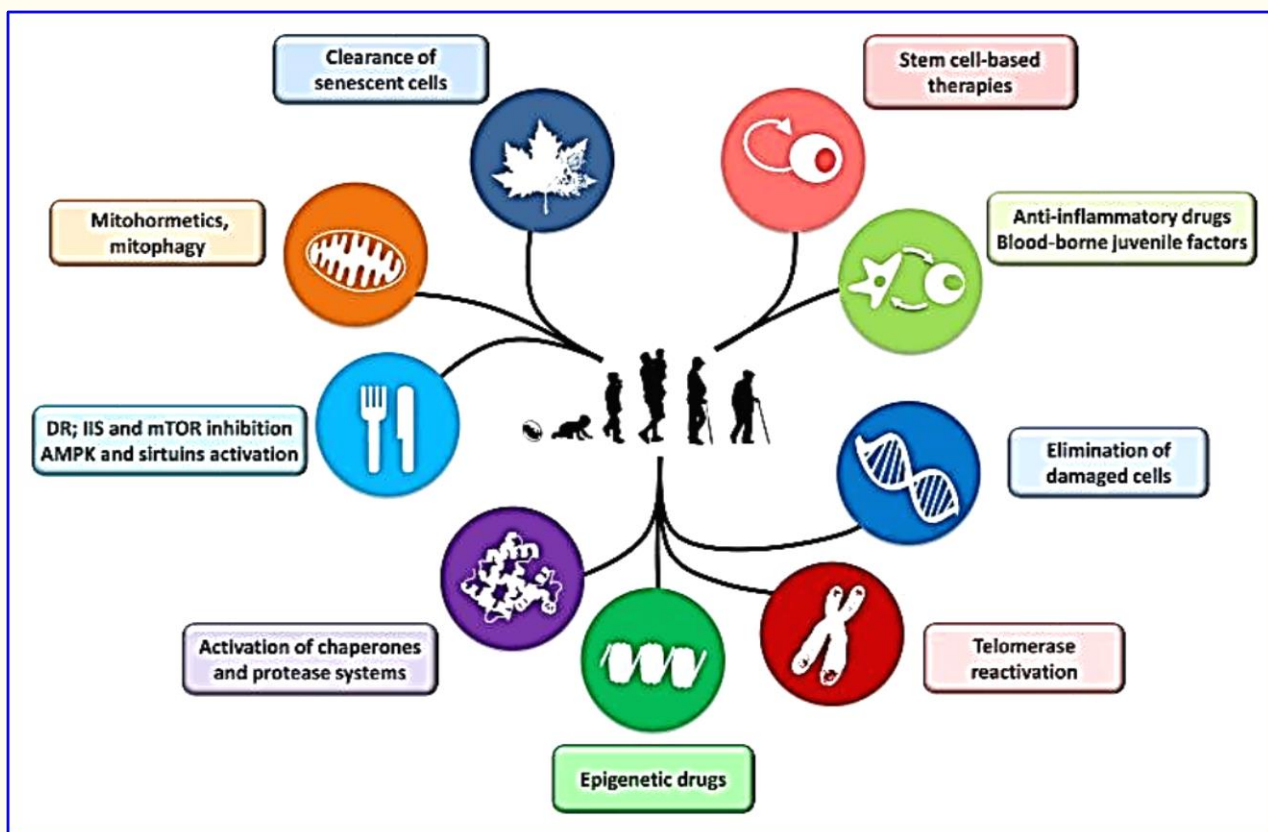


Figura 7. Intervenciones que podrían extender la salud humana

Las nueve características del envejecimiento se muestran junto con aquellas estrategias terapéuticas para las que existen pruebas de principio en ratones.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los miembros de nuestros laboratorios por sus útiles comentarios sobre el manuscrito y nos disculpamos por la omisión de trabajos relevantes debido a limitaciones de espacio. CL-O. cuenta con el apoyo de subvenciones del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) y el Instituto de Salud Carlos III (RTICC), y es Investigador de la Fundación

Botín. MS está financiado por subvenciones del MINECO, Unión Europea (ERC Advanced Grant), Comunidad de Madrid, Fundación Botín, Fundación Ramón Areces y Fundación AXA. LP cuenta con el apoyo de Max Planck Society, ERC y Wellcome Trust (Reino Unido). El MAB está financiado por el Proyecto ERC TEL STEM CELL, los Proyectos FP7 MARK-AGE y EuroBATS, MINECO, Comunidad de Madrid, Fondo de Investigación AXA, Fundación Botín y Fundación Lilly (España). GK cuenta con el apoyo de la Ligue Nationale contre le Cancer (Equipes labellisée),

Referencias

- Adler AS, Sinha S, Kawahara TL, Zhang JY, Segal E, Chang HY. El mapa del módulo Motif revela la aplicación del envejecimiento por la actividad continua de NF-kappaB. *Genes Dev.* 2007; 21 :3244–3257. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ahlqvist KJ, Hamalainen RH, Yatsuga S, Uutela M, Terzioglu M, Gotz A, Forsstrom S, Salven P, Angers-Loustau A, Kopra OH, et al. La vulnerabilidad de las células progenitoras somáticas a la mutagénesis del ADN mitocondrial subyace a los fenotipos progeroides en ratones mutadores Polg. *Metab. celular* 2012; 15 :100–109. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Alavez S, Vantipalli MC, Zucker DJ, Klang IM, Lithgow GJ. Los compuestos de unión a amiloide mantienen la homeostasis de las proteínas durante el envejecimiento y prolongan la vida útil. *Naturaleza.* 2011; 472 :226–229. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Alers S, Loffler AS, Wesselborg S, Stork B. Papel de AMPK-mTOR Utk1/2 en la regulación de la autofagia: diafonía, atajos y retroalimentaciones. *Mol Cell Biol.* 2012; 32 :2–11. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ameur A, Stewart JB, Freyer C, Hagstrom E, Ingman M, Larsson NG, Gyllensten U. Secuenciación ultra profunda del ADN mitocondrial de ratón: patrones mutacionales y sus orígenes. *PLoS Genet.* 2011; 7 :e1002028. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Anisimov VN, Berstein LM, Popovich IG, Zabezhinski MA, Egormin PA, Piskunova TS, Semenchenko AV, Tyndyk ML, Yurova MN, Kovalenko IG, et al. Si se inicia temprano en la vida, el tratamiento con metformina aumenta la esperanza de vida y pospone los tumores en ratones hembra SHR. *Envejecimiento.* 2011; 3 :148–157. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Armanios M, Alder JK, Parry EM, Karim B, Strong MA, Greider CW. Los telómeros cortos son suficientes para causar los defectos degenerativos asociados con el envejecimiento. *Soy J Hum Genet.* 2009; 85 :823–832. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Armanios M, Blackburn EH. Los síndromes de los telómeros. *Nat Rev. Genet.* 2012; 13 :693–704. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Bahar R, Hartmann CH, Rodriguez KA, Denny AD, Busuttill RA, Dolle ME, Calder RB, Chisholm GB, Pollock BH, Klein CA, et al. Aumento de la variación de célula a célula en la expresión génica en el envejecimiento del corazón de ratón. *Naturaleza.* 2006; 441 :1011–1014. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Baker DJ, Dawlaty MM, Wijshake T, Jeganathan KB, Malureanu L, van Ree JH, Crespo-Diaz R, Reyes S, Seaburg L, Shapiro V, et al. El aumento de la expresión de BubR1 protege contra la aneuploidía y el cáncer y prolonga la vida útil saludable. *biol celular nat.* 2012; 15 :96–102. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, Kirkland JL, van Deursen JM. La eliminación de células senescentes positivas para p16Ink4a retrasa los trastornos asociados con el envejecimiento. *Naturaleza.* 2011; 479 :232–236. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. El papel fundamental de las vías metabólicas en el envejecimiento. *Diabetes.* 2012; 61 :1315–1322. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, et al. El resveratrol mejora la salud y la supervivencia de los ratones con una dieta alta en calorías. *Naturaleza.* 2006; 444 :337–342. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Begus-Nahrman Y, Lechel A, Obenaus AC, Nalapareddy K, Peit E, Hoffmann E, Schlaudraff F, Liss B, Schirmacher P, Kestler H, et al. La delección de p53 afecta la eliminación de células madre cromosómicamente inestables en ratones con telómeros disfuncionales que envejecen. *Nat Genet.* 2009; 41 :1138–1143. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Bernardes de Jesús B, Vera E, Schneeberger K, Tejera AM, Ayuso E, Bosch F, Blasco MA. La terapia génica con telomerasa en ratones adultos y viejos retrasa el envejecimiento y aumenta la longevidad sin aumentar el cáncer. *EMBO Mol Med.* 2012; 4 :691–704. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Bjedov I, Toivonen JM, Kerr F, Slack C, Jacobson J, Foley A, Partridge L. Mecanismos de extensión de la vida útil por rapamicina en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. *Metab. celular* 2010; 11 :35–46. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telómeros y telomerasa: el camino desde el maíz, Tetrahymena y la levadura hasta el cáncer y el envejecimiento humanos. *Nat Med*. 2006; 12 :1133–1138. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Blagosklonny MV. Envejecimiento: ROS o TOR. *Ciclo celular*. 2008; 7 :3344–3354. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Blagosklonny MV. Intolerancia a la glucosa inducida por rapamicina: hambre o diabetes por inanición. *Ciclo celular*. 2011; 10 :4217–4224. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Blasco MA. Longitud de los telómeros, células madre y envejecimiento. *Nat Chem Biol*. 2007; 3 :640–649. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, Wright WE. Extensión de la vida útil mediante la introducción de telomerasa en células humanas normales. *Ciencias*. 1998; 279 :349–352. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Boonekamp JJ, Simons MJ, Hemerik L, Verhulst S. La longitud de los telómeros se comporta como biomarcador de redundancia somática en lugar de edad biológica. *Célula de envejecimiento*. 2013; 12 :330–332. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Boulias K, Horvitz HR. El microARN mir-71 de *C. elegans* actúa en las neuronas para promover la longevidad mediada por la línea germinal a través de la regulación de DAF-16/FOXO. *Metab. celular* 2012; 15 :439–450. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Brown K, Xie S, Qiu X, Mohrin M, Shin J, Liu Y, Zhang D, Scadden DT, Chen D. SIRT3 revierte la degeneración asociada al envejecimiento. *Representante celular* 2013; 3 :319–327. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Burnett C, Valentini S, Cabreiro F, Goss M, Somogyvari M, Piper MD, Hoddinott M, Sutphin GL, Leko V, McElwee JJ, et al. Ausencia de efectos de la sobreexpresión de Sir2 sobre la esperanza de vida en *C. elegans* y *Drosophila*. *Naturaleza*. 2011; 477 :482–485. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Burtner CR, Kennedy BK. Síndromes de progeria y envejecimiento: ¿cuál es la conexión? *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010; 11 :567–578. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Cabanillas R, Cadinanos J, Villameytide JA, Perez M, Longo J, Richard JM, Alvarez R, Duran NS, Illan R, Gonzalez DJ, et al. Síndrome de progeria de Nestor-Guillermo: una nueva condición de envejecimiento prematuro con inicio temprano y desarrollo crónico causado por mutaciones BANF1. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A :2617–2625. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Cabreiro F, Au C, Leung KY, Vergara-Irigaray N, Cocheme HM, Noori T, Weinkove D, Schuster E, Greene ND, Gems D. La metformina retarda el envejecimiento en *C. elegans* al alterar el metabolismo del folato microbiano y la metionina. *Celda*. 2013; 153 :228–239. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Calabrese V, Cornelius C, Cuzzocrea S, Iavicoli I, Rizzarelli E, Calabrese EJ. Hormesis, respuesta al estrés celular y vitagenes como determinantes críticos en el envejecimiento y la longevidad. *Mol Aspectos Med*. 2011; 32 :279–304. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Calamini B, Silva MC, Madoux F, Hutt DM, Khanna S, Chalfant MA, Saldanha SA, Hodder P, Tait BD, Garza D, et al. Reguladores de proteostasis de molécula pequeña para enfermedades conformacionales de proteínas. *Nat Chem Biol*. 2012; 8 :185–196. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Caldeira da Silva CC, Cerqueira FM, Barbosa LF, Medeiros MH, Kowaltowski AJ. El desacoplamiento mitocondrial leve en ratones afecta el metabolismo energético, el equilibrio redox y la longevidad. *Célula de envejecimiento*. 