

Artículo de Revisión

## Implicaciones para la Longevidad Humana de la Teoría de los Gerontogenes y el Reloj Biológico

Implications for human longevity of the theory of gerontogenes and biological clock

Daniel Reynaldo Concepción<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0389-8381>

Daniuska González Ménes<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0003-3175-6492>

Yordanka Díaz Rodríguez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0009-0005-7609-6488>

Pablo Días Hernández<sup>4</sup> <https://orcid.org/0009-0003-6338-9156>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Salvador Allende". Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vasculard. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Policlínico "19 de Abril". La Habana, Cuba

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Policlínico "Ángel Arturo Aballí". La Habana, Cuba.

<sup>4</sup> Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud.

\*Autor para la correspondencia: dreynaldo70@gmail.com

### RESUMEN:

**Introducción:** El envejecimiento es un proceso complejo y multifactorial influenciado por factores genéticos, ambientales y epigenéticos. En las últimas décadas, se ha avanzado en la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares que rigen el envejecimiento. Dos líneas de investigación son particularmente relevantes: teoría de los gerontogenes y el reloj biológico circadiano.

**Objetivo:** Sistematizar el conocimiento sobre la relación entre los gerontogenes y el reloj biológico, a partir de su influencia en la longevidad humana.

**Desarrollo:** Los gerontogenes son genes cuya alteración en su función contribuyen al proceso de envejecimiento. A nivel molecular, los gerontogenes influyen en el envejecimiento a través del daño al ADN, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, inflamación crónica y desregulación de la homeostasis proteica. Sus mutaciones conducen a disfunciones celulares progresivas, que se manifiestan en enfermedades relacionadas con la edad. El reloj biológico es un sistema endógeno que genera ritmos biológicos con un periodo aproximado de 24 horas. Este sistema regula una amplia gama de procesos fisiológicos, sincronizándolos con el ciclo día-noche. La crono disrupción se ha definido como una alteración del funcionamiento del sistema circadiano. La interacción entre la función de los gerontogenes y la regulación del reloj biológico influye significativamente en la longevidad a través de la senescencia celular, reparación del ADN, homeostasis proteica y mantenimiento telomérico.

**Conclusiones:** La interacción entre los gerontogenes y el reloj biológico es un factor clave en el proceso de envejecimiento. Aún existen importantes brechas de conocimiento.

**Palabras Claves:** Envejecimiento; Gerontogenes; Reloj Biológico

## ABSTRACT:

**Introduction:** Aging is a complex and multifactorial process influenced by genetic, environmental and epigenetic factors. In recent decades, progress has been made in understanding the molecular and cellular mechanisms that govern aging. Two lines of research are particularly relevant: gerontogene theory and the circadian biological clock.

**Objective:** To systematize knowledge on the relationship between gerontogenes and the biological clock, based on their influence on human longevity.

**Development:** Gerontogenes are genes whose altered function contributes to the aging process. At the molecular level, gerontogenes influence aging through DNA damage, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, chronic inflammation and dysregulation of protein homeostasis. Their mutations lead to progressive cellular dysfunctions, which manifest in age-related diseases. The biological clock is an endogenous system that generates biological rhythms with a period of approximately 24 hours. This system regulates a wide range of physiological processes, synchronizing them with the day-night

cycle. Chrono disruption has been defined as an alteration in the functioning of the circadian system. The interaction between gerontogene function and biological clock regulation significantly influences longevity through cellular senescence, DNA repair, protein homeostasis, and telomeric maintenance.

**Conclusions:** The interaction between gerontogenes and the biological clock is a key factor in the aging process. There are still important knowledge gaps.

**Keywords:** Aging; Gerontogenes; Biological Clock.

## INTRODUCCIÓN:

El envejecimiento es un proceso gradual y progresivo que conlleva una disminución de la función fisiológica y un aumento de la vulnerabilidad a las enfermedades. Aunque el envejecimiento es inevitable, la duración y la calidad de la vida se ven afectadas por una interacción compleja de factores. En las últimas décadas, se ha avanzado considerablemente en la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares que rigen el envejecimiento. Dos líneas de investigación particularmente relevantes son la teoría de los gerontogenes y el estudio del reloj biológico circadiano.<sup>(1)</sup>

