



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2021-2022
Trabajo de Fin de Grado

Bases moleculares del
envejecimiento. Un envejecimiento
saludable.

Javier Muñoz Bueno

Tutor/a: Jaime Santo Domingo

RESUMEN.

Introducción. El envejecimiento se caracteriza por la acumulación progresiva de daño celular y una disminución progresiva de la resistencia al estrés, provocando una pérdida gradual de las funciones celulares que mantienen la homeostasis global del organismo. El envejecimiento es el principal factor de riesgo de casi todas las enfermedades conocidas y está condicionado tanto por factores ambientales como genéticos, que interactúan de manera compleja para controlar el ritmo de envejecimiento de un organismo. En esta revisión se lleva a cabo un análisis sobre dicho concepto, se describen diferentes teorías existentes sobre el mismo, así como los cambios bioquímicos y procesos celulares asociados.

Objetivos. Realizar una revisión del conocimiento actual sobre las bases moleculares del envejecimiento, el envejecimiento saludable y las posibles estrategias terapéuticas para disminuir el ritmo de envejecimiento.

Material y métodos. Se ha realizado una revisión bibliográfica comprendida entre los meses de diciembre del año 2021 y mayo de 2022. Utilizando las bases de datos de Pubmed, Clinical Trials y la biblioteca Scielo. Han sido seleccionados artículos en inglés y en español que cumplieran los criterios de inclusión previamente establecidos.

Resultados y discusión. La investigación preclínica ha mostrado que la actuación sobre los mecanismos moleculares que controlan el envejecimiento es capaz de aumentar tanto la esperanza de vida como fracción de vida libre de enfermedad. Las intervenciones a nivel clínico también muestran resultados prometedores.

Conclusiones. Envejecimiento y enfermería son conceptos que se relacionan. Una promoción de la salud basada en el envejecimiento saludable sustentada en la evidencia científica provocará una mejora en el estado de salud de los pacientes.

Palabras clave. “Envejecimiento”, “Esperanza de vida”, “Salud”.

ABSTRACT:

Introduction. Ageing is characterised by the progressive accumulation of cellular damage and a progressive decrease in resistance to stress, leading to a gradual loss of cellular functions that maintain the overall homeostasis of the organism. Ageing is the main risk factor for almost all known diseases and is conditioned by both environmental and genetic factors, which interact in a complex way to control the rate of ageing of an organism. This review discusses the concept of ageing, describes the different theories of ageing, as well as the associated biochemical changes and cellular processes. Finally, the most promising interventions with the potential to slow the rate of ageing in humans are described.

Objectives. Review current knowledge on the molecular basis of ageing, healthy ageing and possible therapeutic strategies to slow the rate of ageing.

Material and Methods. A literature review was conducted between December 2021 and May 2022. Using the databases of Pubmed, Clinical Trials and the Scielo library. Articles were selected in English and Spanish that met the previously established inclusion criteria.

Results and Discussion. Preclinical research has shown that acting on the molecular mechanisms controlling ageing is able to increase both life expectancy and fraction of disease-free life. Interventions at the clinical level also show promising results.

Conclusions. Ageing and nursing are related concepts. Health promotion based on healthy ageing and supported by scientific evidence will lead to an improvement in the health status of patients.

Keywords: "Aging", "Lifespan", "Health

ÍNDICE DE CONTENIDOS.

1- INTRODUCCION	- 1 -
2- OBJETIVOS.....	- 3 -
3- MATERIAL Y MÉTODOS	- 4 -
4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	- 6 -
4.1- Selección de estudios y extracción de datos.....	- 6 -
4.2- ¿Que es el envejecimiento?.....	- 6 -
4.3- Diferentes teorías sobre las bases biológicas del envejecimiento. -	9 -
4.4- Procesos biológicos y vías de señalización que controlan el ritmo de envejecimiento.	- 11 -
4.4.3- Sirtuinas y NAD+	- 14 -
4.4.4- Mitocondrias y estrés oxidativo.....	- 16 -
4.4.5- Chaperonas y sistemas proteolíticos	- 17 -
4.4.6-Senescencia celular.....	- 18 -
4.4.7- Proteína quinasa activada por el monofosfato de adenosina (AMPK) -	19 -
4.5-Estrategias terapéuticas dirigidas a disminuir el ritmo de envejecimiento y prevenir las enfermedades asociadas, que se basan en el conocimiento generado sobre su biología	- 20 -
4.5.1 Restricción Calórica.....	- 21 -
4.5.2 Suplementos de NAD ⁺	- 21 -
4.5.3 Senolíticos	- 22 -
4.5.4 Ejercicio físico moderado.....	- 22 -
5- CONCLUSIÓN E IMPLICACIONES PARA LA ENFERMERÍA.....	- 24 -
6- BIBLIOGRAFIA	- 25 -

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

Tablas.

Tabla 1. DeCS y MeSH utilizados para la búsqueda. Página 4.

Tabla 2. Funciones de las sirtuinas en los seres humanos. Página 14.

Figuras.

Figura 1. Tasas de prevalencia de las enfermedades asociadas a la vejez. Página 1.

Figura 2. Curvas de supervivencia generadas a partir de los datos de McCay et al. (1) para ratas macho (A) y hembra (A) que consumen ad libitum o CR. Página 7.

Figura 3. Características distintivas del envejecimiento. Página 11.

Figura 4. Biomarcadores utilizados para ensayos clínicos del envejecimiento. Página 19.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

ADN. Ácido desoxirribonucleico.

ARN. Ácido ribonucleico.

DeCS. Descriptores en ciencias de la salud.

MeSH. Medical Subject Headings.

INE. Instituto Nacional de Estadística.

NHGR. National Human Genome Research Institute.

ILS. Vía de señalización intracelular.

mTOR. Mammalian Target of Rapamycin.

PARP. Poliadenosina difosfato-ribosa polimerasas.

NAD⁺. Dinucleótido de nicotinamida y adenina.

NR. Ribósido de nicotinamida.

NMD. Mononucleótido de nicotinamida.

ATP. Trifosfato de adenosina.

LDL. Lipoproteínas de baja densidad.

HDL. Lipoproteínas de alta densidad.

mtUPR. Mitochondrial Unfolding Protein Response.

ATFS-1. Factor de transcripción activador asociado con el estrés-1.

UBL-5. Ubiquitina.

MnSOD. Superóxido dismutasa

HAF-1. Transportador de membrana mitocondrial interna.

AMPK. roteína quinasa heterotrimérica de serina/treonina.

LAMP2a. Receptor de autofagia medida por chaperonas.

D+Q. Dasatinib + quecetina.

1- INTRODUCCION

Contexto y justificación de este trabajo.

Un número considerable de estudios demográficos revelan el envejecimiento progresivo de grandes cohortes de población a nivel mundial. De acuerdo con el estudio “Perspectivas de la Población Mundial 2019” publicado por las Naciones Unidas, se muestra que, en el año 2018, las personas mayores de 65 años superaban ya a los menores de 5 años en el mundo. Según el mismo estudio en el año 2050, en el planeta, una de cada cuatro personas tendrá más de 65 años ⁽¹⁾.

Existen diversos factores que pueden llegar a explicar este proceso. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE) uno de los factores más relevantes es el incremento en la esperanza de vida. Un fenómeno estrechamente relacionado con la disminución de la mortalidad y de la morbilidad. El cual viene determinado por las mejores condiciones de vida que existen en la actualidad, sumado a una mejora de la atención sanitaria y al avance progresivo de las tecnologías en ciencias de la salud. ⁽²⁾.

El envejecimiento constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades no transmisibles, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades neurodegenerativas. Esto se puede apreciar en la Figura 1, ésta muestra la prevalencia de las enfermedades citadas en relación a la edad de las personas sometidas a estudio ⁽³⁾.

