

Reprogramar el envejecimiento

Jesús Avila

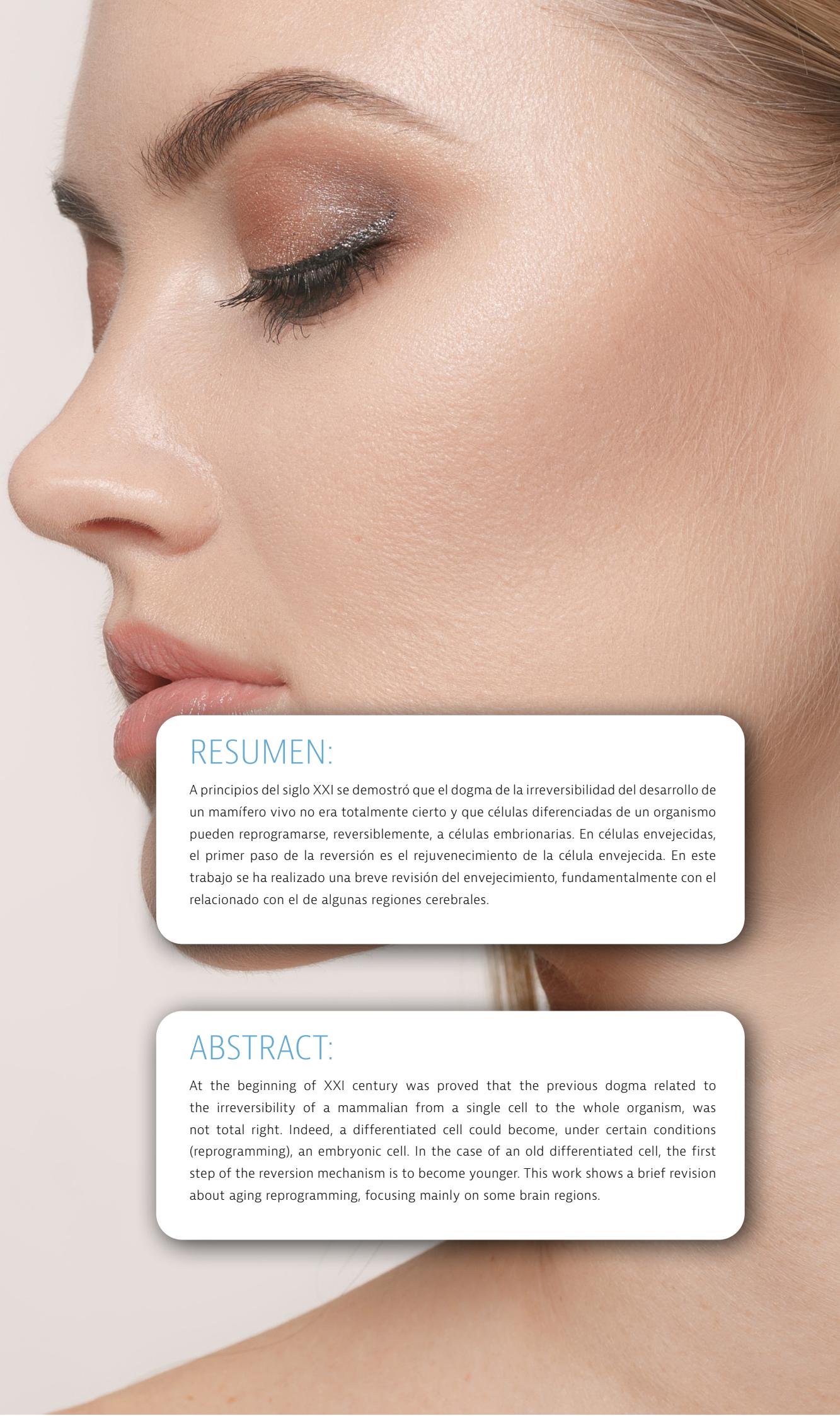
javila@cbm.csic.es

Académico Numerario de la RAC

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa

Palabras clave: rejuvenecimiento, cerebro, aprendizaje.





RESUMEN:

A principios del siglo XXI se demostró que el dogma de la irreversibilidad del desarrollo de un mamífero vivo no era totalmente cierto y que células diferenciadas de un organismo pueden reprogramarse, reversiblemente, a células embrionarias. En células envejecidas, el primer paso de la reversión es el rejuvenecimiento de la célula envejecida. En este trabajo se ha realizado una breve revisión del envejecimiento, fundamentalmente con el relacionado con el de algunas regiones cerebrales.

ABSTRACT:

At the beginning of XXI century was proved that the previous dogma related to the irreversibility of a mammalian from a single cell to the whole organism, was not total right. Indeed, a differentiated cell could become, under certain conditions (reprogramming), an embryonic cell. In the case of an old differentiated cell, the first step of the reversion mechanism is to become younger. This work shows a brief revision about aging reprogramming, focusing mainly on some brain regions.



LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA DE UN SER HUMANO

El ser humano, como otros seres vivos, tiene una existencia temporal media que suele dividirse en cuatro etapas: nacer, crecer, reproducirse y morir (Tabla I y ver ([Haniffa et al., 2021](#)). Con los avances médicos del siglo XX, basados en la higiene, el descubrimiento de los antibióticos y la mejora de la cirugía, la vida media se duplicó de los cuarenta años a casi los ochenta años; creándose una nueva etapa. Ahora el ser humano nace, crece, se reproduce, envejece y muere. Sin embargo, no es lo mismo una longevidad saludable que un envejecimiento degenerativo. En esta revisión, fundamentalmente, se hablará del envejecimiento degenerativo, que, a veces, se ha tratado como una enfermedad, analizándose su epidemiología. Por otra parte, no comentaré, de un modo riguroso, aquellas mutaciones en determinados genes implicadas en el envejecimiento prematuro o muy prematuro, que da lugar a enfermedades como las diferentes progerías. Ejemplos son: el síndrome de Werner, el síndrome de Hutchinson-Gilford o el más tardío síndrome de Cockayne ([Ahmed et al., 2018](#)).

La revisión está centrada en los cambios morfológicos, metabólicos, de expresión génica, hormonales, etc... que están relacionados con la etapa del envejecimiento ¹.

HAY DIFERENCIA ENTRE LA DURACIÓN DE LA VIDA DE DIFERENTES SERES HUMANOS

Aunque la vida media de un ser humano es del alrededor de 80 años, el número de centenarios va aumentando de un modo evidente durante el siglo XXI. Se especula que la edad máxima podría ser 120 años, aunque en la Tabla II se ha indicado la edad de 122 años para una señora francesa (se discute sobre la rigurosidad de la fecha de su nacimiento) ([Whitney, 1997](#)). Otra persona, de 117 años, natural de Japón aparece en segundo lugar. De hecho, la longevidad saludable se da, de un modo notorio, en algunos lugares de Japón, habiéndose asociado al optimismo de los lugareños ([Lee et al., 2019](#)), o a lo que se denomina Ikigai ([García & Miralles, 2016](#)), que puede ser traducido como tener una buena razón de ser (o vivir).

Sin embargo, en una Academia de Ciencias hay que indicar parámetros definidos para medir un proceso, como puede ser el envejecimiento. El Prof. López Otín, en su híper mencionada revisión ([López-Otín et al., 2013](#)) indicó los marcadores medibles en el envejecimiento. Estos marcadores están relacionados

con procesos de comunicación intercelular, cambios en el genoma (inestabilidad, epigenéticos, o decrecimiento de telómeros), disminución o pérdida de la degradación de proteínas, cambios en el metabolismo nutritivo, desregulación mitocondrial, decrecimiento del número de células madre (que renuevan los tejidos) y aparición de células senescentes que producen efectos tóxicos.

EXISTEN TIPOS DE ENVEJECIMIENTO (AGEOTIPOS). ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

En el corporal, existen cambios degenerativos en diferentes partes del organismo, como los huesos (osteoartritis u osteoporosis), músculo (sarcopenia), páncreas (diabetes tipo 2), cardiovascular (ateroesclerosis), etc..., que indican cómo vamos envejeciendo. Recientemente, se han estudiado, buscando más causas que consecuencias, cambios en las células sanguíneas ([Henriksen et al., 2014](#)), o muy preliminarmente en el sistema nervioso ([Bijsterbosch, 2019](#)). El grupo de Wyss-Coray y Villeda describieron, mediante transferencia de sangre de un ratón joven a un ratón viejo (parabiosis) ([Villeda et al., 2011](#)), un rejuvenecimiento cognitivo funcional parcial de los ratones envejecidos ([Villeda et al., 2014](#)). Ello se debía a la pérdida de factores tóxicos, que fueron analizando, en la sangre envejecida o a la adquisición de otros factores que se expresaban mayoritariamente, en la sangre joven. Adicionalmente, indicaron la existencia de cambios proteicos en las células sanguíneas a los 40, a los 60, y fundamentalmente a los 80 años de edad ([Lehallier et al., 2019](#)). Actualmente, se pretenden completar estos y otros estudios ([Bijsterbosch, 2019](#)) buscando obtener una visión global de cambios durante el envejecimiento, relacionados con variaciones moleculares.

