**Перевод статьи: «Н**екогда стареть: старение не связано с хронологическим временем».

**Larocca, D., Lee, J., West, M. D., Labat, I., & Sternberg, H. (2021). No Time to Age: Uncoupling Aging from Chronological Time. *Genes*, *12*(5), 611.** [**https://doi.org/10.3390/genes12050611**](https://doi.org/10.3390/genes12050611)

1. **Введение**

Является ли старение запрограммированным или результатом накопленного ущерба является предметом споров на протяжении многих десятилетий. Теории начала двадцатого века в пользу программирования предполагали, что старение является следствием дифференциации, предложенной Майнотом [1], или факторов, ведущих к прекращению роста, как предложил Биддер [2]. Эволюция генетической программы старения казалась маловероятной, потому что после достижения репродуктивной зрелости давление отбора вариантов генов невелико. Однако Уильямс предположил, что старение является результатом антагонистической плейотропии, когда мутации, которые адаптируются к приспособленности в раннем возрасте, но вредны после репродукции, будут накапливаться в генофонде, потому что существует небольшое давление отбора для их устранения [3]. Напротив, теории старения конца двадцатого века в основном фокусировались на «износе», предполагая, что старение является результатом стохастического накопления повреждений, таких как клеточные отходы, окислительное повреждение, мутации ДНК и неправильно свернутые белки [4,5]. Однако широкий диапазон продолжительности жизни взрослых животных среди видов животных от часов (поденок), дней (плодовая муха) или недель (карликовый карликовый бычок) до столетий (гигантская черепаха Альдабра, гренландский кит, гренландская акула), а также Примеры неопределенной продолжительности жизни без очевидного внутреннего старения (гидра, планария, губка, мидия) предполагают, что лежащие в основе генетические программы должны играть ключевую роль [6,7]. Действительно, большие различия в продолжительности жизни даже между близкородственными видами подчеркивают представление о том, что старение пластично и зависит от баланса между внутренними клеточными стратегиями, которые поддерживают генетическую и эпигенетическую целостность, и эффектами «износа». Ранее мы описывали постепенную прогрессирующую потерю регенеративных стратегий зародышевой линии в смертных соматических клетках (соматическое ограничение) как основную причину упадка организма, связанного со старением [8]. Напротив, мы видим в регенерации бессмертной зародышевой линии возможность для жизни быть отделенной от времени и, следовательно, свободной от старения. Тот факт, что жизнь может быть отделена от фиксированного хода хронологического времени, наблюдаемого в зародышевой линии, намекает на основу, с помощью которой старение может быть ускорено, замедлено и, возможно, самым удивительным образом полностью обращено вспять.

В своей теории зародышевой плазмы биолог 19 века Август Вейсманн описал разделение труда в клеточной жизни, которое сделало возможным эволюцию сложных многоклеточных форм жизни, составляющих огромное разнообразие жизни, которую мы наблюдаем сегодня [9]. Чтобы совершить скачок от простых одноклеточных организмов к сложным многоклеточным организмам, жизнь превратилась в два принципиально разных типа клеток, состоящих из смертных клеток сомы или тела, которые в конечном итоге стареют и умирают, и бессмертных самообновляющихся клеток зародышевой линии, которые несут наследственные информация для следующего поколения. Более чем за полвека до открытия клеточного старения, ДНК, теломер и теломеразы, Вейсманн предсказал ограниченную клеточную продолжительность жизни соматических клеток в отличие от клеток зародышевой линии, у которых нет внутреннего конца их репликативной продолжительности жизни. Далее он утверждал, что «в жизни нет ничего, что подразумевает смерть [9]». Аристотель писал: «Вещи, которые всегда не существуют как таковые во времени, и они не измеряются временем… ни на одно из них время не влияет, что указывает на то, что они не во времени». В этом смысле Вейсманн понимал, что жизнь не ограничена временем. Чтобы проиллюстрировать эволюционное разделение сомы и зародышевой линии, Вейсманн описал два рода вольвокса, одного из простейших многоклеточных организмов (рис. 1). Pandorina morum состоит из простого шара идентичных клеток (рис. 1A), который воспроизводится путем отпочкования более мелких кластеров клеток, а малый Volvox состоит из полой сферы клеток (рис. 1B), которая содержит внутри более простые шары зародышевых клеток. По мере того, как скопления зародышевой линии становятся больше, они заставляют сферу увядать и умирать и, таким образом, выпускают вольвокса следующего поколения. Соответственно, мы видим в эволюции вольвокса, клеток, которые демонстрируют разделение труда на бессмертную зародышевую линию (эмбриональные клубки клеток) и смертную сому (полую сферу клеток). Зародышевая линия может постоянно обновляться, давая рождение молодым организмам в каждом поколении, и поэтому мы называем клетки зародышевой линии бессрочными, а соматические клетки - привязанными к часам. В самом деле, мы можем проследить непрерывную цепочку клеточных делений от всего живого на Земле, восходящую к 4 миллиардам лет, чтобы сходиться у основания эволюционного древа к одной клетке, LUCA, «последнему универсальному общему предку» [10]. Напротив, соматические клетки со временем теряют свою устойчивость, проявляя признаки старения [11], что в конечном итоге приводит к дегенерации организма и экспоненциальному увеличению вероятности смерти с течением времени [12]. В этом обзоре мы исследуем природу трех соматических клеточных часов (теломерные, метилирование ДНК (DNAm) и мобильный элемент (TE)), а также стратегии зародышевой линии, используемые для того, чтобы освободить часы или освободиться от хронологического времени. Мы также рассматриваем связь старения с развитием и описываем замечательные примеры фенотипической пластичности, наблюдаемой у низших многоклеточных организмов, которые, по-видимому, обращают развитие вспять. Наконец, мы обсуждаем, как эту пластичность можно восстановить у высших животных с помощью технологии репрограммирования клеток, направленной на придание соме свойств зародышевой линии, и как эти методы могут быть применены для обращения вспять старения и увеличения продолжительности здоровья и продолжительности жизни.

1. **Природа соматических клеточных часов: теломерные часы.**

Теломерные часы, ограничивающие число клеточных делений соматических клеток, были точно предсказаны Вейсманом. Он отметил, что «смерть происходит потому, что изношенная ткань не может вечно обновляться, и потому что способность к увеличению посредством деления клеток не вечна, а конечна» [9]. Однако пройдет полвека, прежде чем Леонард Хейфлик проведет окончательные эксперименты, доказавшие ограниченную продолжительность жизни соматических клеток [13]. Раньше считалось, что соматические клетки бессмертны. В 1912 году Каррел продемонстрировал непрерывный пассаж клеток сердца цыпленка в течение более трех месяцев [14], и действительно, клетки были пассажем более трех десятилетий, пережив самого Карреля [14]. Влияние Карреля в прессе и статус лауреата Нобелевской премии были настолько сильны, что недостаточной воспроизводимости результатов в других лабораториях было недостаточно, чтобы его теория клеточного бессмертия не стала преобладающей точкой зрения. Однако в 1961 году Хейфлик сообщил убедительные доказательства того, что человеческие фибробласты были ограничены примерно 50 удвоениями популяции до достижения репликативного старения [13]. Эта ограниченная репликационная способность соматических клеток называется пределом Хейфлика. Он элегантно доказал, что прекращение репликации было внутренним для клеток, а не из-за внешних факторов, путем совместного культивирования мужских клеток позднего пассажа с женскими клетками раннего пассажа и продемонстрировав, что молодые женские клетки продолжали хорошо расти после того, как мужские клетки достигли старения [15 ]. В настоящее время точно установлено, что практически все нормальные клетки человека обладают конечной репликативной способностью [16]. Существует много предположений относительно того, как Каррел мог поддерживать непрерывную репликацию своих культур в течение десятилетий, включая непреднамеренное или преднамеренное добавление новых клеток. Одним из источников внешних клеток мог быть экстракт куриного эмбриона, который использовался на раннем этапе для поддержания здоровья культур. В качестве альтернативы, учитывая то, что мы теперь знаем о перепрограммировании клеток с использованием факторов зародышевой линии, интересно предположить, что секретированные факторы в экстрактах эмбрионов Карреля могли увековечить его клеточные культуры.

Эксперимент Хейфлика подтвердил предыдущую гипотезу Вейсмана об ограниченной продолжительности репликативной жизни соматических клеток и продемонстрировал феномен клеточного старения, в результате которого клетки оказывались в, казалось бы, необратимой суспензии клеточного цикла. Часы Хейфлика могут быть временно приостановлены, вызывая покой или хранением при низкой температуре, потому что это мера циклов репликации [15,17]. Механизм часов был независимо предложен в начале семидесятых Оловниковым и Ватсоном, каждый из которых предположил, что концы ДНК обязательно будут укорачиваться каждый раз, когда она реплицируется из-за проблемы конечной репликации [18,19]. Оловников далее предположил, что ферментативная репарация может сохранять или удлинять концы теломер, чтобы предотвратить укорочение концов хромосомных теломер при каждом делении клетки [18,20]. Эта гипотеза была подтверждена в 1990-х годах при клонировании обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT), гена, кодирующего каталитический компонент фермента, ответственного за поддержание теломер, и показом, что принудительная экспрессия hTERT предотвращает старение, таким образом увековечивая клетки. [21]. Примечательно, что как для зародышевой линии, так и для плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток теломерные часы приостановлены, но для соматических клеток часы начинают тикать вскоре после начала эмбрионального развития [22,23]. Мы ранее описывали потерю бессмертной регенерации и репликации как переход плюрипотентности (ПТ) [8]. Это первый шаг в серии изменений жизненного цикла, называемых «соматическими ограничениями», которые приводят к потере регенеративной способности, характерной для старения [8]. Другой тип бессмертных клеток, раковые клетки, также экспрессируют теломеразу, как показано с помощью анализа активности теломеразы [23]. Действительно, эволюционное преимущество отключения теломеразы может заключаться в защите от рака, что приводит к большей репродуктивной способности в раннем возрасте. Однако прогрессирующее укорочение теломер в конечном итоге запускает старение клеток, которое в более позднем возрасте способствует отсутствию регенерации, отказу иммунной системы и хроническому воспалению из-за секреторных продуктов, связанных со старением (SASP) [24]. Таким образом, прогрессирующее ограничение стратегий зародышевой линии для бессмертной регенерации согласуется с антагонистической теорией плейотропии эволюции старения.

Доказательства связи между теломерными часами и старением получены из корреляции укорочения теломер с возрастом у людей и экспериментальных животных, моделирования человеческого старения у мышей, лишенных теломеразы, а также из таких состояний, как прогерия и ВИЧ-инфекция, которые приводят к быстрому развитию теломер. укорочение и ускоренное старение [25,26]. Хотя есть некоторые противоречия, возникающие из-за изменчивости методов измерения теломер и типа клеток, выбранных для анализа, многие исследования демонстрируют корреляцию истощения теломер со старением у людей [27,28,29]. Более того, данные, полученные на различных модельных животных позвоночных, демонстрируют, что укорочение теломер связано с возрастными заболеваниями и продолжительностью жизни человека. Например, короткоживущий африканский киллфиш послужил полезной моделью теломерной дисфункции и старения [30]. У мышей теломеры обычно намного длиннее, чем у людей; однако последовательные поколения одиночного нокаута Terc (мышиный каталитический компонент теломеразы) или двойного нокаута Wrn (гена геликазы, мутированного при синдроме Вернера) и Terc демонстрируют истощение теломер и возрастные условия, которые более точно моделируют старение человека [31, 32]. Важно отметить, что реактивация теломеразы в этой модели восстанавливает дегенеративные повреждения во многих системах, включая нейродегенерацию [33]. Более того, ускорение теломерных часов в результате дефектов в поддержании теломер связано с несколькими человеческими заболеваниями, имитирующими быстрое старение, включая синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда (HGPS), синдром Вернера и врожденный дискератоз (DKC) [25]. Дополнительная ассоциация теломерных часов с возрастным заболеванием происходит из комбинированных моделей мышей, которые демонстрируют способствующее влияние укорочения теломер на диабет и кардиомиопатию при мышечной дистрофии Дюшенна [34,35]. Кроме того, иммунодефицит у пожилых людей и пациентов с ВИЧ был связан с пределом Т-клеток Хейфлика [36]. Действительно, относительно молодые пациенты с ВИЧ демонстрируют такую ​​же степень истощения теломер Т-клеток, как и долгожители [26]. Хотя первоначально считалось, что долгоживущие постмитотические клетки в непролиферативных тканях, таких как мозг, скелетные мышцы, жир и сердце, не подвержены влиянию теломерных часов, в последнее время в этих тканях было обнаружено укорочение теломер, что может запускаться SASP из других клеток [37]. Было высказано предположение, что истощение теломер влияет как на время родов, так и на смерть из-за начала воспаления [38]. Теломерные часы также могут быть замедлены, например, экспериментальной сверхэкспрессией теломеразы, которая, как было показано, увеличивает продолжительность жизни, даже если вводится в позднем возрасте [39]. Интересно, что в то время, как длина теломер при рождении сильно варьирует и не было обнаружено, что коррелирует с продолжительностью жизни, скорость истощения теломер хорошо коррелирует с продолжительностью жизни у большого разнообразия видов птиц и млекопитающих [40]. Более того, мыши, полученные из ES-клеток со сверхдлинными теломерами, демонстрируют увеличение продолжительности жизни, худеют и замедляют метаболическое старение [41]. Важно отметить, что воздействие окружающей среды, такое как ограничение калорий и физические упражнения, замедляет теломерные часы у людей [42,43]. Взятые вместе, эти данные подтверждают представление о том, что потеря теломеразы около плюрипотентности к эмбриональному переходу (PT) коррелирует с началом смертности сомы и процессом, привязанным к часам, который вносит вклад в возможное старение и смерть тела. Далее мы обсудим два дополнительных такта: часы эпигенетического или метилирования ДНК (DNAm) и часы мобильного элемента (TE).

**3. Природа соматических клеточных часов: эпигенетические (ДНКм) часы.**

Эпигенетические часы представляют изменения в паттерне метилирования сайтов CpG в геноме, которые происходят в соматических клетках с течением времени предсказуемым образом. Метиломные изменения также происходят в зародышевой линии с возрастом, но сбрасываются при оплодотворении [44]. Другие эпигенетические изменения, такие как уменьшение глобального гетерохроматина, увеличение ассоциированных со старением гетерохроматиновых фокусов (SAHF), изменения в метках гистонов и перемещение факторов, модифицирующих хроматин, недавно рассмотрены в другом месте [45]. Часы DNAm, на которые, вероятно, влияют и влияют другие эпигенетические изменения, в настоящее время являются наиболее продвинутыми в своей способности предсказывать хронологический возраст с использованием данных из различных тканей [46,47]. Первоначально было обнаружено, что глобальное метилирование ДНК снижается с возрастом [48]. Однако технология микрочипов позволила оценить сайт-специфическое метилирование CpG, что привело к появлению первых часов метилирования, основанных на больших наборах данных образцов крови [46]. Хотя разработка часов DNAm включала часы, основанные только на одном или нескольких локусах [48,49,50], более широко используемые мульти-тканевые часы, разработанные Хорватом, измеряют ДНКm на 353 сайтах CpG, имеют большую точность со средней ошибкой хронологический прогноз возраста менее 4 лет [47]. Подобно теломерным часам, часы ДНКм запускаются в начале развития, вскоре после дифференцировки плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток, когда клетки переходят от бессмертной зародышевой линии к смертным соматическим клеткам. Хотя часы DNAm связаны с развитием, они не обязательно синхронны с дифференцировкой [51]. Например, развивающаяся сетчатка содержит клетки, представляющие различные стадии дифференцировки, но все они имеют одинаковый возраст ДНК [51]. Было разработано несколько часов ДНКм плаценты и пуповинной крови, которые оценивают гестационный возраст при рождении [52, 53, 54] с различной степенью точности в зависимости от дизайна исследования [55]. Они могут быть полезны для корреляции ускорения гестационного возраста с показателями здоровья. Отчетливые паттерны ДНКм также показали ценность в отделении эмбриона от взрослого состояния [56]. Важно отметить, что пациенты с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток показали, что клетки крови реципиента продолжают отражать ДНК-возраст донора, несмотря на большие различия между возрастом донора и реципиента, что указывает на то, что возраст часов ДНКм является внутренним свойством клетки [57]. Примечательно, что отсутствие ускорения старения в гемопоэтических клетках человека, которые трансплантируют мышам, является дополнительным доказательством наличия внутренних часов ДНКм [58]. Многие другие часы DNAm были разработаны с момента появления первых мульти-тканевых часов, включая часы для тканей мыши [59], а также для клеток в культуре [60]. Наличие непредвзятого измерения биологического старения в экспериментальных моделях, несомненно, улучшит наше понимание старения и нашу способность выявлять соединения, которые могут замедлить или обратить вспять этот процесс. Остаются многие вопросы о природе часов ДНКм, лежащем в их основе молекулярном механизме и их связи в качестве причины старения или влияния других биологических процессов, которые связывают соматические клетки со временем. До сих пор мы видели, что два часа, теломерные и ДНКm, оба запускаются в начале развития, когда плюрипотентные стволовые клетки дифференцируются в клетки со специальной формой и функцией. Эти данные свидетельствуют о том, что старение включает в себя процессы развития, которые начинаются на раннем этапе развития и продолжаются на протяжении всей жизни. В самом деле, многие аспекты развития, такие как клеточное деление, дифференциация и клеточное старение, не заканчиваются с наступлением взрослой жизни. В большинстве систем наблюдается разная степень обмена, начиная от высокого уровня обмена крови, кожи, кишечника и костей, например, до низкого уровня обмена в головном мозге и сердце. Эти процессы неизбежно замедляются с наступлением взрослой жизни, поскольку теперь они служат для поддержания и восстановления, а не для создания новых органов. Однако в конечном итоге процессы восстановления не могут справиться с продолжающимся повреждением, что приводит к потере гомеостаза и целостности ткани, связанной со старением. Часы DNAm начинают тикать и ускоряются во время развития и могут следовать логарифмической функции [61,62]. Кажется разумным предположить, что скорость, с которой тикают часы DNAm в зрелом возрасте, будет коррелировать с относительной скоростью старения внутри и среди различных видов. Например, недавно было показано, что часы ДНКм мыши тикают быстрее, чем часы человека, что отражает их более короткую продолжительность жизни [63,64,65]. Действительно, скорость старения среди видов и внутри них сильно различается [6]. Кроме того, существуют большие вариации в истории жизни, при этом некоторые организмы имеют продолжительный ювенильный период и короткую взрослую жизнь, а другие имеют противоположную историю жизни. Таким образом, было бы также интересно измерить старение ДНК у разных видов с разной продолжительностью жизни и историей жизни. С этой целью Horvath et al. измерили ДНК 128 видов млекопитающих в разных тканях в разном возрасте, пытаясь разработать универсальную ДНК млекопитающих. [66].