La teoría de los gerontogenes postula que ciertos genes contribuyen directamente al proceso de envejecimiento. Estos genes pueden influir en la acumulación de daño celular, la disfunción mitocondrial, la inflamación crónica y otros eventos que contribuyen al declive asociado a la edad.<sup>(2)</sup>

Por otro lado, el reloj biológico circadiano es un sistema oscilatorio endógeno que regula una amplia gama de procesos fisiológicos, incluyendo el metabolismo, la reparación del ADN, la respuesta inmune y la homeostasis celular. Alteraciones en la función del reloj circadiano se han relacionado con un envejecimiento acelerado y una mayor incidencia de enfermedades relacionadas con la edad.<sup>(3)</sup>

Se realizó una revisión de artículos publicados en las bases de datos PubMed, MEDLINE, SciELO, Scopus, Lilacs y BVS, acerca de los elementos implicados en la longevidad humana a partir de la teoría de los gerontogenes y del reloj biológico. Se emplearon los descriptores: "longevidad humana", "gerontogenes" y "reloj biológico", en idioma inglés y español; a través de operadores booleanos AND y OR.

La búsqueda de información se centró en artículos publicados en el periodo desde 1980 hasta diciembre del 2024. Los criterios de selección fueron: revisiones sistémicas, meta-análisis, ensayos clínicos, guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas. Se excluyó todo artículo que no hubiese sido publicado en alguna revista con revisión por pares, no mostrara el texto completo o poseyera una metodología insuficientemente explicada.

Se revisaron un total de 50 artículos seleccionados mediante la revisión del resumen. De las publicaciones más pertinentes con el objeto de estudio, se realizó una lectura del texto completo y se incluyeron 20 artículos.

Esta revisión tiene como objetivo Sistematizar el conocimiento sobre la relación entre los gerontogenes y el reloj biológico, a partir de su influencia en la longevidad humana. También se identificarán las limitaciones actuales del conocimiento y se propondrán áreas de investigación futuras.

## DESARROLLO

### Teoría de los Gerontogenes:

Los gerontogenes son genes cuya alteración en su función o expresión contribuyen al proceso de envejecimiento. No existe una clasificación rígida y universal de los gerontogenes, ya que su influencia en el envejecimiento es compleja y multifactorial, y a menudo se interrelacionan. Sin embargo, podemos agruparlos según los procesos celulares que afectan: <sup>(4)</sup>

- Genes implicados en la reparación del ADN: El daño acumulado en el ADN a lo largo de la vida es un factor clave en el envejecimiento. Genes que codifican proteínas involucradas en la reparación del ADN (ej., WRN, XRCC1, ATM) son considerados gerontogenes, ya que sus mutaciones o una expresión deficiente incrementan la acumulación de daño genómico, que aceleran el envejecimiento y aumentan el riesgo de enfermedades como el cáncer.

- Genes relacionados con la senescencia celular: La senescencia celular es un estado de detención irreversible del ciclo celular. Células senescentes pueden liberar sustancias que promueven la inflamación y el daño tisular. Genes que regulan este proceso (ej., p53, p16INK4a) son considerados gerontogenes. Su actividad alterada puede llevar a una

acumulación de células senescentes, contribuyendo al deterioro funcional asociado al envejecimiento.

- Genes que regulan la homeostasis proteica: El correcto plegamiento y degradación de proteínas es esencial para el funcionamiento celular. Alteraciones en genes que participan en la chaperonina (ej., HSP70) y en los mecanismos de degradación de proteínas (ej., ubiquitina ligases) pueden causar la acumulación de proteínas mal plegadas. Pueden generar estrés celular y contribuyendo al envejecimiento.
- Genes que afectan la longitud de los telómeros: Los telómeros son secuencias repetitivas de ADN en los extremos de los cromosomas que protegen contra la degradación. El acortamiento de los telómeros con cada división celular está relacionado con el envejecimiento. Genes relacionados con la telomerasa (TERT, TERC), la enzima que mantiene la longitud de los telómeros, se considera gerontogenes. Una actividad reducida de la telomerasa acelera el acortamiento de los telómeros, contribuyendo al envejecimiento.
- Genes implicados en el metabolismo: La alteración en genes que regulan el metabolismo celular, como el metabolismo de la glucosa y los lípidos, puede contribuir al desarrollo de enfermedades metabólicas (ej., diabetes, obesidad) que a su vez aceleran el envejecimiento. Ejemplos incluyen genes implicados en la sensibilidad a la insulina y en el control del apetito.