Los cuatro ageotipos ([Ahadi et al., 2020](#)) están relacionados con cambios en riñón, hígado, metabolismo (niveles de glucosa o de insulina) e inmunidad (moléculas como las citoquinas). Estudiando más de 100 individuos entre 30 a 75 años, se observaron cambios en transcriptos de RNA, proteínas (más específicamente en citoquinas), metabolitos (glucosa), y se analizó la presencia de diferentes microbios, fundamentalmente bacterias intestinales (o naso-bucales), que pueden regular el desarrollo del envejecimiento ([Sharon et al., 2016](#)). La presencia de diferentes tipos bacterianos puede dar lugar a la expresión de diferentes niveles de vitaminas del complejo B, que pueden estar relacionadas con la aparición más tardía del envejecimiento. De hecho, vamos cambiando la flora bacteriana en las etapas de nuestra vida ([Sharon et al., 2016](#)). Estos cambios de flora bacteriana

¹ Curiosamente, en la literatura, totalmente de ficción, hay personajes, como Peter Pan, que dejan de envejecer en la adolescencia (etapa 1-2), como Dorian Gray que se reprograma para permanecer en la juventud (etapa 3), o como los Struldbriggs, que envejecen y envejecen cada vez más, pero nunca mueren (etapa 4, sin llegar a la etapa 5). Tendríamos que evitar, con nuestros conocimientos presentes y futuros, alargar la vida humana como en el caso de los Struldbriggs, sin ninguna calidad.



intestinal (microbioma) pueden dar lugar a desequilibrios (disbiosis) digestivos. Recientemente, se ha indicado, con modelos de ratón que el trasplante del microbioma de organismos jóvenes a organismos viejos puede dar lugar a una mejora en la salud y una prolongación de la vida, especulándose una posible extrapolación al ser humano (Bosco & Noti, 2021, Narasimhan *et al.*, 2021, Boehme *et al.*, 2021).

En otra importante revisión, por el Prof. López-Otín, se ha comentado el control metabólico de la longevidad (López-Otín *et al.*, 2016), focalizando en que dicho envejecimiento puede retrasarse haciendo ejercicio físico o mediante restricción calórica (López-Otín *et al.*, 2016). Un mayor consumo energético, debido a un metabolismo más activo, tiene lugar entre los 10 y 25 años de un ser humano, bajando dicho consumo entre los 25 y 65 años. En el envejecimiento esta reducción, respecto al periodo de juventud, aumenta (Rhoads & Anderson, 2021). Este proceso de mayor consumo energético en la juventud se ha relacionado con que las zonas de mayor consumo son las más proclives a envejecer prematuramente (Meier *et al.*, 2020, Balasubramanian, 2021).

RELACIONES ENTRE EL DESARROLLO DE UN ORGANISMO Y SU ENVEJECIMIENTO

Hasta principios del siglo XXI, existía el dogma de que el proceso del desarrollo de un mamífero empezando con una sola célula (zigoto) y acabando con la formación del organismo completo era un proceso unidireccional. Sin embargo, el Profesor Yamanaka demostró, y por ello recibió el Nobel en 2012, que una célula diferenciada, por ejemplo, de la piel, puede convertirse, revertiendo la dirección, en una célula embrionaria (Takahashi & Yamanaka, 2006). Este proceso reversible se consiguió mediante la expresión de los hoy denominados factores de Yamanaka, que favorecen la expresión de las proteínas que se expresan, fundamentalmente, en células embrionarias.

Por otra parte, en análisis diferentes se han venido estudiando a las denominadas células madre o precursoras. Estas células precursoras, con características similares a las células embrionarias, facilitan en tejidos u órganos, la renovación de células envejecidas por células jóvenes, diferenciadas a partir de las células precursoras. De hecho, las células madre, cuando diferencian a células jóvenes, desplazan por competición celular a las células senescentes, facilitando la permanencia funcional de los tejidos (Liu *et al.*, 2019). Sin embargo, en la cuarta etapa de la vida humana (envejecer), este proceso se reduce de un modo evidente, envejeciendo tejidos y órganos en base a la disminución de la reserva de células madre, precursores de las nuevas células, en los diferentes tejidos.

LA REVERSIÓN (REPROGRAMACIÓN) DEL DESARROLLO PUEDE ASEMEJARSE AL REJUVENECIMIENTO

Al igual que el desarrollo (proliferación y diferenciación celular) va sucediendo poco a poco en el ser humano (de hecho, en España, a mediados del siglo pasado se consideraba que una persona era mayor de edad, es decir estaba completo, a los 21 años); la reversión demostrada por el Prof. Yamanaka puede realizarse, buscando las condiciones adecuadas, para ir revertiendo el proceso poco a poco. Sobre esta posibilidad, se basó la hipótesis del Prof. Izpisua-Belmonte, un español que trabaja en California, en el Salk Institute, proponiendo que el primer paso en la reprogramación, por ejemplo, de un fibroblasto envejecido a una célula embrionaria, era el rejuvenecimiento del fibroblasto envejecido a un fibroblasto joven (Figura 1). Más tarde, su grupo publicó, en la revista *Cell*, la reversión (rejuvenecimiento) de la piel, bazo, páncreas y músculo, cuando un ratón envejecido expresaba en esos tejidos u órganos los factores de Yamanaka (Ocampo *et al.*, 2016). Esta expresión podía modificar el nivel de metilación del DNA, que puede medir la edad de un ser humano (Horvath & Raj, 2018) (reloj epigenético) o el nivel de metilación de algunas histonas, que también varía con la edad. Basándose en el reloj epigenético de Horvath, se ha observado una aceleración en el envejecimiento de pacientes con el síndrome de Down, contagiados por el virus del SIDA, diabetes, con la enfermedad de Huntington o con el síndrome de Werner (pero no con el de Hutchinson-Gilford). El consumo de heroína o tabaco también parecen acelerar el envejecimiento, mientras un nivel suficiente de vitamina D o la restricción calórica disminuyen dicha aceleración (Simpson & Chandra, 2021).