Эпигенетическое программирование также может влиять на чрезвычайно широкие вариации продолжительности жизни внутри вида, например, у социальных насекомых, таких как пчелы и термиты [67].

Часы ДНКм хорошо коррелируют с пластичностью продолжительности жизни. Множественные часы DNAm показывают ускоренное старение при многих болезнях, включая рак, и они могут успешно предсказывать смертность и слабость от всех причин [47,68,69]. Ускоренное эпигенетическое старение раковых клеток противоречит их уходу от старения. Однако иммортализованные клетки hTERT также продолжают стареть в культуре по часам Horvath DNAm [70], указывая на то, что хотя эпигенетическое старение и репликативное старение оба связаны со скоростью старения, они могут стать разобщенными при определенных условиях [71]. Таким образом, аномальные раковые клетки отличаются от зародышевой линии, которая избегает как репликативного, так и эпигенетического старения. Часы Horvath DNAm показывают ускорение возраста при заболеваниях, связанных с преждевременным старением и ускоренным истощением теломер, таких как синдром Вернера и хроническая ВИЧ-инфекция [72,73]. Новые часы крови и кожи, разработанные Хорватом, измеряют ускоренное старение в образцах прогерии Хатчинсона-Гилфорда [60]. Часы DNAm также могут измерять замедление возраста, например, у людей, проходящих лечение, такое как упражнения, диетические вмешательства и другие факторы образа жизни, связанные с увеличением продолжительности жизни [74,75]. Более того, замедленное старение ДНК наблюдается у долгоживущих карликовых мышей с ограничением калорий [63,64]. Замедление возраста ДНК также наблюдается у чрезвычайно долгоживущих людей, которые также имеют увеличенный срок здоровья [76]. Таким образом, часы DNAm полезны для измерения как ускоренного, так и замедленного старения внутри вида. Наконец, третий тип часов старения, который мы обсудим, включает повторяющиеся элементы ДНК, включая рибосомную ДНК (рДНК), мобильные элементы (TE) и ретровирусные мобильные элементы (RTE), которые рассредоточены по всему геному.

**4. Природа соматических клеточных часов - часы с подвижными элементами.**

Часы TE измеряют изменения в экспрессии и мобилизации мобильных элементов, типа повторяющейся последовательности ДНК в геноме. Одно из самых ранних наблюдений связи между повторяющимися элементами ДНК и старением было сделано на дрожжах, где накопление внехромосомных рибосомных (рДНК) кругов (ERC) было идентифицировано как причина старения [77]. Дрожжи стареют, даже если они одноклеточные организмы, потому что дрожжевые клетки действуют как сома и как зародышевые линии. Материнская клетка рождает дочерние клетки в процессе почкования, который асимметрично разделяет факторы старения (например, круги рДНК), так что они остаются в материнской клетке, которая стареет, в то время как дочерние клетки омолаживаются. Локус рДНК - это большое семейство генных повторов, связанных с гомологичной рекомбинацией и ERC. Модификатор хроматина Sir2 (NAD + зависимая гистоновая деацетилаза класса III), который способствует замалчиванию хроматина в локусах и теломерах типа спаривания дрожжей, стабилизирует локусы рДНК [78]. Более того, потеря Sir2 ускоряет репликативное старение у дрожжей, а его избыточная экспрессия ведет к увеличению продолжительности жизни [79]. Эти наблюдения привели Oberdoerffer и Sinclair к предложению гипотезы о перемещении модификаторов хроматина (RCM), которая предполагает, что факторы, модифицирующие хроматин, чья активность сайленсинга обычно поддерживает клеточную идентичность, перемещаются в участки повреждения ДНК для восстановления. Затем факторы, модифицирующие хроматин, быстро возвращаются, чтобы поддерживать молчание у молодых организмов, но у стареющих организмов факторы, модифицирующие хроматин, не могут поспевать за увеличением повреждения ДНК, что приводит к потере их нормальной функции молчания и последующей потере клеточной идентичности и дисфункции, связанной со старением [80]. Они предполагают, что RCM - это древний механизм выживания, который координирует восстановление ДНК и активацию генов выживания, например, для предотвращения спаривания при наличии повреждений ДНК [45,80]. Сходный механизм может присутствовать у млекопитающих, когда родственные сиртуины, SIRT1 и SIRT6, перемещаются с разных промоторов генов и повторяющейся ДНК на участки повреждения ДНК для облегчения репарации [81,82,83]. Как следствие, происходит транскрипция повторяющихся последовательностей и возрастных генов, но может быть предотвращена сверхэкспрессией SIRT1 или SIRT6 [81,83]. Дальнейшие доказательства сохранения RCM у млекопитающих включают наблюдение, что SIRT7 стабилизирует рДНК у мышей посредством рекрутирования SIRT1 и DNMT1 [84]. Кроме того, Peredes et al. продемонстрировали, что сиртуины предотвращают старение в клетках человека, стабилизируя рДНК [85]. Взятые вместе, эти исследования указывают на критическую роль молчания повторяющихся последовательностей ДНК в регуляции старения.

Хотя есть доказательства ассоциации изменений в рДНК, а также размера и активности ядрышек со старением и старением [86,87], только недавно были предложены часы метилирования рДНК. Вероятно, это связано с исключением повторяющихся последовательностей рДНК в геномных построениях и в массивах метилирования, используемых в общедоступных базах данных. Ван и Лемос разработали часы старения рДНК на основе данных полногеномного бисульфитного секвенирования, которые выявили сайты возрастного гиперметилирования CpG в рДНК по сравнению с остальным геномом [88]. Часы точно определяют возраст особей внутри вида, и из-за сверхвысокой сохранности последовательности рДНК и сайтов метилирования CpG их можно использовать для разных видов, таких как человек, мышь и собака [88]. Важно отметить, что возраст часов метилирования рибосомной ДНК (рДНКм) низкий в человеческих эмбриональных стволовых клетках (hESC), что согласуется со сбросом всех часов старения в каждом поколении бессмертной зародышевой линии. Более того, гибкость часов демонстрируется их замедлением в ответ на устоявшиеся меры старения, такие как ограничение калорийности и мутация рецептора гормона роста (GhR) у мышей [88]. Таким образом, часы рДНКм могут выступать в качестве универсального маркера возраста для высших организмов и могут быть полезны для оценки возраста видов животных в дикой природе, для которых данные о хронологическом возрасте недоступны. Как сайт-специфическое гиперметилирование в форме часов рДНКм, так и гипометилирование, которое активирует транскрипцию рДНК и двухцепочечные разрывы (DSB), по-видимому, играют роль в старении у высших организмов. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы связать часы рДНКм с наблюдениями за ролью рДНК в старении у низших животных, таких как Caenorhabditis elegans и Drosophilia melanogaster, у которых метилирование CpG очень мало или вообще не выявляется.

Наблюдение за снижением гетерохроматинизации повторяющихся элементов, включая ТЕ, и увеличения транскрипции и мобилизации ТЕ при старении, подтверждает гипотезу о часах ТЕ [89, 90, 91]. Гетерохроматинизация стимулируется ДНКm через метил-CpG-связывающий белок (MeCP2), который привлекает гистондеацетилазы и другие регуляторы хроматина. В целом, метилирование ДНК в повторяющихся последовательностях снижается с возрастом, подтверждая связь с часами ДНКm [89]. TE распространены повсеместно и существуют в геномах практически всех организмов, играя важную роль в регуляции и эволюции генома [92,93]. Примечательно, что примерно половина геномов млекопитающих состоит из этих потомков предковых вирусов [94]. Универсальность ТЕ предполагает, что они могут иметь фундаментальное значение для общих биологических процессов, таких как развитие, старение и эволюция. В самом деле, временная активация некоторых ТЕ на раннем этапе развития может иметь глубокие эффекты на паттерны экспрессии генов [95]. TE классифицируются как ДНК-транспозоны, которые используют транспозазозависимый механизм копирования и вставки, и ретротранспозоны (RTE), которые используют механизм копирования и вставки на основе обратной транскриптазы [96]. RTE составляют около 40% геномов млекопитающих. Они состоят из эндогенных ретровирусов (ERV), которые содержат длинные концевые повторы (LTR), и не-LTR RTE, состоящих из длинных вкрапленных элементов (LINE) и коротко-вкрапленных элементов (SINE) [97]. Транспозиции ERV и LINE автономны, но SINE могут быть активированы в транс с помощью обратной транскриптазы LINE. Подавляющее большинство RTEs неактивны, за исключением эволюционно недавних RTE, таких как LINE 1 (L1) и группа HML-2, которые активируются в раннем эмбриогенезе, нейрогенезе и некоторых раках [98,99,100,101]. Провирус HML-2, подтип человеческого эндогенного ретровируса-K (HERV-K), может даже образовывать вирусоподобные частицы в клетках тератокарциномы, клетках меланомы, бластоцистах и ​​hESC [98, 102]. У ранних эмбрионов активация HERV-K может быть эволюционной защитой от вирусной инфекции через индуцированный интерфероном ответ трансмембранного белка-1 [102]. Мобилизация TE связана с DSB, которые, в свою очередь, связаны со старением [103,104,105]. Действительно, Wood et al. идентифицировали возрастное увеличение мобилизации RTE у Drosophila, а также корреляцию снижения скорости мобилизации с увеличением продолжительности жизни за счет ограничения калорийности [106]. Более того, вмешательства, которые увеличивают поддержание гетерохроматической репрессии, также подавляют мобилизацию TE и увеличивают продолжительность жизни [106]. Эффекты повышенной мобилизации RTE подавлялись с помощью ингибитора обратной транскриптазы ламивудина [106]. Сходные ассоциации активации / мобилизации TE и старения были обнаружены у млекопитающих [91]. Число копий L1 увеличивается с началом старения в культивируемых фибробластах, и увеличение мобилизованных RTE было обнаружено в поздних стадиях стареющих клеток как in vitro, так и in vivo [90,107,108]. Более того, соматические элементы L1 дерепрессируются у мышей с нокаутом SIRT6, которые обнаруживают прогероидный фенотип быстрого старения [109]. Было обнаружено, что накопление кДНК L1 активирует интерфероновый ответ, приводящий к стерильному воспалению, отличительному признаку старения, у этих мышей, предполагая механизм, с помощью которого активация RTE может способствовать старению организма [109]. Ингибиторы обратной транскриптазы улучшили продолжительность здоровья и увеличили продолжительность жизни мышей SIRT6 KO, обеспечивая дополнительные доказательства роли активации TE в старении и потенциальных методов лечения возрастных заболеваний [109]. Дальнейшие доказательства роли TE как часов старения в соматических тканях получены из недавнего исследования, показывающего, что транскрипция повторяющихся элементов может использоваться в качестве предиктора возраста у различных видов, включая мышей и людей [110]. Хотя для выяснения необходимы дальнейшие исследования, транскрипция и мобилизация TE, ведущие к повреждению ДНК и воспалению, явно играют важную роль в старении соматических тканей с ограничением по времени.

Некодирующая РНК (нкРНК), включая РНК, взаимодействующую с микроРНК и Р-элемент-индуцированными семенниками (PIWI) (piRNA), может играть важную роль в регулировании скорости TE-ассоциированного старения, участвуя в подавлении TE путем подавления гена. и регуляция транскрипта / трансляции [111, 112]. Соответственно, путь PIWI-piRNA был предложен в качестве механизма регенерации бессмертных клеток, а также регуляции скорости старения [113,114]. ПиРНК процессируется из длинных нкРНК, которые обогащены ТЕ последовательностями и используются для направления белков PIWI к комплементарным РНК, чтобы заглушить ТЕ [115]. Путь PIWI-piRNA также играет роль в модификации гистонов и замалчивании хроматина [115,116]. Соответственно, бессмертная зародышевая линия без часов в значительной степени избегает мобилизации TE из-за активного подавления этих элементов с помощью пути PIWI-piRNA, хотя ограниченная транспозиция может играть роль как драйвер генетического разнообразия и эволюции видов [115,117]. Путь PIWI-piRNA также активен в соматических стволовых клетках с высоким пролиферативным потенциалом и в клетках, которые поддерживают и регенерируют ткань у низших многоклеточных животных с высокой регенерацией, которые часто проявляют незначительное старение. Например, PIWI-путь обнаружен в археоцитах губок [118], необластах у планарий [119] и соматических стволовых клетках гидры [120]. Недавно прямая ассоциация PIWI-piRNA и репрессии TE была идентифицирована у гидры [121]. Исследования также идентифицировали piRNA в регенерирующей конечности аксолотля, предположительно действующую как ответ молчания на активацию L1 и др. RTE во время репрограммированной активации регенеративных клеток бластемы [122]. Экспрессия белка PIWI в соматических клетках происходит главным образом в стволовых клетках / клетках-предшественниках и является видоспецифичной [113]. У человека белки PIWI экспрессируются в гематопоэтических клетках-предшественниках CD34 + [123]. Наглядный пример влияния активации TE и PIWI-piRNA на регуляцию продолжительности жизни виден у термитов Macrotermis bellicosus, у которых репродуктивные особи (король и королева) имеют максимальную продолжительность жизни не менее 20 лет по сравнению с несколькими неделями для других видов термитов. репродуктивные работники [124]. Это исследование идентифицировало молчание TE как у молодых, так и у старых долгоживущих репродуктивных животных, в то время как подавление пути PIWI-piRNA коррелировало с активной транскрипцией TE у старых, но не у молодых короткоживущих термитов рабочих [124]. Колонию термитов можно рассматривать как один суперорганизм, где репродуктивные органы представляют зародышевую линию, а рабочие - сома. Таким образом, часы TE обеспечивают внутренний механизм, который может учитывать адаптивное растяжение или сокращение продолжительности жизни.

