



Dinámica celular del envejecimiento y estrategias emergentes para la promoción de la longevidad saludable

Cellular dynamics of aging and emerging strategies for promoting healthy longevity

Lenin Josué Arcos-Ortiz
leninao50@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0008-7225-5973>

Nelany Alejandra Guerrero-Robalino
ua.nelanygr38@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0000-8239-9745>

Bryan Fernando Cárate-Toro
bryanct67@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0009-6325-5688>

RESUMEN

Objetivo: estudiar la dinámica celular del envejecimiento y estrategias emergentes para la promoción de la longevidad saludable. **Método.** estudio bibliográfico de tipo documental. **Resultados y Conclusión:** Se identificaron nueve características distintivas del envejecimiento, clasificadas en primarias (inestabilidad genómica, acortamiento telomérico, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis), antagonicas (desregulación sensorial de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular) e integradoras (depleción de células madre, alteración de la comunicación intercelular). Los relojes epigenéticos emergen como biomarcadores precisos para determinar la edad biológica. Las intervenciones de reprogramación celular con factores de Yamanaka han demostrado capacidad para revertir marcadores del envejecimiento.

Descriptor: envejecimiento; epigénesis genética; reprogramación celular. (Fuente, DeCS).

ABSTRACT

Objective: To study the cellular dynamics of ageing and emerging strategies for promoting healthy longevity. **Method:** Documentary review. **Results and Conclusion:** Nine distinctive characteristics of ageing were identified, classified as primary (genomic instability, telomere shortening, epigenetic alterations, loss of proteostasis), antagonistic (sensory nutrient dysregulation, mitochondrial dysfunction, cellular senescence) and integrative (stem cell depletion, altered intercellular communication). Epigenetic clocks emerge as accurate biomarkers for determining biological age. Cell reprogramming interventions with Yamanaka factors have demonstrated the ability to reverse markers of ageing.

Descriptors: aging; epigenesis genetic; cellular reprogramming. (Source, DeCS).

Recibido: 18/11/2024. Revisado: 23/11/2024. Aprobado: 25/11/2024. Publicado: 05/12/2024.

Original breve



INTRODUCCIÓN

El envejecimiento representa un proceso degenerativo universal que culmina en la disfunción tisular y la muerte celular programada. Una hipótesis central en la biología del envejecimiento postula que la acumulación progresiva de ruido epigenético altera los patrones de expresión génica, resultando en la disminución de la función tisular y la capacidad regenerativa (1).

Los cambios epigenéticos asociados al envejecimiento abarcan múltiples niveles de organización cromatínica, incluyendo la reducción de la heterocromatina global, la remodelación nucleosomal, las modificaciones en las marcas histónicas, la hipometilación global del ADN con hipermetilación focal de las islas CpG, y la relocalización de factores modificadores de cromatina (2). La comprensión de estos mecanismos moleculares resulta fundamental para el desarrollo de intervenciones terapéuticas dirigidas.

El análisis epidemiológico de la Carga Global de Enfermedades revela que, aunque la esperanza de vida ha incrementado sustancialmente en los últimos 150 años, la proporción de años vividos en condiciones de salud óptima permanece relativamente constante. Este fenómeno implica un aumento proporcional de años vividos con morbilidad, particularmente por enfermedades crónicas no transmisibles, que representaron el 72.3% de las defunciones en Estados Unidos durante 2016 (4).

La Clasificación Internacional de Enfermedades en su undécima revisión (CIE-11) ha reconocido formalmente el envejecimiento como entidad patológica, facilitando un abordaje médico integral que trasciende el manejo sintomático de las comorbilidades asociadas (5). Este paradigma conceptual respalda el desarrollo de la medicina de la longevidad como disciplina clínica emergente.



Se tiene como objetivo estudiar la dinámica celular del envejecimiento y estrategias emergentes para la promoción de la longevidad saludable.

MÉTODO

Se ejecutó un estudio bibliográfico de tipo documental mediante búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed y Scopus. Los criterios de inclusión comprendieron: 1) artículos enfocados en procesos de envejecimiento o rejuvenecimiento desde perspectiva biológica, 2) publicaciones del período 2019-2024, y 3) estudios con análisis crítico de intervenciones terapéuticas contemporáneas. Se excluyeron publicaciones previas a 2019, artículos sin datos experimentales relevantes, y documentos no relacionados con los objetivos de investigación.

La estrategia de búsqueda empleó los descriptores: "envejecimiento", "rejuvenecimiento celular", "epigenética" y "David Sinclair". Se priorizaron artículos con información detallada sobre mecanismos biológicos del envejecimiento, estrategias de intervención terapéutica, e impacto biopsicosocial del proceso de envejecimiento. La metodología de citación siguió las normas Vancouver.