A nivel molecular, los gerontogenes influyen en el envejecimiento a través de mecanismos como la acumulación de daño al ADN, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la inflamación crónica y la desregulación de la homeostasis proteica. Sus mutaciones o la alteración en su expresión pueden conducir a disfunciones celulares progresivas, que se manifiestan en diversas enfermedades relacionadas con la edad como:

- Enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer, Parkinson. <sup>(5)</sup>
- Enfermedades cardiovasculares: Aterosclerosis, insuficiencia cardíaca.
- Cáncer: Diversos tipos de cáncer.
- Diabetes tipo 2: Insuficiencia en la regulación de la glucosa.

## Concepto de Reloj Biológico:

El reloj biológico, o reloj circadiano, es un sistema endógeno que genera ritmos biológicos con un periodo aproximado de 24 horas. Este sistema regula una amplia gama de procesos fisiológicos, sincronizándolos con el ciclo día-noche. Sus componentes principales incluyen: <sup>(6)</sup>

- Genes reloj: Un conjunto de genes interconectados (ej., CLOCK, BMAL1, PER, CRY) que se expresan rítmicamente y regulan la transcripción de otros genes.
- Proteínas reloj: Las proteínas codificadas por los genes reloj interactúan entre sí. Y crean un bucle de retroalimentación transcripcional que genera oscilaciones rítmicas en la expresión génica.
- Procesos epigenéticos: Modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, también juegan un papel en la regulación del reloj biológico. Estas modificaciones pueden influir en la expresión de los genes reloj y en la respuesta a señales ambientales.

El reloj biológico influye en el envejecimiento al regular procesos como: <sup>(7)</sup>

- Ciclo sueño-vigilia: La interrupción crónica del sueño se asocia con un envejecimiento acelerado y un mayor riesgo de enfermedades crónicas.
- Metabolismo: El metabolismo está sujeto a ritmos circadiano y las alteraciones en estos ritmos pueden afectar la sensibilidad a la insulina, el balance energético y la homeostasis lipídica.
- Reparación del ADN: La reparación del ADN es más eficiente durante ciertas fases del ciclo circadiano.
- Respuesta inmune: La función inmune también está sujeta a ritmos circadianos.
- Homeostasis celular: El mantenimiento de la homeostasis celular, crucial para prevenir el daño y la disfunción, también se regula por el reloj circadiano.

La crono disrupción (CD) se ha definido como una alteración relevante del funcionamiento del sistema circadiano; es decir, del orden temporal interno de los ritmos circadianos bioquímicos, fisiológicos y de comportamiento. Se considera también como la ruptura de la relación de fase normal entre los ritmos circadianos internos y los ciclos de 24-h del medio ambiente. El sistema circadiano está compuesto por un marcapasos central cuya

sede se encuentra, en el caso de los mamíferos, en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo. Este reloj central es un oscilador en sí mismo y posee un periodo endógeno de algo más de 24 horas en humanos. Para poner en hora este marcapasos son necesarias una serie de entradas periódicas de información de entre las cuales el ciclo de luz-oscuridad es la más importante. Del mismo modo, existen multitud de salidas que informan de la actividad del marcapasos central al resto del organismo. Esta vía de información se lleva a cabo a través de distintos mecanismos nerviosos y humorales entre los que destaca la hormona melatonina. <sup>(8)</sup>

Efectos de la cronodisrupción en la salud:

### Cronodisrupción y cáncer

Algunos estudios muestran que el deterioro de ritmos circadianos de actividad-reposo en modelos de roedores acelera el crecimiento tumoral, mientras que la restauración de la función circadiana normal aumenta los beneficios de la quimioterapia. Además, varios modelos de ratón demuestran los efectos supresores tumorales de la expresión normal de los genes reloj Per1 y Per2 en la proliferación del cáncer de colon. <sup>(9)</sup>

En humanos, lo poco que se sabe confirma los datos preclínicos que relacionan la función circadiana alterada con la progresión tumoral. El cáncer de colon es uno de los más comunes y letales cánceres humanos en el mundo desarrollado. Los individuos sometidos a situaciones cronodisruptoras, tales como la exposición a luz nocturna brillante y los turnos rotatorios, tienen un 50% más de riesgo de desarrollar cáncer de colon que aquellos que trabajan sólo durante el día.