Existen "otros relojes" que se relacionan con el envejecimiento. Por ejemplo, el indicado anteriormente, relacionado con las células sanguíneas (Castellano *et al.*, 2015) o más recientemente, el indicado reloj inflamatorio (Sayed *et al.*, 2021) relacionado con el nivel, dependiente de la edad, de la quimioquina CXCL9. Se especula que, en el futuro, estos diferentes "relojes" dependientes de la edad puedan utilizarse para analizar la "epidemiología" del envejecimiento.

Respecto a la etapa de reproducción en las hembras, se ha reportado que el fin de la reserva ovárica y principio de la menopausia, que es un marcador del final de esta etapa reproductiva, puede estar regulado por diferentes genes, siendo el más relevante el que expresa la proteína CHEK2, una proteína quinasa relacionada con la aparición de lesiones del DNA. Los oocitos más envejecidos pueden sufrir lesiones en su DNA y CHEK2 se encarga de que los oocitos lesionados no maduren para formar óvulos. En ausencia o con una baja función de CHEK2, los oocitos lesionados pueden madurar a óvulos y la aparición de la



menopausia se puede retrasar hasta cinco años (Ruth *et al.*, 2021). Despues de la tercera etapa, empiezan otras características de la cuarta etapa, envejecimiento, una de ellas tiene que ver con la barrera hematoencefálica, que controla la escasa permeabilización de algunas sustancias de la sangre al cerebro. Durante el envejecimiento, no patológico, algunos componentes de esta barrera, por ejemplo las células conocidas como pericitos van envejeciendo, perdiendo su función, y la permeabilidad para nuevas sustancias puede ir aumentando con la degeneración paulatina de la barrera (Banks *et al.*, 2021).

Adicionalmente, una disminución, con el envejecimiento, de la proteína aquaporina 4, podría afectar a la expulsión de sustancias tóxicas, presentes en el interior de la barrera hematoencefálica, empeorando dicho envejecimiento (Burfeind *et al.*, 2017). También, en la cuarta etapa se produce una degeneración ósea debido a que las células madre pasan de formar osteoblastos, para mantener la estructura ósea, a formar osteoclastos, células encargadas en reabsorber los restos celulares (Greenblatt & Debnath, 2021).

REJUVENECIMIENTO DEL CEREBRO DE RATONES VIEJOS

Todo lo indicado anteriormente era algo que íbamos aprendiendo sin experimentar. Por ello, en nuestro grupo pensamos que sería bueno analizar si se podía rejuvenecer, si no todo, al menos alguna parte del cerebro de un ratón viejo. Ese trabajo lo comenzamos en colaboración con el grupo del Prof. M. Serrano, de Barcelona, y actualmente colaboramos con el Prof. Izpisua Belmonte, en San Diego, California.

Dado que el cerebro es grande y complejo, empezamos por probar si éramos capaces de rejuvenecer una parte de él, el giro dentado. En 1881, el neurólogo francés Ribot publicó su ley denominada en latín "retrograda amnesia" (Ribot, 1882). Esta ley indicaba que las memorias recientes desaparecen más rápidamente que algunas antiguas (Douaud *et al.*, 2014). La(s) memoria(s), relativas a la memoria episódica se forman en el giro dentado (Hainmueller & Bartos, 2020). Como la ley de Ribot se complementaba con la hipótesis de que lo último que se forma en el cerebro humano es lo primero que se degenera, y el giro dentado suele acabar su desarrollo en 4-5 años después del nacimiento del ser humano, elegimos dicha estructura para ver si podíamos rejuvenecerla, al menos en parte, tras la expresión de los factores de Yamanaka. Nuestro primer trabajo publicado ha indicado la obtención de resultados preliminares y esperanzadores, mostrando que algunas neuronas envejecidas del giro dentado expresaban las proteínas de neuronas jóvenes, y que algunas de estas proteínas estaban relacionadas

con la transmisión sináptica. Se observó una recuperación de la memoria episódica, analizada por análisis de comportamiento, de los ratones viejos que expresaban los factores de Yamanaka (Rodriguez-Matellan *et al.*, 2020). Dado que la expresión de estos factores no es un proceso fácilmente extrapolable al ser humano, con el Prof. Izpisua Belmonte se van a ensayar compuestos más simples y de pequeño tamaño que puedan realizar las funciones similares a las que llevan a cabo los factores de Yamanaka, y puedan ser suministrados, en un futuro, a seres humanos de un modo sencillo.