**5. Природа соматических клеточных часов: старение и развитие.**

Три описанные нами часы, которые связывают сому со временем, можно рассматривать как часть более крупных часов развития. Ранее мы описали в нашей гипотезе соматического ограничения серию этапов развития, в результате которых происходит прогрессирующая потеря репликативного и регенеративного потенциала соматических клеток и тканей, что в конечном итоге приводит к возрастным заболеваниям и дегенерации тканей (рис. 2) [8]. ]. В соответствии с гипотезой антагонистической плейотропии Уильямса, это ограничение является адаптивным в раннем возрасте, потому что оно предотвращает нерегулируемый рост, например, злокачественные раковые клетки, но вредно в более позднем возрасте, приводя к заживлению фиброза и старению. Как мы уже обсуждали, первый шаг в соматическом ограничении - это потеря бессмертного репликативного потенциала при переходе плюрипотентности (PT), после чего теломерные часы (потеря теломеразы) и часы ДНКm начинают тикать. Следующая фаза развития - эмбриональный период, когда формируются все основные структуры тела и регенерационная способность максимальна. Эта стадия заканчивается переходом от эмбриона к плоду (EFT), за которым следует период быстрого роста с некоторой остаточной регенеративной способностью, которая дополнительно снижается после неонатального перехода (NT). Наконец, есть период от рождения до взрослой жизни, заканчивающийся стадией роста переходом во взрослую жизнь (AT). Каждый переход определяется характерным сдвигом в паттерне экспрессии генов. Например, мы идентифицировали экспрессию некоторых генов, таких как протокадгерин, PCDHB2, в качестве маркеров до EFT, и других генов, таких как ген митохондриального комплекса IV, COX7A1, в качестве маркеров после EFT [125]. В самом деле, мы наблюдали сдвиг в экспрессии кластера протокадгерина от α и β форм во время эмбриогенеза к β формам в состоянии плода / взрослого, с этим паттерном, возвращающимся к эмбриональному состоянию в раковых клетках [126]. Мы предлагаем модель, в которой топологические изменения в хроматине, опосредованные сдвигом от экспрессии LMNB1 к LMNA, управляют сдвигом в экспрессии гена протокадгерина в EFT [126]. Быстрый рост эмбриона и плода заметно замедляется, и наблюдается потеря остаточной регенерации, например, в сердце вскоре после NT, что отмечено изменением экспрессии генов во многих импринтированных локусах, таких как потеря инсулина. как экспрессия фактора роста-2. После прекращения роста в AT соматические часы продолжаются, и происходит прогрессирующая потеря целостности ткани из-за снижения способности точно регенерировать клетки и ткани, что приводит к усиленному старению (снижению выживаемости), которое мы связываем со старением.

|  |
| --- |
|  |
| Модель соматической рестрикции регенеративной способности зародышевой линии по сравнению с соматическими клетками. Бессмертная зародышевая линия способна к неограниченной репликации (без часов). Напротив, клетки тела привязаны к часам и, следовательно, теряют способность к регенерации, поскольку клеточные часы (теломеры, ДНКm и мобильный элемент) тикают вперед вскоре после начала развития и продолжают серию отдельных переходов, отмеченных изменениями в экспрессии генов. и эпигенетическая конфигурация хроматина. PT - переход плюрипотентности; EFT, переход от эмбриона к плоду; NT, неонатальный переходный период; В, взрослый переход. |

Интересно, что часы DNAm тикают быстрее, следуя логарифмической зависимости до AT и линейной зависимости от хронологического возраста до взрослой жизни [47]. Часы теломер также тикают быстрее на раннем этапе развития, половина длины теломер теряется еще до рождения. Данные о длине теломер лейкоцитов указывают на быстрое истощение теломер в возрасте до 3 лет, при этом скорость снижается в детстве и снова замедляется после АТ [127]. Хорват и Радж предположили связь между эпигенетическим старением и развитием, отметив чрезмерную представленность сайтов метилирования часов рядом с генами, которые регулируются репрессивным комплексом Polycomb (PRC), который играет важную роль в эмбриональном развитии, дифференцировке стволовых клеток и тканях. гомеостаз [61]. Предположение о том, что старение является следствием развития, было выдвинуто в 1907 году Майнотом, который писал, что «именно в эмбриональный период наибольшая потеря способности к росту» и что «состояние старости является просто кульминацией изменения, происходящие от первой стадии зародыша до взрослой особи »(1). Слова Майнот согласуются с ускорением часов DNAm во время развития и с потерей регенеративной способности в EFT, как описано в нашей гипотезе соматического ограничения [8]. Более свежие модели и данные, подтверждающие старение как следствие развития, были рассмотрены Magalhaes и Church [128]. В самом деле, по-видимому, влияние среды раннего развития и скорости старения / продолжительности жизни, как показали исследования на мышах и людях [129].

Гетерохронные гены, такие как LIN28 (маркер пре-EFT и фактор репрограммирования), изменяют время переходов в развитии и, таким образом, потенциально влияют на регенеративную способность и продолжительность жизни. Метаморфоз - это пример процессов развития, происходящих в разное время в течение жизненного цикла, поскольку он всегда включает обширное ремоделирование органов и тканей на гистологическом уровне, включая рост новых органов и конечностей [130]. Возможно, одним из самых замечательных примеров гетерохронии является изменение времени метаморфоза на разных этапах жизненного цикла или отсутствие вообще в случае педоморфизма, когда организм сохраняет ювенильные характеристики на протяжении всей взрослой жизни [130]. Например, педоморфный аксолотль редко претерпевает метаморфоз, таким образом сохраняя свою молодую водную форму на протяжении всей взрослой жизни. Когда он превращается в сухих условиях, продолжительность жизни саламандры значительно сокращается [131]. Гетерохронный ген Lin28 экспрессируется в регенерирующей конечности аксолотля, и мыши, сконструированные для экспрессии Lin28 во взрослом возрасте, обладают повышенной регенеративной способностью [132]. Млекопитающие, такие как голый землекоп и человек, аналогичным образом могут проявлять неотению, когда эмбриональные и ювенильные физиологические, метаболические характеристики и характеристики экспрессии генов близкородственных видов сохраняются в зрелом возрасте [131]. Сохранение этих ранних черт развития может объяснить их относительно долгую продолжительность жизни. Действительно, голый землекоп, который живет примерно в 10 раз дольше, чем мышь, может быть первым млекопитающим, у которого обнаружено незначительное старение [133]. У людей максимальная продолжительность жизни примерно в 4 раза больше, чем у шимпанзе. У людей паттерны экспрессии генов плода в дорсолатеральной префронтальной коре, которые быстро падают после рождения у шимпанзе, задерживаются, достигают пика в детстве и сохраняются в подростковом возрасте [131]. Соответственно, недавно было показано, что часы ДНКm у шимпанзе тикают быстрее, чем у человека, что согласуется с их более короткой продолжительностью жизни [134]. Таким образом, голые землекопы и люди являются примерами замедленного развития, связанного с увеличением продолжительности жизни. Недавно разработанные универсальные часы ДНКм млекопитающих также коррелируют скорость развития, половой зрелости и максимальной продолжительности жизни у всех видов млекопитающих, продолжительность жизни которых варьируется от 3 до более 100 лет [66]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, как частота часов DNAm во время развития и время переходов в развитии влияют на продолжительность жизни и старение.

**6. Отделение биологического времени от хронологического времени**

В конце 19 века Вейсманн точно описал двойственную природу жизни, разделив ее на бессмертную зародышевую линию и смертную сому. Здесь мы описали три клеточных часа и их связь с ограниченной продолжительностью жизни соматических клеток. Конечно, существуют гораздо более вероятные, такие как транскриптомные, протеомные и метаболомные часы [135,136], но три обсуждаемых здесь, вероятно, являются первичными, потому что они напрямую влияют на геном либо посредством укорочения теломер, DSB или химической модификации. Молекулярные основы бессмертной зародышевой линии, простирающейся от первых одноклеточных организмов до нынешнего множества форм жизни, не будут поняты до середины 20-го века с открытием ДНК. Хотя информация, хранящаяся в ДНК, изменяется в результате мутации и перегруппировки генетических аллелей как движущей силы эволюции, ДНК, тем не менее, сохраняет всю информацию, необходимую для создания нового тела, поэтому каждое поколение рождается молодым. Как Вейсманн выразился в письме к природе, «бессмертной неизменной живой субстанции не существует, а есть только бессмертные формы деятельности организованной материи» [137]. Теперь мы можем распространить это на «бессмертную информацию, закодированную в ДНК организованной материи». Как мы описали, зародышевые линии либо ускользают, либо сбрасывают часы старения, так что геномная информация сохраняется. Таким образом, зародышевая линия сохраняет информацию, необходимую для неограниченного существования и создания нового тела, даже если тело, которое ее несет, стареет.

В отличие от бессмертной зародышевой линии, стареющая сома следует предсказуемому курсу, связанному со временем, но при этом достаточно гибкому, чтобы ускоряться или замедляться в зависимости от давления окружающей среды и эволюции. Примечательно то, что теперь стало возможным повернуть вспять клеточные часы развития и старения, вернув их от стареющей соматической клетки к самой ранней стадии жизни. У нас есть доказательства экспериментов по клонированию (перенос ядра соматических клеток (SCNT)), впервые проведенных на лягушках, а затем на млекопитающих, включая человека [138, 139, 140], что, хотя соматические клетки стареют и накапливают ключевые признаки старения со временем [11], информация для сделать молодую клетку сохраненной в ДНК. Во время SCNT воздействие на соматическое ядро ​​факторов зародышевой линии в яйце сбрасывает часы старения до нуля, так что клонированные животные рождаются молодыми, как если бы они были зачаты от двух половых клеток [141, 142, 143]. Более того, более десяти лет назад Яманака продемонстрировал, что принудительную экспрессию всего четырех факторов зародышевой линии, OCT4, KLF4, SOX2 и c-MYC (OKSM), можно использовать для перепрограммирования развития in vitro, возвращая дифференцированную клетку обратно в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) [144]. Однако изначально было неясно, приведет ли перепрограммирование дифференцированной клетки к обращению признаков старения, включая укорочение теломер и возраст ДНК. Первоначальные исследования показали, что линии ИПСК потенциально ограничены в своей способности к дифференцировке из-за коротких теломер [145, 146]. Определение сброса теломер в линиях ИПСК осложняется большим разбросом исходной длины теломер эмбриона. Мы преодолели эту проблему, изучив восстановление теломер в линии фибробластов, происходящих из hESC, так что исходная длина теломер hESC может быть легко установлена ​​[147]. Результаты показали, что длина теломер может быть восстановлена ​​до длины родительской линии hESC путем перепрограммирования [147]. Дополнительные исследования показали, что репрограммирование сбрасывает длину теломер в культивируемых стареющих фибробластах и ​​даже в фибробластах, полученных от столетних доноров [148,149]. Действительно, мы недавно продемонстрировали, что репрограммирование может сбрасывать длину теломер даже в клетках от донора, близких к текущему пределу старения человека (114 лет) [150]. Как уже упоминалось, часы теломер быстро тикают у пациентов с синдромами преждевременного старения, но мы и другие показали, что теломеры в этих клетках также могут быть сброшены до эмбриональной длины путем перепрограммирования [150, 151, 152]. Кроме того, эпигенетические маркеры старения, такие как ассоциированные со старением гетерохроматиновые фокусы (SAHF) и гетерохроматиновый белок-1α (HP1α), восстанавливаются до молодых уровней путем перепрограммирования клеток от преждевременно пожилых, а также от естественно пожилых доноров [148,151]. Было показано, что другие признаки старения, включая приспособленность митохондрий, обращаются вспять путем перепрограммирования [148, 153]. Производные перепрограммированных ИПСК также сохраняют молодой фенотип. Соответственно, дифференциация линий ИПСК на клетки соответствующего типа происхождения, такие как мезенхимальные стромальные клетки, гемопоэтические стволовые клетки и фибробласты, приводит к омоложенному фенотипу, который оценивается с помощью анализа транскриптома и эпигенома [150, 154, 155]. Более того, ИПСК старых мышей можно дифференцировать in vivo в клетки сердца, которые очень похожи на своих более молодых собратьев [156]. Взятые вместе, эти исследования убедительно подтверждают обратное изменение как стадии развития, так и старения путем репрограммирования фактора зародышевой линии на ИПСК.

Интересно, что примеры обращения стадии развития могут быть обнаружены в природе как приспособление к условиям окружающей среды, что наблюдается в экспрессии эмбриональных путей в регенерирующих конечностях urodeles или при онкогенной трансформации. Один из наиболее глубоких естественных изменений, отмеченных Вейсманном в 1883 году, наблюдается у гидрозоа Torritopsis dohrnii, который обычно развивается в медузу из бентосной формы полипа, но претерпевает обратный переход от медузы к полипу через превращение в промежуточную кисту при неблагоприятных условиях такие состояния, как травма, голод или старение [157]. Сравнительный анализ транскриптома кисты по сравнению с формами медузы и полипа показывает обогащение генных путей, таких как интеграция ДНК, транспозиция, репарация и поддержание теломер, что предполагает поддержание целостности генома, подобное зародышевой линии, на промежуточной стадии кисты [158]. Однако еще предстоит определить, происходит ли подавление ТЕ на стадии кисты, как у гидры и долгоживущих репродуктивных термитов. Напротив, связанные с соматическими клетками пути, такие как передача сигналов, старение и дифференцировка, подавлялись на стадии кисты [158]. Другой пример инверсии развития происходит в процессе смены пола у морской рыбы, синеголового губана, в котором участвуют некоторые из тех же факторов зародышевой линии, которые используются для репрограммирования клеток. Самка губана претерпевает быструю поведенческую и полную физическую трансформацию в самца терминальной фазы, производящей сперму (TP), за 8–10 дней в ответ на потерю доминирующего самца TP и последующее повышение уровня кортизола. Взаимно антагонистические сети генов самцов и самок определяют и поддерживают судьбу гонад у рыб и, таким образом, объясняют сохранение особенности эмбрионального развития, двупотенциальности пола во взрослом возрасте. Механизм трансформации голубого губана недавно выяснен на молекулярном уровне [159]. Транскриптомный и метиломный анализ гонад на различных стадиях от самки до самца TP показывает, что гонады проходят через недифференцированную промежуточную стадию, которая напоминает плюрипотентные стволовые клетки (PSC) и первичные зародышевые клетки (PGC) млекопитающих, а не трансдифференцировку из женского состояния в мужское. [159]. Например, члены группы Polycomb PRC2, которые ответственны за триметилирование лизина 27 на гистоне H3 (H3K27me3) и подавляются в PSC, также подавляются во время промежуточной стадии перехода от женщины к мужчине. Вариант гистона H2A.2, который также находится в низком содержании PSC, показывает аналогичную картину. Кроме того, писатели и стиратели ацетилирования гистонов экспрессируются динамически во время перехода. Доказательства обширного перепрограммирования метилирования ДНК также наблюдались при повышающей регуляции 10-11 транслокационной деметилазы (TET) (как в PSC и PGC) на полпути к переходу, ведущему к сдвигу от женского к мужскому типу метилтрансфераз. Были обнаружены изменения метилирования ДНК по всему геному от женского к мужскому типу. Примечательно, что, как и транскриптом, промежуточное состояние метилома представляет собой сдвиг в развитии, а не промежуточное дифференцированное состояние. В самом деле, было бы интересно определить, регрессирует ли возраст ДНК гонад во время перехода, если можно создать часы эпигенетического старения для морских рыб. Эти данные демонстрируют замечательную пластичность обычно совершенного процесса развития определения пола посредством эпигенетического перепрограммирования, включающего переход через более раннее состояние развития. Замечательно взаимно антагонистические генные сети, которые определяют и поддерживают пол во взрослом возрасте, также были обнаружены у мышей, что указывает на сохранение некоторой степени пластичности даже у млекопитающих [160, 161]. Учитывая взаимосвязь старения с процессами развития и примеры сохранения пластичности развития в зрелом возрасте, может ли эпигенетическое перепрограммирование раскрыть скрытую фенотипическую пластичность у млекопитающих, чтобы вернуть стареющих взрослых в более молодое эпигенетическое состояние и тем самым обратить старение вспять?

Учитывая поразительную степень фенотипической пластичности, наблюдаемую при прямом и обратном программировании развития и старения в природе и в лаборатории, мы, возможно, можем рассматривать молодые и старые организмы как два эпигенетических состояния одного и того же генома с содержащимся в нем молодым состоянием (в качестве информации). в старом и старом состоянии содержится в молодом как потенциальность, которая актуализируется тиканием клеточных часов с течением времени (рис. 3). Если старение действительно является продолжением развития, о чем свидетельствует поведение часов клеточного старения, то неудивительно, что перепрограммирование может повернуть вспять прямое программирование как развития, так и старения. Однако это также открывает интригующую возможность обращения вспять старения без потери статуса развития, если перепрограммирование способно повернуть вспять развитие и старение в обратном порядке, в котором они произошли. Изучение транскриптомных и метиломных данных о динамике фибробластов, подвергающихся репрограммированию, предполагает, что это действительно может иметь место и что перепрограммирование - это сначала обратное программирование старения, за которым следует изменение состояния развития (Рисунок 4) [162]. Исследование показывает линейное уменьшение возраста ДНК на ранней стадии репрограммирования (частичное репрограммирование; 3-11 день), когда идентичность фибробластов не была потеряна. На этой ранней стадии клетки, подвергающиеся репрограммированию, имеют высокую склонность к спонтанному возврату к их исходному полностью дифференцированному состоянию. Важно отметить, что ранние и поздние маркеры плюрипотентности (LIN28, DNMT3A, ZIC3, TERT) не индуцируются, и гены, определяющие фибробласты, не полностью репрессируются во время фазы начального изменения возраста / частичного репрограммирования до того, как возраст ДНК достигнет нуля (день 20). . Точно так же гены, которые мы определили как специфичные для плода / взрослого (пост-EFT), такие как COX7A1 и ADIRF, уменьшаются, но не до минимального уровня во время частичного перепрограммирования, а гены, специфичные для эмбриона (pre-EFT), такие как PCDHB2, не выражается до 20-го дня (рис. 4) [125]. Другое исследование недавно сообщило об омоложении транскриптомного возраста и возраста ДНКм на целых 30 лет в временно перепрограммированных фибробластах от доноров среднего возраста [163]. Будет важно получить анализ отдельных клеток, чтобы определить динамику этих изменений в субпопуляциях клеток, обработанных репрограммирующим фактором. Однако данные предполагают, что перепрограммирование сначала запускает этапы эпигенетического старения в обратном порядке, в котором они происходили в течение жизненного цикла, с последующим изменением состояния развития. Таким образом, эти данные указывают на возможность терапевтического применения методов перепрограммирования для омоложения старых клеток, тканей и, возможно, целых организмов без потери идентичности клеток.