RESULTADOS

Los factores implicados en el envejecimiento se organizan en nueve características distintivas, categorizadas según su impacto funcional. Las características primarias, con efectos inequívocamente deletéreos, incluyen: inestabilidad genómica, acortamiento telomérico, alteraciones epigenéticas y pérdida de proteostasis. Las características antagónicas, cuyos efectos pueden ser beneficiosos o perjudiciales según su intensidad, comprenden la desregulación sensorial de nutrientes, disfunción mitocondrial y senescencia celular. Por tanto, las características integradoras afectan la homeostasis tisular e incluyen la depleción de células madre y la alteración de la comunicación intercelular (6).



La pérdida de estabilidad epigenética, evidenciada en los patrones de metilación y modificación histónica, ha sido consistentemente asociada al envejecimiento en organismos multicelulares. Los cambios epigenéticos, particularmente la metilación del ADN y las modificaciones histónicas, se correlacionan directamente con la longevidad en modelos experimentales como *Caenorhabditis elegans* y *Drosophila melanogaster* (7).

Los relojes de envejecimiento constituyen biomarcadores específicos diseñados para predecir la edad biológica mediante modelos computacionales integrados. Estos sistemas utilizan combinaciones de biomarcadores procesados a través de algoritmos de aprendizaje automatizado para estimar la tasa de envejecimiento y edad biológica individual (8).

Los relojes epigenéticos permiten la predicción precisa del envejecimiento biológico mediante análisis de niveles de metilación en sitios específicos del ADN. Esta metodología, conocida como edad epigenética o de metilación del ADN (ADNm), analiza sitios CpG donde la guanina sigue a citosina, susceptibles de modificación mediante metilación/desmetilación para alterar la estructura cromatínica y expresión génica (9).

La reprogramación epigenética mediante factores de Yamanaka (OCT4, SOX2, KLF4) ha demostrado eficacia para revertir características del envejecimiento en células senescentes. La activación de estos factores en fibroblastos senescentes restauró patrones juveniles de expresión génica y revirtió parcialmente cambios epigenéticos asociados al envejecimiento, incluyendo la recuperación de la integridad de la compartimentación nucleocitoplasmática. Aproximadamente 50% de los genes alterados por senescencia fueron restaurados post-reprogramación (10).

Estudios adicionales demostraron que la expresión ectópica de factores de Yamanaka mediante vectores virales adenoasociados restauró la función visual en



ratones senescentes y revirtió la edad epigenética en tejido retiniano. Este abordaje de reprogramación también recuperó la visión en modelos murinos de glaucoma. Investigaciones del laboratorio de Juan Carlos Izpisua Belmonte confirmaron que la edad epigenética en piel y riñón se revirtió mediante reprogramación parcial prolongada, con mejoría concomitante en cicatrización y reducción de la signatura inflamatoria (11).

Los ensayos clínicos han demostrado que la restricción calórica del 11.7% en adultos no obesos logró disminuir factores de riesgo cardiometabólico y ralentizar el incremento anual de edad biológica. La dieta mediterránea mostró reducción de la edad epigenética, con resultados destacados en mujeres polacas que lograron disminución de 1.47 años en un período de 12 meses. En mujeres posmenopáusicas, una dieta basada en alimentos vegetales redujo la Δ edad en 0.66 años tras 24 meses de intervención (11).

Las intervenciones farmacológicas combinadas han mostrado resultados prometedores. La combinación de metformina, hormona de crecimiento y dehidroepiandrosterona revirtió la edad epigenética en 2.16 años después de un año de tratamiento. La suplementación con vitamina D3 fue efectiva, reduciendo la edad epigenética hasta 1.9 años en individuos obesos con niveles basales deficientes. En pacientes con VIH, 96 semanas de terapia antirretroviral lograron disminución de 3.6 años en edad epigenética (11).

El índice de fragilidad (FI) correlaciona la edad cronológica con aspectos de fragilidad, demostrando capacidad predictiva de edad biológica con cierto margen de variabilidad individual. Los modelos multivariados, incluyendo regresiones de bosque aleatorio y red elástica, desarrollaron herramientas más precisas para estimar edad biológica y supervivencia en modelos murinos. Estos modelos, incluyendo la edad FRIGHT y el reloj AFRAID, integran métricas clave como pérdida ponderal, temblores y trastornos de la marcha (13).



DISCUSIÓN

Los mecanismos moleculares subyacentes al envejecimiento revelan un panorama complejo en constante evolución. La investigación de Lautrup y colaboradores destacó la importancia del NAD⁺ en el envejecimiento cerebral y trastornos neurodegenerativos, evidenciando que su disminución afecta procesos fundamentales como metabolismo energético, reparación del ADN y homeostasis celular, contribuyendo al deterioro cognitivo y enfermedades como Alzheimer y Parkinson (14).

Bertoldo y colaboradores abordaron la relación entre niveles de NAD⁺ y fertilidad femenina durante el envejecimiento reproductivo, encontrando que la disminución de calidad ovocitaria asociada a la edad se correlaciona con niveles reducidos de NAD⁺. La administración de NMN logró rejuvenecer la calidad ovocitaria en animales envejecidos, restaurando su fertilidad (15).