AGRADECIMIENTOS

En marzo de 2020, tenía programada la conferencia "Reprogramar el envejecimiento", que iba a tener lugar en la sede de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. La conferencia fue suspendida por la pandemia del COVID-19. Estaba, entonces, y estoy ahora aprendiendo sobre el envejecimiento, y uno de los autores, sobre este tema del que más he aprendido, es del Profesor Carlos López Otín, español y miembro de esta Real Academia. Uno de sus trabajos, sobre envejecimiento, lleva alcanzada la cifra de más de 7.900 citaciones. Como no le pude agradecer su labor presencialmente hace un año, lo quiero realizar en este artículo.

Así pues, nuestro trabajo actual, cuyo objetivo es buscar el rejuvenecimiento cerebral (neuronal), comenzó leyendo los trabajos del Prof. López Otín, al que de nuevo quiero agradecer sus enseñanzas.

REFERENCIAS

- Ahadi, S., Zhou, W., Schussler-Fiorenza Rose, S. M., Sailani, M. R., Contrepois, K., Avina, M., Ashland, M., Brunet, A. & Snyder, M. (2020). *Nat Med* **26**, 83-90.
- Ahmed, M. S., Ikram, S., Bibi, N. & Mir, A. (2018). *Mol Neurobiol* **55**, 4417-4427.
- Balasubramanian, V. (2021). *Proc Natl Acad Sci U S A* **118**.
- Banks, W. A., Reed, M. J., Logsdon, A. F., Rhea, E. M. & Erickson, M. A. (2021). *Nat Aging* **1**, 243-254.
- Bijsterbosch, J. (2019). *Nat Neurosci* **22**, 1611-1612.
- Boehme, M., Guzzetta, K. E., Bastiaanssen, T. F. S., van de Wouw, M., Moloney, G. M., Gual-Grau, A., Spichak, S., Olavarria-Ramírez, L., Fitzgerald, P., Morillas, E., Ritz, N. L., Jaggar, M., Cowan, C. S. M., Crispie, F., Donoso, F., Halitzki, E., Neto, M. C., Sichetti, M., Golubeva, A. V., Fitzgerald, R. S., Claesson, M. J., Cotter, P. D., O'Leary, O. F., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. (2021). *Nature Aging* **1**, 666-676.
- Bosco, N. & Noti, M. (2021). *Genes Immun.* **22**, 289-303.