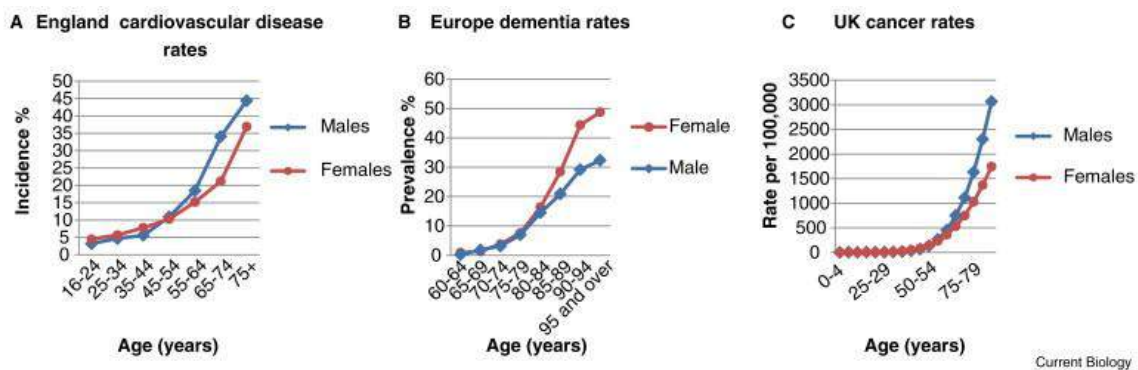


Figura 1. Tasas de prevalencia de las enfermedades relacionadas con la vejez.

Fuente: (A) *Cardiovascular disease incidence in England in 2006* (source: British Heart Foundation 'Coronary heart disease statistics' 2010). (B) *Dementia prevalence in EU countries in 2006* (source: Alzheimer Europe, 2009). (C) *Age-specific mortality rates per 100,000 population, UK* (source: Cancer Research UK).

A menudo, son enfermedades crónicas que condicionan gravemente la calidad de vida y aumentan el grado de dependencia de los individuos que las padecen. Además, estas enfermedades deben ser afrontadas por los sistemas de protección social y sanitarios de los diferentes países. El incremento de las cohortes de población envejecidas implica por tanto un mayor esfuerzo económico y organizativo que puede llegar a tensionar la viabilidad de los diferentes sistemas de bienestar. España se encuentra entre los países con un índice de dependencia mayor, tras Japón, Macao, Corea del Sur e Italia, los países con más ancianidad del mundo y por lo tanto supone un desafío para nuestro país ⁽⁴⁾.

En este contexto, surgen diferentes proyectos de investigación en los que, desde diferentes perspectivas y utilizando el método científico, se propone el estudio y análisis de aquellas cuestiones relacionadas con el envejecimiento. Estas actividades se engloban colectivamente dentro del término "gerociencias" y su objetivo último es dar respuestas a los desafíos generados por el progresivo envejecimiento de la población. En su perspectiva biomédica, las gerociencias tratan de comprender las bases moleculares del envejecimiento y desarrollar estrategias terapéuticas que aumenten tanto la esperanza de vida como la fracción de vida libre de enfermedad ⁽⁵⁾.

La investigación sobre el envejecimiento ha experimentado un avance sin precedentes en los últimos años. Específicamente con el descubrimiento de que el ritmo de envejecimiento está controlado, al menos en cierta medida, por vías genéticas y procesos bioquímicos conservados en la evolución. En otras palabras, el ritmo de envejecimiento muestra cierta plasticidad y puede ser modulable tanto por factores ambientales como por factores genéticos ^(6,7).

2- OBJETIVOS

Esta revisión ha sido realizada conforme a un objetivo general y varios objetivos específicos. Se van a desarrollar a continuación.

Objetivo general:

- El objetivo general de este trabajo es describir el estado actual del conocimiento sobre las bases biológicas del envejecimiento y como este conocimiento está dando paso al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que tratan de retardar el inicio de las enfermedades asociadas al envejecimiento o promover un envejecimiento saludable.

Objetivos específicos:

- Definir qué se entiende hoy en día por envejecimiento.
- Describir brevemente las diferentes teorías existentes sobre las bases biológicas del envejecimiento.
- Se describirán los procesos biológicos y vías de señalización que controlan el ritmo de envejecimiento.
- Realizar una valoración sobre los resultados obtenidos en los ensayos clínicos con las principales terapias anti envejecimiento.
- Relacionar el concepto de envejecimiento con los cuidados de enfermería, así como intervenciones que se puedan hacer para contribuir en el envejecimiento saludable.
- Proyectar líneas futuras de investigación.

3- MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión no sistemática de los artículos científicos y revisiones que indagaban sobre las bases biológicas del envejecimiento. Para realizar las búsquedas de artículos se han utilizado las bases de datos de referencia: Pubmed, Clinical Trials y la biblioteca Scielo. Han sido seleccionados artículos en inglés y en español que cumplieran los criterios de búsqueda previamente establecidos y aquellos aconsejados por el tutor.

Para datos objetivos concretos y definiciones se ha recurrido a definiciones propuestas por dos instituciones muy relevantes en términos de salud. Como es el caso del Instituto Nacional de Estadística en España (INE) o el National Human Genome Research Institute (NHGRI) en Estados Unidos.

Las fuentes bibliográficas han sido obtenidas de las bases de datos Pubmed, Clinical Trials y la biblioteca electrónica Scielo.

Con el propósito de llevar a cabo una búsqueda adecuada conforme al tema de estudio se han utilizado los siguientes descriptores:

Tabla 1: DeCS y MeSH utilizados para la búsqueda

DeCS	MeSH
Envejecimiento	Aging
Salud	Health
Esperanza de vida	Lifespan
Antienvejecimiento	anti-aging

Elaboración propia

Para relacionar estos descriptores se utilizó el operador booleano “AND”. Como resultado, las fórmulas utilizadas para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica fueron las siguientes:

- “Aging”, “Aging AND Health”, “Aging AND Lifespan”, “Lifespan AND anti-aging”, “Health AND anti-aging”.

Esta búsqueda fue restringida mediante varios filtros, los cuales son:

- Publicado en los últimos diez años
- Texto completo y de acceso gratuito.

Como medida excepcional y dado el gran número de ensayos clínicos encontrados, en la base de datos de Clinical Trials se aplicaron adicionalmente los siguientes filtros:

- Ensayo clínico completado o en fases avanzadas.
- Publicado en los últimos cinco años.

Los criterios de selección utilizados fueron los siguientes:

- Criterios de inclusión:
 - Artículos publicados en los diez últimos años.
 - Artículos en inglés y en español
 - Estudios, ensayos clínicos y revisiones recientes sobre las bases moleculares del envejecimiento y sus potenciales terapias.
 - Estudios que muestren relación entre el envejecimiento y las enfermedades padecidas por los seres humanos.
- Criterios de exclusión.
 - Artículos no disponibles a texto completo.
 - Artículos, ensayos clínicos o revisiones que no relacionen una patología concreta con la biología del envejecimiento.

4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1- Selección de estudios y extracción de datos

En esta sección se va a describir el proceso de selección de artículos de las bases de datos.

Tras la primera búsqueda bibliográfica y sin haber delimitado los criterios de inclusión se encontraron un total de 117 artículos. A continuación, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión en las diferentes bases de datos:

En la base de datos de **Pubmed** fueron encontrados un total de 76 artículos, de los cuáles 32 fueron excluidos por no cumplir los criterios y 8 por duplicación de archivos.

En la base de datos de **Clinical Trials** fueron encontrados un total de 8 artículos, de los cuales, 5 no cumplen criterios.

Por último, en la biblioteca electrónica de **Scielo** fueron encontrados un total de 33 artículos, 13 fueron eliminados por duplicación y 5 por no cumplir los criterios.

Por lo consiguiente, se analizaron un total de 56 artículos, los cuáles:

- Pubmed: 36 artículos.
- Scielo: 15 artículos.
- Clinical Trials: 8 artículos.

4.2- ¿Que es el envejecimiento?

Desde un punto de vista biológico / médico, podemos definir el envejecimiento como el conjunto de modificaciones morfológicas, fisiológicas y moleculares que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos y que supone una disminución de la capacidad de adaptación en cada uno de los órganos, aparatos y sistemas, así como de la capacidad de respuesta a los diferentes agentes lesivos que inciden en el individuo ⁽⁸⁾.

Desde un punto de vista demográfico, el envejecimiento puede definirse como un aumento inexorable de la mortalidad y/o disminución de la fecundidad con la edad. Dicha definición desvincula el envejecimiento de la duración de una vida. Esto es interesante, porque mientras algunas especies muy longevas, como los humanos, muestran un claro envejecimiento desde el punto de vista demográfico (la probabilidad de muerte aumenta constantemente con la edad), algunos organismos con una mortalidad extrínseca muy alta debido a la depredación, parecen no envejecer en absoluto, es decir, la mortalidad no cambia con la edad como ocurre en el caso de la hidra ⁽⁹⁾. En el caso particular de la hidra, *Hydra vulgaris*, parece incluso no mostrar envejecimiento en condiciones estándar de laboratorio donde no existe depredación. Las bases moleculares y celulares de la ausencia de envejecimiento aparente en este cnidario están siendo actualmente estudiadas. *Hydra vulgaris* no sufre senescencia celular. La ausencia de senescencia en este cnidario hace que los principales investigadores se planteen la cuestión de cómo se mantienen estas poblaciones de células madre durante largos períodos de tiempo. Las proteínas de la familia Hsp70 y el factor de transcripción FoxO parecen jugar un papel relevante⁽¹⁰⁾.