Первоначальные попытки перепрограммирования in vivo с использованием 4-факторного (OKSM) перепрограммирования не были обнадеживающими, поскольку они привели к обширному образованию опухоли [164, 165]. Однако Окампо и др. позже сообщалось об обратном изменении эпигенетических маркеров старения без признаков развития опухоли у трансгенных мышей OKSM, когда факторы индуцируются в более низкой дозе и по циклическому графику: 2 дня включения и 5 дней отдыха [166]. Вместо образования опухоли циклическая индукция OKSM привела к улучшению фенотипа преждевременного старения и увеличению продолжительности жизни на мышиной модели HGPS. Они также продемонстрировали, что циклическая индукция OKSM приводит к большей устойчивости к метаболическим заболеваниям после повреждения поджелудочной железы и увеличению восстановления повреждений скелетных мышц у физиологически старых мышей. Дополнительные исследования in vivo показали снижение образования рубцов на кожных ранах с использованием опосредованного вирусным вектором частичного репрограммирования и защиты от повреждения печени с использованием подхода малых молекул [167, 168]. Однако оставался вопрос, действительно ли частичное репрограммирование in vivo обращает часы ДНКm. Два недавних исследования предоставляют доказательства, предполагающие, что изменение часов ДНКm во время репрограммирования in vivo возможно [169,170]. В одном исследовании временная экспрессия шести факторов репрограммирования, OCT4, SOX2, KLF4, LIN28, c-MYC и NANOG (OSKLMN), была получена с использованием трансфекции мРНК, что привело к реверсии фибробластов и эндотелиальных клеток к более молодому фенотипу, как измеряется эпигеномными маркерами (триметилирование лизина 9 на гистоне 3 (H3K9me3), HP1γ и ламино-ассоциированным полипептидом 2α (LAP2α)), митохондриальной пригодностью, аутофагией, транскриптомом и часами ДНКм [170]. Временная экспрессия OSKLMN смягчала воспалительный фенотип остеоартрозных хондроцитов в культуре, а имплантаты ex vivo обработанных OSKLMN старых стволовых клеток скелетных мышц мыши или человека приводили к регенеративному ответу омоложенных мышц после травмы у физиологически пожилых мышей без признаков опухолевого образования [170] . В другом исследовании in vivo только три фактора (OKS) были доставлены мышам с использованием индуцибельного аденоассоциированного вирусного вектора (AAV). Результаты показывают, что индукция OKS привела к защите клеток ганглиев сетчатки и регенерации аксонов в модели повреждения зрительного нерва, и такое же лечение восстановило зрение в модели глаукомы на мышах [169]. Важно отметить, что лечение в обеих моделях обратило вспять возраст ДНКm, а регенеративные эффекты были зависимыми от Tet1 и Tet2 в модели зрительного нерва, что указывает на то, что эти факторы репрограммирования могут «перепрограммировать» эпигенетические часы на более раннее состояние (возраст ДНК ) с повышенной регенеративной способностью [169]. Введение факторов зародышевой линии в соматические клетки in vivo обнаруживает потенциал фенотипической пластичности у взрослых млекопитающих, которая ранее наблюдалась только у низших форм жизни.

Перспектива обращения вспять старения организма может потенциально уменьшить или устранить многие связанные с возрастом дегенеративные заболевания, такие как болезни сердца, рак, диабет, остеопороз, саркопения, нейродегенеративные заболевания и старение кожи. Таким образом, омолаживающие методы лечения потенциально могут снизить многие социальные и экономические издержки, с которыми мы сталкиваемся во всем мире из-за постоянно растущего демографического сдвига в сторону пожилого населения. Однако остаются серьезные препятствия для разработки омолаживающих методов лечения, включающих перепрограммирование фактора зародышевой линии. Например, необходимы дополнительные исследования на экспериментальных животных естественного возраста, чтобы определить влияние такого лечения на продолжительность жизни и продолжительность здоровья. Более того, необходимо будет разработать тщательный контроль времени и дозировки факторов перепрограммирования, чтобы минимизировать риск образования опухоли. Дальнейшая разработка часов эпигенетического старения у экспериментальных животных и культур тканей будет полезна для скрининга репрограммирующих агентов и стратегий доставки. Стратегии временной экспрессии факторов репрограммирования включают доставку индуцируемых генов, опосредованную AAV, перенос РНК и малые молекулы [168, 169, 170]. Использование внеклеточных везикул, таких как экзосомы, для доставки репрограммирующих РНК также является многообещающим подходом из-за их длительного периода полужизни in vivo и низкой иммуногенности [171]. Доклинические исследования показали эффективность сконструированных экзосом для лечения рака поджелудочной железы, и их можно эффективно масштабировать с помощью стандартных биореакторов [172]. Помимо своего потенциала в качестве средства доставки, экзосомы, продуцируемые молодыми мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), могут сами по себе быть эффективным способом замедлить или обратить вспять некоторые аспекты старения [173]. Развитие методов лечения перепрограммирования может даже выиграть от значительного прогресса в доставке и производстве РНК, который стал результатом ускоренных усилий по разработке вакцин против COVID-19 [174]. При разработке клинических исследований потребуется пристальное внимание для оценки соответствующих показаний и нормативных требований. Первоначальное подтверждение концептуальных исследований может включать конкретные показания, такие как артритное заболевание суставов; однако более поздние исследования могут быть возможны с использованием устойчивости к возрастным заболеваниям в качестве результата, как в предложенном исследовании TAME [175].

**7. Заключительные замечания**

В этом обзоре мы описали три клеточных часа, которые связывают соматические клетки со временем, и сравнили их с бессмертной зародышевой линией, которая в своей способности к неопределенному обновлению не связана со временем. Мы также обсудили пластичность часов старения, которые тикают быстрее при ускоренном старении или медленнее при замедлении. Запуск часов старения ДНК, теломерных часов и, возможно, других часов в начале развития предполагает тесную связь между развитием и старением. В самом деле, адаптация тактовой частоты развития к давлению окружающей среды может объяснить большие различия в продолжительности жизни, наблюдаемые между видами. Например, люди и землекопы проявляют неотению, при которой замедление темпов развития коррелирует с увеличением продолжительности жизни. Применение стратегий зародышевой линии в соматических стволовых клетках привело к замечательной регенеративной способности низших форм жизни, способных к неограниченной продолжительности жизни, таких как губки, планарии и гидры. Эта регенеративная способность становится все более ограниченной по мере развития более сложных форм жизни, ограничиваясь периодом до ТЭС у млекопитающих. Однако сохранение обширной способности к регенерации наблюдается у низших позвоночных, включая рыб, земноводных и рептилий, которые также демонстрируют замечательную фенотипическую пластичность в своей способности к метаморфозам и, в некоторых случаях, к заметным изменениям стадии развития и полового развития. Наконец, перепрограммирование с использованием факторов зародышевой линии может выявить сходную, но скрытую фенотипическую пластичность у млекопитающих, обращая вспять как состояние развития, так и клеточный возраст. В самом деле, как естественная фенотипическая пластичность голубого губана, так и частичное репрограммирование включают репрессию ДНК-метилтрансфераз (DNMT) и индукцию деметилаз (TET), которые, с помощью еще не определенного механизма, могут позволить часам ДНКm тикать. назад. Открытие того, что частичное перепрограммирование может повернуть вспять часы старения без постоянного изменения клеточной идентичности, привело к первоначальным исследованиям, которые демонстрируют потенциал обращения вспять старения организма. Несмотря на то, что впереди много проблем, наше текущее понимание клеточных часов и наша способность перепрограммировать их с помощью факторов зародышевой линии открывает двери для многих многообещающих терапевтических подходов к замедлению, предотвращению или обращению вспять самого старения и, таким образом, к лечению многих возрастных заболеваний, которые бремя общества. В самом деле, если эти подходы можно будет сделать практичными и масштабируемыми, мы можем оказаться в будущем, в котором нам некогда стареть.