- Burfeind, K. G., Murchison, C. F., Westaway, S. K., Simon, M. J., Erten-Lyons, D., Kaye, J. A., Quinn, J. F. & Iliff, J. J. (2017). *Alzheimers Dement (N Y)* **3**, 348-359.
- Castellano, J. M., Kirby, E. D. & Wyss-Coray, T. (2015). *JAMA Neurol* **72**, 1191-1194.
- Douaud, G., Groves, A. R., Tamnes, C. K., Westlye, L. T., Duff, E. P., Engvig, A., Walhovd, K. B., James, A., Gass, A., Monsch, A. U., Matthews, P. M., Fjell, A. M., Smith, S. M. & Johansen-Berg, H. (2014). *Proc Natl Acad Sci U S A* **111**, 17648-17653.
- García, H. & Miralles, F. (2016). *Los secretos de Japón para una vida larga y feliz*. Ediciones Urano, S.A.U.
- Greenblatt, M. B. & Debnath, S. (2021). *Nature* **597**, 182-183.
- Hainmueller, T. & Bartos, M. (2020). *Nat Rev Neurosci* **21**, 153-168.
- Haniffa, M., Taylor, D., Linnarsson, S., Aronow, B. J., Bader, G. D., Barker, R. A., Camara, P. G., Camp, J. G., Chedotal, A., Copp, A., Etchevers, H. C., Giacobini, P., Gottgens, B., Guo, G., Hupalowska, A., James, K. R., Kirby, E., Kriegstein, A., Lundeberg, J., Marioni, J. C., Meyer, K. B., Niakan, K. K., Nilsson, M., Olabi, B., Pe'er, D., Regev, A., Rood, J., Rozenblatt-Rosen, O., Satija, R., Teichmann, S. A., Treutlein, B., Vento-Tormo, R., Webb, S. & Human Cell Atlas Developmental Biological, N. (2021). *Nature* **597**, 196-205.
- Henriksen, K., O'Bryant, S. E., Hampel, H., Trojanowski, J. Q., Montine, T. J., Jeromin, A., Blennow, K., Lonneborg, A., Wyss-Coray, T., Soares, H., Bazenet, C., Sjogren, M., Hu, W., Lovestone, S., Karsdal, M. A., Weiner, M. W. & Blood-Based Biomarker Interest, G. (2014). *Alzheimers Dement* **10**, 115-131.
- Horvath, S. & Raj, K. (2018). *Nat Rev Genet* **19**, 371-384.
- Lee, L. O., James, P., Zevon, E. S., Kim, E. S., Trudel-Fitzgerald, C., Spiro, A., 3rd, Grodstein, F. & Kubzansky, L. D. (2019). *Proc Natl Acad Sci U S A* **116**, 18357-18362.
- Lehallier, B., Gate, D., Schaum, N., Nanasi, T., Lee, S. E., Yousef, H., Moran Losada, P., Berdnik, D., Keller, A., Verghese, J., Sathyam, S., Franceschi, C., Milman, S., Barzilai, N. & Wyss-Coray, T. (2019). *Nat Med* **25**, 1843-1850.
- Liu, N., Matsumura, H., Kato, T., Ichinose, S., Takada, A., Namiki, T., Asakawa, K., Morinaga, H., Mohri, Y., De Arcangelis, A., Geroges-Labouesse, E., Nanba, D. & Nishimura, E. K. (2019). *Nature* **568**, 344-350.
- Lopez-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. & Kroemer, G. (2013). *Cell* **153**, 1194-1217.
- Lopez-Otin, C., Galluzzi, L., Freije, J. M. P., Madeo, F. & Kroemer, G. (2016). *Cell* **166**, 802-821.
- Meier, I. B., Lao, P. J., Gietl, A., Vorburger, R. S., Gutierrez, J., Holland, C. M., Guttmann, C. R. G., Meier, D. S., Buck, A., Nitsch, R. M., Hock, C., Unschuld, P. G. & Brickman, A. M. (2020). *Cereb Circ Cogn Behav* **1**.
- Narasimhan, H., Ren, C. C., Deshpande, S. & Sylvia, K. E. (2021). *Microorganisms* **9**.
- Ocampo, A., Reddy, P., Martinez-Redondo, P., Platero-Luengo, A., Hatanaka, F., Hishida, T., Li, M., Lam, D., Kurita, M., Beyret, E., Araoka, T., Vazquez-Ferrer, E., Donoso, D., Roman, J. L., Xu, J., Rodriguez Esteban, C., Nunez, G., Nunez Delicado, E., Campistol, J. M., Guillen, I., Guillen, P. & Izpisua Belmonte, J. C. (2016). *Cell* **167**, 1719-1733 e1712.
- Rhoads, T. W. & Anderson, R. M. (2021). *Science* **373**, 738-739.
- Ribot, T. (1882). *Disease of Memory*. Crofts NY.
- Rodriguez-Matellan, A., Alcazar, N., Hernandez, F., Serrano, M. & Avila, J. (2020). *Stem Cell Reports* **15**, 1056-1066.
- Ruth, K. S., Day, F. R., Hussain, J., Martinez-Marchal, A., Aiken, C. E., Azad, A., Thompson, D. J., Knoblochova, L., Abe, H., Tarry-Adkins, J. L., Gonzalez, J. M., Fontanillas, P., Claringbould, A., Bakker, O. B., Sulem, P., Walters, R. G., Terao, C., Turon, S., Horikoshi, M., Lin, K., Onland-Moret, N. C., Sankar, A., Hertz, E. P. T., Timshel, P. N., Shukla, V., Borup, R., Olsen, K. W., Aguilera, P., Ferrer-Roda, M., Huang, Y., Stankovic, S., Timmers, P., Ahearn, T. U., Alizadeh, B. Z., Naderi, E., Andrusis, I. L., Arnold, A. M., Aronson, K. J., Augustinsson, A., Bandinelli, S., Barbieri, C. M., Beaumont, R. N., Becher, H., Beckmann, M. W., Benonisdottir, S., Bergmann, S., Bochud, M., Boerwinkle, E., Bojesen, S. E., Bolla, M. K., Boomsma, D. I., Bowker, N., Brody, J. A., Broer, L., Buring, J. E., Campbell, A., Campbell, H., Castelao, J. E., Catamo, E., Chanock, S. J., Chenevix-Trench, G., Ciullo, M., Corre, T., Couch, F. J., Cox, A., Crisponi, L., Cross, S. S., Cucca, F., Czene, K., Smith, G. D., de Geus, E., de Mutsert, R., De Vivo, I., Demerath, E. W., Dennis, J., Dunning, A. M., Dwek, M., Eriksson, M., Esko, T., Fasching, P. A., Faul, J. D., Ferrucci, L., Franceschini, N., Frayling, T. M., Gago-Dominguez, M., Mezzavilla, M., Garcia-Closas, M., Gieger, C., Giles, G. G., Grallert, H., Gudbjartsson, D. F., Gudnason, V., Guenel, P., Haiman, C. A., Hakansson, N., Hall, P., Hayward, C., He, C., He, W., Heiss, G., Hoffding, M. K., Hopper, J. L., Hottenga, J. J., Hu, F., Hunter, D., Ikram, M. A., Jackson, R. D., Joaquim, M. D. R., John, E. M., Joshi, P. K., Karasik, D., Kardia, S. L. R., Kartsonaki, C., Karlsson, R., Kitahara, C. M., Kolcic, I., Kooperberg, C., Kraft, P., Kurian, A. W., Kutalik, Z., La Bianca, M., LaChance, G., Langenberg, C., Launer, L. J., Laven, J. S. E., Lawlor, D. A., Le Marchand, L., Li, J., Lindblom, A., Lindstrom, S., Lindstrom, T., Linet, M., Liu, Y., Liu, S., Luan, J., Magi, R., Magnusson, P. K. E., Mangino, M., Mannermaa, A., Marco, B., Marten, J., Martin, N. G., Mbarek, H., McKnight, B., Medland, S. E., Meisinger, C., Meitinger, T., Menni, C., Metspalu, A., Milani, L., Milne, R. L., Montgomery, G. W., Mook-Kanamori, D. O., Mulas, A., Mulligan, A. M., Murray, A., Nalls, M. A., Newman, A., Noordam, R., Nutile, T., Nyholt, D. R., Olshan, A. F., Olsson, H., Painter, J. N., Patel, A. V., Pedersen, N. L., Perjakova, N., Peters, A., Peters, U., Pharoah, P. D. P., Polasek, O., Porcu, E., Psaty, B. M., Rahman, I., Rennert, G., Rennert, H. S.,