La técnica TIME-seq, presentada por Griffin y colaboradores, representa un avance significativo en epigenética, permitiendo perfiles de metilación del ADN con reducción notable en tiempo y costo comparado con métodos tradicionales, preservando la precisión necesaria para estudios científicos (16). Mientras que Cipriano y colaboradores discutieron las diferencias entre reprogramación completa y parcial, resaltando que la reprogramación parcial ofrece ventajas significativas al rejuvenecer células sin inducir estado pluripotente total, evitando riesgos asociados como formación tumoral (3).

CONCLUSIÓN

Los avances contemporáneos en la comprensión de los mecanismos epigenéticos del envejecimiento han abierto perspectivas terapéuticas prometedoras para la medicina de la longevidad. La reprogramación parcial con factores de Yamanaka emerge como estrategia terapéutica viable para revertir marcadores del envejecimiento sin los riesgos asociados a la reprogramación completa.



Las intervenciones nutricionales, incluyendo restricción calórica y patrones dietéticos específicos como la dieta mediterránea, han demostrado eficacia clínica para ralentizar el envejecimiento epigenético. La combinación de estrategias farmacológicas y modificaciones del estilo de vida representa un abordaje integral prometedor para la promoción del envejecimiento saludable. Los relojes epigenéticos constituyen herramientas diagnósticas precisas para la evaluación de la edad biológica y el monitoreo de intervenciones terapéuticas. Su implementación en la práctica clínica facilitará la medicina personalizada orientada a la longevidad.

FINANCIAMIENTO

No monetario

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la dirección de investigación de UNIANDES.

REFERENCIAS

1. Lu Y, Brommer B, Tian X, et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature*. 2020;588(7836):124-129. doi:10.1038/s41586-020-2975-4.
2. Kane AE, Sinclair DA. Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2019;54(1):61-83. doi:10.1080/10409238.2019.1570075.
3. Cipriano A, Moqri M, Maybury-Lewis SY, et al. Mechanisms, pathways and strategies for rejuvenation through epigenetic reprogramming. *Nat Aging*. 2024;4(1):14-26. doi:10.1038/s43587-023-00539-2.
4. Scott AJ, Ellison M, Sinclair DA. The economic value of targeting aging. *Nat Aging*. 2021;1(7):616-623. doi:10.1038/s43587-021-00080-0.
5. Stambler I, Alekseev A, Matveyev Y, Khaltourina D. Advanced pathological ageing should be represented in the ICD. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(1):e11. doi:10.1016/S2666-7568(21)00305-6.
6. Amorim JA, Coppotelli G, Rolo AP, et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(4):243-258. doi:10.1038/s41574-021-00626-7.



7. Yang JH, Hayano M, Griffin PT, et al. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell*. 2023;186(2):305-326.e27. doi:10.1016/j.cell.2022.12.027.
8. Lyu YX, Fu Q, Wilczok D, et al. Longevity biotechnology: bridging AI, biomarkers, geroscience and clinical applications for healthy longevity. *Aging (Albany NY)*. 2024;16(20):12955-12976. doi:10.18632/aging.206135.
9. Li A, Mueller A, English B, et al. Novel feature selection methods for construction of accurate epigenetic clocks. *PLoS Comput Biol*. 2022;18(8):e1009938. doi:10.1371/journal.pcbi.1009938.
10. Yang JH, Petty CA, Dixon-McDougall T, et al. Chemically induced reprogramming to reverse cellular aging. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(13):5966-5989. doi:10.18632/aging.204896.
11. Johnson AA, English BW, Shokhirev MN, et al. Human age reversal: Fact or fiction? *Aging Cell*. 2022;21(8):e13664. doi:10.1111/accel.13664.
12. Mkrtchyan GV, Abdelmohsen K, Andreux P, et al. ARDD 2020: from aging mechanisms to interventions. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(24):24484-24503. doi:10.18632/aging.202454.
13. Schultz MB, Kane AE, Mitchell SJ, et al. Age and life expectancy clocks based on machine learning analysis of mouse frailty. *Nat Commun*. 2020;11(1):4618. doi:10.1038/s41467-020-18446-0.
14. Lautrup S, Sinclair DA, Mattson MP, Fang EF. NAD⁺ in brain aging and neurodegenerative disorders. *Cell Metab*. 2019;30(4):630-655. doi:10.1016/j.cmet.2019.09.001.
15. Bertoldo MJ, Listijono DR, Ho WJ, et al. NAD⁺ repletion rescues female fertility during reproductive aging. *Cell Rep*. 2020;30(6):1670-1681.e7. doi:10.1016/j.celrep.2020.01.058.
16. Griffin PT, Kane AE, Trapp A, et al. TIME-seq reduces time and cost of DNA methylation measurement for epigenetic clock construction. *Nat Aging*. 2024;4(2):261-274. doi:10.1038/s43587-023-00555-2.

Derechos de autor: 2025 Por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>