## References

1. Minot, C.S. *The Problem of Age, Growth, and Death*; G.P. Putnam Sons: New York, NY, USA, 1907; Volume 21. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+Problem+of+Age,+Growth,+and+Death&author=Minot,+C.S.&publication_year=1907)]
2. Calow, P. Bidder’s hypothesis revisited. Solution to some key problems associated with general molecular theory of ageing. *Gerontology* **1978**, *24*, 448–458. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Bidder%E2%80%99s+hypothesis+revisited.+Solution+to+some+key+problems+associated+with+general+molecular+theory+of+ageing&author=Calow,+P.&publication_year=1978&journal=Gerontology&volume=24&pages=448%E2%80%93458&doi=10.1159/000212285)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1159/000212285)]
3. Williams, G.C. Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence. *Evolution* **1957**, *11*, 398–411. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Pleiotropy,+Natural+Selection,+and+the+Evolution+of+Senescence&author=Williams,+G.C.&publication_year=1957&journal=Evolution&volume=11&pages=398%E2%80%93411&doi=10.1111/j.1558-5646.1957.tb02911.x)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.1957.tb02911.x)]
4. Harman, D. The aging process. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 7124–7128. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+aging+process&author=Harman,+D.&publication_year=1981&journal=Proc.+Natl.+Acad.+Sci.+USA&volume=78&pages=7124%E2%80%937128&doi=10.1073/pnas.78.11.7124&pmid=6947277)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1073/pnas.78.11.7124)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6947277)]
5. Hayflick, L. Biological aging is no longer an unsolved problem. *Ann. N. Y. Acad.Sci.* **2007**, *1100*, 1–13. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Biological+aging+is+no+longer+an+unsolved+problem&author=Hayflick,+L.&publication_year=2007&journal=Ann.+N.+Y.+Acad.Sci.&volume=1100&pages=1%E2%80%9313&doi=10.1196/annals.1395.001)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1196/annals.1395.001)]
6. Finch, C.E. *Longevity, Senescence, and the Genome*; University of Chicago Press: London, UK, 1994. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Longevity,+Senescence,+and+the+Genome&author=Finch,+C.E.&publication_year=1994)]
7. Finch, C.E. Update on slow aging and negligible senescence—A mini-review. *Gerontology* **2009**, *55*, 307–313. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Update+on+slow+aging+and+negligible+senescence%E2%80%94A+mini-review&author=Finch,+C.E.&publication_year=2009&journal=Gerontology&volume=55&pages=307%E2%80%93313&doi=10.1159/000215589)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1159/000215589)]
8. West, M.D.; Sternberg, H.; Labat, I.; Janus, J.; Chapman, K.B.; Malik, N.N.; de Grey, A.D.; Larocca, D. Toward a unified theory of aging and regeneration. *Regen. Med.* **2019**, *14*, 867–886. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Toward+a+unified+theory+of+aging+and+regeneration&author=West,+M.D.&author=Sternberg,+H.&author=Labat,+I.&author=Janus,+J.&author=Chapman,+K.B.&author=Malik,+N.N.&author=de+Grey,+A.D.&author=Larocca,+D.&publication_year=2019&journal=Regen.+Med.&volume=14&pages=867%E2%80%93886&doi=10.2217/rme-2019-0062&pmid=31455183)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.2217/rme-2019-0062)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31455183)]
9. Weissman, A. *Essays Upon Heredity and Kindred Biological Problems*, 2nd ed.; Clarendon Press: Oxford, UK, 1891. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Essays+Upon+Heredity+and+Kindred+Biological+Problems&author=Weissman,+A.&publication_year=1891)]
10. Weiss, M.C.; Preiner, M.; Xavier, J.C.; Zimorski, V.; Martin, W.F. The last universal common ancestor between ancient Earth chemistry and the onset of genetics. *PLoS Genet.* **2018**, *14*, e1007518. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+last+universal+common+ancestor+between+ancient+Earth+chemistry+and+the+onset+of+genetics&author=Weiss,+M.C.&author=Preiner,+M.&author=Xavier,+J.C.&author=Zimorski,+V.&author=Martin,+W.F.&publication_year=2018&journal=PLoS+Genet.&volume=14&pages=e1007518&doi=10.1371/journal.pgen.1007518&pmid=30114187)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007518)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30114187)]
11. Lopez-Otin, C.; Blasco, M.A.; Partridge, L.; Serrano, M.; Kroemer, G. The hallmarks of aging. *Cell* **2013**, *153*, 1194–1217. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+hallmarks+of+aging&author=Lopez-Otin,+C.&author=Blasco,+M.A.&author=Partridge,+L.&author=Serrano,+M.&author=Kroemer,+G.&publication_year=2013&journal=Cell&volume=153&pages=1194%E2%80%931217&doi=10.1016/j.cell.2013.05.039)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039)]
12. Strehler, B.L.; Mildvan, A.S. General theory of mortality and aging. *Science* **1960**, *132*, 14–21. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=General+theory+of+mortality+and+aging&author=Strehler,+B.L.&author=Mildvan,+A.S.&publication_year=1960&journal=Science&volume=132&pages=14%E2%80%9321&doi=10.1126/science.132.3418.14)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1126/science.132.3418.14)]
13. Hayflick, L.; Moorhead, P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* **1961**, *25*, 585–621. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+serial+cultivation+of+human+diploid+cell+strains&author=Hayflick,+L.&author=Moorhead,+P.S.&publication_year=1961&journal=Exp.+Cell+Res.&volume=25&pages=585%E2%80%93621&doi=10.1016/0014-4827(61)90192-6)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/0014-4827%2861%2990192-6)]
14. Witkowski, J.A. Dr. Carrel’s immortal cells. *Med. Hist.* **1980**, *24*, 129–142. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Dr.+Carrel%E2%80%99s+immortal+cells&author=Witkowski,+J.A.&publication_year=1980&journal=Med.+Hist.&volume=24&pages=129%E2%80%93142&doi=10.1017/S0025727300040126)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1017/S0025727300040126)]
15. Hayflick, L. The Limited in Vitro Lifetime of Human Diploid Cell Strains. *Exp. Cell Res.* **1965**, *37*, 614–636. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+Limited+in+Vitro+Lifetime+of+Human+Diploid+Cell+Strains&author=Hayflick,+L.&publication_year=1965&journal=Exp.+Cell+Res.&volume=37&pages=614%E2%80%93636&doi=10.1016/0014-4827(65)90211-9)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/0014-4827%2865%2990211-9)]
16. Stanulis-Praeger, B.M. Cellular senescence revisited: A review. *Mech. Ageing Dev.* **1987**, *38*, 1–48. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Cellular+senescence+revisited:+A+review&author=Stanulis-Praeger,+B.M.&publication_year=1987&journal=Mech.+Ageing+Dev.&volume=38&pages=1%E2%80%9348&doi=10.1016/0047-6374(87)90109-6)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/0047-6374%2887%2990109-6)]
17. Dell’Orco, R.T.; Mertens, J.G.; Kruse, P.F., Jr. Doubling potential, calendar time, and senescence of human diploid cells in culture. *Exp. Cell Res.* **1973**, *77*, 356–360. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Doubling+potential,+calendar+time,+and+senescence+of+human+diploid+cells+in+culture&author=Dell%E2%80%99Orco,+R.T.&author=Mertens,+J.G.&author=Kruse,+P.F.,+Jr.&publication_year=1973&journal=Exp.+Cell+Res.&volume=77&pages=356%E2%80%93360&doi=10.1016/0014-4827(73)90588-0)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/0014-4827%2873%2990588-0)]
18. Olovnikov, A.M. Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1971**, *201*, 1496–1499. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Principle+of+marginotomy+in+template+synthesis+of+polynucleotides&author=Olovnikov,+A.M.&publication_year=1971&journal=Dokl.+Akad.+Nauk+SSSR&volume=201&pages=1496%E2%80%931499&pmid=5158754)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5158754)]
19. Watson, J.D. Origin of concatemeric T7 DNA. *Nat. New Biol.* **1972**, *239*, 197–201. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Origin+of+concatemeric+T7+DNA&author=Watson,+J.D.&publication_year=1972&journal=Nat.+New+Biol.&volume=239&pages=197%E2%80%93201&doi=10.1038/newbio239197a0&pmid=4507727)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/newbio239197a0)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4507727)]
20. Olovnikov, A.M. The immune response and the process of marginotomy in lymphoid cells. *Vestn. Akad. Med. Nauk SSSR* **1972**, *27*, 85–87. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+immune+response+and+the+process+of+marginotomy+in+lymphoid+cells&author=Olovnikov,+A.M.&publication_year=1972&journal=Vestn.+Akad.+Med.+Nauk+SSSR&volume=27&pages=85%E2%80%9387)]
21. Bodnar, A.G.; Ouellette, M.; Frolkis, M.; Holt, S.E.; Chiu, C.P.; Morin, G.B.; Harley, C.B.; Shay, J.W.; Lichtsteiner, S.; Wright, W.E. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* **1998**, *279*, 349–352. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Extension+of+life-span+by+introduction+of+telomerase+into+normal+human+cells&author=Bodnar,+A.G.&author=Ouellette,+M.&author=Frolkis,+M.&author=Holt,+S.E.&author=Chiu,+C.P.&author=Morin,+G.B.&author=Harley,+C.B.&author=Shay,+J.W.&author=Lichtsteiner,+S.&author=Wright,+W.E.&publication_year=1998&journal=Science&volume=279&pages=349%E2%80%93352&doi=10.1126/science.279.5349.349)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1126/science.279.5349.349)]
22. Thomson, J.A.; Itskovitz-Eldor, J.; Shapiro, S.S.; Waknitz, M.A.; Swiergiel, J.J.; Marshall, V.S.; Jones, J.M. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* **1998**, *282*, 1145–1147. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Embryonic+stem+cell+lines+derived+from+human+blastocysts&author=Thomson,+J.A.&author=Itskovitz-Eldor,+J.&author=Shapiro,+S.S.&author=Waknitz,+M.A.&author=Swiergiel,+J.J.&author=Marshall,+V.S.&author=Jones,+J.M.&publication_year=1998&journal=Science&volume=282&pages=1145%E2%80%931147&doi=10.1126/science.282.5391.1145)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1145)]
23. Kim, N.W.; Piatyszek, M.A.; Prowse, K.R.; Harley, C.B.; West, M.D.; Ho, P.L.; Coviello, G.M.; Wright, W.E.; Weinrich, S.L.; Shay, J.W. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* **1994**, *266*, 2011–2015. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Specific+association+of+human+telomerase+activity+with+immortal+cells+and+cancer&author=Kim,+N.W.&author=Piatyszek,+M.A.&author=Prowse,+K.R.&author=Harley,+C.B.&author=West,+M.D.&author=Ho,+P.L.&author=Coviello,+G.M.&author=Wright,+W.E.&author=Weinrich,+S.L.&author=Shay,+J.W.&publication_year=1994&journal=Science&volume=266&pages=2011%E2%80%932015&doi=10.1126/science.7605428)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1126/science.7605428)]
24. Tchkonia, T.; Zhu, Y.; van Deursen, J.; Campisi, J.; Kirkland, J.L. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: Therapeutic opportunities. *J. Clin. Investig.* **2013**, *123*, 966–972. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Cellular+senescence+and+the+senescent+secretory+phenotype:+Therapeutic+opportunities&author=Tchkonia,+T.&author=Zhu,+Y.&author=van+Deursen,+J.&author=Campisi,+J.&author=Kirkland,+J.L.&publication_year=2013&journal=J.+Clin.+Investig.&volume=123&pages=966%E2%80%93972&doi=10.1172/JCI64098&pmid=23454759)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1172/JCI64098)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23454759)]
25. Opresko, P.L.; Shay, J.W. Telomere-associated aging disorders. *Ageing Res. Rev.* **2017**, *33*, 52–66. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Telomere-associated+aging+disorders&author=Opresko,+P.L.&author=Shay,+J.W.&publication_year=2017&journal=Ageing+Res.+Rev.&volume=33&pages=52%E2%80%9366&doi=10.1016/j.arr.2016.05.009&pmid=27215853)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.05.009)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27215853)]
26. Effros, R.B.; Allsopp, R.; Chiu, C.P.; Hausner, M.A.; Hirji, K.; Wang, L.; Harley, C.B.; Villeponteau, B.; West, M.D.; Giorgi, J.V. Shortened telomeres in the expanded CD28-CD8+ cell subset in HIV disease implicate replicative senescence in HIV pathogenesis. *AIDS* **1996**, *10*, F17–F22. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Shortened+telomeres+in+the+expanded+CD28-CD8++cell+subset+in+HIV+disease+implicate+replicative+senescence+in+HIV+pathogenesis&author=Effros,+R.B.&author=Allsopp,+R.&author=Chiu,+C.P.&author=Hausner,+M.A.&author=Hirji,+K.&author=Wang,+L.&author=Harley,+C.B.&author=Villeponteau,+B.&author=West,+M.D.&author=Giorgi,+J.V.&publication_year=1996&journal=AIDS&volume=10&pages=F17%E2%80%93F22&doi=10.1097/00002030-199607000-00001)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1097/00002030-199607000-00001)]
27. Harley, C.B.; Futcher, A.B.; Greider, C.W. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* **1990**, *345*, 458–460. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Telomeres+shorten+during+ageing+of+human+fibroblasts&author=Harley,+C.B.&author=Futcher,+A.B.&author=Greider,+C.W.&publication_year=1990&journal=Nature&volume=345&pages=458%E2%80%93460&doi=10.1038/345458a0)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/345458a0)]
28. Hastie, N.D.; Dempster, M.; Dunlop, M.G.; Thompson, A.M.; Green, D.K.; Allshire, R.C. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. *Nature* **1990**, *346*, 866–868. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Telomere+reduction+in+human+colorectal+carcinoma+and+with+ageing&author=Hastie,+N.D.&author=Dempster,+M.&author=Dunlop,+M.G.&author=Thompson,+A.M.&author=Green,+D.K.&author=Allshire,+R.C.&publication_year=1990&journal=Nature&volume=346&pages=866%E2%80%93868&doi=10.1038/346866a0)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/346866a0)]
29. Lindsey, J.; McGill, N.I.; Lindsey, L.A.; Green, D.K.; Cooke, H.J. In vivo loss of telomeric repeats with age in humans. *Mutat. Res.* **1991**, *256*, 45–48. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=In+vivo+loss+of+telomeric+repeats+with+age+in+humans&author=Lindsey,+J.&author=McGill,+N.I.&author=Lindsey,+L.A.&author=Green,+D.K.&author=Cooke,+H.J.&publication_year=1991&journal=Mutat.+Res.&volume=256&pages=45%E2%80%9348&doi=10.1016/0921-8734(91)90032-7)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/0921-8734%2891%2990032-7)]
30. Harel, I.; Benayoun, B.A.; Machado, B.; Singh, P.P.; Hu, C.K.; Pech, M.F.; Valenzano, D.R.; Zhang, E.; Sharp, S.C.; Artandi, S.E.; et al. A platform for rapid exploration of aging and diseases in a naturally short-lived vertebrate. *Cell* **2015**, *160*, 1013–1026. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=A+platform+for+rapid+exploration+of+aging+and+diseases+in+a+naturally+short-lived+vertebrate&author=Harel,+I.&author=Benayoun,+B.A.&author=Machado,+B.&author=Singh,+P.P.&author=Hu,+C.K.&author=Pech,+M.F.&author=Valenzano,+D.R.&author=Zhang,+E.&author=Sharp,+S.C.&author=Artandi,+S.E.&publication_year=2015&journal=Cell&volume=160&pages=1013%E2%80%931026&doi=10.1016/j.cell.2015.01.038)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.038)]
31. Du, X.; Shen, J.; Kugan, N.; Furth, E.E.; Lombard, D.B.; Cheung, C.; Pak, S.; Luo, G.; Pignolo, R.J.; DePinho, R.A.; et al. Telomere shortening exposes functions for the mouse Werner and Bloom syndrome genes. *Mol. Cell. Biol.* **2004**, *24*, 8437–8446. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Telomere+shortening+exposes+functions+for+the+mouse+Werner+and+Bloom+syndrome+genes&author=Du,+X.&author=Shen,+J.&author=Kugan,+N.&author=Furth,+E.E.&author=Lombard,+D.B.&author=Cheung,+C.&author=Pak,+S.&author=Luo,+G.&author=Pignolo,+R.J.&author=DePinho,+R.A.&publication_year=2004&journal=Mol.+Cell.+Biol.&volume=24&pages=8437%E2%80%938446&doi=10.1128/MCB.24.19.8437-8446.2004)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1128/MCB.24.19.8437-8446.2004)]
32. Chang, S.; Multani, A.S.; Cabrera, N.G.; Naylor, M.L.; Laud, P.; Lombard, D.; Pathak, S.; Guarente, L.; DePinho, R.A. Essential role of limiting telomeres in the pathogenesis of Werner syndrome. *Nat. Genet.* **2004**, *36*, 877–882. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Essential+role+of+limiting+telomeres+in+the+pathogenesis+of+Werner+syndrome&author=Chang,+S.&author=Multani,+A.S.&author=Cabrera,+N.G.&author=Naylor,+M.L.&author=Laud,+P.&author=Lombard,+D.&author=Pathak,+S.&author=Guarente,+L.&author=DePinho,+R.A.&publication_year=2004&journal=Nat.+Genet.&volume=36&pages=877%E2%80%93882&doi=10.1038/ng1389)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/ng1389)]
33. Jaskelioff, M.; Muller, F.L.; Paik, J.H.; Thomas, E.; Jiang, S.; Adams, A.C.; Sahin, E.; Kost-Alimova, M.; Protopopov, A.; Cadinanos, J.; et al. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature* **2011**, *469*, 102–106. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Telomerase+reactivation+reverses+tissue+degeneration+in+aged+telomerase-deficient+mice&author=Jaskelioff,+M.&author=Muller,+F.L.&author=Paik,+J.H.&author=Thomas,+E.&author=Jiang,+S.&author=Adams,+A.C.&author=Sahin,+E.&author=Kost-Alimova,+M.&author=Protopopov,+A.&author=Cadinanos,+J.&publication_year=2011&journal=Nature&volume=469&pages=102%E2%80%93106&doi=10.1038/nature09603)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/nature09603)]
34. Guo, N.; Parry, E.M.; Li, L.S.; Kembou, F.; Lauder, N.; Hussain, M.A.; Berggren, P.O.; Armanios, M. Short telomeres compromise beta-cell signaling and survival. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e17858. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Short+telomeres+compromise+beta-cell+signaling+and+survival&author=Guo,+N.&author=Parry,+E.M.&author=Li,+L.S.&author=Kembou,+F.&author=Lauder,+N.&author=Hussain,+M.A.&author=Berggren,+P.O.&author=Armanios,+M.&publication_year=2011&journal=PLoS+ONE&volume=6&pages=e17858)]