Ridker, P. M., Ring, S. M., Robino, A., Rose, L. M., Rosendaal, F. R., Rossouw, J., Rudan, I., Rueedi, R., Ruggiero, D., Sala, C. F., Saloustros, E., Sandler, D. P., Sanna, S., Sawyer, E. J., Sarnowski, C., Schlessinger, D., Schmidt, M. K., Schoemaker, M. J., Schraut, K. E., Scott, C., Shekari, S., Shrikhande, A., Smith, A. V., Smith, B. H., Smith, J. A., Sorice, R., Southey, M. C., Spector, T. D., Spinelli, J. J., Stampfer, M., Stockl, D., van Meurs, J. B. J., Strauch, K., Styrkarsdottir, U., Swerdlow, A. J., Tanaka, T., Teras, L. R., Teumer, A., Thornorsteinsdottir, U., Timpson, N. J., Toniolo, D., Traglia, M., Troester, M. A., Truong, T., Tyrrell, J., Uitterlinden, A. G., Ulivi, S., Vachon, C. M., Vitart, V., Volker, U., Vollenweider, P., Volzke, H., Wang, Q., Wareham, N. J., Weinberg, C. R., Weir, D. R., Wilcox, A. N., van Dijk, K. W., Willemsen, G., Wilson, J. F., Wolffenduttel, B. H. R., Wolk, A., Wood, A. R., Zhao, W., Zygmunt, M., Biobank-based Integrative Omics Study, C., e, Q. C., Biobank Japan, P., China Kadoorie Biobank Collaborative, G., kConFab, I., LifeLines Cohort, S., InterAct, c., andMe Research, T., Chen, Z., Li, L., Franke, L., Burgess, S., Deelen, P., Pers, T. H., Grondahl, M. L., Andersen, C. Y., Pujol, A., Lopez-Contreras, A. J., Daniel, J. A., Stefansson, K., Chang-Claude, J., van der Schouw, Y. T., Lunetta, K. L., Chasman, D. I., Easton, D. F., Visser, J. A., Ozanne, S. E., Namekawa, S. H., Solc, P., Murabito, J. M., Ong, K. K., Hoffmann, E. R., Murray, A., Roig, I. & Perry, J. R. B. (2021). *Nature* **596**, 393-397.

Sayed, N., Huang, Y., Nguyen, K., Krejciova-Rajaniemi, Z., Grawe, A. P., Gao, T., Tibshirani, R., Hastie, T., Alpert, A., Cui, L., Kuznetsova, T., Rosenberg-Hasson, Y., Ostan, R., Monti, D., Lehallier, B., Shen-Orr, S. S., Maecker, H. T., Dekker, C. L., Wyss-Coray, T., Franceschi, C., Jovic, V., Haddad, F., Montoya, J. G., Wu, J. C., Davis, M. M. & Furman, D. (2021). *Nature Aging* **1**, 598-615.

Sharon, G., Sampson, T. R., Geschwind, D. H. & Mazmanian, S. K. (2016). *Cell* **167**, 915-932.

Simpson, D. J. & Chandra, T. (2021). *Aging Cell*, e13452.

Takahashi, K. & Yamanaka, S. (2006). *Cell* **126**, 663-676.