2008; 7 :552–560. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Calderwood SK, Murshid A, Prince T. El impacto del envejecimiento: chaperonas moleculares y la respuesta al choque térmico en la longevidad y el envejecimiento: una mini revisión. *Gerontología*. 2009; 55 :550–558. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Senescencia celular: cuando a las células buenas les suceden cosas malas. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8 :729–740. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Cao K, Blair CD, Faddah DA, Kieckhafer JE, Olive M, Erdos MR, Nabel EG, Collins FS. La disfunción de la progerina y los telómeros colabora para desencadenar la senescencia celular en los fibroblastos humanos normales. *J Clin Invest*. 2011; 121 :2833–2844. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Cao L, Li W, Kim S, Brodie SG, Deng CX. Senescencia, envejecimiento y transformación maligna mediada por p53 en ratones que carecen de la isoforma de longitud completa Brca1. *Genes Dev*. 2003; 17 :201–213. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Castello L, Maina M, Testa G, Cavallini G, Biasi F, Donati A, Leonarduzzi G, Bergamini E, Poli G, Chiarpotto E. El ayuno en días alternos revierte el fenotipo de hipertrofia asociado con la edad en el corazón de rata al influir en ERK y PI3K vías de señalización. *Desarrollo de envejecimiento mecánico* 2011; 132 :305–314. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

- Castilho RM, Squarize CH, Chodosh LA, Williams BO, Gutkind JS. mTOR media el agotamiento y el envejecimiento de las células madre epidérmicas inducido por Wnt. *Célula Madre Célula*. 2009; 5 :279–289. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Cerletti M, Jang YC, Finley LW, Haigis MC, Wagers AJ. La restricción calórica a corto plazo mejora la función de las células madre del músculo esquelético. *Célula Madre Célula*. 2012; 10 :515–519. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, Harris HM, Coakley M, Lakshminarayanan B, O'Sullivan O, et al. La composición de la microbiota intestinal se correlaciona con la dieta y la salud en los ancianos. *Naturaleza*. 2012; 488 :178–184. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, et al. La restricción calórica retrasa la aparición de enfermedades y la mortalidad en monos rhesus. *Ciencias*. 2009; 325 :201–204. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Collado M, Blasco MA, Serrano M. Senescencia celular en cáncer y envejecimiento. *Celda*. 2007; 130 :223–233. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girma ER, Weissman IL, Rando TA. Rejuvenecimiento de células progenitoras envejecidas por exposición a un entorno sistémico joven. *Naturaleza*. 2005; 433 :760–764. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Conboy MI, Rando TA. Parabiosis heterocrónica para el estudio de los efectos del envejecimiento sobre las células madre y sus nichos. *Ciclo celular*. 2012; 11 :2260–2267. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Chakkalakal JV, Jones KM, Basson MA, Brack AS. El nicho envejecido interrumpe la inactividad de las células madre musculares. *Naturaleza*. 2012; 490 :355–360. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Chen C, Liu Y, Zheng P. Regulación de mTOR y rejuvenecimiento terapéutico de células madre hematopoyéticas envejecidas. *Señal de ciencia*. 2009; 2 : ra75. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Cheng T, Rodrigues N, Shen H, Yang Y, Dombkowski D, Sykes M, Scadden DT. Quiescencia de células madre hematopoyéticas mantenida por p21cip1/waf1. *Ciencias*. 2000; 287 :1804–1808. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Chiang WC, Ching TT, Lee HC, Mousigian C, Hsu AL. Los reguladores HSF-1 DDL-1/2 vinculan la señalización similar a la insulina con las respuestas al choque térmico y la modulación de la longevidad. *Celda*. 2012; 148 :322–334. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Davoli T, de Lange T. Las causas y consecuencias de la poliploidía en el desarrollo normal y el cáncer. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011; 27 :585–610. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- de Jesús BB, Schneeberger K, Vera E, Tejera A, Harley CB, Blasco MA. El activador de la telomerasa TA-65 alarga los telómeros cortos y aumenta la duración de la salud de los ratones adultos/viejos sin aumentar la incidencia de cáncer. *Célula de envejecimiento*. 2011; 10 :604–621. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- de Magalhaes JP, Curado J, Iglesia GM. El metanálisis de los perfiles de expresión génica relacionados con la edad identifica las firmas comunes del envejecimiento. *Bioinformática*. 2009; 25 :875–881. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- de Magalhaes JP, Finch CE, Janssens G. Secuenciación de próxima generación en la investigación del envejecimiento: aplicaciones emergentes, problemas, trampas y posibles soluciones. *Envejecimiento Res Rev*. 2010; 9 :315–323. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- de Magalhaes JP, Wuttke D, Wood SH, Plank M, Vora C. Interacciones entre el genoma y el medio ambiente que modulan el envejecimiento: objetivos poderosos para el descubrimiento de fármacos. *Pharmacol Rev*. 2012; 64 :88–101. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I, Lyonnet S, Stewart CL, Munnich A, Le Merrer M, et al. Lamin un truncamiento en la progeria de Hutchinson-Gilford. *Ciencias*. 2003; 300 : 2055. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Dechat T, Pfliegerhaer K, Sengupta K, Shimi T, Shumaker DK, Solimando L, Goldman RD. Láminas nucleares: factores principales en la organización estructural y función del núcleo y la cromatina. *Genes Dev*. 2008; 22 :832–853. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Deeks SG. Infección por VIH, inflamación, inmunosenescencia y envejecimiento. *Annu Rev Med*. 2011; 62 :141–155. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, Medrano EE, Linskens M, Rubelj I, Pereira-Smith O, et al. Un biomarcador que identifica células humanas senescentes en cultivo y en piel envejecida in vivo. *Proc Natl Acad Sci US A*. 1995; 92 :9363–9367. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Doles J, Storer M, Cozzuto L, Roma G, Keyes WM. La inflamación asociada con la edad inhibe la función de las células madre epidérmicas. *Genes Dev*. 2012; 26 :2144–2153. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Doonan R, McElwee JJ, Matthijssens F, Walker GA, Houthoofd K, Back P, Matscheski A, Vanfleteren JR, Gems D. Contra la teoría del daño oxidativo del envejecimiento: las superóxido dismutasas protegen contra el estrés oxidativo pero tienen poco o ningún efecto sobre la esperanza de vida en *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev.* 2008; 22 :3236–3241. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Durieux J, Wolff S, Dillin A. La naturaleza celular no autónoma de la longevidad mediada por la cadena de transporte de electrones. *Celda.* 2011; 144 :79–91. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Edgar D, Shabalina I, Camara Y, Wredenberg A, Calvaruso MA, Nijtmans L, Nedergaard J, Cannon B, Larsson NG, Trifunovic A. Las mutaciones puntuales aleatorias con efectos importantes en los genes que codifican proteínas son la fuerza impulsora detrás del envejecimiento prematuro en el ADNmt ratones mutadores. *Metab. celular* 2009; 10 :131–138. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, Buttner S, Ruckstuhl C, Carmona-Gutiérrez D, Ring J, Schroeder S, Magnes C, Antonacci L, et al. La inducción de autofagia por espermidina promueve la longevidad. *biol celular nat.* 2009; 11 :1305–1314. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, Erdos MR, Robbins CM, Moses TY, Berglund P, et al. Las mutaciones puntuales recurrentes de novo en la lámina A causan el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford. *Naturaleza.* 2003; 423 :293–298. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Espada J, Varela I, Flores I, Ugalde AP, Cadinanos J, Pendas AM, Stewart CL, Tryggvason K, Blasco MA, Freije JM, et al. Los defectos de la envoltura nuclear causan disfunción de las células madre en ratones de envejecimiento prematuro. *J Cell Biol.* 2008; 181 :27–35. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Faggioli F, Wang T, Vijg J, Montagna C. Acumulación de aneuploidía específica del cromosoma en el cerebro de ratón envejecido. *Hum Mol Genet.* 2012; 21 :5246–5253. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Feige JN, Lagouge M, Canto C, Strehle A, Houten SM, Milne JC, Lambert PD, Matakis C, Elliott PJ, Auwerx J. La activación específica de SIRT1 imita los niveles bajos de energía y protege contra los trastornos metabólicos inducidos por la dieta al mejorar la oxidación de grasas. *Metab. celular* 2008; 8 :347–358. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Fernandez-Marcos PJ, Auwerx J. Regulación de PGC-1alpha, un regulador nodal de la biogénesis mitocondrial. *Soy J Clin Nutr.* 2011; 93 :884S–890. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Flores I, Blasco MA. El papel de los telómeros y la telomerasa en el envejecimiento de las células madre. *FEBS Lett.