35. Mourkioti, F.; Kustan, J.; Kraft, P.; Day, J.W.; Zhao, M.M.; Kost-Alimova, M.; Protopopov, A.; DePinho, R.A.; Bernstein, D.; Meeker, A.K.; et al. Role of telomere dysfunction in cardiac failure in Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Cell Biol.* **2013**, *15*, 895–904. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Role+of+telomere+dysfunction+in+cardiac+failure+in+Duchenne+muscular+dystrophy&author=Mourkioti,+F.&author=Kustan,+J.&author=Kraft,+P.&author=Day,+J.W.&author=Zhao,+M.M.&author=Kost-Alimova,+M.&author=Protopopov,+A.&author=DePinho,+R.A.&author=Bernstein,+D.&author=Meeker,+A.K.&publication_year=2013&journal=Nat.+Cell+Biol.&volume=15&pages=895%E2%80%93904&doi=10.1038/ncb2790)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/ncb2790)]
36. Effros, R.B. From Hayflick to Walford: The role of T cell replicative senescence in human aging. *Exp. Gerontol.* **2004**, *39*, 885–890. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=From+Hayflick+to+Walford:+The+role+of+T+cell+replicative+senescence+in+human+aging&author=Effros,+R.B.&publication_year=2004&journal=Exp.+Gerontol.&volume=39&pages=885%E2%80%93890&doi=10.1016/j.exger.2004.03.004)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.03.004)]
37. Jacome Burbano, M.S.; Gilson, E. Long-lived post-mitotic cell aging: Is a telomere clock at play? *Mech. Ageing Dev.* **2020**, *189*, 111256. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Long-lived+post-mitotic+cell+aging:+Is+a+telomere+clock+at+play?&author=Jacome+Burbano,+M.S.&author=Gilson,+E.&publication_year=2020&journal=Mech.+Ageing+Dev.&volume=189&pages=111256&doi=10.1016/j.mad.2020.111256)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111256)]
38. Phillippe, M.; Phillippe, S.M. Birth and death: Evidence for the same biologic clock. *Am. J. Reprod. Immunol.* **2017**, *77*, e12638. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Birth+and+death:+Evidence+for+the+same+biologic+clock&author=Phillippe,+M.&author=Phillippe,+S.M.&publication_year=2017&journal=Am.+J.+Reprod.+Immunol.&volume=77&pages=e12638&doi=10.1111/aji.12638&pmid=28185343)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1111/aji.12638)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28185343)]
39. Whittemore, K.; Derevyanko, A.; Martinez, P.; Serrano, R.; Pumarola, M.; Bosch, F.; Blasco, M.A. Telomerase gene therapy ameliorates the effects of neurodegeneration associated to short telomeres in mice. *Aging (Albany NY)* **2019**, *11*, 2916–2948. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Telomerase+gene+therapy+ameliorates+the+effects+of+neurodegeneration+associated+to+short+telomeres+in+mice&author=Whittemore,+K.&author=Derevyanko,+A.&author=Martinez,+P.&author=Serrano,+R.&author=Pumarola,+M.&author=Bosch,+F.&author=Blasco,+M.A.&publication_year=2019&journal=Aging+(Albany+NY)&volume=11&pages=2916%E2%80%932948&doi=10.18632/aging.101982)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.18632/aging.101982)]
40. Whittemore, K.; Vera, E.; Martinez-Nevado, E.; Sanpera, C.; Blasco, M.A. Telomere shortening rate predicts species life span. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2019**, *116*, 15122–15127. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Telomere+shortening+rate+predicts+species+life+span&author=Whittemore,+K.&author=Vera,+E.&author=Martinez-Nevado,+E.&author=Sanpera,+C.&author=Blasco,+M.A.&publication_year=2019&journal=Proc.+Natl.+Acad.+Sci.+USA&volume=116&pages=15122%E2%80%9315127&doi=10.1073/pnas.1902452116)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1073/pnas.1902452116)]
41. Munoz-Lorente, M.A.; Cano-Martin, A.C.; Blasco, M.A. Mice with hyper-long telomeres show less metabolic aging and longer lifespans. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4723. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Mice+with+hyper-long+telomeres+show+less+metabolic+aging+and+longer+lifespans&author=Munoz-Lorente,+M.A.&author=Cano-Martin,+A.C.&author=Blasco,+M.A.&publication_year=2019&journal=Nat.+Commun.&volume=10&pages=4723&doi=10.1038/s41467-019-12664-x)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/s41467-019-12664-x)]
42. Vera, E.; Bernardes de Jesus, B.; Foronda, M.; Flores, J.M.; Blasco, M.A. Telomerase reverse transcriptase synergizes with calorie restriction to increase health span and extend mouse longevity. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e53760. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Telomerase+reverse+transcriptase+synergizes+with+calorie+restriction+to+increase+health+span+and+extend+mouse+longevity&author=Vera,+E.&author=Bernardes+de+Jesus,+B.&author=Foronda,+M.&author=Flores,+J.M.&author=Blasco,+M.A.&publication_year=2013&journal=PLoS+ONE&volume=8&pages=e53760&doi=10.1371/journal.pone.0053760&pmid=23349740)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053760)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23349740)]
43. Semeraro, M.D.; Smith, C.; Kaiser, M.; Levinger, I.; Duque, G.; Gruber, H.J.; Herrmann, M. Physical activity, a modulator of aging through effects on telomere biology. *Aging (Albany NY)* **2020**, *12*, 13803–13823. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Physical+activity,+a+modulator+of+aging+through+effects+on+telomere+biology&author=Semeraro,+M.D.&author=Smith,+C.&author=Kaiser,+M.&author=Levinger,+I.&author=Duque,+G.&author=Gruber,+H.J.&author=Herrmann,+M.&publication_year=2020&journal=Aging+(Albany+NY)&volume=12&pages=13803%E2%80%9313823&doi=10.18632/aging.103504)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.18632/aging.103504)]
44. Zeng, Y.; Chen, T. DNA Methylation Reprogramming during Mammalian Development. *Genes* **2019**, *10*, 257. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=DNA+Methylation+Reprogramming+during+Mammalian+Development&author=Zeng,+Y.&author=Chen,+T.&publication_year=2019&journal=Genes&volume=10&pages=257&doi=10.3390/genes10040257)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.3390/genes10040257)]
45. Kane, A.E.; Sinclair, D.A. Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2019**, *54*, 61–83. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Epigenetic+changes+during+aging+and+their+reprogramming+potential&author=Kane,+A.E.&author=Sinclair,+D.A.&publication_year=2019&journal=Crit.+Rev.+Biochem.+Mol.+Biol.&volume=54&pages=61%E2%80%9383&doi=10.1080/10409238.2019.1570075)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1570075)]
46. Hannum, G.; Guinney, J.; Zhao, L.; Zhang, L.; Hughes, G.; Sadda, S.; Klotzle, B.; Bibikova, M.; Fan, J.B.; Gao, Y.; et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol. Cell* **2013**, *49*, 359–367. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Genome-wide+methylation+profiles+reveal+quantitative+views+of+human+aging+rates&author=Hannum,+G.&author=Guinney,+J.&author=Zhao,+L.&author=Zhang,+L.&author=Hughes,+G.&author=Sadda,+S.&author=Klotzle,+B.&author=Bibikova,+M.&author=Fan,+J.B.&author=Gao,+Y.&publication_year=2013&journal=Mol.+Cell&volume=49&pages=359%E2%80%93367&doi=10.1016/j.molcel.2012.10.016)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016)]
47. Horvath, S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* **2013**, *14*, R115. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=DNA+methylation+age+of+human+tissues+and+cell+types&author=Horvath,+S.&publication_year=2013&journal=Genome+Biol.&volume=14&pages=R115&doi=10.1186/gb-2013-14-10-r115&pmid=24138928)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138928)]
48. Koch, C.M.; Wagner, W. Epigenetic-aging-signature to determine age in different tissues. *Aging (Albany NY)* **2011**, *3*, 1018–1027. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Epigenetic-aging-signature+to+determine+age+in+different+tissues&author=Koch,+C.M.&author=Wagner,+W.&publication_year=2011&journal=Aging+(Albany+NY)&volume=3&pages=1018%E2%80%931027&doi=10.18632/aging.100395)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.18632/aging.100395)]
49. Weidner, C.I.; Lin, Q.; Koch, C.M.; Eisele, L.; Beier, F.; Ziegler, P.; Bauerschlag, D.O.; Jockel, K.H.; Erbel, R.; Muhleisen, T.W.; et al. Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites. *Genome Biol.* **2014**, *15*, R24. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Aging+of+blood+can+be+tracked+by+DNA+methylation+changes+at+just+three+CpG+sites&author=Weidner,+C.I.&author=Lin,+Q.&author=Koch,+C.M.&author=Eisele,+L.&author=Beier,+F.&author=Ziegler,+P.&author=Bauerschlag,+D.O.&author=Jockel,+K.H.&author=Erbel,+R.&author=Muhleisen,+T.W.&publication_year=2014&journal=Genome+Biol.&volume=15&pages=R24&doi=10.1186/gb-2014-15-2-r24)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-2-r24)]
50. Garagnani, P.; Bacalini, M.G.; Pirazzini, C.; Gori, D.; Giuliani, C.; Mari, D.; Di Blasio, A.M.; Gentilini, D.; Vitale, G.; Collino, S.; et al. Methylation of ELOVL2 gene as a new epigenetic marker of age. *Aging Cell* **2012**, *11*, 1132–1134. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Methylation+of+ELOVL2+gene+as+a+new+epigenetic+marker+of+age&author=Garagnani,+P.&author=Bacalini,+M.G.&author=Pirazzini,+C.&author=Gori,+D.&author=Giuliani,+C.&author=Mari,+D.&author=Di+Blasio,+A.M.&author=Gentilini,+D.&author=Vitale,+G.&author=Collino,+S.&publication_year=2012&journal=Aging+Cell&volume=11&pages=1132%E2%80%931134&doi=10.1111/acel.12005&pmid=23061750)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1111/acel.12005)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23061750)]
51. Hoshino, A.; Horvath, S.; Sridhar, A.; Chitsazan, A.; Reh, T.A. Synchrony and asynchrony between an epigenetic clock and developmental timing. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 3770. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Synchrony+and+asynchrony+between+an+epigenetic+clock+and+developmental+timing&author=Hoshino,+A.&author=Horvath,+S.&author=Sridhar,+A.&author=Chitsazan,+A.&author=Reh,+T.A.&publication_year=2019&journal=Sci.+Rep.&volume=9&pages=3770&doi=10.1038/s41598-019-39919-3)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/s41598-019-39919-3)]
52. Lee, Y.; Choufani, S.; Weksberg, R.; Wilson, S.L.; Yuan, V.; Burt, A.; Marsit, C.; Lu, A.T.; Ritz, B.; Bohlin, J.; et al. Placental epigenetic clocks: Estimating gestational age using placental DNA methylation levels. *Aging (Albany NY)* **2019**, *11*, 4238–4253. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Placental+epigenetic+clocks:+Estimating+gestational+age+using+placental+DNA+methylation+levels&author=Lee,+Y.&author=Choufani,+S.&author=Weksberg,+R.&author=Wilson,+S.L.&author=Yuan,+V.&author=Burt,+A.&author=Marsit,+C.&author=Lu,+A.T.&author=Ritz,+B.&author=Bohlin,+J.&publication_year=2019&journal=Aging+(Albany+NY)&volume=11&pages=4238%E2%80%934253&doi=10.18632/aging.102049)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.18632/aging.102049)]
53. Knight, A.K.; Craig, J.M.; Theda, C.; Baekvad-Hansen, M.; Bybjerg-Grauholm, J.; Hansen, C.S.; Hollegaard, M.V.; Hougaard, D.M.; Mortensen, P.B.; Weinsheimer, S.M.; et al. An epigenetic clock for gestational age at birth based on blood methylation data. *Genome Biol.* **2016**, *17*, 206. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=An+epigenetic+clock+for+gestational+age+at+birth+based+on+blood+methylation+data&author=Knight,+A.K.&author=Craig,+J.M.&author=Theda,+C.&author=Baekvad-Hansen,+M.&author=Bybjerg-Grauholm,+J.&author=Hansen,+C.S.&author=Hollegaard,+M.V.&author=Hougaard,+D.M.&author=Mortensen,+P.B.&author=Weinsheimer,+S.M.&publication_year=2016&journal=Genome+Biol.&volume=17&pages=206&doi=10.1186/s13059-016-1068-z)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1186/s13059-016-1068-z)]
54. Bohlin, J.; Haberg, S.E.; Magnus, P.; Reese, S.E.; Gjessing, H.K.; Magnus, M.C.; Parr, C.L.; Page, C.M.; London, S.J.; Nystad, W. Prediction of gestational age based on genome-wide differentially methylated regions. *Genome Biol.* **2016**, *17*, 207. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Prediction+of+gestational+age+based+on+genome-wide+differentially+methylated+regions&author=Bohlin,+J.&author=Haberg,+S.E.&author=Magnus,+P.&author=Reese,+S.E.&author=Gjessing,+H.K.&author=Magnus,+M.C.&author=Parr,+C.L.&author=Page,+C.M.&author=London,+S.J.&author=Nystad,+W.&publication_year=2016&journal=Genome+Biol.&volume=17&pages=207&doi=10.1186/s13059-016-1063-4)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1186/s13059-016-1063-4)]
55. Simpkin, A.J.; Suderman, M.; Howe, L.D. Epigenetic clocks for gestational age: Statistical and study design considerations. *Clin. Epigenet.* **2017**, *9*, 100. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Epigenetic+clocks+for+gestational+age:+Statistical+and+study+design+considerations&author=Simpkin,+A.J.&author=Suderman,+M.&author=Howe,+L.D.&publication_year=2017&journal=Clin.+Epigenet.&volume=9&pages=100&doi=10.1186/s13148-017-0402-y)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1186/s13148-017-0402-y)]
56. Salas, L.A.; Wiencke, J.K.; Koestler, D.C.; Zhang, Z.; Christensen, B.C.; Kelsey, K.T. Tracing human stem cell lineage during development using DNA methylation. *Genome Res.* **2018**, *28*, 1285–1295. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Tracing+human+stem+cell+lineage+during+development+using+DNA+methylation&author=Salas,+L.A.&author=Wiencke,+J.K.&author=Koestler,+D.C.&author=Zhang,+Z.&author=Christensen,+B.C.&author=Kelsey,+K.T.&publication_year=2018&journal=Genome+Res.&volume=28&pages=1285%E2%80%931295&doi=10.1101/gr.233213.117)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1101/gr.233213.117)]
57. Soraas, A.; Matsuyama, M.; de Lima, M.; Wald, D.; Buechner, J.; Gedde-Dahl, T.; Soraas, C.L.; Chen, B.; Ferrucci, L.; Dahl, J.A.; et al. Epigenetic age is a cell-intrinsic property in transplanted human hematopoietic cells. *Aging Cell* **2019**, *18*, e12897. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Epigenetic+age+is+a+cell-intrinsic+property+in+transplanted+human+hematopoietic+cells&author=Soraas,+A.&author=Matsuyama,+M.&author=de+Lima,+M.&author=Wald,+D.&author=Buechner,+J.&author=Gedde-Dahl,+T.&author=Soraas,+C.L.&author=Chen,+B.&author=Ferrucci,+L.&author=Dahl,+J.A.&publication_year=2019&journal=Aging+Cell&volume=18&pages=e12897&doi=10.1111/acel.12897)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1111/acel.12897)]
58. Frobel, J.; Rahmig, S.; Franzen, J.; Waskow, C.; Wagner, W. Epigenetic aging of human hematopoietic cells is not accelerated upon transplantation into mice. *bioRxiv* **2018**, *10*, 67. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Epigenetic+aging+of+human+hematopoietic+cells+is+not+accelerated+upon+transplantation+into+mice&author=Frobel,+J.&author=Rahmig,+S.&author=Franzen,+J.&author=Waskow,+C.&author=Wagner,+W.&publication_year=2018&journal=bioRxiv&volume=10&pages=67&doi=10.1186/s13148-018-0499-7)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1186/s13148-018-0499-7)]
59. Stubbs, T.M.; Bonder, M.J.; Stark, A.K.; Krueger, F.; Team BI, A.C.; von Meyenn, F.; Stegle, O.; Reik, W. Multi-tissue DNA methylation age predictor in mouse. *Genome Biol.* **2017**, *18*, 68. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Multi-tissue+DNA+methylation+age+predictor+in+mouse&author=Stubbs,+T.M.&author=Bonder,+M.J.&author=Stark,+A.K.&author=Krueger,+F.&author=Team+BI,+A.C.&author=von+Meyenn,+F.&author=Stegle,+O.&author=Reik,+W.&publication_year=2017&journal=Genome+Biol.&volume=18&pages=68&doi=10.1186/s13059-017-1203-5)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1186/s13059-017-1203-5)]
60. Horvath, S.; Oshima, J.; Martin, G.M.; Lu, A.T.; Quach, A.; Cohen, H.; Felton, S.; Matsuyama, M.; Lowe, D.; Kabacik, S.; et al. Epigenetic clock for skin and blood cells applied to Hutchinson Gilford Progeria Syndrome and ex vivo studies. *Aging (Albany NY)* **2018**, *10*, 1758–1775. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Epigenetic+clock+for+skin+and+blood+cells+applied+to+Hutchinson+Gilford+Progeria+Syndrome+and+ex+vivo+studies&author=Horvath,+S.&author=Oshima,+J.&author=Martin,+G.M.&author=Lu,+A.T.&author=Quach,+A.&author=Cohen,+H.&author=Felton,+S.&author=Matsuyama,+M.&author=Lowe,+D.&author=Kabacik,+S.&publication_year=2018&journal=Aging+(Albany+NY)&volume=10&pages=1758%E2%80%931775&doi=10.18632/aging.101508)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.18632/aging.101508)]
61. Raj, K.; Horvath, S. Current perspectives on the cellular and molecular features of epigenetic ageing. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* **2020**, *245*, 1532–1542. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Current+perspectives+on+the+cellular+and+molecular+features+of+epigenetic+ageing&author=Raj,+K.&author=Horvath,+S.&publication_year=2020&journal=Exp.+Biol.+Med.+(Maywood)&volume=245&pages=1532%E2%80%931542&doi=10.1177/1535370220918329)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1177/1535370220918329)]
62. Snir, S.; Farrell, C.; Pellegrini, M. Human epigenetic ageing is logarithmic with time across the entire lifespan. *Epigenetics* **2019**, *14*, 912–926. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Human+epigenetic+ageing+is+logarithmic+with+time+across+the+entire+lifespan&author=Snir,+S.&author=Farrell,+C.&author=Pellegrini,+M.&publication_year=2019&journal=Epigenetics&volume=14&pages=912%E2%80%93926&doi=10.1080/15592294.2019.1623634)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1623634)]