Por tanto, uno de los hallazgos más sorprendentes de los últimos años es que, el envejecimiento demográfico parece estar lejos de ser universal ⁽⁹⁾. La compilación de datos para un gran número de especies ahora nos permite ver por primera vez que, las especies que no envejecen no son simplemente excepciones extrañas y raras, sino que son comunes en todo el árbol de la vida. Durante mucho tiempo, se sospechó que algunas tortugas, peces, árboles e invertebrados marinos no mostraban envejecimiento. Pero ahora es posible ver que una gran fracción del árbol de la vida no parece mostrar envejecimiento. Sin embargo, es justo mencionar que hasta ahora todos los mamíferos parecen envejecer. Tal vez sea nuestro sesgo como mamíferos lo que nos llevó a considerar que éste es el estado predeterminado de la mayoría de los organismos.

El punto de partida de la investigación en las bases biológicas del envejecimiento en mamíferos, fue el descubrimiento de que una limitación en la ingesta calórica en ratas y ratones produce un incremento de su esperanza de vida y un retraso en la aparición de los marcadores del envejecimiento, indicando que el proceso

de envejecimiento es modulable por factores ambientales ⁽⁶⁾. La primera evidencia de este fenómeno fue publicada por McCay en el año 1939, en un trabajo titulado “El efecto del crecimiento retardado sobre la duración de la vida y sobre el tamaño corporal máximo”. Los datos presentados describieron, por primera vez, que la restricción de calorías sin desnutrición prolonga la esperanza de vida media y máxima en ratas en comparación con una alimentación control *ad libitum* (Figura 2). La restricción calórica sigue siendo el único método no genético que prolonga la vida útil en todas las especies estudiadas, incluidas las levaduras, los gusanos, las moscas, roedores y primates ^(11,12). De hecho, podría decirse que la capacidad de la restricción calórica para prolongar la vida y retrasar el declive funcional relacionado con la edad, ha contribuido más que cualquier otro modelo a la comprensión general de los procesos biológicos del envejecimiento y la longevidad ⁽¹¹⁾.

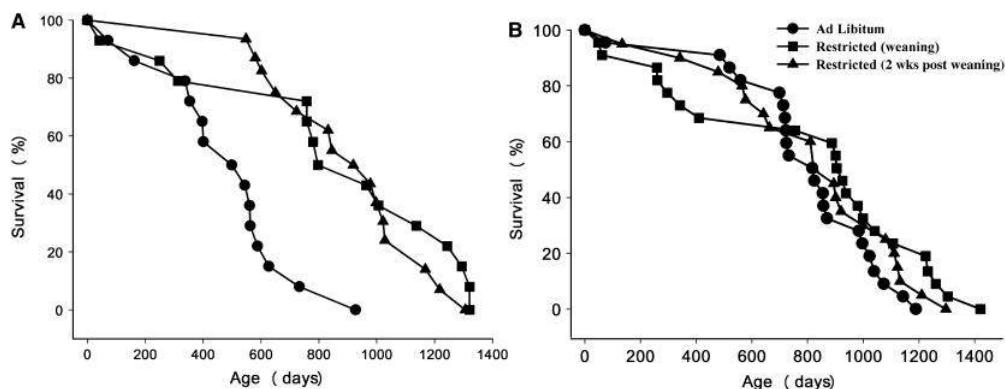


Figura 2. Curvas de supervivencia generadas a partir de los datos de McCay et al. (1) para ratas macho (A) y hembra (A) que consumen ad libitum o CR. Fuente: *McDonald RB, Ramsey JJ. Honoring Clive McCay and 75 years of calorie restriction research. J Nutr. 2010;140(7):1205-1210. doi:10.3945/jn.110.122804.*

La longevidad de las especies y de los individuos es un rasgo hereditario, y por tanto se puede afirmar que también tiene una base genética. Peter Medawar fue un pionero en esta línea de investigación, en la que trabajó con la hipótesis principal de que el envejecimiento es el resultado de la disminución de la fuerza de la selección natural después de la reproducción ⁽⁶⁾. Para probar esta hipótesis, se cultivaron grandes poblaciones de moscas de género *Drosophila*, con gran diversidad genética. Así mismo, en dicho estudio se podían observar moscas de reproducción tardía y moscas de reproducción temprana. De acuerdo con su

hipótesis, las líneas genéticas de moscas con reproducción tardía vivieron el doble de tiempo que aquellas que mostraban reproducción temprana. Un resultado que reveló la importancia de la información genética en el establecimiento de la longevidad de los individuos dentro de una especie. Los genes que determinan la longevidad solo empezaron a conocerse 30 años más tarde, cuando un estudio con el nematodo *Caenorhabditis elegans* evidenció que un solo gen, denominado age-1, especifica la esperanza de vida de un organismo ⁽¹²⁾. Los nematodos que tenían el gen mencionado aumentaron su esperanza de vida en un promedio entre 40%-60%. Por tanto, ¿cuántos genes están involucrados en el envejecimiento? Actualmente, existe evidencia de que más de 800 genes intervienen en este proceso, a pesar de ello, muchos más no se hayan identificado aún.

Dado que el envejecimiento conlleva la alteración progresiva de una serie de procesos celulares y fisiológicos cuantificables (como las marcas epigenéticas o la longitud de los telómeros entre muchos otros) y que todas las evidencias sugieren que los individuos pueden envejecer a ritmos diferentes, hoy en día se distingue entre los conceptos de:

- Edad cronológica: es el número de años transcurridos desde el nacimiento de la persona.
- Edad biológica: es el deterioro gradual de las funciones características de los individuos tanto a nivel celular y tisular como a nivel del organismo completo.

4.3- Diferentes teorías sobre las bases biológicas del envejecimiento.

Los nuevos descubrimientos sobre la biología del envejecimiento han dado lugar a la elaboración de diferentes teorías que tratan de explicar el fenómeno en su conjunto. Acorde a la tesis doctoral denominada "*Calcium signaling modulators: a novel pharmacological intervention to delay aging in Caenorhabditis elegans*" las teorías que tratan de explicar las bases biológicas del envejecimiento se pueden agrupar en dos categorías ⁽¹³⁾.

- El envejecimiento es un proceso programado.

- El envejecimiento es el resultado de un error biológico.

A pesar de que se han propuesto varias teorías, ninguna de ellas posee la certeza para explicar de una manera correcta y completa las bases biológicas del envejecimiento. Dentro de este marco, existe una interrelación bastante compleja entre las mismas ⁽¹³⁾.

Por una parte, teorías concordantes con que el envejecimiento es un proceso programado, definen lo siguiente: el envejecimiento sigue un calendario biológico. De igual modo, afirman que envejecer es una evolución biológica que se sitúa tras las fases de maduración infantil, crecimiento exponencial o el desarrollo. Ahora bien, ¿cómo se regula? Su regulación depende de cambios en la expresión genética de los organismos que afectan directamente a los sistemas de mantenimiento, reparación y respuesta del organismo ⁽¹³⁾. En función del sistema afectado, se definen tres teorías:

- Teoría de la longevidad programada. El envejecimiento es un producto de un encendido y apagado secuencial de diferentes genes que provocan la senescencia. La senescencia celular, a grandes rasgos, se puede definir como una interrupción prolongada y generalmente irreversible del ciclo celular con características secretoras, daño macromolecular y metabolismo alterado ⁽¹⁴⁾.
- Teoría endocrina. Dicha teoría determina que existe un reloj biológico regulado por hormonas. Teniendo como principal función controlar el ritmo del envejecimiento.
- Teoría inmunológica. Afirma que el proceso inmunológico está programado para bajar su efectividad a medida que los seres vivos envejecen, incrementando la debilidad de los organismos ante agentes externos

Por otra parte, existen las teorías de error biológico. Estas teorías concluyen que los factores ambientales llevan a los organismos vivos a un daño acumulativo, en diferentes niveles, desencadenando el envejecimiento. Diversas teorías pueden ser encontradas en este grupo, se destacan:

- Teoría de “usar y tirar”. Los diferentes tejidos y células de cada organismo vivo son desgastados con el paso del tiempo como consecuencia del envejecimiento.
- Teoría de la “tasa de vida” (rate of life). Dicha teoría postula que existe una relación inversa entre el consumo de oxígeno basal (actividad metabólica basal) y la longevidad. A medida que la tasa metabólica basal aumenta, la esperanza de vida disminuye.
- Teoría de entrecruzamiento. La acumulación de proteínas entrecruzadas es perjudicial para los componentes celulares y los tejidos.
- Teoría de los radicales libres. Cabe destacar que esta teoría ha sido una de las más estudiadas por la comunidad científica. Propone que el ion superóxido y otros radicales libres de oxígeno son culpables de la acumulación progresiva de daño celular impidiendo el correcto funcionamiento de las células y aumentando sus vulnerabilidades. Ejercer
- Teoría del daño somático del ADN. El daño genético acumulativo es el producto de la incapacidad de la maquinaria celular para reparar algunos de los defectos que ocurren continuamente en el ADN ⁽¹³⁾.