Del mismo modo, existen estudios epidemiológicos que relacionan el jet lag crónico en tripulaciones de vuelos transmeridianos con el mayor riesgo de aparición (entre un 40 y un 70% más) de cáncer de mama en mujeres y próstata en hombres. <sup>(10)</sup>

### Cronodisrupción y metabolismo

El horario de alimentación se considera uno de los sincronizados más importantes para poner en hora los osciladores periféricos, por lo que los horarios inusuales de comidas pueden contribuir a la aparición de CD. El síndrome del comedor nocturno representa un ejemplo de CD forzada por el desplazamiento de gran parte de la ingesta

calórica hacia horas intempestivas. Típicamente estas personas muestran anorexia durante la mañana e hiperfagia e insomnio durante la noche. <sup>(10)</sup>

Además, muchos estudios epidemiológicos muestran que la CD inducida por trabajo a turnos, la privación de sueño o el retraso del horario de comidas hacia horas nocturnas, está asociada con un alto riesgo de desarrollo de obesidad y varias características del síndrome metabólico (como son la hipertensión, la tolerancia disminuida a la glucosa, la resistencia a insulina, y la dislipidemia aterogénica).

### Cronodisrupción y envejecimiento prematuro

Al igual que otros procesos fisiológicos, el funcionamiento del reloj circadiano cambia con la edad: se reduce la amplitud de los ritmos, aumenta su fragmentación, se acorta el periodo, y aumenta la tendencia a la desincronización. Estos cambios son probablemente debidos a alteraciones en la organización y actividad del NSQ, pero también al deterioro en la calidad de las entradas sincronizadoras. En el NSQ de roedores se altera la expresión de los genes reloj Clock y Bmal1, pero no la de Per1 y Per2. Es probable que el acortamiento de los telómeros, la actividad reducida del factor de transcripción CREB y los cambios en cascada en la ruta MAP quinasa, que acompañan a la senescencia celular, sean responsables de la expresión atenuada de los genes circadianos. La alteración de la expresión/actividad BMAL1 y PERs, contribuyen, a su vez, al desarrollo de patologías relacionadas con la edad. <sup>(11)</sup>

### **Hipótesis de la Interacción Gerontogenes-Reloj Biológico:**

La hipótesis central es que la interacción entre la función de los gerontogenes y la regulación del reloj biológico influye significativamente en la longevidad. Una alteración en los gerontogenes podría desestabilizar el reloj circadiano, y afectar la regulación de procesos esenciales para mantener la salud y la función celular a lo largo del tiempo. El resultado de este fenómeno es un envejecimiento acelerado. Recíprocamente, un reloj circadiano disfuncional podría influir en la expresión y la función de los gerontogenes, lo que exacerba sus efectos negativos. Contribuye al proceso de envejecimiento. No existe



una clasificación taxativa, pero podemos agruparlos según los procesos celulares que afectan: <sup>(12)</sup>

- **Reparación del ADN:** Genes como \*WRN\*, \*XRCC1\*, y \*ATM\* son cruciales para la reparación del daño al ADN. Su disfunción lleva a la acumulación de mutaciones, y aumento del riesgo de cáncer y otras enfermedades asociadas al envejecimiento.
- **Senescencia Celular:** Genes como \*p53\* y \*p16INK4a\* regulan la senescencia celular (detención del ciclo celular irreversible). La acumulación de células senescentes libera factores inflamatorios que contribuyen al deterioro tisular.
- **Homeostasis Proteica:** Genes que codifican chaperonas (ej., \*HSP70\*) y componentes del sistema de degradación de proteínas (proteasoma) mantienen la homeostasis proteica. Su disfunción resulta en la acumulación de proteínas mal plegadas, tóxicas para la célula.
- **Mantenimiento Telomérico:** La telomerasa (\*TERT\*, \*TERC\*) mantiene la longitud de los telómeros, estructuras protectoras al final de los cromosomas. Su acortamiento se asocia al envejecimiento y a la inestabilidad genómica.
- **Metabolismo:** Genes que regulan el metabolismo de la glucosa y los lípidos influyen en la salud metabólica y la longevidad. Alteraciones en estos genes contribuyen a enfermedades como la diabetes tipo 2, que aceleran el envejecimiento.