* 2010; 584 :3826–3830. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Florian MC, Dorr K, Niebel A, Daria D, Schrezenmeier H, Rojewski M, Filippi MD, Hasenberg A, Gunzer M, Scharffetter-Kochanek K, et al. La actividad de Cdc42 regula el envejecimiento y el rejuvenecimiento de las células madre hematopoyéticas. *Célula Madre Célula.* 2012; 10 :520–530. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Fontana L, Perdiz L, Longo VD. Extender la esperanza de vida saludable, desde la levadura hasta los humanos. *Ciencias.* 2010; 328 :321–326. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Forsberg LA, Rasi C, Razzaghian HR, Pakalapati G, Waite L, Thilbeault KS, Ronowicz A, Wineinger NE, Tiwari HK, Boomsma D, et al. Cambios estructurales somáticos relacionados con la edad en el genoma nuclear de las células sanguíneas humanas. *Soy J Hum Genet.* 2012; 90 :217–228. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Foukas LC, Bilanges B, Bettedi L, Pearce W, Ali K, Sancho S, Withers DJ, Vanhaesebroeck B. La inactivación a largo plazo de p110alpha PI3K ejerce un efecto beneficioso sobre el metabolismo. *EMBO Mol Med.* 2013; 5 :563–571. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Fraga MF, Esteller M. Epigenética y envejecimiento: las dianas y las marcas. *Tendencias Genet.* 2007; 23 :413–418. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Freije JM, Lopez-Otin C. Reprogramación del envejecimiento y la progeria. *Curr Opin Cell Biol.* 2012 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Freund A, Laberge RM, Demaria M, Campisi J. Lamin A la pérdida de B1 es un biomarcador asociado a la senescencia. *Célula Mol Biol.* 2012; 23 :2066–2075. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Fridell YW, Hoh M, Kreneisz O, Hosier S, Chang C, Scantling D, Mulkey DK, Helfand SL. El aumento de la actividad de la proteína de desacoplamiento (UCP) en las neuronas productoras de insulina de *Drosophila* atenúa la señalización de la insulina y prolonga la vida útil. *Envejecimiento.* 2009; 1 :699–713. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Fumagalli M, Rossiello F, Clerici M, Barozzi S, Cittaro D, Kaplunov JM, Bucci G, Dobrev M, Matti V, Beausejour CM, et al. El daño del ADN telomérico es irreparable y provoca una activación persistente de la respuesta al daño del ADN. *biol celular nat.* 2012; 14 :355–365. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Garcia-Cao I, Song MS, Hobbs RM, Laurent G, Giorgi C, de Boer VC, Anastasiou D, Ito K, Sasaki AT, Rameh L, et al. La elevación sistémica de PTEN induce un estado metabólico supresor de tumores. *Celda*. 2012; 149 :49–62. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Garinis GA, van der Horst GT, Vijg J, Hoeijmakers JH. Daño en el ADN y envejecimiento: ideas de la nueva era para un problema antiguo. *biol celular nat*. 2008; 10 :1241–1247. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Gates AC, Bernal-Mizrachi C, Chinault SL, Feng C, Schneider JG, Coleman T, Malone JP, Townsend RR, Chakravarthy MV, Semenovich CF. El desacoplamiento respiratorio en el músculo esquelético retrasa la muerte y disminuye las enfermedades relacionadas con la edad. *Metab. celular* 2007; 6 :497–505. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Gehrig SM, van der Poel C, Sayer TA, Schertzer JD, Henstridge DC, Church JE, Lamon S, Russell AP, Davies KE, Febbraio MA, et al. Hsp72 preserva la función muscular y retrasa la progresión de la distrofia muscular severa. *Naturaleza*. 2012; 484 :394–398. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Gems D, Partridge L. Genética de la longevidad en organismos modelo: debates y cambios de paradigma. *Anu Rev Physiol*. 2013; 75 :621–644. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Gillum MP, Kotas ME, Erion DM, Kursawe R, Chatterjee P, Nead KT, Muise ES, Hsiao JJ, Frederick DW, Yonemitsu S, et al. SirT1 regula la inflamación del tejido adiposo. *Diabetes*. 2011; 60 :3235–3245. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Giralto A, Villarroya F. SIRT3, un actor fundamental en las funciones mitocondriales: metabolismo, muerte celular y envejecimiento. *Bioquímica J*. 2012; 444 :1–10. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Gonzalez-Suarez I, Redwood AB, Perkins SM, Vermolen B, Lichtensztejin D, Grotsky DA, Morgado-Palacin L, Gapud EJ, Sleckman BP, Sullivan T, et al. Nuevos roles para las láminas de tipo A en la biología de los telómeros y la vía de respuesta al daño del ADN. *EMBO J*. 2009; 28 :2414–2427. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Gonzalo S, Jaco I, Fraga MF, Chen T, Li E, Esteller M, Blasco MA. Las ADN metiltransferasas controlan la longitud de los telómeros y la recombinación de los telómeros en células de mamíferos. *biol celular nat*. 2006; 8 :416–424. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Senescencia inducida por oncogenes: el lado brillante y oscuro de la respuesta. *Curr Opin Cell Biol*. 2010; 22 :816–827. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria y el eje de autofagia-inflamación-muerte celular en el envejecimiento del organismo. *Ciencias*. 2011; 333 :1109–1112. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Greer EL, Maures TJ, Hauswirth AG, Green EM, Leeman DS, Maro GS, Han S, Banko MR, Gozani O, Brunet A. Los miembros del complejo de trimetilación H3K4 regulan la vida útil de manera dependiente de la línea germinal en *C. elegans*. *Naturaleza*. 2010; 466 :383–387. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Greer EL, Maures TJ, Ucar D, Hauswirth AG, Mancini E, Lim JP, Benayoun BA, Shi Y, Brunet A. Herencia epigenética transgeneracional de la longevidad en *Caenorhabditis elegans*. *Naturaleza*. 2011; 479 :365–371. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Gregg SQ, Gutierrez V, Robinson AR, Woodell T, Nakao A, Ross MA, Michalopoulos GK, Rigatti L, Rothermel CE, Kamileri I, et al. Un modelo de ratón de envejecimiento hepático acelerado causado por un defecto en la reparación del ADN. *hepatología*. 2012; 55 :609–621. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Gruber R, Koch H, Doll BA, Tegtmeyer F, Einhorn TA, Hollinger JO. Cicatrización de fracturas en el paciente anciano. *Exp. Gerontol*. 2006; 41 :1080–1093. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Guarente L. Sirtuinas, envejecimiento y metabolismo. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2011; 76 :81–90. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Gundry M, Vijg J. Análisis de mutación directa mediante secuenciación de alto rendimiento: desde la línea germinal hasta variantes somáticas poco abundantes. *Mutat Res*. 2012; 729 :1–15. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Haigis MC, Yankner BA. The aging stress response. *Mol Cell*. 2010;40:333–344. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Han S, Brunet A. Histone methylation makes its mark on longevity. *Trends Cell Biol*. 2012;22:42–49. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57–70. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646–674. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Harman D. The free radical theory of aging: effect of age on serum copper levels. *J Gerontol*. 1965;20:151–153. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Harries LW, Hernandez D, Henley W, Wood AR, Holly AC, Bradley-Smith RM, Yaghootkar H, Dutta A, Murray A, Frayling TM, et al. Human aging is characterized by focused changes in gene expression and deregulation of alternative splicing. *Aging Cell*. 2011;10:868–878. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 2009;460:392–395. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature*. 2011;475:324–332. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Hawley SA, Ross FA, Chevtzoff C, Green KA, Evans A, Fogarty S, Towler MC, Brown LJ, Ogunbayo OA, Evans AM, et al. Uso de células que expresan variantes de subunidades gamma para identificar diversos mecanismos de activación de AMPK. *Metab. celular* 2010; 11 :554–565. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Hayflick L, Moorhead PD. El cultivo en serie de cepas de células diploides humanas. *Res. celda exp.* 1961; 25 :585–621. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Hekimi S, Lapointe J, Wen Y. Tomando una "buena" mirada a los radicales libres en el proceso de envejecimiento. *Tendencias Cell Biol.* 2011; 21 :569–576. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Herranz D, Munoz-Martin M, Canamero M, Mulero F, Martinez-Pastor B, Fernandez-Capetillo O, Serrano M. Sirt1 mejora el envejecimiento saludable y protege del cáncer asociado al síndrome metabólico. *Nat Comun.* 2010; 1 :3. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Hewitt G, Jurk D, Marques FD, Correia-Melo C, Hardy T, Gackowska A, Anderson R, Taschuk M, Mann J, Passos JF. Los telómeros son objetivos favorecidos de una respuesta persistente al daño del ADN en el envejecimiento y la senescencia inducida por el estrés. *Nat Comun.* 2012; 3 :708. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Heyn H, Li N, Ferreira HJ, Moran S, Pisano DG, Gomez A, Diez J, Sanchez-Mut JV, Setien F, Carmona FJ, et al. Distintos metilomas de ADN de recién nacidos y centenarios. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2012; 109 :10522–10527. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Hiona A, Sanz A, Kujoth GC, Pamplona R, Seo AY, Hofer T, Someya S, Miyakawa T, Nakayama C, Samhan-Arias AK, et al. Las mutaciones del ADN mitocondrial inducen disfunción mitocondrial, apoptosis y sarcopenia en el músculo esquelético de ratones mutadores del ADN mitocondrial. *Más uno.* 2010; 5 : e11468. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Hoeijmakers JH. Daño al ADN, envejecimiento y cáncer. *N Engl J Med.* 2009; 361 :1475–1485. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Hoenicke L, Zender L. Vigilancia inmunológica de células senescentes: importancia biológica en patologías cancerosas y no cancerosas. *Carcinogénesis.* 2012; 33 :1123–1126. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins como reguladores del metabolismo y la salud. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; 13 :225–238. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Houtkooper RH, Williams RW, Auwerx J. Redes metabólicas de longevidad. *Celda.* 2010; 142 :9–14. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Hsu AL, Murphy CT, Kenyon C. Regulación del envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad por DAF-16 y factor de choque térmico. *Ciencias.* 2003; 300 :1142–1145. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Jacobs KB, Yeager M, Zhou W, Wacholder S, Wang Z, Rodriguez-Santiago B, Hutchinson A, Deng X, Liu C, Horner MJ, et al. Mosaicismo clonal detectable y su relación con el envejecimiento y el cáncer. *Nat Genet.* 2012; 44 :651–658. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Janzen V, Forkert R, Fleming HE, Saito Y, Waring MT, Dombkowski DM, Cheng T, DePinho RA, Sharpless NE, Scadden DT. Envejecimiento de células madre modificado por el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina p16INK4a. *Naturaleza.* 2006; 443 :421–426. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Jaskieloff M, Muller FL, Paik JH, Thomas E, Jiang S, Adams AC, Sahin E, Kost-Alimova M, Protopopov A, Cadinanos J, et al. La reactivación de la telomerasa revierte la degeneración del tejido en ratones viejos con deficiencia de telomerasa. *Naturaleza.* 2011; 469 :102–106. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Jeck WR, Siebold AP, Sharpless NE. Revisión: un metanálisis de GWAS y enfermedades asociadas a la edad. *Célula de envejecimiento.* 2012; 11 :727–731. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Jin C, Li J, Green CD, Yu X, Tang X, Han D, Xian B, Wang D, Huang X, Cao X, et al. La histona desmetilasa UTX-1 regula la vida útil de *C. elegans* dirigiéndose a la vía de señalización de insulina/IGF-1. *Metab. celular* 2011; 14 :161–172. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M. mTOR es un modulador clave del envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad. *Naturaleza.* 2013; 493 :338–345. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Jones DL, Rando TA. Emerging models and paradigms for stem cell ageing. *Nat Cell Biol.* 2011;13:506–512. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kaeberlein M, McVey M, Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev.* 1999;13:2570–2580. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kanfi Y, Naiman S, Amir G, Peshti V, Zinman G, Nahum L, Bar-Joseph Z, Cohen HY. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature.* 2012;483:218–221. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kanfi Y, Peshti V, Gil R, Naiman S, Nahum L, Levin E, Kronfeld-Schor N, Cohen HY. SIRT6 protects against pathological damage caused by diet-induced obesity. *Aging Cell.* 2010;9:162–173. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kang TW, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, Hohmeyer A, Gereke M, Rudalska R, Potapova A, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature.* 2011;479:547–551. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kawahara TL, Michishita E, Adler AS, Damian M, Berber E, Lin M, McCord RA, Ongaigui KC, Boxer LD, Chang HY, et al. SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF-kappaB-dependent gene expression and organismal life span. *Cell.* 2009;136:62–74. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kazak L, Reyes A, Holt IJ. Minimizing the damage: repair pathways keep mitochondrial DNA intact. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13:659–671. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature.* 1993;366:461–464. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature.* 2010;464:504–512. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Khrapko K, Bodyak N, Thilly WG, van Orsouw NJ, Zhang X, Collier HA, Perls TT, Upton M, Vijg J, Wei JY. Cell-by-cell scanning of whole mitochondrial genomes in aged human heart reveals a significant fraction of myocytes with clonally expanded deletions. *Nucleic Acids Res.* 1999;27:2434–2441. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kim EB, Fang X, Fushan AA, Huang Z, Lobanov AV, Han L, Marino SM, Sun X, Turanov AA, Yang P, et al. La secuenciación del genoma revela información sobre la fisiología y la longevidad de la rata topo desnuda. *Naturaleza.* 2011; 479 :223–227. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kippin TE, Martens DJ, van der Kooy D. La pérdida de p21 compromete la relativa inactividad de la proliferación de células madre del prosencéfalo, lo que conduce al agotamiento de su capacidad de proliferación. *Genes Dev.* 2005; 19 :756–767. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Tuberculosis de Kirkwood. Comprender la extraña ciencia del envejecimiento. *Celda.* 2005; 120 :437–447. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Tuberculosis de Kirkwood. Una mirada sistemática a un viejo problema. *Naturaleza.* 2008; 451 :644–647. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- clase MR. Un método para el aislamiento de mutantes de longevidad en el nematodo *Caenorhabditis elegans* y resultados iniciales. *Desarrollo de envejecimiento mecánico* 1983; 22 :279–286. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Koga H, Kaushik S, Cuervo AM. Homeostasis y envejecimiento de proteínas: la importancia de un control de calidad exquisito. *Envejecimiento Res Rev.* 2011; 10 :205–215. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, Kovalev GI, Al-Regaiey K, Su L, Sharpless NE. Ink4a/Arf expression es un biomarcador del envejecimiento. *J Clin Invest.* 2004; 114 :1299–1307. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Krishnan V, Chow MZ, Wang Z, Zhang L, Liu B, Liu X, Zhou Z. La hipoacetilación de la histona H4 lisina 16 se asocia con reparación defectuosa del ADN y senescencia prematura en ratones con deficiencia de Zmpste24. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2011; 108 :12325–12330. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Permeabilización de la membrana mitocondrial en la muerte celular. *Physiol Rev.* 2007; 87 :99–163. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Kruegel U, Robison B, Dange T, Kahlert G, Delaney JR, Kotireddy S, Tsuchiya M, Tsuchiyama S, Murakami CJ, Schleif J, et al. La capacidad elevada del proteasoma extiende la vida replicativa en *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS Genet.* 2011; 7 :e1002253. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kuilman T, Michaloglou C, Mooi WJ, Peeper DS. La esencia de la senescencia. *Genes Dev.* 2010; 24 :2463–2479. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S, Panzer K, Wohlgemuth SE, Hofer T, Seo AY, Sullivan R, Jobling WA, et al. Mutaciones del ADN mitocondrial, estrés oxidativo y apoptosis en el envejecimiento de los mamíferos. *Ciencias.* 2005; 309 :481–484. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

- Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne J, Lambert P, Elliott P, et al. El resveratrol mejora la función mitocondrial y protege contra las enfermedades metabólicas al activar SIRT1 y PGC-1alpha. *Celda*. 2006; 127 :1109–1122. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Lamming DW, Ye L, Katajisto P, Goncalves MD, Saitoh M, Stevens DM, Davis JG, Salmon AB, Richardson A, Ahima RS, et al. La resistencia a la insulina inducida por rapamicina está mediada por la pérdida de mTORC2 y desacoplada de la longevidad. *Ciencias*. 2012; 335 :1638–1643. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Laplante M, Sabatini DM. Señalización mTOR en el control del crecimiento y la enfermedad. *Celda*. 2012; 149 :274–293. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Larson K, Yan SJ, Tsurumi A, Liu J, Zhou J, Gaur K, Guo D, Eickbush TH, Li WX. La formación de heterocromatina promueve la longevidad y reprime la síntesis de ARN ribosomal. *PLoS Genet*. 2012; 8 :e1002473. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Laurie CC, Laurie CA, Rice K, Doheny KF, Zelnick LR, McHugh CP, Ling H, Hetrick KN, Pugh EW, Amos C, et al. Mosaicismo clonal detectable desde el nacimiento hasta la vejez y su relación con el cáncer. *Nat Genet*. 2012; 44 :642–650. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Lavasani M, Robinson AR, Lu A, Song M, Feduska JM, Ahani B, Tilstra JS, Feldman CH, Robbins PD, Niedernhofer LJ, et al. La disfunción de células madre/progenitoras derivadas de músculos limita la vida útil y la vida útil en un modelo murino de progeria. *Nat Comun*. 2012; 3 :608. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Lee BH, Lee MJ, Park S, Oh DC, Elsasser S, Chen PC, Gartner C, Dimova N, Hanna J, Gygi SP, et al. Mejora de la actividad del proteasoma por un inhibidor de molécula pequeña de USP14. *Naturaleza*. 2010; 467 :179–184. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Lee IH, Cao L, Mostoslavsky R, Lombard DB, Liu J, Bruns NE, Tsokos M, Alt FW, Finkel T. Un papel para la desacetilasa Sirt1 dependiente de NAD en la regulación de la autofagia. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2008; 105 :3374–3379. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Lee JS, Ward WO, Ren H, Vallanat B, Darlington GJ, Han ES, Laguna JC, DeFord JH, Papaconstantinou J, Selman C, et al. El metanálisis de la expresión génica en el hígado de ratón revela que los biomarcadores asociados con la inflamación aumentan al principio del envejecimiento. *Desarrollo de envejecimiento mecánico* 2012; 133 :467–478. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Lefebvre JS, Maue AC, Eaton SM, Lanthier PA, Tighe M, Haynes L. El microambiente envejecido contribuye a los defectos funcionales relacionados con la edad de las células T CD4 en ratones. *Célula de envejecimiento*. 2012; 11 :732–740. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Linnane AW, Marzuki S, Ozawa T, Tanaka M. Las mutaciones del ADN mitocondrial como un importante contribuyente al envejecimiento y las enfermedades degenerativas. *Lanceta*. 1989; 1 :642–645. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Liu B, Wang J, Chan KM, Tjia WM, Deng W, Guan X, Huang JD, Li KM, Chau PY, Chen DJ, et al. Inestabilidad genómica en el envejecimiento prematuro basado en laminopatía. *Nat Med*. 2005; 11 :780–785. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Liu G, Rogers J, Murphy CT, Rongo C. La señalización de EGF activa el sistema de proteasoma de ubiquitina para modular la vida útil de *C. elegans*. *EMBO J*. 2011a; 30 :2990–3003. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Liu GH, Suzuki K, Qu J, Sancho-Martinez I, Yi F, Li M, Kumar S, Nivet E, Kim J, Soligalla RD, et al. Targeted gene correction of laminopathy-associated LMNA mutations in patient-specific iPSCs. *Cell Stem Cell*. 2011b;8:688–694. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Liu N, Landreh M, Cao K, Abe M, Hendriks GJ, Kennerdell JR, Zhu Y, Wang LS, Bonini NM. The microRNA miR-34 modulates ageing and neurodegeneration in *Drosophila*. *Nature*. 2012;482:519–523. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM, Gannon J, Pancoast JR, Yalamanchi P, Sinha M, Dall'Osso C, Khong D, Shadrach JL, et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*. 2013;153:828–839. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Lombard DB, Alt FW, Cheng HL, Bunkenborg J, Streeper RS, Mostoslavsky R, Kim J, Yancopoulos G, Valenzuela D, Murphy A, et al. El homólogo de Sir2 de mamíferos SIRT3 regula la acetilación de lisina mitocondrial global. *Mol Cell Biol*. 2007; 27 :8807–8814. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Lord CJ, Ashworth A. La respuesta al daño del ADN y la terapia del cáncer. *Naturaleza*. 2012; 481 :287–294. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Maegawa S, Hinkal G, Kim HS, Shen L, Zhang L, Zhang J, Zhang N, Liang S, Donehower LA, Issa JP. Cambios de metilación del ADN relacionados con la edad generalizados y específicos de tejido en ratones. *Genoma Res*. 2010; 20 :332–340. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Mair W, Morantte I, Rodrigues AP, Manning G, Montminy M, Shaw RJ, Dillin A. La extensión de la vida útil inducida por AMPK y calcineurina está mediada por CRPC-1 y CREB. *Naturaleza*. 2011; 470 :404–408. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Marino G, Ugalde AP, Fernandez AF, Osorio FG, Fueyo A, Freije JM, Lopez-Otin C. El tratamiento con factor de crecimiento similar a la insulina 1 extiende la longevidad en un modelo de ratón de envejecimiento prematuro humano mediante la restauración de la función del eje somatotrófico. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2010; 107 :16268–16273. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Martín GM. La biología del envejecimiento: 1985-2010 y más allá. *FASEB J*. 2011; 25 :3756–3762. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Martínez P, Blasco MA. Papel de la refugio en el cáncer y el envejecimiento. *Célula de envejecimiento*. 2010; 9 :653–666. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Matheu A, Maraver A, Collado M, Garcia-Cao I, Canamero M, Borrás C, Flores JM, Klatt P, Vina J, Serrano M. Anti-aging activity of the Ink4/Arf locus. *Célula de envejecimiento*. 2009; 8 :152–161. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Matheu A, Maraver A, Klatt P, Flores I, Garcia-Cao I, Borrás C, Flores JM, Vina J, Blasco MA, Serrano M. Envejecimiento retardado mediante protección contra daños por la vía Arf/p53. *Naturaleza*. 2007; 448 :375–379. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Matsumoto M, Kurihara S, Kibe R, Ashida H, Benno Y. La longevidad en ratones es promovida por la supresión inducida por probióticos de la senescencia colónica dependiente de la regulación positiva de la producción de poliamina bacteriana intestinal. *Más uno*. 2011; 6 : e23652. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, Tilmont EM, Handy AM, Herbert RL, Longo DL, Allison DB, Young JE, Bryant M, et al. Impacto de la restricción calórica en la salud y la supervivencia en monos rhesus del estudio NIA. *Naturaleza*. 2012; 489 :318–321. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Mesquita A, Weinberger M, Silva A, Sampaio-Marques B, Almeida B, Leao C, Costa V, Rodrigues F, Burhans WC, Ludovico P. La restricción calórica o la inactivación de catalasa extiende la vida útil cronológica de la levadura al inducir actividad de superóxido dismutasa y H2O2. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2010; 107 :15123–15128. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Miller RA. Genes contra el envejecimiento. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; 67 :495–502. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Min JN, Whaley RA, Sharpless NE, Lockyer P, Portbury AL, Patterson C. La deficiencia de CHIP reduce la longevidad, con fenotipos de envejecimiento acelerado acompañados de un control alterado de la calidad de las proteínas. *Mol Cell Biol*. 2008; 28 :4018–4025. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Minor RK, Baur JA, Gomes AP, Ward TM, Csiszar A, Mercken EM, Abdelmohsen K, Shin YK, Canto C, Scheibye-Knudsen M, et al. SIRT1720 mejora la supervivencia y la salud de los ratones obesos. *Sci Rep*. 2011; 1:70 . [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008;451:1069–1075. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Molofsky AV, Slutsky SG, Joseph NM, He S, Pardal R, Krishnamurthy J, Sharpless NE, Morrison SJ. Increasing p16INK4a expression decreases forebrain progenitors and neurogenesis during ageing. *Nature*. 2006;443:448–452. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Mookerjee SA, Divakaruni AS, Jastroch M, Brand MD. Mitochondrial uncoupling and lifespan. *Mech Ageing Dev*. 2010;131:463–472. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Morrow G, Samson M, Michaud S, Tanguay RM. Overexpression of the small mitochondrial Hsp22 extends Drosophila life span and increases resistance to oxidative stress. *FASEB J*. 2004;18:598–599. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Moskalev AA, Shaposhnikov MV, Plyusnina EN, Zhavoronkov A, Budovsky A, Yanai H, Fraifeld VE. The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria. *Ageing Res Rev*. 2012 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, Pang WW, Fischer MR, Gellon L, Liu P, Mostoslavsky G, Franco S, Murphy MM, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell*. 2006;124:315–329. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Murga M, Bunting S, Montana MF, Soria R, Mulero F, Canamero M, Lee Y, McKinnon PJ, Nussenzweig A, Fernandez-Capetillo O. A mouse model of ATR-Seckel shows embryonic replicative stress and accelerated aging. *Nat Genet*. 2009;41:891–898. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Nelson G, Wordsworth J, Wang C, Jurk D, Lawless C, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T. A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence. *Ageing Cell*. 2012;11:345–349. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Nicholas A, de Magalhaes JP, Kraytsberg Y, Richfield EK, Levanon EY, Khrapko K. Age-related gene-specific changes of A-to-I mRNA editing in the human brain. *Mech Ageing Dev.* 2010;131:445–447. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, Finan B, Banks AS, Dietrich MO, Horvath TL, Sinclair DA, Pfluger PT, Tschöp MH. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. *Physiol Rev.