63. Petkovich, D.A.; Podolskiy, D.I.; Lobanov, A.V.; Lee, S.G.; Miller, R.A.; Gladyshev, V.N. Using DNA Methylation Profiling to Evaluate Biological Age and Longevity Interventions. *Cell Metab.* **2017**, *25*, 954–960.e956. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Using+DNA+Methylation+Profiling+to+Evaluate+Biological+Age+and+Longevity+Interventions&author=Petkovich,+D.A.&author=Podolskiy,+D.I.&author=Lobanov,+A.V.&author=Lee,+S.G.&author=Miller,+R.A.&author=Gladyshev,+V.N.&publication_year=2017&journal=Cell+Metab.&volume=25&pages=954%E2%80%93960.e956&doi=10.1016/j.cmet.2017.03.016)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.03.016)]
64. Thompson, M.J.; Chwialkowska, K.; Rubbi, L.; Lusis, A.J.; Davis, R.C.; Srivastava, A.; Korstanje, R.; Churchill, G.A.; Horvath, S.; Pellegrini, M. A multi-tissue full lifespan epigenetic clock for mice. *Aging (Albany NY)* **2018**, *10*, 2832–2854. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=A+multi-tissue+full+lifespan+epigenetic+clock+for+mice&author=Thompson,+M.J.&author=Chwialkowska,+K.&author=Rubbi,+L.&author=Lusis,+A.J.&author=Davis,+R.C.&author=Srivastava,+A.&author=Korstanje,+R.&author=Churchill,+G.A.&author=Horvath,+S.&author=Pellegrini,+M.&publication_year=2018&journal=Aging+(Albany+NY)&volume=10&pages=2832%E2%80%932854&doi=10.18632/aging.101590)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.18632/aging.101590)]
65. Wagner, W. Epigenetic aging clocks in mice and men. *Genome Biol.* **2017**, *18*, 107. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Epigenetic+aging+clocks+in+mice+and+men&author=Wagner,+W.&publication_year=2017&journal=Genome+Biol.&volume=18&pages=107&doi=10.1186/s13059-017-1245-8)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1186/s13059-017-1245-8)]
66. Lu, A.T.; Fei, Z.; Haghani, A.; Robeck, T.R.; Zoller, J.A.; Li, C.Z.; Zhang, J.; Ablaeva, J.; Adams, D.M.; Almunia, J.; et al. Universal DNA methylation age across mammalian tissues. *bioRxiv* **2021**. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Universal+DNA+methylation+age+across+mammalian+tissues&author=Lu,+A.T.&author=Fei,+Z.&author=Haghani,+A.&author=Robeck,+T.R.&author=Zoller,+J.A.&author=Li,+C.Z.&author=Zhang,+J.&author=Ablaeva,+J.&author=Adams,+D.M.&author=Almunia,+J.&publication_year=2021&journal=bioRxiv&doi=10.1101/2021.01.18.426733)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1101/2021.01.18.426733)]
67. Vaiserman, A. Developmental epigenetic programming of caste-specific differences in social insects: An impact on longevity. *Curr. Aging Sci.* **2014**, *7*, 176–186. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Developmental+epigenetic+programming+of+caste-specific+differences+in+social+insects:+An+impact+on+longevity&author=Vaiserman,+A.&publication_year=2014&journal=Curr.+Aging+Sci.&volume=7&pages=176%E2%80%93186&doi=10.2174/1874609807666141129173749)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.2174/1874609807666141129173749)]
68. Marioni, R.E.; Shah, S.; McRae, A.F.; Chen, B.H.; Colicino, E.; Harris, S.E.; Gibson, J.; Henders, A.K.; Redmond, P.; Cox, S.R.; et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol.* **2015**, *16*, 25. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=DNA+methylation+age+of+blood+predicts+all-cause+mortality+in+later+life&author=Marioni,+R.E.&author=Shah,+S.&author=McRae,+A.F.&author=Chen,+B.H.&author=Colicino,+E.&author=Harris,+S.E.&author=Gibson,+J.&author=Henders,+A.K.&author=Redmond,+P.&author=Cox,+S.R.&publication_year=2015&journal=Genome+Biol.&volume=16&pages=25&doi=10.1186/s13059-015-0584-6)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1186/s13059-015-0584-6)]
69. Breitling, L.P.; Saum, K.U.; Perna, L.; Schottker, B.; Holleczek, B.; Brenner, H. Frailty is associated with the epigenetic clock but not with telomere length in a German cohort. *Clin. Epigenet.* **2016**, *8*, 21. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Frailty+is+associated+with+the+epigenetic+clock+but+not+with+telomere+length+in+a+German+cohort&author=Breitling,+L.P.&author=Saum,+K.U.&author=Perna,+L.&author=Schottker,+B.&author=Holleczek,+B.&author=Brenner,+H.&publication_year=2016&journal=Clin.+Epigenet.&volume=8&pages=21&doi=10.1186/s13148-016-0186-5)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1186/s13148-016-0186-5)]
70. Kabacik, S.; Horvath, S.; Cohen, H.; Raj, K. Epigenetic ageing is distinct from senescence-mediated ageing and is not prevented by telomerase expression. *Aging (Albany NY)* **2018**, *10*, 2800–2815. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Epigenetic+ageing+is+distinct+from+senescence-mediated+ageing+and+is+not+prevented+by+telomerase+expression&author=Kabacik,+S.&author=Horvath,+S.&author=Cohen,+H.&author=Raj,+K.&publication_year=2018&journal=Aging+(Albany+NY)&volume=10&pages=2800%E2%80%932815&doi=10.18632/aging.101588)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.18632/aging.101588)]
71. Wagner, W. The Link Between Epigenetic Clocks for Aging and Senescence. *Front. Genet.* **2019**, *10*, 303. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+Link+Between+Epigenetic+Clocks+for+Aging+and+Senescence&author=Wagner,+W.&publication_year=2019&journal=Front.+Genet.&volume=10&pages=303&doi=10.3389/fgene.2019.00303)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00303)]
72. Levine, A.J.; Quach, A.; Moore, D.J.; Achim, C.L.; Soontornniyomkij, V.; Masliah, E.; Singer, E.J.; Gelman, B.; Nemanim, N.; Horvath, S. Accelerated epigenetic aging in brain is associated with pre-mortem HIV-associated neurocognitive disorders. *J. Neurovirol.* **2016**, *22*, 366–375. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Accelerated+epigenetic+aging+in+brain+is+associated+with+pre-mortem+HIV-associated+neurocognitive+disorders&author=Levine,+A.J.&author=Quach,+A.&author=Moore,+D.J.&author=Achim,+C.L.&author=Soontornniyomkij,+V.&author=Masliah,+E.&author=Singer,+E.J.&author=Gelman,+B.&author=Nemanim,+N.&author=Horvath,+S.&publication_year=2016&journal=J.+Neurovirol.&volume=22&pages=366%E2%80%93375&doi=10.1007/s13365-015-0406-3)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1007/s13365-015-0406-3)]
73. Gross, A.M.; Jaeger, P.A.; Kreisberg, J.F.; Licon, K.; Jepsen, K.L.; Khosroheidari, M.; Morsey, B.M.; Swindells, S.; Shen, H.; Ng, C.T.; et al. Methylome-wide Analysis of Chronic HIV Infection Reveals Five-Year Increase in Biological Age and Epigenetic Targeting of HLA. *Mol. Cell* **2016**, *62*, 157–168. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Methylome-wide+Analysis+of+Chronic+HIV+Infection+Reveals+Five-Year+Increase+in+Biological+Age+and+Epigenetic+Targeting+of+HLA&author=Gross,+A.M.&author=Jaeger,+P.A.&author=Kreisberg,+J.F.&author=Licon,+K.&author=Jepsen,+K.L.&author=Khosroheidari,+M.&author=Morsey,+B.M.&author=Swindells,+S.&author=Shen,+H.&author=Ng,+C.T.&publication_year=2016&journal=Mol.+Cell&volume=62&pages=157%E2%80%93168&doi=10.1016/j.molcel.2016.03.019)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.03.019)]
74. Quach, A.; Levine, M.E.; Tanaka, T.; Lu, A.T.; Chen, B.H.; Ferrucci, L.; Ritz, B.; Bandinelli, S.; Neuhouser, M.L.; Beasley, J.M.; et al. Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors. *Aging (Albany NY)* **2017**, *9*, 419–446. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Epigenetic+clock+analysis+of+diet,+exercise,+education,+and+lifestyle+factors&author=Quach,+A.&author=Levine,+M.E.&author=Tanaka,+T.&author=Lu,+A.T.&author=Chen,+B.H.&author=Ferrucci,+L.&author=Ritz,+B.&author=Bandinelli,+S.&author=Neuhouser,+M.L.&author=Beasley,+J.M.&publication_year=2017&journal=Aging+(Albany+NY)&volume=9&pages=419%E2%80%93446&doi=10.18632/aging.101168&pmid=28198702)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.18632/aging.101168)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28198702)]
75. Levine, M.E.; Lu, A.T.; Quach, A.; Chen, B.H.; Assimes, T.L.; Bandinelli, S.; Hou, L.; Baccarelli, A.A.; Stewart, J.D.; Li, Y.; et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)* **2018**, *10*, 573–591. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=An+epigenetic+biomarker+of+aging+for+lifespan+and+healthspan&author=Levine,+M.E.&author=Lu,+A.T.&author=Quach,+A.&author=Chen,+B.H.&author=Assimes,+T.L.&author=Bandinelli,+S.&author=Hou,+L.&author=Baccarelli,+A.A.&author=Stewart,+J.D.&author=Li,+Y.&publication_year=2018&journal=Aging+(Albany+NY)&volume=10&pages=573%E2%80%93591&doi=10.18632/aging.101414)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.18632/aging.101414)]
76. Gutman, D.; Rivkin, E.; Fadida, A.; Sharvit, L.; Hermush, V.; Rubin, E.; Kirshner, D.; Sabin, I.; Dwolatzky, T.; Atzmon, G. Exceptionally Long-Lived Individuals (ELLI) Demonstrate Slower Aging Rate Calculated by DNA Methylation Clocks as Possible Modulators for Healthy Longevity. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 615. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Exceptionally+Long-Lived+Individuals+(ELLI)+Demonstrate+Slower+Aging+Rate+Calculated+by+DNA+Methylation+Clocks+as+Possible+Modulators+for+Healthy+Longevity&author=Gutman,+D.&author=Rivkin,+E.&author=Fadida,+A.&author=Sharvit,+L.&author=Hermush,+V.&author=Rubin,+E.&author=Kirshner,+D.&author=Sabin,+I.&author=Dwolatzky,+T.&author=Atzmon,+G.&publication_year=2020&journal=Int.+J.+Mol.+Sci.&volume=21&pages=615&doi=10.3390/ijms21020615)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.3390/ijms21020615)]
77. Sinclair, D.A.; Guarente, L. Extrachromosomal rDNA circles--a cause of aging in yeast. *Cell* **1997**, *91*, 1033–1042. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Extrachromosomal+rDNA+circles--a+cause+of+aging+in+yeast&author=Sinclair,+D.A.&author=Guarente,+L.&publication_year=1997&journal=Cell&volume=91&pages=1033%E2%80%931042&doi=10.1016/S0092-8674(00)80493-6)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/S0092-8674%2800%2980493-6)]
78. Smith, J.S.; Boeke, J.D. An unusual form of transcriptional silencing in yeast ribosomal DNA. *Genes Dev.* **1997**, *11*, 241–254. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=An+unusual+form+of+transcriptional+silencing+in+yeast+ribosomal+DNA&author=Smith,+J.S.&author=Boeke,+J.D.&publication_year=1997&journal=Genes+Dev.&volume=11&pages=241%E2%80%93254&doi=10.1101/gad.11.2.241&pmid=9009206)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1101/gad.11.2.241)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9009206)]
79. Kaeberlein, M.; McVey, M.; Guarente, L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in Saccharomyces cerevisiae by two different mechanisms. *Genes Dev.* **1999**, *13*, 2570–2580. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+SIR2/3/4+complex+and+SIR2+alone+promote+longevity+in+Saccharomyces+cerevisiae+by+two+different+mechanisms&author=Kaeberlein,+M.&author=McVey,+M.&author=Guarente,+L.&publication_year=1999&journal=Genes+Dev.&volume=13&pages=2570%E2%80%932580&doi=10.1101/gad.13.19.2570)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1101/gad.13.19.2570)]
80. Oberdoerffer, P.; Sinclair, D.A. The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2007**, *8*, 692–702. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+role+of+nuclear+architecture+in+genomic+instability+and+ageing&author=Oberdoerffer,+P.&author=Sinclair,+D.A.&publication_year=2007&journal=Nat.+Rev.+Mol.+Cell.+Biol.&volume=8&pages=692%E2%80%93702&doi=10.1038/nrm2238)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/nrm2238)]
81. Oberdoerffer, P.; Michan, S.; McVay, M.; Mostoslavsky, R.; Vann, J.; Park, S.K.; Hartlerode, A.; Stegmuller, J.; Hafner, A.; Loerch, P.; et al. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell* **2008**, *135*, 907–918. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=SIRT1+redistribution+on+chromatin+promotes+genomic+stability+but+alters+gene+expression+during+aging&author=Oberdoerffer,+P.&author=Michan,+S.&author=McVay,+M.&author=Mostoslavsky,+R.&author=Vann,+J.&author=Park,+S.K.&author=Hartlerode,+A.&author=Stegmuller,+J.&author=Hafner,+A.&author=Loerch,+P.&publication_year=2008&journal=Cell&volume=135&pages=907%E2%80%93918&doi=10.1016/j.cell.2008.10.025)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.025)]
82. Mostoslavsky, R.; Chua, K.F.; Lombard, D.B.; Pang, W.W.; Fischer, M.R.; Gellon, L.; Liu, P.; Mostoslavsky, G.; Franco, S.; Murphy, M.M.; et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell* **2006**, *124*, 315–329. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Genomic+instability+and+aging-like+phenotype+in+the+absence+of+mammalian+SIRT6&author=Mostoslavsky,+R.&author=Chua,+K.F.&author=Lombard,+D.B.&author=Pang,+W.W.&author=Fischer,+M.R.&author=Gellon,+L.&author=Liu,+P.&author=Mostoslavsky,+G.&author=Franco,+S.&author=Murphy,+M.M.&publication_year=2006&journal=Cell&volume=124&pages=315%E2%80%93329&doi=10.1016/j.cell.2005.11.044&pmid=16439206)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.11.044)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16439206)]
83. Van Meter, M.; Kashyap, M.; Rezazadeh, S.; Geneva, A.J.; Morello, T.D.; Seluanov, A.; Gorbunova, V. SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5011. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=SIRT6+represses+LINE1+retrotransposons+by+ribosylating+KAP1+but+this+repression+fails+with+stress+and+age&author=Van+Meter,+M.&author=Kashyap,+M.&author=Rezazadeh,+S.&author=Geneva,+A.J.&author=Morello,+T.D.&author=Seluanov,+A.&author=Gorbunova,+V.&publication_year=2014&journal=Nat.+Commun.&volume=5&pages=5011&doi=10.1038/ncomms6011)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/ncomms6011)]
84. Ianni, A.; Hoelper, S.; Krueger, M.; Braun, T.; Bober, E. Sirt7 stabilizes rDNA heterochromatin through recruitment of DNMT1 and Sirt1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2017**, *492*, 434–440. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Sirt7+stabilizes+rDNA+heterochromatin+through+recruitment+of+DNMT1+and+Sirt1&author=Ianni,+A.&author=Hoelper,+S.&author=Krueger,+M.&author=Braun,+T.&author=Bober,+E.&publication_year=2017&journal=Biochem.+Biophys.+Res.+Commun.&volume=492&pages=434%E2%80%93440&doi=10.1016/j.bbrc.2017.08.081)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.08.081)]
85. Paredes, S.; Angulo-Ibanez, M.; Tasselli, L.; Carlson, S.M.; Zheng, W.; Li, T.M.; Chua, K.F. The epigenetic regulator SIRT7 guards against mammalian cellular senescence induced by ribosomal DNA instability. *J. Biol. Chem.* **2018**, *293*, 11242–11250. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+epigenetic+regulator+SIRT7+guards+against+mammalian+cellular+senescence+induced+by+ribosomal+DNA+instability&author=Paredes,+S.&author=Angulo-Ibanez,+M.&author=Tasselli,+L.&author=Carlson,+S.M.&author=Zheng,+W.&author=Li,+T.M.&author=Chua,+K.F.&publication_year=2018&journal=J.+Biol.+Chem.&volume=293&pages=11242%E2%80%9311250&doi=10.1074/jbc.AC118.003325)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1074/jbc.AC118.003325)]
86. Buchwalter, A.; Hetzer, M.W. Nucleolar expansion and elevated protein translation in premature aging. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 328. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Nucleolar+expansion+and+elevated+protein+translation+in+premature+aging&author=Buchwalter,+A.&author=Hetzer,+M.W.&publication_year=2017&journal=Nat.+Commun.&volume=8&pages=328&doi=10.1038/s41467-017-00322-z)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/s41467-017-00322-z)]
87. Tiku, V.; Jain, C.; Raz, Y.; Nakamura, S.; Heestand, B.; Liu, W.; Spath, M.; Suchiman HE, D.; Muller, R.U.; Slagboom, P.E.; et al. Small nucleoli are a cellular hallmark of longevity. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 16083. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Small+nucleoli+are+a+cellular+hallmark+of+longevity&author=Tiku,+V.&author=Jain,+C.&author=Raz,+Y.&author=Nakamura,+S.&author=Heestand,+B.&author=Liu,+W.&author=Spath,+M.&author=Suchiman+HE,+D.&author=Muller,+R.U.&author=Slagboom,+P.E.&publication_year=2017&journal=Nat.+Commun.&volume=8&pages=16083&doi=10.1038/ncomms16083&pmid=28853436)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/ncomms16083)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28853436)]
88. Wang, M.; Lemos, B. Ribosomal DNA harbors an evolutionarily conserved clock of biological aging. *Genome Res.* **2019**, *29*, 325–333. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Ribosomal+DNA+harbors+an+evolutionarily+conserved+clock+of+biological+aging&author=Wang,+M.&author=Lemos,+B.&publication_year=2019&journal=Genome+Res.&volume=29&pages=325%E2%80%93333&doi=10.1101/gr.241745.118)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1101/gr.241745.118)]
89. Sedivy, J.M.; Kreiling, J.A.; Neretti, N.; De Cecco, M.; Criscione, S.W.; Hofmann, J.W.; Zhao, X.; Ito, T.; Peterson, A.L. Death by transposition—The enemy within? *Bioessays* **2013**, *35*, 1035–1043. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Death+by+transposition%E2%80%94The+enemy+within?&author=Sedivy,+J.M.&author=Kreiling,+J.A.&author=Neretti,+N.&author=De+Cecco,+M.&author=Criscione,+S.W.&author=Hofmann,+J.W.&author=Zhao,+X.&author=Ito,+T.&author=Peterson,+A.L.&publication_year=2013&journal=Bioessays&volume=35&pages=1035%E2%80%931043&doi=10.1002/bies.201300097&pmid=24129940)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1002/bies.201300097)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129940)]