**Reloj Biológico:** El reloj biológico circadiano es un sistema endógeno que genera ritmos biológicos con un período aproximado de 24 horas. Este sistema, presente en la mayoría de las células, sincroniza funciones fisiológicas con el ciclo día-noche. Sus componentes incluyen:

- **Genes Reloj** (ej., \*CLOCK\*, \*BMAL1\*, \*PER\*, \*CRY\*): Se expresan rítmicamente y regulan la transcripción de otros genes.
- **Proteínas Reloj:** Las proteínas codificadas por los genes reloj interactúan entre sí para generar oscilaciones rítmicas.
- **Procesos Epigenéticos:** Modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN y las modificaciones de histonas modulan la expresión de los genes reloj.

El reloj biológico regula procesos como el ciclo sueño-vigilia, el metabolismo, la reparación del ADN, la respuesta inmune y la homeostasis celular. Alteraciones en su

funcionamiento se asocian a un mayor riesgo de enfermedades crónicas y un envejecimiento acelerado. <sup>(11)</sup>

La interacción entre gerontogenes y el reloj circadiano se produce a través de múltiples mecanismos moleculares y celulares. La epigenética juega un papel clave: las modificaciones epigenéticas pueden afectar la expresión de los genes reloj y de los gerontogenes. El estrés oxidativo, la inflamación crónica y la disfunción mitocondrial, procesos estrechamente relacionados con el envejecimiento, están regulados por ambos sistemas. Se crea un ciclo de retroalimentación negativa que acelera el declive fisiológico <sup>(13)</sup>

### **Estrategias para la Longevidad:**

La comprensión de la interacción entre gerontogenes y el reloj circadiano puede conducir al desarrollo de nuevas estrategias para promover la longevidad saludable. Estas incluyen: <sup>(14)</sup>

- **Cronoterapia:** Administración de fármacos o intervenciones en momentos óptimos del día, según los ritmos circadianos, para maximizar la eficacia y minimizar los efectos secundarios.
- **Terapias Génicas:** Corrección o modulación de la expresión de gerontogenes o de genes del reloj para restaurar la función.
- **Modificaciones del Estilo de Vida:** Promover hábitos saludables, como un sueño adecuado, una dieta equilibrada y ejercicio regular, que contribuyen a la regulación del reloj circadiano y a la mitigación de los efectos de los gerontogenes.
- **Compuestos Bioactivos:** Investigar compuestos bioactivos con potencial para modular los mecanismos del envejecimiento relacionados con gerontogenes y el reloj circadiano. (ej. Resveratrol, Curcumina).

### **Hallazgos Clave de la Sistematización:**

Los hallazgos clave de una sistematización sobre gerontogenes y el reloj biológico deberían girar en torno a la evidencia que demuestra su interacción y su influencia en la longevidad. Estos podrían incluir: <sup>(15)</sup>

Evidencia de la influencia de los gerontogenes en el envejecimiento: Se ha demostrado la implicación de genes específicos en diferentes procesos que contribuyen al envejecimiento, como la reparación del ADN, la senescencia celular, la homeostasis proteica y el mantenimiento telomérico.

- Evidencia de la influencia del reloj biológico en el envejecimiento: La desregulación del reloj circadiano se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedades crónicas y un envejecimiento acelerado.
- Evidencia de la interacción entre gerontogenes y el reloj biológico: Estudios sugieren que la disfunción de los gerontogenes puede afectar la precisión del reloj circadiano, y viceversa. Se produce un círculo vicioso que acelera el envejecimiento. <sup>(16)</sup>
- Identificación de mecanismos moleculares y celulares de la interacción: Se han identificado mecanismos moleculares que explican la interacción, incluyendo la epigenética, el estrés oxidativo y la inflamación. (De nuevo, citas son cruciales aquí).
- Posibles dianas terapéuticas: Se han identificado posibles estrategias terapéuticas basadas en la modulación de los gerontogenes o el reloj biológico para mejorar la longevidad.