* 2012;92:1479–1514. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- O'Rourke EJ, Kuballa P, Xavier R, Ruvkun G. omega-6 Polyunsaturated fatty acids extend life span through the activation of autophagy. *Genes Dev.* 2013;27:429–440. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Oberdoerffer P, Michan S, McVay M, Mostoslavsky R, Vann J, Park SK, Hartlerode A, Stegmüller J, Hafner A, Loerch P, et al. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell.* 2008;135:907–918. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Oberdoerffer P, Sinclair DA. El papel de la arquitectura nuclear en la inestabilidad genómica y el envejecimiento. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8 :692–702. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Ólovnikov AM. Telómeros, telomerasa y envejecimiento: origen de la teoría. *Exp. Gerontol.* 1996; 31 :443–448. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Onken B, Driscoll M. La metformina induce un estado similar a la restricción dietética y la respuesta al estrés oxidativo para extender *C. elegans* Healthspan a través de AMPK, LKB1 y SKN-1. *Más uno.* 2010; 5 : e8758. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ortega-Molina A, Efeyan A, Lopez-Guadamillas E, Muñoz-Martín M, Gomez-Lopez G, Canamero M, Mulero F, Pastor J, Martínez S, Romanos E, et al. Pten regula positivamente la función adiposa parda, el gasto de energía y la longevidad. *Metab. celular* 2012; 15 :382–394. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Osorio FG, Barcena C, Soria-Valles C, Ramsay AJ, de Carlos F, Cobo J, Fueyo A, Freije JM, Lopez-Otin C. Los defectos de la lámina nuclear causan la activación de NF-kappaB dependiente de ATM y relacionan el envejecimiento acelerado con un sistémico respuesta inflamatoria. *Genes Dev.* 2012; 26 :2311–2324. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Osorio FG, Navarro CL, Cadinanos J, Lopez-Mejia IC, Quiros PM, Bartoli C, Rivera J, Tazi J, Guzman G, Varela I, et al. Terapia dirigida por empalme en un nuevo modelo de ratón de envejecimiento humano acelerado. *Sci Transl Med.* 2011; 3 :106ra107. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Osorio FG, Varela I, Lara E, Puente XS, Espada J, Santoro R, Freije JM, Fraga MF, Lopez-Otin C. Las alteraciones de la envoltura nuclear generan un patrón epigenético similar al envejecimiento en ratones deficientes en la metaloproteasa Zmpste24. *Célula de envejecimiento.* 2010; 9 :947–957. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Ottaviani E, Ventura N, Mandrioli M, Candela M, Franchini A, Franceschi C. La microbiota intestinal como candidata para la extensión de la vida útil: una perspectiva ecológica/evolutiva centrada en los organismos vivos como metaorganismos. *Biogerontología.* 2011; 12 :599–609. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Palm W, de Lange T. Cómo la refugio protege los telómeros de los mamíferos. *Annu Rev. Genet.* 2008; 42 :301–334. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Parque CB, Larsson NG. Mutaciones del ADN mitocondrial en la enfermedad y el envejecimiento. *J Cell Biol.* 2011; 193 :809–818. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Payne BA, Wilson IJ, Hateley CA, Horvath R, Santibáñez-Koref M, Samuels DC, Price DA, Chinnery PF. El envejecimiento mitocondrial se acelera con la terapia antirretroviral a través de la expansión clonal de mutaciones del mtDNA. *Nat Genet.* 2011; 43 :806–810. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, Peshkin L, Price NL, Labinskyy N, Swindell WR, Kamara D, Minor RK, Perez E, et al. El resveratrol retrasa el deterioro relacionado con la edad e imita los aspectos transcripcionales de la restricción dietética sin prolongar la vida útil. *Metab. celular* 2008; 8 :157–168. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Pegoraro G, Kubben N, Wickert U, Gohler H, Hoffmann K, Misteli T. Defectos de cromatina relacionados con el envejecimiento a través de la pérdida del complejo NURD. *biol celular nat.* 2009; 11 :1261–1267. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Peleg S, Sananbenesi F, Zovoilis A, Burkhardt S, Bahari-Javan S, Agis-Balboa RC, Cota P, Wittnam JL, Gogol-Doering A, Opitz L, et al. La acetilación de histonas alterada se asocia con deterioro de la memoria dependiente de la edad en ratones. *Ciencias.* 2010; 328 :753–756. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Pérez VI, Van Remmen H, Bokov A, Epstein CJ, Vijg J, Richardson A. La sobreexpresión de las principales enzimas antioxidantes no prolonga la vida útil de los ratones. *Célula de envejecimiento.* 2009; 8 :73–75. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Piper MD, Partridge L, Raubenheimer D, Simpson SJ. Restricción dietética y envejecimiento: una perspectiva unificadora. *Metab. celular* 2011; 14 :154–160. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Pollina EA, Brunet A. Regulación epigenética del envejecimiento de las células madre. *Oncogén*. 2011; 30 :3105–3126. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Pont AR, Sadri N, Hsiao SJ, Smith S, Schneider RJ. El factor de descomposición del ARNm AUF1 mantiene el envejecimiento normal, el mantenimiento de los telómeros y la supresión de la senescencia mediante la activación de la transcripción de la telomerasa. *Célula Mol.* 2012; 47 :5–15. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Powers ET, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW, Balch WE. Aproximaciones biológicas y químicas a las enfermedades de deficiencia de proteostasis. *Annu Rev Biochem.* 2009; 78 :959–991. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Price NL, Gomes AP, Ling AJ, Duarte FV, Martin-Montalvo A, North BJ, Agarwal B, Ye L, Ramadori G, Teodoro JS, et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metab.* 2012;15:675–690. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Qiu X, Brown K, Hirschey MD, Verdin E, Chen D. Calorie restriction reduces oxidative stress by SIRT3-mediated SOD2 activation. *Cell Metab.* 2010;12:662–667. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Raffaello A, Rizzuto R. Mitochondrial longevity pathways. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813:260–268. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ragnauth CD, Warren DT, Liu Y, McNair R, Tajsic T, Figg N, Shroff R, Skepper J, Shanahan CM. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging. *Circulation.* 2010;121:2200–2210. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Rando TA, Chang HY. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock. *Cell.* 2012;148:46–57. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Renner O, Carnero A. Mouse models to decipher the PI3K signaling network in human cancer. *Curr Mol Med.* 2009;9:612–625. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Rera M, Bahadorani S, Cho J, Koehler CL, Ulgherait M, Hur JH, Ansari WS, Lo T, Jr., Jones DL, Walker DW. Modulation of longevity and tissue homeostasis by the Drosophila PGC-1 homolog. *Cell Metab.* 2011;14:623–634. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ressler S, Bartkova J, Niederegger H, Bartek J, Scharffetter-Kochanek K, Jansen-Durr P, Wlaschek M. p16INK4A is a robust in vivo biomarker of cellular aging in human skin. *Aging Cell.* 2006;5:379–389. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ristow M, Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2011;51:327–336. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature.* 2005;434:113–118. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol.* 2011;192:547–556. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Rogina B, Helfand SL. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:15998–16003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Rossi DJ, Bryder D, Seita J, Nussenzweig A, Hoeijmakers J, Weissman IL. Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age. *Nature.* 2007;447:725–729. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Rossi DJ, Jamieson CH, Weissman IL. Stems cells and the pathways to aging and cancer. *Cell.* 2008;132:681–696. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Rothgiesser KM, Erener S, Waibel S, Luscher B, Hottiger MO. SIRT2 regula la expresión génica dependiente de NF-kappaB a través de la desacetilación de p65 Lys310. *Ciencia celular J.* 2010; 123 :4251–4258. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Efecto de la aspirina diaria sobre el riesgo a largo plazo de muerte por cáncer: análisis de datos de pacientes individuales de ensayos aleatorios. *Lanceta.* 2011; 377 :31–41. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Rubinsztein DC, Marino G, Kroemer G. Autofagia y envejecimiento. *Celda.* 2011; 146 :682–695. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Rudolph KL, Chang S, Lee HW, Blasco M, Gottlieb GJ, Greider C, DePinho RA. Longevidad, respuesta al estrés y cáncer en ratones envejecidos con deficiencia de telomerasa. *Celda.* 1999; 96 :701–712. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Russell SJ, Kahn CR. Regulación endocrina del envejecimiento. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8 :681–691. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