Villeda, S. A., Luo, J., Mosher, K. I., Zou, B., Britschgi, M., Bieri, G., Stan, T. M., Fainberg, N., Ding, Z., Eggel, A., Lucin, K. M., Czirr, E., Park, J. S., Couillard-Despres, S., Aigner, L., Li, G., Peskind, E. R., Kaye, J. A., Quinn, J. F., Galasko, D. R., Xie, X. S., Rando, T. A. & Wyss-Coray, T. (2011). *Nature* **477**, 90-94.

Villeda, S. A., Plambeck, K. E., Middeldorp, J., Castellano, J. M., Mosher, K. I., Luo, J., Smith, L. K., Bieri, G., Lin, K., Berdnik, D., Wabl, R., Udeochu, J., Wheatley, E. G., Zou, B., Simmons, D. A., Xie, X. S., Longo, F. M. & Wyss-Coray, T. (2014). *Nat Med* **20**, 659-663.

Whitney, C. R. (1997). Jeanne Calment, World's Elder, Dies at 122, The New York Times, EE.UU.



ANEXO

Etapas de la vida humana (relación con el sistema nervioso)		
Concepción	3 semanas	Inicio neurogénesis
	13 semanas	Presencia de microglía en cerebro
	14 semanas	Formación de capas corticales
	25 semanas	Formación de la barrera hematoencefálica
	36 semanas	Gliogénesis
1. Nacimiento		
2. Crecimiento	3 años	90% volumen de cerebro. Pico de densidad sináptica y mielinización
	4 años	Maduración Giro dentado
	10-12 años	Hormonas (reducción de densidad sináptica a niveles de adulto)
3. Reproducción	20 años	Cerebro adulto. Mielinización
	45-52 años	Menopausia
4. Envejecimiento	65 años	Edad que define el inicio de la senilidad
	75 años en adelante	Disminución neurogénesis adulta (giro dentado). Fragilidad barrera hematoencefálica. Senescencia células de glía.
5. Muerte	80-120?	

Tabla I: Las etapas definidas para un ser humano se indican junto a algunas características, fundamentalmente del sistema nervioso, relacionadas con cada etapa.

Internacional	Edad	Nacional	Edad
Jeanne Calment (F), Francia	122		
Misao Okawa (F), Japón	117		
María Capovila (F), Ecuador	116	Ana M. Vela (F), Granada, Andalucía	116
Walter Breuning (M), USA	114	Joan Riudavets (M), Menorca, Baleares	114
Alexander Imich (M), Polonia/USA	111	Saturnino de la Fuente (M), Granada, Andalucía	111

Tabla II: Personas más longevas. Personas más longevas de las que este autor tiene datos. F (mujer), M (hombre).

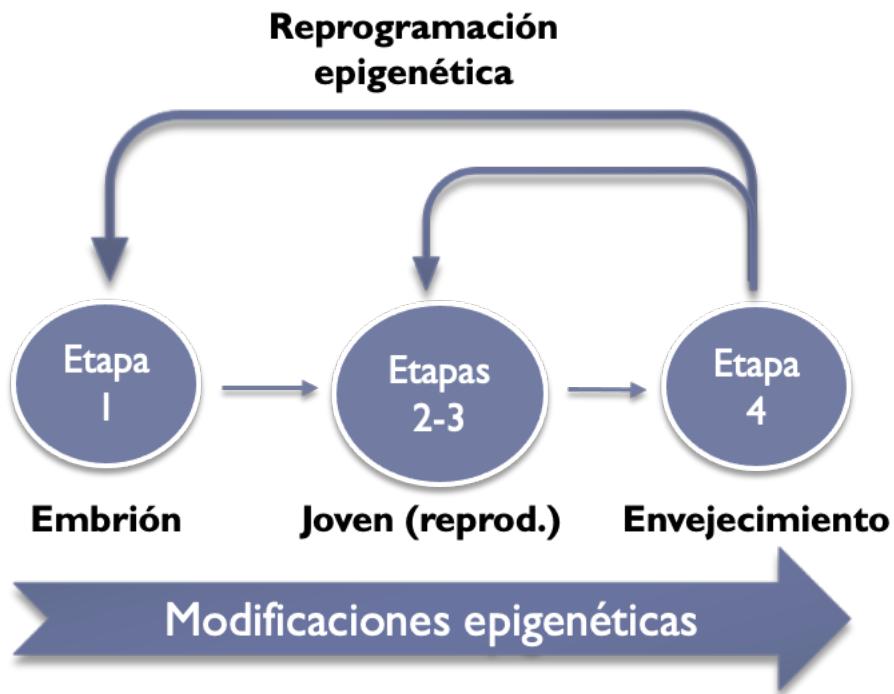


Figura 1: Reprogramación (rejuvenecimiento) celular de las etapas, mediante la expresión de los factores de Yamanaka (YF).