. Fortalezas y Limitaciones del Conocimiento Actual:

## **Fortalezas:**

- Avances en la genética y la biología molecular: Las técnicas modernas han permitido identificar genes implicados en el envejecimiento y comprender los mecanismos moleculares del reloj circadiano. <sup>(17)</sup>
- Estudios en modelos animales: Los estudios en organismos modelo (ej., ratones, moscas de la fruta) han proporcionado información valiosa sobre la influencia de los gerontogenes y el reloj biológico en la longevidad.
- Estudios epidemiológicos y clínicos: Estudios en humanos han confirmado la asociación entre la disfunción del reloj circadiano y un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la edad.

Limitaciones: <sup>(18)</sup>

- Complejidad del envejecimiento: El envejecimiento es un proceso multifactorial, y la interacción entre los gerontogenes y el reloj biológico es solo una parte del rompecabezas.
- Falta de comprensión completa de los mecanismos: Si bien se han identificado algunos mecanismos moleculares, la interacción entre gerontogenes y el reloj biológico es compleja y aún no se comprende completamente.
- Dificultades en la traducción a humanos: Los hallazgos en modelos animales no siempre son extrapolables a humanos.
- Limitaciones éticas: La manipulación de los gerontogenes y el reloj biológico plantea importantes dilemas éticos.

Brechas de Conocimiento y Áreas de Investigación Futura:

- Identificación de nuevos gerontogenes y sus interacciones: Aún se desconocen muchos genes que contribuyen al envejecimiento y sus interacciones con el reloj circadiano.
- Rol de la epigenética: Se necesita investigar más a fondo el rol de las modificaciones epigenéticas en la regulación de los genes reloj y los gerontogenes.
- Interacción con factores ambientales: La interacción entre genes, reloj circadiano y factores ambientales (ej., dieta, estrés, sueño) necesita mayor estudio.
- Desarrollo de terapias: Se necesita desarrollar y probar nuevas terapias dirigidas a modular la función de los gerontogenes y el reloj circadiano para promover la longevidad.
- Estudios a largo plazo en humanos: Se requieren estudios longitudinales a gran escala en humanos para validar los hallazgos en modelos animales y evaluar el impacto de las intervenciones terapéuticas.

### **Implicaciones Éticas y Sociales:**

La manipulación de los gerontogenes y el reloj biológico para prolongar la vida plantea importantes dilemas éticos y sociales: <sup>(19)</sup>

- Equidad en el acceso: Las nuevas terapias podrían ser costosas y accesibles solo para una minoría. Esta situación puede crear desigualdades en la salud.
- Impacto en los recursos: El aumento de la esperanza de vida podría poner una presión adicional en los sistemas de salud y los recursos sociales.

- Definición de la "buena muerte": La posibilidad de prolongar la vida plantea preguntas sobre la calidad de vida y el derecho a una muerte digna.
- Aspectos psicosociales: El impacto psicológico y social de una vida significativamente más larga necesita ser considerado.

### **Importancia de la Investigación:**

La investigación en el campo de la longevidad y la relación entre gerontogenes y el reloj biológico es crucial para: <sup>(20)</sup>

- Mejorar la salud y la calidad de vida en la vejez: El objetivo final es promover un envejecimiento saludable y prolongar el periodo de vida libre de enfermedades.
- Reducir el costo de la atención médica: Prevenir enfermedades relacionadas con la edad puede reducir la carga en los sistemas de salud.
- Abordar los desafíos demográficos: El aumento de la esperanza de vida plantea desafíos sociales y económicos que la investigación puede ayudar a afrontar.
- Aumentar el conocimiento fundamental del proceso de envejecimiento: La investigación en este campo nos ayuda a comprender mejor uno de los procesos biológicos más fundamentales.

### **CONCLUSIONES:**

La interacción entre los gerontogenes y el reloj biológico es un factor clave en el proceso de envejecimiento. Aunque se ha avanzado en la comprensión de los mecanismos involucrados, aún existen importantes brechas de conocimiento. El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para modular estos sistemas requiere una investigación exhaustiva y la consideración de importantes implicaciones éticas y sociales.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1-Foley KT. Reflections from a "geriatric" patient. J Am Geriatr Soc. 2021; 69(11):3324-5.  
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34260742>