- Ruzankina Y, Schoppy DW, Asare A, Clark CE, Vonderheide RH, Brown EJ. Retrasos en la regeneración de tejidos y letalidad sintética en ratones adultos después de la eliminación combinada de Atr y Trp53. *Nat Genet.* 2009; 41 :1144–1149. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Safdar A, Bourgeois JM, Ogborn DI, Little JP, Hettinga BP, Akhtar M, Thompson JE, Melov S, Mocellin NJ, Kujoth GC, et al. El ejercicio de resistencia rescata el envejecimiento progeroide e induce el rejuvenecimiento mitocondrial sistémico en ratones mutadores de mtDNA. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2011; 108 :4135–4140. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Sahin E, Depinho RA. Eje del envejecimiento: telómeros, p53 y mitocondrias. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; 13 :397–404. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflamación: interacción perturbada entre la autofagia y los inflammasomas. *Envejecimiento.* 2012; 4 :166–175. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Sanchez-Roman I, Gomez A, Perez I, Sanchez C, Suarez H, Naudi A, Jove M, Lopez-Torres M, Pamplona R, Barja G. Efectos del envejecimiento y la restricción de metionina aplicada en la vejez sobre la generación de ROS y el daño oxidativo en mitocondrias de hígado de rata. *Biogerontología.* 2012; 13 :399–411. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, et al. La enfermedad renal como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular: una declaración de los Consejos de la Asociación Estadounidense del Corazón sobre el riñón en la enfermedad cardiovascular, la investigación sobre la presión arterial alta, la cardiología clínica y la epidemiología y la prevención. *Circulación.* 2003; 108 :2154–2169. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Savage SA, Giri N, Baerlocher GM, Orr N, Lansdorp PM, Alter BP. TIN2, un componente del complejo de protección de los telómeros de la refugio, está mutado en la disqueratosis congénita. *Soy J Hum Genet.* 2008; 82 :501–509. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Scaffidi P, Misteli T. Defectos nucleares dependientes de Lamin A en el envejecimiento humano. *Ciencias.* 2006; 312 :1059–1063. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Scaffidi P, Misteli T. Desregulación dependiente de Lamin A de células madre adultas asociadas con el envejecimiento acelerado. *biol celular nat.* 2008; 10 :452–459. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Schotta G, Lachner M, Sarma K, Ebert A, Sengupta R, Reuter G, Reinberg D, Jenuwein T. Una vía de silenciamiento para inducir la trimetilación de H3-K9 y H4-K20 en la heterocromatina constitutiva. *Genes Dev.* 2004; 18 :1251–1262. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Schumacher B, van der Pluijm I, Moorhouse MJ, Kostes T, Robinson AR, Suh Y, Breit TM, van Steeg H, Niedernhofer LJ, van Ijcken W, et al. El envejecimiento retrasado y acelerado comparten mecanismos comunes de garantía de longevidad. *PLoS Genet.* 2008; 4 :e1000161. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Sebastian C, Satterstrom FK, Haigis MC, Mostoslavsky R. De la biología de las sirtuinas a las enfermedades humanas: una actualización. *J Biol Chem.* 2012; 287 :42444–42452. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Sebastiani P, Riva A, Montano M, Pham P, Torkamani A, Scherba E, Benson G, Milton JN, Baldwin CT, Andersen S, et al. Whole genome sequences of a male and female supercentenarian, ages greater than 114 years. *Front Genet.* 2011;2:90. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Selman C, Tullet JM, Wieser D, Irvine E, Lingard SJ, Choudhury AI, Claret M, Al-Qassab H, Carmignac D, Ramadani F, et al. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span. *Science.* 2009;326:140–144. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell.* 2012;48:158–167. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Senovilla L, Vitale I, Martins I, Tailler M, Pailleret C, Michaud M, Galluzzi L, Adjemian S, Kepp O, Niso-Santano M, et al. An immunosurveillance mechanism controls cancer cell ploidy. *Science.* 2012;337:1678–1684. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell.* 1997;88:593–602. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Sharpless NE, Depinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:703–713. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol.* 2010;22:507–513. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Shen Y, Wollam J, Magner D, Karalay O, Antebi A. A steroid receptor-microRNA switch regulates life span in response to signals from the gonad. *Science.* 2012;338:1472–1476. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Shimi T, Butin-Israeli V, Adam SA, Hamanaka RB, Goldman AE, Lucas CA, Shumaker DK, Kosak ST, Chandel NS, Goldman RD. The role of nuclear lamin B1 in cell proliferation and senescence. *Genes Dev.* 2011;25:2579–2593. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Shumaker DK, Dechat T, Kohlmaier A, Adam SA, Bozovsky MR, Erdos MR, Eriksson M, Goldman AE, Khuon S, Collins FS, et al. Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:8703–8708. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Siebold AP, Banerjee R, Tie F, Kiss DL, Moskowitz J, Harte PJ. Polycomb Repressive Complex 2 and Trithorax modulate Drosophila longevity and stress resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:169–174. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Slack C, Giannakou ME, Foley A, Goss M, Partridge L. dFOXO-independent effects of reduced insulin-like signaling in Drosophila. *Aging Cell.* 2011;10:735–748. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Smith-Vikos T, Slack FJ. MicroRNAs and their roles in aging. *J Cell Sci.* 2012;125:7–17. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Soda K, Dobashi Y, Kano Y, Tsujinaka S, Konishi F. Polyamine-rich food decreases age-associated pathology and mortality in aged mice. *Exp Gerontol.* 2009;44:727–732. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Someya S, Yu W, Hallows WC, Xu J, Vann JM, Leeuwenburgh C, Tanokura M, Denu JM, Prolla TA. Sirt3 media la reducción del daño oxidativo y la prevención de la pérdida auditiva relacionada con la edad bajo restricción calórica. *Celda.* 2010; 143 :802–812. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Strong R, Miller RA, Astle CM, Baur JA, de Cabo R, Fernandez E, Guo W, Javors M, Kirkland JL, Nelson JF, et al. Evaluación de resveratrol, extracto de té verde, curcumina, ácido oxaloacético y aceite de triglicéridos de cadena media en la vida útil de ratones genéticamente heterogéneos. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012; 68 :6–16. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Strong R, Miller RA, Astle CM, Floyd RA, Flurkey K, Hensley KL, Javors MA, Leeuwenburgh C, Nelson JF, Ongini E, et al. El ácido nordihidroguaiarético y la aspirina aumentan la esperanza de vida de ratones machos genéticamente heterogéneos. *Célula de envejecimiento.* 2008; 7 :641–650. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Swindell WR, Masternak MM, Kopchick JJ, Conover CA, Bartke A, Miller RA. Regulación endocrina de los niveles de ARNm de proteínas de choque térmico en ratones enanos de larga vida. *Desarrollo de envejecimiento mecánico* 2009; 130 :393–400. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Tabas I. Muerte de macrófagos y resolución defectuosa de la inflamación en la aterosclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10 :36–46. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Talens RP, Christensen K, Putter H, Willemsen G, Christiansen L, Kremer D, Suchiman HE, Slagboom PE, Boomsma DI, Heijmans BT. Variación epigenética durante la vida adulta: datos transversales y longitudinales en pares de gemelos monocigóticos. *Célula de envejecimiento.* 2012; 11 :694–703. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Tao R, Coleman MC, Pennington JD, Ozden O, Park SH, Jiang H, Kim HS, Flynn CR, Hill S, Hayes McDonald W, et al. La desacetilación mediada por Sirt3 de la lisina 122 conservada evolutivamente regula la actividad de MnSOD en respuesta al estrés. *Célula Mol.* 2010; 40 :893–904. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Tilstra JS, Robinson AR, Wang J, Gregg SQ, Clauson CL, Reay DP, Nasto LA, St Croix CM, Usas A, Vo N, et al. La inhibición de NF-kappaB retrasa la senescencia y el envejecimiento inducidos por daños en el ADN en ratones. *J Clin Invest.* 2012; 122 :2601–2612. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Tissenbaum HA, Guarente L. El aumento de la dosis de un gen sir-2 prolonga la vida útil en Caenorhabditis elegans. *Naturaleza.* 2001; 410 :227–230. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Toledano H, D'Alterio C, Czech B, Levine E, Jones DL. El eje let-7-Imp regula el envejecimiento del nicho de células madre testiculares de Drosophila. *Naturaleza.* 2012; 485 :605–610. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Tomaru U, Takahashi S, Ishizu A, Miyatake Y, Gohda A, Suzuki S, Ono A, Ohara J, Baba T, Murata S, et al. La disminución de la actividad proteasómica provoca fenotipos relacionados con la edad y promueve el desarrollo de anomalías metabólicas. *Soy J Pathol.