4.4- Procesos biológicos y vías de señalización que controlan el ritmo de envejecimiento.

En el año 2013, en un documento histórico que sirvió para conceptualizar la esencia del envejecimiento biológico y sus mecanismos subyacentes, se enumeraron por primera vez de forma conjunta una serie de cambios bioquímicos que ocurren en todos los organismos que experimentan el envejecimiento biológico y conducen a una pérdida progresiva de la integridad fisiológica, deterioro de la función y, finalmente, la muerte ⁽⁷⁾. En la Figura 3 se pueden observar reflejadas las nueve características bioquímicas asociadas al envejecimiento ⁽¹⁵⁾.

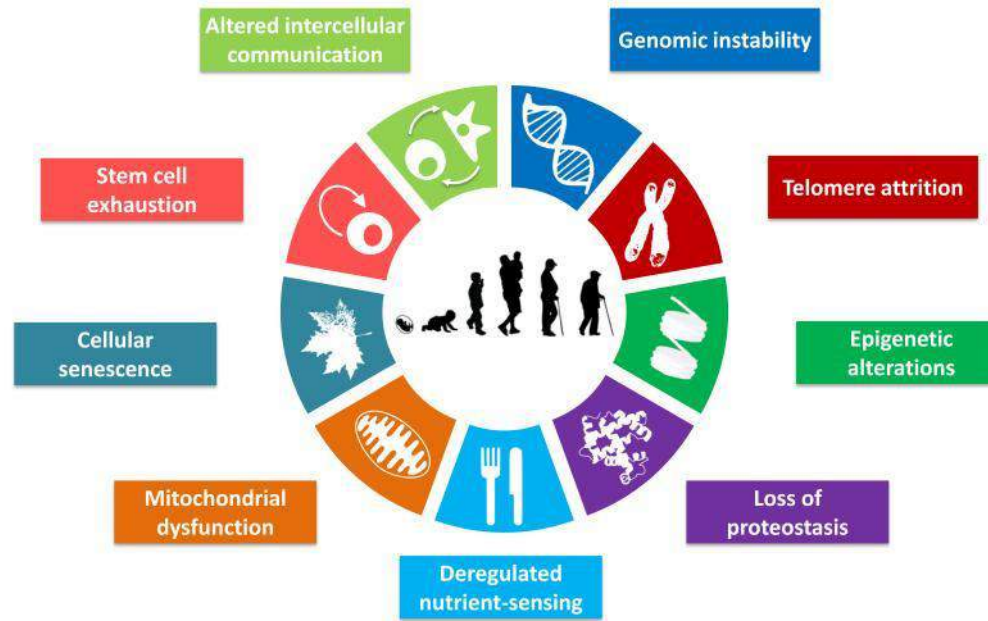


Figura 3. Características distintivas del envejecimiento. Fuente: Aunan JR, Watson MM, Hagland HR, Søreide K. *Molecular and biological hallmarks of ageing. Br J Surg.* 1 de enero de 2016;103(2):e29-46.

Las nueve características presentan un denominador común, no son procesos fijos. Evolucionan a medida que envejecemos ⁽¹⁶⁾. Deben entenderse como un conjunto global, esencial para comprender los procesos biológicos que controlan el ritmo del envejecimiento. A continuación, se procede a explicar las principales vías de señalización y procesos biológicos que controlan dicho ritmo.

4.4.1- Receptor de insulina/Vía de señalización de la insulina

La insulina es una hormona producida normalmente por la célula beta del páncreas y es distribuida de forma endocrina por la sangre al resto del organismo. Su función sería principalmente la regulación del metabolismo de los carbohidratos ⁽¹⁷⁾. La unión de la insulina a su receptor en los tejidos periféricos desencadena una vía de señalización intracelular que finalmente promueve la captación de glucosa entre otras consecuencias. La vía de señalización de la insulina tiene un papel fundamental en la fisiología celular, como expone el hecho de su presencia en los organismos más primitivos que carecen de páncreas. Son

varios los organismos invertebrados que presentan un receptor similar a la insulina como la *D. melanogaster* y el *C. elegans*.⁽¹⁸⁾.

En *C.elegans* se descubrió que mutaciones que suponen la pérdida de función en el gen *daf-2*, ortólogo del receptor de insulina, vivían el doble de tiempo con respecto a los que no la padecían⁽¹⁹⁾. Seguidamente fue descubierto que dos genes, *daf-16* y *age-1*, que codifican componentes de la vía de la señalización intracelular (ILS) activada por el receptor de insulina también ejercían efectos sobre la longevidad del nematodo. Los efectos de la supresión de genes de la vía de señalización de la insulina sobre la longevidad han sido posteriormente corroborados en levaduras, moscas y ratones^(20,21).

Por lo tanto, en el contexto del envejecimiento, hoy sabemos que la inhibición en la vía de la señalización del receptor de insulina promueve la longevidad⁽¹⁷⁾.

Todas las evidencias apuntan a que el elemento clave de la vía es la regulación del factor de transcripción *Daf 16 / Foxo-1*, que actúa al final de la cascada de la vía de la señalización del receptor de insulina, produciendo la transcripción de genes que controlan el estado metabólico y redox celular, que finalmente promueve una mayor esperanza de vida⁽⁶⁾.

Estudios recientes en diferentes poblaciones humanas afirman que, ciertos polimorfismos del factor de transcripción *foxo-3*, están especialmente presentes en las poblaciones más longevas en el planeta⁽²²⁾. Dato muy relevante, ya que puede determinar que lo estudiado y probado anteriormente en los organismos mencionados podría ser aplicable a seres humanos.

4.4.2- Proteínas mTOR (mammalian Target of Rapamycin).

La proteína kinasa mTOR es la diana molecular de la rapamicina, a la que debe su descubrimiento. **mTOR** juega un papel esencial en la regulación del metabolismo celular, y su actividad tiene importantes repercusiones sobre la supervivencia y crecimiento celular. La rapamicina es un medicamento inmunosupresor utilizado en pacientes trasplantados de riñón, concretamente, inhibe las células T⁽²³⁾. Actúa como un inmunomodulador, prolongando la vida

útil de los organismos sujetos a estudio, como es el caso de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* ⁽²⁴⁾.

A nivel molecular mTOR existe en dos complejos diferentes. Los cuales son:

- El complejo TOR-1 (mTORC1). Sensible a rapamicina. Núcleo central de las vías de señalización de TOR. Responsable del tamaño celular, reproducción y duración de la vida útil de un organismo.
- El complejo TOR-2 (mTORC2). Insensible a la rapamicina. Controla la actividad de la quinasa inducida por glucocorticoides y suero (SGK). ⁽²⁵⁾.

El complejo mTORC1 organiza el ensamblaje de los complejos de iniciación de la traducción a través de una serie de fosforilaciones ordenadas ⁽²⁶⁾. La traducción dependiente de MTORC1 regula mediadores específicos del desarrollo celular, como por ejemplo; la ciclina D1, el factor transcripcional HIF-1 α y c-myc ⁽²⁷⁾.

Su inhibición promueve longevidad. Esta afirmación ha sido sometida a estudio en gusanos y levaduras ^(28,29). Producida en situaciones de restricción calórica, en las cuales, este complejo se inhibe debido a la acción de la proteína AMPK, sensor de nutrientes. Dicha proteína fosforila la subunidad de unión de mTORC1 a RAPTOR, proteína que permanece unida a mTOR formando un complejo de unión necesario para su vía de señalización ⁽²⁷⁾.