- 2- Deledda A, Giordano E, Velluzzi F, Flore G, Franceschelli S, Speranza L, Ripari P. Mitochondrial Aging and Senolytic Natural Products with Protective Potential. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 16219. <https://doi.org/10.3390/ijms232416219>
- 3- Cárdenas Alvear ME, Rodríguez Plaza GR, Yáñez Tobar JC, Iturralde Avilés ME. Envejecimiento humano: un análisis integral desde la perspectiva de la medicina interna. *RECIAMUC.* 2024; 8(1): AGINAS: 297-319. Disponible en: URL: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1273>
- 4- Mc Auley MT. The evolution of ageing: classic theories and emerging ideas. *Biogerontology.* 2025; 26(1):6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10522-024-10143-5>
- 5- Horvath S, Haghani A, Macoretta N. DNA methylation clocks tick in naked mole rats but queens age more slowly than nonbreeders. *Nat Aging.* 2022; 2:46–59. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00152-1>
- 6- Zheng Z, Li J. DNA methylation clocks for estimating biological age in Chinese cohorts. *Protein Cell.* 2024, 8:575–593.
- 7- Lee YH, Park JY, Lee H, Song ES, Kuk MU, Joo J, et al. Targeting Mitochondrial Metabolism as a Strategy to Treat Senescence. *Cells* 2021, 10, 3003.
- 8- Rasa SMM, Annunziata F, Krepelova A, Nunna S, Omrani O, Gebert N, et al. Inflammaging Is Driven by Upregulation of Innate Immune Receptors and Systemic Interferon Signaling and Is Ameliorated by Dietary Restriction. *Cell Rep.* 2022, 39, 111017.
- 9- Zhang L, Pitcher L.E, Prahalad V, Niedernhofer LJ, Robbins PD. Targeting Cellular Senescence with Senotherapeutics: Senolytics and Senomorphics. *FEBS J.* 2022. Online ahead of print.
- 10- Del Saz-Lara A, López de Las Hazas M.C, Visioli F, Dávalos A. Nutri-Epigenetic Effects of Phenolic Compounds from Extra Virgin Olive Oil: A Systematic Review. *Adv. Nutr.* 2022, 13, 2039–2060.
- 11- Marquez-Exposito L, Tejedor-Santamaria L, Valentijn F.A, Tejera-Muñoz A, Rayego-Mateos S, Marchant V, et al. Oxidative Stress and Cellular Senescence Are Involved in the Aging Kidney. *Antioxidants* 2022, 11, 301.

- 12- ZamiH, Inayat M, Laraib S, Velagala S, Hassan Shah F. ANTI-AGING GENE THERAPY STUDIES ON MODEL ORGANISMS. *INT. J. BIOL. BIOTECH.* 2020; 17 (2): 273-292.
- 13- Payne, A.; Nahashon, S.; Taka, E.; Adinew, G.M.; Soliman, K.F.A. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG): New Therapeutic Perspectives for Neuroprotection, Aging, and Neuroinflammation for the Modern Age. *Biomolecules* 2022, 12, 371.
14. Guidi J, Lucente M, Sonino N, Fava GA. Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review. *Psychother Psychosom.* 2021; 90:11-27.
- 15- Pawel Chmielewsk P. From gerontology to geroscience: a synopsis on ageing. *Anthropological Review.* 2020; 83(4), 419–437.
- 16- Takahashi, M., & Tahara, Y. Timing of Food/Nutrient Intake and Its Health Benefits. *Journal of nutritional science and vitaminology.* 2022; 68(Supplement), S2–S4. Disponible en: <https://doi.org/10.3177/jnsv.68.S2>
- 17- Mudather EY, Mustafa Abakar M. Probing the Genetics affects the Process of Human Longevity. *International Journal of Academic Health and Medical Research (IJAHMR).* 2024; 8(1): 67-71.
- 18- Arana-Gómez B. Por un Envejecimiento Saludable. *Revista Salud y Cuidado.* Disponible en: <http://revistasaludycuidado.uaemex.mx/>
- 19- Robledo Marín CA, Orejuela Gómez JJ. Teorías de la sociología del envejecimiento y la vejez. *Revista Guillermo de Ockham.* 2021; 18(1): 95-102
- 20- Martel, J.; Ojcius, D.M.; Ko, Y.F.; Ke, P.Y.; Wu, C.Y.; Peng, H.H.; Young, J.D. Hormetic Effects of Phytochemicals on Health and Longevity. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019, 30, 335–346

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.