* 2012; 180 :963–972. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Tomas-Loba A, Flores I, Fernandez-Marcos PJ, Cayuela ML, Maraver A, Tejera A, Borrás C, Matheu A, Klatt P, Flores JM, et al. Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice. *Cell.* 2008;135:609–622. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, Spelbrink JN, Rovio AT, Bruder CE, Bohlooly YM, Gidlöf S, Oldfors A, Wibom R, et al. Envejecimiento prematuro en ratones que expresan ADN polimerasa mitocondrial defectuosa. *Naturaleza.* 2004; 429 :417–423. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Tsurumi A, Li WX. Pérdida global de heterocromatina: ¿una teoría unificadora del envejecimiento? *Epigenética.* 2012; 7 :680–688. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Ugalde AP, Español Y, Lopez-Otin C. Microgestión del envejecimiento con miARN: nuevos mensajes desde la envoltura nuclear. *Núcleo*. 2011; 2 :549–555. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- van Ham TJ, Holmberg MA, van der Goot AT, Teuling E, Garcia-Arencibia M, Kim HE, Du D, Thijssen KL, Wiersma M, Burggraaff R, et al. Identificación de MOAG-4 / SERF como regulador de la proteotoxicidad relacionada con la edad. *Celda*. 2010; 142 : 601–612. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Van Raamsdonk JM, Hekimi S. La eliminación de la superóxido dismutasa mitocondrial sod-2 extiende la vida útil en *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet*. 2009; 5 :e1000361. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Van Remmen H, Ikeno Y, Hamilton M, Pahlavani M, Wolf N, Thorpe SR, Alderson NL, Baynes JW, Epstein CJ, Huang TT, et al. La reducción de por vida de la actividad de MnSOD da como resultado un mayor daño en el ADN y una mayor incidencia de cáncer, pero no acelera el envejecimiento. *Physiol Genómica*. 2003; 16 :29–37. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Varela I, Cadinanos J, Pendas AM, Gutierrez-Fernandez A, Folgueras AR, Sanchez LM, Zhou Z, Rodriguez FJ, Stewart CL, Vega JA, et al. El envejecimiento acelerado en ratones deficientes en la proteasa Zmpste24 está relacionado con la activación de la señalización de p53. *Naturaleza*. 2005; 437 :564–568. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Varela I, Pereira S, Ugalde AP, Navarro CL, Suarez MF, Cau P, Cadinanos J, Osorio FG, Foray N, Cobo J, et al. El tratamiento combinado con estatinas y aminobifosfonatos prolonga la longevidad en un modelo de ratón de envejecimiento prematuro humano. *Nat Med*. 2008; 14 :767–772. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Vermulst M, Wanagat J, Kujoth GC, Bielas JH, Rabinovitch PS, Prolla TA, Loeb LA. Las deleciones de ADN y las mutaciones clonales impulsan el envejecimiento prematuro en ratones mutantes mitocondriales. *Nat Genet*. 2008; 40 :392–394. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Vijg J, Campisi J. Rompecabezas, promesas y una cura para el envejecimiento. *Naturaleza*. 2008; 454 :1065–1071. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Vilchez D, Morantte I, Liu Z, Douglas PM, Merkwirth C, Rodrigues AP, Manning G, Dillin A. RPN-6 determina la longevidad de *C. elegans* en condiciones de estrés proteotóxico. *Naturaleza*. 2012; 489 :263–268. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G, Stan TM, Fainberg N, Ding Z, Eggel A, et al. El entorno sistémico del envejecimiento regula negativamente la neurogénesis y la función cognitiva. *Naturaleza*. 2011; 477 :90–94. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Viswanathan M, Guarente L. Regulación de la vida útil de *Caenorhabditis elegans* por transgenes sir-2.1. *Naturaleza*. 2011; 477 :E1–2. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Walker GA, Lithgow GJ. Extensión de la vida útil en *C. elegans* por una chaperona molecular dependiente de señales similares a la insulina. *Célula de envejecimiento*. 2003; 2 :131–139. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Walne AJ, Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, Dokal I. Las mutaciones de TINF2 dan como resultado telómeros muy cortos: análisis de una gran cohorte de pacientes con disqueratosis congénita y síndromes de insuficiencia de la médula ósea relacionados. *Sangre*. 2008; 112 :3594–3600. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet*. 2005;39:359–407. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Wang C, Jurk D, Maddick M, Nelson G, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T. DNA damage response and cellular senescence in tissues of aging mice. *Aging Cell*. 2009;8:311–323. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Wang K, Klionsky DJ. Mitochondria removal by autophagy. *Autophagy*. 2011;7:297–300. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Wang RH, Sengupta K, Li C, Kim HS, Cao L, Xiao C, Kim S, Xu X, Zheng Y, Chilton B, et al. Impaired DNA damage response, genome instability, and tumorigenesis in SIRT1 mutant mice. *Cancer Cell*. 2008;14:312–323. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Westerheide SD, Ankar J, Stevens SM, Jr., Sistonen L, Morimoto RI. Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science*. 2009;323:1063–1066. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Wilkinson JE, Burmeister L, Brooks SV, Chan CC, Friedline S, Harrison DE, Hejtmancik JF, Nadon N, Strong R, Wood LK, et al. Rapamycin slows aging in mice. *Aging Cell*. 2012;11:675–682. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Worman HJ. Nuclear lamins and laminopathies. *J Pathol*. 2012;226:316–325. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Xie J, Zhang X, Zhang L. Negative regulation of inflammation by SIRT1. *Pharmacol Res*. 2012;67:60–67. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Xue W, Zender L, Miething C, Dickins RA, Hernando E, Krizhanovsky V, Cordon-Cardo C, Lowe SW. Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature*. 2007;445:656–660. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Yamaza H, Komatsu T, Wakita S, Kijogi C, Park S, Hayashi H, Chiba T, Mori R, Furuyama T, Mori N, et al. FoxO1 is involved in the antineoplastic effect of calorie restriction. *Aging Cell*. 2010;9:372–382. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Yang SB, Tien AC, Boddupalli G, Xu AW, Jan YN, Jan LY. Rapamycin ameliorates age-dependent obesity associated with increased mTOR signaling in hypothalamic POMC neurons. *Neuron*. 2012;75:425–436. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Yang SH, Meta M, Qiao X, Frost D, Bauch J, Coffinier C, Majumdar S, Bergo MO, Young SG, Fong LG. A farnesyltransferase inhibitor improves disease phenotypes in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *J Clin Invest*. 2006;116:2115–2121. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Yao H, Chung S, Hwang JW, Rajendrasozhan S, Sundar IK, Dean DA, McBurney MW, Guarente L, Gu W, Ronty M, et al. SIRT1 protects against emphysema via FOXO3-mediated reduction of premature senescence in mice. *J Clin Invest*. 2012;122:2032–2045. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Yilmaz OH, Katajisto P, Lamming DW, Gultekin Y, Bauer-Rowe KE, Sengupta S, Birsoy K, Dursun A, Yilmaz VO, Selig M, et al. mTORC1 en el nicho de células de Paneth acopla la función de las células madre intestinales con la ingesta de calorías. *Naturaleza*. 2012; 486 :490–495. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Zhang C, Cuervo AM. La restauración de la autofagia mediada por chaperonas en el envejecimiento del hígado mejora el mantenimiento celular y la función hepática. *Nat Med*. 2008; 14 :959–965. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Zhang G, Li J, Purkayastha S, Tang Y, Zhang H, Yin Y, Li B, Liu G, Cai D. Programación hipotalámica del envejecimiento sistémico que involucra IKK-beta, NF-kappaB y GnRH. *Naturaleza*. 2013; 497 :211–216. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Zhang Y, Ikeno Y, Qi W, Chaudhuri A, Li Y, Bokov A, Thorpe SR, Baynes JW, Epstein C, Richardson A, et al. Los ratones deficientes tanto en superóxido dismutasa de Mn como en glutatión peroxidasa-1 tienen un mayor daño oxidativo y una mayor incidencia de patología, pero no una reducción en la longevidad. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64 :1212–1220. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Zhang Z, Lowry SF, Guarente L, Haimovich B. Roles de SIRT1 en las fases aguda y restaurativa después de la inducción de la inflamación. *J Biol Chem*. 2010; 285 :41391–41401. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Zhong F, Savage SA, Shkreli M, Giri N, Jessop L, Myers T, Chen R, Alter BP, Artandi SE. La interrupción del tráfico de telomerasa por mutación TCAB1 causa disqueratosis congénita. *Genes Dev*. 2011; 25 :11–16. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Zhong L, D'Urso A, Toiber D, Sebastian C, Henry RE, Vadysirisack DD, Guimaraes A, Marinelli B, Wikstrom JD, Nir T, et al. La histona desacetilasa Sirt6 regula la homeostasis de la glucosa a través de Hif1alpha. *Celda*. 2010; 140 :280–293. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]