Los organismos envejecidos muestran una pérdida de proteostasis y una detección de nutrientes desregulada (Tabla-2). Evidencias actuales muestran que la inhibición de la ruta mTOR con rapamicina promueve una mejora en las características mencionadas anteriormente. Teniendo como resultado una mejora de las funciones de las células madre evidenciadas en estudios sobre el intestino, epidermis y sistema hematopoyético ⁽³⁰⁻³²⁾.

4.4.3- Sirtuinas y NAD⁺

Las sirtuinas son proteínas capaces de eliminar grupos acilo (deacetilasas) de multitud de proteínas celulares. Es importante recordar que, el nivel de acetilación de una proteína puede ser un importante regulador de su actividad.

Las sirtuinas han mostrado jugar un papel relevante en numerosos procesos celulares, como son: la regulación de la represión transcripcional, la recombinación genética, la respuesta celular ante agentes nocivos para el ADN o el ciclo celular ⁽³³⁾. Las sirtuinas están presentes a lo largo de la escala evolutiva, desde organismos unicelulares como las bacterias hasta los seres humanos. Los seres humanos presentan un total de siete sirtuinas ⁽⁶⁾ (Tabla-1).

Tabla 2. Funciones de las Sirtuinas en los seres humanos

<u>PROTEÍNAS</u>	<u>FUNCIONES</u>
SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT6 Y SIRT7	Actividad desacetilasa. Eliminan grupos acilo, incluidos acetilo, succinilo y malonilo
SIRT4 y SIRT5	No tienen actividad desacetilasa. Eliminan otros grupos acilo de los residuos de lisina en las proteínas.

Elaboración propia.

NAD⁺ es una coenzima redox. Entre sus principales funciones destaca principalmente, su participación en las reacciones de oxidación-reducción. En ellas, se puede encontrar actuando como coenzima transportando electrones de una reacción a otra. Por otro lado, participa como cosustrato para otras enzimas, como es el caso de las sirtuinas y la poliadenosina difosfato-ribosa polimerasas (PARP) ⁽⁶⁾. Las sirtuinas necesitan de la coenzima NAD⁺ para poder ejercer su actividad desacetilasa, de tal manera que los niveles celulares de NAD regulan la actividad de las sirtuinas.

La actividad de las sirtuinas juega un papel esencial en el metabolismo celular y la protección frente a estrés oxidativo, dos factores claves del envejecimiento. Por ejemplo, se ha demostrado que SIRT6 (Tabla-1) participa en la homeostasis de la glucosa a través de cambios en la expresión de genes promovidos por la desacetilación de la histona H3K9 ⁽³⁴⁾. Por otro lado, SIRT3 (Tabla-1) está estrechamente ligada con la función mitocondrial. SIRT3 desacetila proteínas mitocondriales de manera que las protege del daño oxidativo ⁽¹⁵⁾.

Acorde a evidencias actuales, los niveles de NAD y sirtuinas disminuyen con la edad ⁽⁶⁾. En contraposición, aumentan en condiciones que favorecen la longevidad, como, por ejemplo, la restricción calórica. Se puede concluir y definir que las sirtuinas son reguladores metabólicos globales, que actúan en diferentes biomarcadores del envejecimiento en situaciones de restricción calórica ⁽⁶⁾.

4.4.4- Mitocondrias y estrés oxidativo

Las mitocondrias son los orgánulos celulares que generan la mayor parte de la energía química necesaria para activar las reacciones bioquímicas de la célula en forma de ATP⁽³⁵⁾. Es importante remarcar que la disfunción mitocondrial es una característica propia del envejecimiento (como bien lo muestra la Figura-2) y que está fuertemente asociada a un aumento de la producción de radicales libres de oxígeno. La respiración mitocondrial es la principal fuente de producción de radicales libres de oxígeno, provocando un estrés oxidativo y daño celular que se acumula en las células y en los tejidos ⁽⁶⁾. Dicho planteamiento lo muestra una teoría explicada anteriormente, la *teoría de los radicales libres*. Una hipótesis que se ha mostrado muy difícil de probar, por lo que nos podemos plantear la siguiente cuestión, ¿Son los radicales libres de oxígeno causa o consecuencia del envejecimiento?

Originalmente surgieron una multitud de estudios que afirman que la acumulación de daño oxidativo acelera el ritmo del envejecimiento. Según esta hipótesis la sobreexpresión de genes que codifican proteínas con actividad antioxidante debería ralentizar el ritmo de envejecimiento ⁽³⁶⁾. En este sentido, un cribado genético en moscas mostró que la sobreexpresión de Mn-superóxido dismutasa (MnSOD) alarga la vida en *Drosophila melanogaster* ⁽³⁷⁾. A pesar de esta afirmación, dicha teoría ha sido muy difícil de probar de forma consistente.

Actualmente se piensa que la clave para entender el efecto de los radicales libres de oxígeno sobre la longevidad podría estar en los niveles de estrés oxidativo. Así, la acumulación de altos niveles de daño oxidativo promoverían disfunción celular y envejecimiento prematuro, mientras que la acumulación de daño oxidativo en niveles bajos sería capaz de generar una respuesta celular

adaptativa (mitohormesis), que potencia las defensas de la célula ⁽⁶⁾ y promovería la longevidad. En este sentido, un estudio llevado a cabo en *C.elegans* evidencia que ante una situación de daño oxidativo leve, se produce una reacción de estrés compensatoria mediada por la enzima AMPK y el regulador Nrf2 ⁽³⁸⁾. Estas moléculas desencadenarían el desarrollo de una respuesta celular encaminada a mantener la homeostasis proteica celular (proteostasis), favoreciendo el correcto plegamiento de las proteínas y la degradación de las proteínas dañadas. Esta respuesta conocida como mtUPR (mitochondrial Unfolding Protein Response) requiere una serie de factores que incluyen: el factor de transcripción activador asociado con el estrés-1 (ATFS-1), el factor de transcripción homeobox DVE-1, la ubiquitina UBL-5, la proteasa mitocondrial ClpP y el transportador de membrana mitocondrial interna HAF-1 ⁽³⁹⁾.

4.4.5- Chaperonas y sistemas proteolíticos

La proteostasis engloba todos aquellos procesos celulares encaminados a mantener la correcta estructura y función de las proteínas ⁽⁶⁾. La proteostasis se ve alterada durante el envejecimiento, como lo indica la Figura-2. Involucra mecanismos para el plegamiento y la estabilización de proteínas, a través de proteínas de choque térmico (chaperonas). Por otra parte, se encarga de la eliminación de proteínas disfuncionales por vía de los sistemas proteolíticos ⁽¹⁵⁾. Existe evidencia de que el mal funcionamiento de los mecanismos que mantienen una proteostasis correcta puede ser responsable del mal plegamiento y síntesis de proteínas neurotóxicas relacionados con enfermedades tales como Parkinson y Alzheimer ⁽⁴⁰⁾.

Los sistemas proteolíticos implicados en control de calidad de las proteínas son, el sistema de autofagia-lisosomal y el sistema de ubiquitina-proteasoma ⁽¹⁶⁾. Su actividad disminuye durante el envejecimiento, lo que supone el desarrollo de anomalías metabólicas ⁽⁴¹⁾.

Un estudio llevado a cabo en ratones muestra que en los sistemas de autofagia, una copia adicional de LAMP2a, receptor de autofagia mediada por chaperonas,

hace que no se produzca una disminución en la actividad autofágica relacionada con el envejecimiento ⁽⁴²⁾. Lo que nos hace pensar en que un aumento en la actividad autofágica del organismo directamente proporciona una mayor esperanza de vida.

En sistemas de ubiquitina-proteasoma se ha demostrado que la inhibición de la enzima desubiquitilasa acelera la eliminación de proteínas tóxicas en células humanas ⁽⁴³⁾. Del mismo modo, un aumento de la expresión de la subunidad del proteasoma RPN-6 a través del factor de transcripción FOXO DAF-16 prolonga la vida útil en el nematodo *C.elegans* ⁽¹⁵⁾.

4.4.6-Senescencia celular.

Se define senescencia celular como una detención estable del ciclo celular ⁽¹⁵⁾. Actualmente se conocen toda una variedad de procesos celulares y situaciones fisiológicas capaces de desencadenar este fenómeno, uno de ellos es el acortamiento de los telómeros, otra característica bioquímica relacionada con las células envejecidas (Figura-2).

El número de células senescentes aumenta con la edad, es por ello por lo que se ha hipotetizado que puede tener un papel tanto como causa o como consecuencia del envejecimiento. No obstante, el objetivo principal de la senescencia celular es la detención del ciclo celular de células dañadas y así poder evitar su posterior propagación por todo el organismo. Por lo tanto, las nuevas líneas de investigación sugieren denominar la senescencia como una respuesta compensatoria beneficiosa para liberar los tejidos de las células dañadas potencialmente tumorales ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, en el contexto del envejecimiento, es importante remarcar también que la acumulación de células senescentes con la edad genera un fenotipo proinflamatorio en los tejidos, conocido como SASP, que daña la función de células, tejidos y órganos ⁽⁴⁴⁾.

Existen más de 50 mutaciones oncogénicas capaces de inducir senescencia. Existe evidencia sustancial que defiende que la senescencia inducida por oncogenes provoca una barrera antitumoral ⁽⁴⁵⁾. p16^{INK4a} Y p^{ARF} son algunos de los factores más relevantes cuya principal función es la inducción de la

senescencia celular ⁽¹⁵⁾. La actividad de estos dos factores está relacionada con la longevidad, de manera que se presentan con mayor frecuencia a medida que transcurre el tiempo en los tejidos celulares, como se vio en un ensayo realizado sobre p16^{INK4a}. Se llevó a cabo un estudio de cómo este gen se encontraba en tejidos de humanos, como la dermis o la epidermis. Se evidenció que p16^{INK4a} es un biomarcador para el envejecimiento humano ⁽⁴⁶⁾. Merece la pena también mencionar que la sobreexpresión moderada de estos factores favoreció la eliminación de células senescentes retrasando el ritmo de envejecimiento⁽¹⁵⁾.

4.4.7- Proteína quinasa activada por el monofosfato de adenosina (AMPK)

La proteína quinasa activada por 5' AMP (AMPK) es una proteína quinasa heterotrimérica de serina/treonina formada por tres subunidades diferentes: la subunidad catalítica α , y dos reguladoras, β y γ ⁽¹³⁾. Dicha proteína actúa como un sensor energético celular. Es importante remarcar que la homeostasis energética y su detrimento es un denominador común para el desarrollo de enfermedades asociadas a la vejez ⁽¹³⁾. Se activa cuando la relación ATP/AMP disminuye en respuesta al estrés energético celular. La activación de AMPK quinasa tiene como principal objetivo reestablecer el balance energético y por tanto induce rutas catabólicas, para producir ATP, e inhibe rutas anabólicas que consumen de ATP. Es justo mencionar que su actividad no depende solamente de los niveles de AMP. Su actividad está regulada también por varias quinasas, como por ejemplo: proteína quinasa β dependiente de Ca²⁺/calmodulina (CaMKK β), serina/treonina quinasa 11 (LKB1), quinasa 1 (TAK1) ⁽¹³⁾.

La actividad de AMPK parece ser clave en el control del ritmo de envejecimiento. La activación de AMPK por agentes farmacológicos como la metformina promueve la longevidad en numerosos organismos y su eficacia en humanos como agente antienvjecimiento está siendo actualmente evaluada ⁽⁴⁷⁾. Por otro lado, mutaciones que inducen pérdida de función de la AMPK en *C. elegans* previenen los efectos beneficiosos de la restricción calórica sobre la longevidad, evidenciando de nuevo el papel clave de esta proteína como regulador del ritmo de envejecimiento ^(6,7).

4.5-Estrategias terapéuticas dirigidas a disminuir el ritmo de envejecimiento y prevenir las enfermedades asociadas, que se basan en el conocimiento generado sobre su biología.

El envejecimiento no es en sí mismo una enfermedad , pero es el principal factor de riesgo para la mayoría de las enfermedades, como por ejemplo, las enfermedades cerebrovasculares ⁽⁷⁾ (Figura-1). Por lo consiguiente, se puede proponer la hipótesis de que las estrategias farmacológicas, nutricionales o de hábitos de vida encaminadas a ralentizar el envejecimiento biológico tendrá un doble efecto, una mejora en la salud y una prevención en las enfermedades asociadas al mismo.

Para realizar ensayos clínicos capaces de testar esta hipótesis, el campo de la gerociencia necesita de biomarcadores de envejecimiento que nos ayuden a evaluar la eficacia de las intervenciones producidas sobre el mismo ^(6,41). Estos biomarcadores de envejecimiento deben ser capaces de estimar la edad biológica de los organismos ⁽⁷⁾. En la siguiente figura, se muestran posibles biomarcadores de envejecimiento utilizados actualmente en ensayos clínicos.

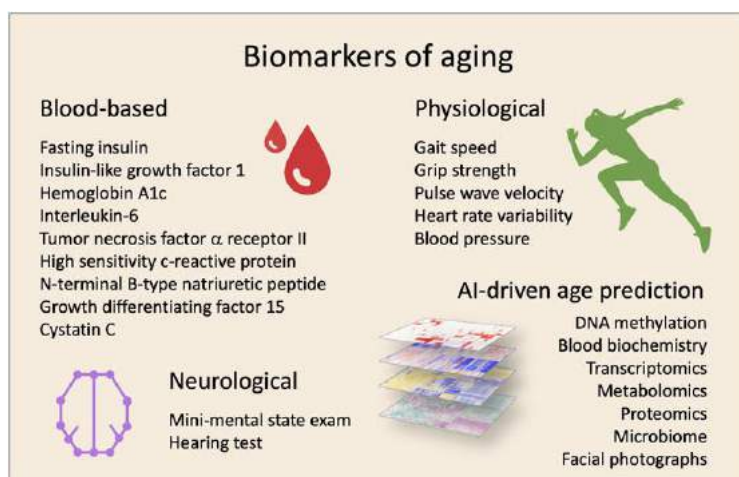


Figura 4. Biomarcadores utilizados para ensayos clínicos sobre el envejecimiento. Fuente: Nielsen JL, Bakula D, Scheibye-Knudsen M. *Clinical Trials Targeting Aging. Front Aging [Internet]. 2022 [citado 21 de mayo de 2022];3. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fragi.2022.820215>*

A continuación, se van a describir las intervenciones sobre las que se tiene una fuerte evidencia preclínica por su capacidad para disminuir el ritmo de envejecimiento y cuyo desarrollo clínico está siendo actualmente explorado.

4.5.1 Restricción Calórica.

Intervención dietética que se corresponde con una ingesta completa en cuanto a nutrientes, pero limitada en cuanto a calorías. De los estudios realizados sobre la limitación calórica se han obtenido diversos resultados:

- Reducciones en concentraciones de glucosa, presión arterial sistólica y diastólica ⁽⁴⁸⁾.
- Descenso de la tasa metabólica en reposo ⁽⁴⁸⁾.
- Mejor sensibilidad a la insulina ⁽⁴⁹⁾.
- Reducción del daño del ADN y estrés oxidativo ⁽⁵⁰⁾.
- Se reducen lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumentan concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) ⁽⁵¹⁾.

Es innegable que la restricción calórica provoca efectos beneficiosos sobre la salud de los organismos. En cambio, es poco viable fuera del entorno clínico. Por ello, las nuevas líneas de investigación se están centrando en la administración fármacos que producen los mismos efectos que la restricción calórica, como es el caso de la metformina. Un buen método alternativo para llevar a cabo la restricción calórica es establecer periodos de ayuno, el denominado ayuno intermitente, más fácil de implementar a la población y con los mismos resultados ⁽⁷⁾.

4.5.2 Suplementos de NAD⁺.

Una edad avanzada supone una disminución de los niveles de NAD⁺ en el organismo. Estos suplementos tienen como objetivo principal suplir esta disminución asociada al envejecimiento ⁽⁶⁾. Se utilizan generalmente precursores bioquímicos del NAD, denominados: ribósido de nicotinamida (NR) y mononucleótido de nicotinamida (NMN) ⁽⁷⁾.

Este tipo de estrategia terapéutica ha tenido un gran éxito en modelos preclínicos, como es el caso de los ratones. Un estudio llevado a cabo por la Asociación Estadounidense para el Avance de la Ciencia demostró que la suplementación con NR retrasa la senescencia de células madre neuronales y prolonga la vida útil del ratón ⁽⁵²⁾.

Los ensayos clínicos llevados a cabo en humanos nos muestran que la suplementación con NR aumenta los niveles de NAD⁺ ⁽⁷⁾. Sin embargo, efectos de dicha suplementación a largo plazo en humanos están todavía por definirse, es por ello por lo que se deben de realizar más investigaciones que demuestren que efectos a largo plazo producen en el organismo de las personas.

4.5.3 Senolíticos

A medida que el organismo envejece se produce la acumulación de células senescentes propia del envejecimiento (Figura-2). Por ello, las líneas de investigación actuales están centradas en una serie de fármacos, denominados senolíticos. Estos fármacos eliminan el exceso de células senescentes ⁽⁷⁾ y, como resultado, mejoran la función celular del órgano en el que se encuentran dichas células. Quiero recordar que una acumulación de células senescentes está directamente relacionada con la pérdida de función del tejido donde ocurre.

La utilización de senolíticos en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) ha demostrado resultados prometedores en un estudio. En este, se utilizaron fármacos senolíticos, dasafinib y quecetina (D+Q). Se evidenciaron mejoras tanto en su capacidad física como en la parte clínica ⁽⁵³⁾.

Es relativamente pronto como para decir que dichos fármacos reducen de manera eficaz la senescencia, sin embargo, la tolerancia a ellos y la ausencia de efectos secundarios relevantes han estimulado a los investigadores clínicos a llevar a cabo estudios de mayor envergadura.

4.5.4 Ejercicio físico moderado.

El ejercicio físico moderado es un eficaz geroprotector ⁽⁶⁾. Mejora el metabolismo celular, reduce la sarcopenia (pérdida de masa muscular) (Figura-4). Ambos son biomarcadores del envejecimiento.

Un estudio llevado a cabo en personas que practican atletismo evidenció que los corredores tienen un 25%-40% menos de riesgo de mortalidad prematura y viven aproximadamente 3 años más que los no corredores ⁽⁵⁴⁾. Otro estudio relevante, en el que se examinó la asociación de correr con el riesgo cardiovascular, remarca que el hecho de correr en el tiempo libre redujo la mortalidad cardiovascular ⁽⁵⁵⁾. En contraposición se piensa que un ejercicio físico moderado e intenso durante largos periodos de tiempo es un precursor del envejecimiento.

Para concluir, en el último año se realizó un ensayo clínico que demostró que los marcadores epigenéticos del envejecimiento pueden revertirse gracias al ejercicio y una alimentación adecuada. Para ello, 219 mujeres fueron sometidas a estudio realizando ejercicio y una pauta dietética. El grupo sometido a la intervención terapéutica mostro una reducción importante de los marcadores epigenéticos asociados al envejecimiento, en este caso el patrón de metilación del ADN ⁽⁵⁶⁾.

5- CONCLUSIÓN E IMPLICACIONES PARA LA ENFERMERÍA

Esta revisión se lleva a cabo con el objetivo de obtener una visión actualizada sobre cuáles son las bases moleculares que determinan el envejecimiento, así como investigar las potenciales estrategias e intervenciones actualmente en estudio para que una persona envejezca de una manera saludable. Como resultado de esta revisión concluimos lo siguiente:

- El ritmo de envejecimiento y la esperanza de vida es un proceso altamente variable a través de los diferentes organismos vivos.
- El ritmo de envejecimiento depende tanto de factores genéticos como de factores ambientales, y por tanto es un fenómeno plástico sobre el que podemos incidir.
- Existen una serie de procesos celulares, vías de señalización y cambios bioquímicos estrechamente relacionados con el ritmo de envejecimiento y cuya regulación puede modificar el ritmo de envejecimiento de un organismo.
- Los primeros ensayos clínicos que tratan de disminuir el ritmo de envejecimiento tratando de modular los determinantes moleculares de este están actualmente en marcha.

Las repercusiones de este nuevo conocimiento generado en torno a la biología del envejecimiento y su vertiente clínica está estrechamente ligado con la enfermería, ya que podemos realizar promoción de la salud sobre cómo envejecer de la mejor manera sustentado en un conocimiento derivado directamente de la evidencia científica.

La aplicación de estos conocimientos de una forma más sistemática en el futuro, se espera que pueda proporcionar muchos beneficios tanto para nuestra satisfacción personal como para la vida de los pacientes. Consiguiendo para estos aumentos significativos de la longevidad y sobre todo aumentos de la fracción de vida libre de enfermedad, algo que mejorará considerablemente su calidad de vida.

6- BIBLIOGRAFIA

1. Kirill Andreev, Lina Bassarsky, Guiomar, Bay, Helena Cruz Castanheira, Victor Gaigbe-Togbe, Patrick Gerland, Danan Gu, Sara Hertog, Nan Li, Igor Ribeiro,, Thomas Spoorenberg, Philipp Ueffing, Mark Wheldon, Lubov Zeifman. Perspectivas de la población mundial 2019: metodología de las Naciones Unidas para las estimaciones y proyecciones de población. :65. Disponible en:
https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45989/1/S2000384_es.pdf
2. Instituto Nacional de Estadística. Mujeres y Hombres en España. 4.1 Esperanza de Vida [Internet]. 2021 [citado 15 de mayo de 2022]. Disponible en:
https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout
3. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a Risk Factor for Disease. *Curr Biol* [Internet]. septiembre de 2012 [citado 15 de mayo de 2022];22(17):R741-52. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960982212008159>
4. Abades Porcel M, Rayón Valpuesta E. El envejecimiento en España: ¿un reto o problema social? *Gerokomos* [Internet]. diciembre de 2012 [citado 15 de mayo de 2022];23(4):151-5. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1134-928X2012000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, et al. Geroscience: Linking Aging to Chronic Disease. *Cell* [Internet]. noviembre de 2014 [citado 15 de mayo de 2022];159(4):709-13. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009286741401366X>
6. Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, Melov S, Newman JC, Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature* [Internet]. julio de 2019 [citado 15 de mayo de 2022];571(7764):183-92. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1365-2>
7. Nielsen JL, Bakula D, Scheibye-Knudsen M. Clinical Trials Targeting Aging. *Front Aging* [Internet]. 2022 [citado 21 de mayo de 2022];3. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fragi.2022.820215>
8. Alvarado García AM, Salazar Maya ÁM. Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos* [Internet]. junio de 2014 [citado 15 de mayo de 2022];25(2):57-62. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2014000200002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
9. Jones OR, Scheuerlein A, Salguero-Gómez R, Camarda CG, Schaible R, Casper BB, et al. Diversity of ageing across the tree of life. *Nature*

- [Internet]. enero de 2014 [citado 30 de mayo de 2022];505(7482):169-73. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature12789>
10. Martínez DE, Bridge D. Hydra, the everlasting embryo, confronts aging. *Int J Dev Biol* [Internet]. 5 de junio de 2012 [citado 15 de mayo de 2022];56(6-7-8):479-87. Disponible en: <http://www.ijdb.ehu.es/web/paper/113461dm>
 11. McCay CM, Maynard LA, Sperling G, Barnes LL. Retarded Growth, Life Span, Ultimate Body Size and Age Changes in the Albino Rat after Feeding Diets Restricted in Calories: Four Figures. *J Nutr* [Internet]. 1 de julio de 1939 [citado 15 de mayo de 2022];18(1):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/18.1.1>
 12. Friedman DB, Johnson TE. A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. *Genetics* [Internet]. 1 de enero de 1988 [citado 15 de mayo de 2022];118(1):75-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/genetics/118.1.75>
 13. Casas PG. Calcium signaling modulators: a novel pharmacological intervention to delay aging in *caenorhabditis elegans* [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad de Valladolid; 2020 [citado 15 de mayo de 2022]. p. 1. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=296163>
 14. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell* [Internet]. octubre de 2019 [citado 14 de mayo de 2022];179(4):813-27. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867419311213>
 15. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell* [Internet]. 6 de junio de 2013 [citado 21 de mayo de 2022];153(6):1194-217. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3836174/>
 16. Aunan JR, Watson MM, Hagland HR, Søreide K. Molecular and biological hallmarks of ageing. *Br J Surg* [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 21 de mayo de 2022];103(2):e29-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bjs.10053>
 17. Barrera JB, Hernández A, Abella LE. La vía de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina, una nueva diana terapéutica en oncología. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2009 [citado 16 de mayo de 2022];32(3):413-21. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3107494>
 18. Chan SJ, Steiner DE. Insulin through the ages: Phylogeny of a growth promoting and metabolic regulatory hormone. *Am Zool*. 1 de enero de 2000;40:213-22. Disponible en: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.325.9023&rep=rep1&type=pdf>

19. Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*. 2 de diciembre de 1993;366(6454):461-4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/366461a0>
20. Fabrizio P, Pozza F, Pletcher SD, Gendron CM, Longo VD. Regulation of longevity and stress resistance by Sch9 in yeast. *Science*. 13 de abril de 2001;292(5515):288-90. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1059497>
21. Tatar M, Kopelman A, Epstein D, Tu MP, Yin CM, Garofalo RS. A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science*. 6 de abril de 2001;292(5514):107-10. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1057987>
22. Willcox BJ, Donlon TA, He Q, Chen R, Grove JS, Yano K, et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 16 de septiembre de 2008;105(37):13987-92. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0801030105>
23. Federico Oppenheimer Salinasa, Julio Pascual Santosb, Luis Pallardó Mateuc. Inmunosupresión en el trasplante renal | Nefrología al día [Internet]. Sociedad Española de Nefrología. [citado 16 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-inmunosupresion-el-trasplante-renal-241>
24. Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science*. 23 de agosto de 1991;253(5022):905-9. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1715094>
25. Alessi DR, Pearce LR, García-Martínez JM. New insights into mTOR signaling: mTORC2 and beyond. *Sci Signal*. 21 de abril de 2009;2(67):pe27. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.267pe27>
26. Holz MK, Ballif BA, Gygi SP, Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. *Cell*. 18 de noviembre de 2005;123(4):569-80. Disponible en:
27. Shaw RJ. LKB1 and AMPK control of mTOR signalling and growth. *Acta Physiol Oxf Engl* [Internet]. mayo de 2009 [citado 22 de mayo de 2022];196(1):65-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2760308/>
28. Kapahi P, Zid BM, Harper T, Koslover D, Sapin V, Benzer S. Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway. *Curr Biol CB*. 25 de mayo de 2004;14(10):885-90. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867405011578>

29. Chen D, Li PWL, Goldstein BA, Cai W, Thomas EL, Chen F, et al. Germline signaling mediates the synergistically prolonged longevity produced by double mutations in daf-2 and rsk-1 in *C. elegans*. *Cell Rep*. 26 de diciembre de 2013;5(6):1600-10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211124713006852>
30. Castilho RM, Squarize CH, Chodosh LA, Williams BO, Gutkind JS. mTOR mediates Wnt-induced epidermal stem cell exhaustion and aging. *Cell Stem Cell*. 4 de septiembre de 2009;5(3):279-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939833/>
31. Chen C, Liu Y, Liu Y, Zheng P. mTOR regulation and therapeutic rejuvenation of aging hematopoietic stem cells. *Sci Signal*. 24 de noviembre de 2009;2(98):ra75. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.2000559>
32. Yilmaz ÖH, Katajisto P, Lamming DW, Gültekin Y, Bauer-Rowe KE, Sengupta S, et al. mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem-cell function to calorie intake. *Nature*. 28 de junio de 2012;486(7404):490-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature11163>
33. North BJ, Verdin E. Sirtuins: Sir2-related NAD-dependent protein deacetylases. *Genome Biol* [Internet]. 28 de abril de 2004 [citado 18 de mayo de 2022];5(5):224. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/gb-2004-5-5-224>
34. Kawahara TLA, Michishita E, Adler AS, Damian M, Berber E, Lin M, et al. SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF-kappaB-dependent gene expression and organismal life span. *Cell*. 9 de enero de 2009;136(1):62-74. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(08\)01446-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867408014463%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(08)01446-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867408014463%3Fshowall%3Dtrue)
35. Mitochondria | NHGRI [Internet]. *Genome.gov*. [citado 18 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Mitochondria>
36. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. julio de 1956;11(3):298-300. Disponible en: <https://academic.oup.com/geronj/article-abstract/11/3/298/616585?redirectedFrom=fulltext&login=false>
37. Sun J, Folk D, Bradley TJ, Tower J. Induced overexpression of mitochondrial Mn-superoxide dismutase extends the life span of adult *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. junio de 2002;161(2):661-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1462135/>
38. Olovnikov AM. Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory. *Exp Gerontol*. agosto de 1996;31(4):443-8. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955067410001201?via%3Dihub>

39. Lin YF, Haynes CM. Metabolism and the UPR(mt). *Mol Cell*. 3 de marzo de 2016;61(5):677-82. Disponible en: [https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(16\)00088-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1097276516000885%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(16)00088-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1097276516000885%3Fshowall%3Dtrue)
40. Klaips CL, Jayaraj GG, Hartl FU. Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. *J Cell Biol*. 2 de enero de 2018;217(1):51-63. Disponible en: <https://rupress.org/jcb/article/217/1/51/39197/Pathways-of-cellular-proteostasis-in-aging-and>
41. Tomaru U, Takahashi S, Ishizu A, Miyatake Y, Gohda A, Suzuki S, et al. Decreased proteasomal activity causes age-related phenotypes and promotes the development of metabolic abnormalities. *Am J Pathol*. marzo de 2012;180(3):963-72. Disponible en: [https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(11\)01075-3/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(11)01075-3/fulltext)
42. Zhang C, Cuervo AM. Restoration of chaperone-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function. *Nat Med*. septiembre de 2008;14(9):959-65. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm.1851>
43. Lee BH, Lee MJ, Park S, Oh DC, Elsasser S, Chen PC, et al. Enhancement of proteasome activity by a small-molecule inhibitor of USP14. *Nature*. 9 de septiembre de 2010;467(7312):179-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939003/>
44. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. febrero de 2021 [citado 30 de mayo de 2022];22(2):75-95. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41580-020-00314-w>
45. Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Oncogene-induced senescence: the bright and dark side of the response. *Curr Opin Cell Biol*. diciembre de 2010;22(6):816-27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955067410001201?via%3Dihub>
46. Ressler S, Bartkova J, Niederegger H, Bartek J, Scharffetter-Kochanek K, Jansen-Dürr P, et al. p16INK4A is a robust in vivo biomarker of cellular aging in human skin. *Aging Cell*. octubre de 2006;5(5):379-89. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1474-9726.2006.00231.x>
47. Barzilai NR. TARGETING AGING WITH METFORMIN (TAME). *Innov Aging* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 31 de mayo de 2022];1(suppl_1):743. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/geroni/igx004.2682>

48. Wierik EJmv te, Hoogzaad LV, Berg H van den, Schaafsma G. Effects of Moderate Energy Restriction on Physical Performance and Substrate Utilization in Non-Obese Men. *Int J Sports Med* [Internet]. noviembre de 1994 [citado 29 de mayo de 2022];15(08):478-84. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1021091>
49. Racette SB, Weiss EP, Villareal DT, Arif H, Steger-May K, Schechtman KB, et al. One Year of Caloric Restriction in Humans: Feasibility and Effects on Body Composition and Abdominal Adipose Tissue. *J Gerontol Ser A* [Internet]. 1 de septiembre de 2006 [citado 29 de mayo de 2022];61(9):943-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gerona/61.9.943>
50. Civitarese AE, Carling S, Heilbronn LK, Hulver MH, Ukropcova B, Deutsch WA, et al. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLoS Med*. marzo de 2007;4(3):e76. Disponible en:
51. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, Pieper CF, Krupa Das S, Redman LM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. septiembre de 2019;7(9):673-83. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858719301512>
52. Zhang H, Ryu D, Wu Y, Gariani K, Wang X, Luan P, et al. NAD⁺ repletion improves mitochondrial and stem cell function and enhances life span in mice. *Science*. 17 de junio de 2016;352(6292):1436-43. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaf2693>
53. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. febrero de 2019;40:554-63. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(18\)30629-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(18)30629-7/fulltext)
54. Lee DC, Brellenthin AG, Thompson PD, Sui X, Lee IM, Lavie CJ. Running as a Key Lifestyle Medicine for Longevity. *Prog Cardiovasc Dis*. julio de 2017;60(1):45-55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033062017300488?via%3Dihub>
55. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol*. 5 de agosto de 2014;64(5):472-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4131752/>
56. Fiorito G, Caini S, Palli D, Bendinelli B, Saieva C, Ermini I, et al. DNA methylation-based biomarkers of aging were slowed down in a two-year diet and physical activity intervention trial: the DAMA study. *Aging Cell*. octubre de 2021;20(10):e13439. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8520727/>