90. De Cecco, M.; Criscione, S.W.; Peckham, E.J.; Hillenmeyer, S.; Hamm, E.A.; Manivannan, J.; Peterson, A.L.; Kreiling, J.A.; Neretti, N.; Sedivy, J.M. Genomes of replicatively senescent cells undergo global epigenetic changes leading to gene silencing and activation of transposable elements. *Aging Cell* **2013**, *12*, 247–256. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Genomes+of+replicatively+senescent+cells+undergo+global+epigenetic+changes+leading+to+gene+silencing+and+activation+of+transposable+elements&author=De+Cecco,+M.&author=Criscione,+S.W.&author=Peckham,+E.J.&author=Hillenmeyer,+S.&author=Hamm,+E.A.&author=Manivannan,+J.&author=Peterson,+A.L.&author=Kreiling,+J.A.&author=Neretti,+N.&author=Sedivy,+J.M.&publication_year=2013&journal=Aging+Cell&volume=12&pages=247%E2%80%93256&doi=10.1111/acel.12047)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1111/acel.12047)]
91. De Cecco, M.; Criscione, S.W.; Peterson, A.L.; Neretti, N.; Sedivy, J.M.; Kreiling, J.A. Transposable elements become active and mobile in the genomes of aging mammalian somatic tissues. *Aging (Albany NY)* **2013**, *5*, 867–883. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Transposable+elements+become+active+and+mobile+in+the+genomes+of+aging+mammalian+somatic+tissues&author=De+Cecco,+M.&author=Criscione,+S.W.&author=Peterson,+A.L.&author=Neretti,+N.&author=Sedivy,+J.M.&author=Kreiling,+J.A.&publication_year=2013&journal=Aging+(Albany+NY)&volume=5&pages=867%E2%80%93883&doi=10.18632/aging.100621&pmid=24323947)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.18632/aging.100621)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323947)]
92. Huang, C.R.; Burns, K.H.; Boeke, J.D. Active transposition in genomes. *Annu. Rev. Genet.* **2012**, *46*, 651–675. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Active+transposition+in+genomes&author=Huang,+C.R.&author=Burns,+K.H.&author=Boeke,+J.D.&publication_year=2012&journal=Annu.+Rev.+Genet.&volume=46&pages=651%E2%80%93675&doi=10.1146/annurev-genet-110711-155616)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1146/annurev-genet-110711-155616)]
93. Weber, M.J. Mammalian small nucleolar RNAs are mobile genetic elements. *PLoS Genet.* **2006**, *2*, e205. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Mammalian+small+nucleolar+RNAs+are+mobile+genetic+elements&author=Weber,+M.J.&publication_year=2006&journal=PLoS+Genet.&volume=2&pages=e205&doi=10.1371/journal.pgen.0020205)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020205)]
94. De Koning, A.P.; Gu, W.; Castoe, T.A.; Batzer, M.A.; Pollock, D.D. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLoS Genet.* **2011**, *7*, e1002384. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Repetitive+elements+may+comprise+over+two-thirds+of+the+human+genome&author=De+Koning,+A.P.&author=Gu,+W.&author=Castoe,+T.A.&author=Batzer,+M.A.&author=Pollock,+D.D.&publication_year=2011&journal=PLoS+Genet.&volume=7&pages=e1002384&doi=10.1371/journal.pgen.1002384&pmid=22144907)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002384)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22144907)]
95. Fuentes, D.R.; Swigut, T.; Wysocka, J. Systematic perturbation of retroviral LTRs reveals widespread long-range effects on human gene regulation. *Elife* **2018**, *7*, e35989. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Systematic+perturbation+of+retroviral+LTRs+reveals+widespread+long-range+effects+on+human+gene+regulation&author=Fuentes,+D.R.&author=Swigut,+T.&author=Wysocka,+J.&publication_year=2018&journal=Elife&volume=7&pages=e35989&doi=10.7554/eLife.35989)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.7554/eLife.35989)]
96. Finnegan, D.J. Eukaryotic transposable elements and genome evolution. *Trends Genet.* **1989**, *5*, 103–107. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Eukaryotic+transposable+elements+and+genome+evolution&author=Finnegan,+D.J.&publication_year=1989&journal=Trends+Genet.&volume=5&pages=103%E2%80%93107&doi=10.1016/0168-9525(89)90039-5)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/0168-9525%2889%2990039-5)]
97. Cordaux, R.; Batzer, M.A. The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nat. Rev. Genet.* **2009**, *10*, 691–703. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+impact+of+retrotransposons+on+human+genome+evolution&author=Cordaux,+R.&author=Batzer,+M.A.&publication_year=2009&journal=Nat.+Rev.+Genet.&volume=10&pages=691%E2%80%93703&doi=10.1038/nrg2640&pmid=19763152)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/nrg2640)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19763152)]
98. Garcia-Montojo, M.; Doucet-O’Hare, T.; Henderson, L.; Nath, A. Human endogenous retrovirus-K (HML-2): A comprehensive review. *Crit. Rev. Microbiol.* **2018**, *44*, 715–738. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Human+endogenous+retrovirus-K+(HML-2):+A+comprehensive+review&author=Garcia-Montojo,+M.&author=Doucet-O%E2%80%99Hare,+T.&author=Henderson,+L.&author=Nath,+A.&publication_year=2018&journal=Crit.+Rev.+Microbiol.&volume=44&pages=715%E2%80%93738&doi=10.1080/1040841X.2018.1501345&pmid=30318978)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1080/1040841X.2018.1501345)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30318978)]
99. Beck, C.R.; Collier, P.; Macfarlane, C.; Malig, M.; Kidd, J.M.; Eichler, E.E.; Badge, R.M.; Moran, J.V. LINE-1 retrotransposition activity in human genomes. *Cell* **2010**, *141*, 1159–1170. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=LINE-1+retrotransposition+activity+in+human+genomes&author=Beck,+C.R.&author=Collier,+P.&author=Macfarlane,+C.&author=Malig,+M.&author=Kidd,+J.M.&author=Eichler,+E.E.&author=Badge,+R.M.&author=Moran,+J.V.&publication_year=2010&journal=Cell&volume=141&pages=1159%E2%80%931170&doi=10.1016/j.cell.2010.05.021)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.05.021)]
100. Evrony, G.D.; Cai, X.; Lee, E.; Hills, L.B.; Elhosary, P.C.; Lehmann, H.S.; Parker, J.J.; Atabay, K.D.; Gilmore, E.C.; Poduri, A.; et al. Single-neuron sequencing analysis of L1 retrotransposition and somatic mutation in the human brain. *Cell* **2012**, *151*, 483–496. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Single-neuron+sequencing+analysis+of+L1+retrotransposition+and+somatic+mutation+in+the+human+brain&author=Evrony,+G.D.&author=Cai,+X.&author=Lee,+E.&author=Hills,+L.B.&author=Elhosary,+P.C.&author=Lehmann,+H.S.&author=Parker,+J.J.&author=Atabay,+K.D.&author=Gilmore,+E.C.&author=Poduri,+A.&publication_year=2012&journal=Cell&volume=151&pages=483%E2%80%93496&doi=10.1016/j.cell.2012.09.035)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.09.035)]
101. Lee, E.; Iskow, R.; Yang, L.; Gokcumen, O.; Haseley, P.; Luquette, L.J., 3rd; Lohr, J.G.; Harris, C.C.; Ding, L.; Wilson, R.K.; et al. Landscape of somatic retrotransposition in human cancers. *Science* **2012**, *337*, 967–971. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Landscape+of+somatic+retrotransposition+in+human+cancers&author=Lee,+E.&author=Iskow,+R.&author=Yang,+L.&author=Gokcumen,+O.&author=Haseley,+P.&author=Luquette,+L.J.,+3rd&author=Lohr,+J.G.&author=Harris,+C.C.&author=Ding,+L.&author=Wilson,+R.K.&publication_year=2012&journal=Science&volume=337&pages=967%E2%80%93971&doi=10.1126/science.1222077)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1126/science.1222077)]
102. Grow, E.J.; Flynn, R.A.; Chavez, S.L.; Bayless, N.L.; Wossidlo, M.; Wesche, D.J.; Martin, L.; Ware, C.B.; Blish, C.A.; Chang, H.Y.; et al. Intrinsic retroviral reactivation in human preimplantation embryos and pluripotent cells. *Nature* **2015**, *522*, 221–225. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Intrinsic+retroviral+reactivation+in+human+preimplantation+embryos+and+pluripotent+cells&author=Grow,+E.J.&author=Flynn,+R.A.&author=Chavez,+S.L.&author=Bayless,+N.L.&author=Wossidlo,+M.&author=Wesche,+D.J.&author=Martin,+L.&author=Ware,+C.B.&author=Blish,+C.A.&author=Chang,+H.Y.&publication_year=2015&journal=Nature&volume=522&pages=221%E2%80%93225&doi=10.1038/nature14308)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/nature14308)]
103. Lenart, P.; Krejci, L. DNA, the central molecule of aging. *Mutat. Res.* **2016**, *786*, 1–7. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=DNA,+the+central+molecule+of+aging&author=Lenart,+P.&author=Krejci,+L.&publication_year=2016&journal=Mutat.+Res.&volume=786&pages=1%E2%80%937&doi=10.1016/j.mrfmmm.2016.01.007)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2016.01.007)]
104. White, R.R.; Vijg, J. Do DNA Double-Strand Breaks Drive Aging? *Mol. Cell* **2016**, *63*, 729–738. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Do+DNA+Double-Strand+Breaks+Drive+Aging?&author=White,+R.R.&author=Vijg,+J.&publication_year=2016&journal=Mol.+Cell&volume=63&pages=729%E2%80%93738&doi=10.1016/j.molcel.2016.08.004)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.08.004)]
105. Orr, W.C. Tightening the connection between transposable element mobilization and aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2016**, *113*, 11069–11070. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Tightening+the+connection+between+transposable+element+mobilization+and+aging&author=Orr,+W.C.&publication_year=2016&journal=Proc.+Natl.+Acad.+Sci.+USA&volume=113&pages=11069%E2%80%9311070&doi=10.1073/pnas.1613350113&pmid=27663733)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1073/pnas.1613350113)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27663733)]
106. Wood, J.G.; Jones, B.C.; Jiang, N.; Chang, C.; Hosier, S.; Wickremesinghe, P.; Garcia, M.; Hartnett, D.A.; Burhenn, L.; Neretti, N.; et al. Chromatin-modifying genetic interventions suppress age-associated transposable element activation and extend life span in Drosophila. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2016**, *113*, 11277–11282. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Chromatin-modifying+genetic+interventions+suppress+age-associated+transposable+element+activation+and+extend+life+span+in+Drosophila&author=Wood,+J.G.&author=Jones,+B.C.&author=Jiang,+N.&author=Chang,+C.&author=Hosier,+S.&author=Wickremesinghe,+P.&author=Garcia,+M.&author=Hartnett,+D.A.&author=Burhenn,+L.&author=Neretti,+N.&publication_year=2016&journal=Proc.+Natl.+Acad.+Sci.+USA&volume=113&pages=11277%E2%80%9311282&doi=10.1073/pnas.1604621113&pmid=27621458)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1073/pnas.1604621113)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621458)]
107. Baker, D.J.; Sedivy, J.M. Probing the depths of cellular senescence. *J. Cell Biol.* **2013**, *202*, 11–13. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Probing+the+depths+of+cellular+senescence&author=Baker,+D.J.&author=Sedivy,+J.M.&publication_year=2013&journal=J.+Cell+Biol.&volume=202&pages=11%E2%80%9313&doi=10.1083/jcb.201305155&pmid=23816622)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1083/jcb.201305155)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816622)]
108. Ivanov, A.; Pawlikowski, J.; Manoharan, I.; van Tuyn, J.; Nelson, D.M.; Rai, T.S.; Shah, P.P.; Hewitt, G.; Korolchuk, V.I.; Passos, J.F.; et al. Lysosome-mediated processing of chromatin in senescence. *J. Cell Biol.* **2013**, *202*, 129–143. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Lysosome-mediated+processing+of+chromatin+in+senescence&author=Ivanov,+A.&author=Pawlikowski,+J.&author=Manoharan,+I.&author=van+Tuyn,+J.&author=Nelson,+D.M.&author=Rai,+T.S.&author=Shah,+P.P.&author=Hewitt,+G.&author=Korolchuk,+V.I.&author=Passos,+J.F.&publication_year=2013&journal=J.+Cell+Biol.&volume=202&pages=129%E2%80%93143&doi=10.1083/jcb.201212110)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1083/jcb.201212110)]
109. Simon, M.; Van Meter, M.; Ablaeva, J.; Ke, Z.; Gonzalez, R.S.; Taguchi, T.; De Cecco, M.; Leonova, K.I.; Kogan, V.; Helfand, S.L.; et al. LINE1 Derepression in Aged Wild-Type and SIRT6-Deficient Mice Drives Inflammation. *Cell Metab.* **2019**, *29*, 871–885 e875. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=LINE1+Derepression+in+Aged+Wild-Type+and+SIRT6-Deficient+Mice+Drives+Inflammation&author=Simon,+M.&author=Van+Meter,+M.&author=Ablaeva,+J.&author=Ke,+Z.&author=Gonzalez,+R.S.&author=Taguchi,+T.&author=De+Cecco,+M.&author=Leonova,+K.I.&author=Kogan,+V.&author=Helfand,+S.L.&publication_year=2019&journal=Cell+Metab.&volume=29&pages=871%E2%80%93885+e875&doi=10.1016/j.cmet.2019.02.014)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.02.014)]
110. LaRocca, T.J.; Cavalier, A.N.; Wahl, D. Repetitive elements as a transcriptomic marker of aging: Evidence in multiple datasets and models. *Aging Cell* **2020**, *19*, e13167. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Repetitive+elements+as+a+transcriptomic+marker+of+aging:+Evidence+in+multiple+datasets+and+models&author=LaRocca,+T.J.&author=Cavalier,+A.N.&author=Wahl,+D.&publication_year=2020&journal=Aging+Cell&volume=19&pages=e13167&doi=10.1111/acel.13167)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1111/acel.13167)]
111. Czech, B.; Malone, C.D.; Zhou, R.; Stark, A.; Schlingeheyde, C.; Dus, M.; Perrimon, N.; Kellis, M.; Wohlschlegel, J.A.; Sachidanandam, R.; et al. An endogenous small interfering RNA pathway in Drosophila. *Nature* **2008**, *453*, 798–802. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=An+endogenous+small+interfering+RNA+pathway+in+Drosophila&author=Czech,+B.&author=Malone,+C.D.&author=Zhou,+R.&author=Stark,+A.&author=Schlingeheyde,+C.&author=Dus,+M.&author=Perrimon,+N.&author=Kellis,+M.&author=Wohlschlegel,+J.A.&author=Sachidanandam,+R.&publication_year=2008&journal=Nature&volume=453&pages=798%E2%80%93802&doi=10.1038/nature07007)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/nature07007)]
112. Kawamura, Y.; Saito, K.; Kin, T.; Ono, Y.; Asai, K.; Sunohara, T.; Okada, T.N.; Siomi, M.C.; Siomi, H. Drosophila endogenous small RNAs bind to Argonaute 2 in somatic cells. *Nature* **2008**, *453*, 793–797. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Drosophila+endogenous+small+RNAs+bind+to+Argonaute+2+in+somatic+cells&author=Kawamura,+Y.&author=Saito,+K.&author=Kin,+T.&author=Ono,+Y.&author=Asai,+K.&author=Sunohara,+T.&author=Okada,+T.N.&author=Siomi,+M.C.&author=Siomi,+H.&publication_year=2008&journal=Nature&volume=453&pages=793%E2%80%93797&doi=10.1038/nature06938)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/nature06938)]
113. Lenart, P.; Novak, J.; Bienertova-Vasku, J. PIWI-piRNA pathway: Setting the pace of aging by reducing DNA damage. *Mech. Ageing Dev.* **2018**, *173*, 29–38. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=PIWI-piRNA+pathway:+Setting+the+pace+of+aging+by+reducing+DNA+damage&author=Lenart,+P.&author=Novak,+J.&author=Bienertova-Vasku,+J.&publication_year=2018&journal=Mech.+Ageing+Dev.&volume=173&pages=29%E2%80%9338&doi=10.1016/j.mad.2018.03.009)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.009)]
114. Sturm, A.; Perczel, A.; Ivics, Z.; Vellai, T. The Piwi-piRNA pathway: Road to immortality. *Aging Cell* **2017**, *16*, 906–911. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+Piwi-piRNA+pathway:+Road+to+immortality&author=Sturm,+A.&author=Perczel,+A.&author=Ivics,+Z.&author=Vellai,+T.&publication_year=2017&journal=Aging+Cell&volume=16&pages=906%E2%80%93911&doi=10.1111/acel.12630&pmid=28653810)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1111/acel.12630)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28653810)]
115. Senti, K.A.; Jurczak, D.; Sachidanandam, R.; Brennecke, J. piRNA-guided slicing of transposon transcripts enforces their transcriptional silencing via specifying the nuclear piRNA repertoire. *Genes Dev.* **2015**, *29*, 1747–1762. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=piRNA-guided+slicing+of+transposon+transcripts+enforces+their+transcriptional+silencing+via+specifying+the+nuclear+piRNA+repertoire&author=Senti,+K.A.&author=Jurczak,+D.&author=Sachidanandam,+R.&author=Brennecke,+J.&publication_year=2015&journal=Genes+Dev.&volume=29&pages=1747%E2%80%931762&doi=10.1101/gad.267252.115)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1101/gad.267252.115)]
116. Huang, X.A.; Yin, H.; Sweeney, S.; Raha, D.; Snyder, M.; Lin, H. A major epigenetic programming mechanism guided by piRNAs. *Dev. Cell* **2013**, *24*, 502–516. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=A+major+epigenetic+programming+mechanism+guided+by+piRNAs&author=Huang,+X.A.&author=Yin,+H.&author=Sweeney,+S.&author=Raha,+D.&author=Snyder,+M.&author=Lin,+H.&publication_year=2013&journal=Dev.+Cell&volume=24&pages=502%E2%80%93516&doi=10.1016/j.devcel.2013.01.023&pmid=23434410)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.01.023)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23434410)]
117. Siomi, M.C.; Sato, K.; Pezic, D.; Aravin, A.A. PIWI-interacting small RNAs: The vanguard of genome defence. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2011**, *12*, 246–258. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=PIWI-interacting+small+RNAs:+The+vanguard+of+genome+defence&author=Siomi,+M.C.&author=Sato,+K.&author=Pezic,+D.&author=Aravin,+A.A.&publication_year=2011&journal=Nat.+Rev.+Mol.+Cell.+Biol.&volume=12&pages=246%E2%80%93258&doi=10.1038/nrm3089&pmid=21427766)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/nrm3089)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21427766)]
118. Funayama, N.; Nakatsukasa, M.; Mohri, K.; Masuda, Y.; Agata, K. Piwi expression in archeocytes and choanocytes in demosponges: Insights into the stem cell system in demosponges. *Evol. Dev.* **2010**, *12*, 275–287. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Piwi+expression+in+archeocytes+and+choanocytes+in+demosponges:+Insights+into+the+stem+cell+system+in+demosponges&author=Funayama,+N.&author=Nakatsukasa,+M.&author=Mohri,+K.&author=Masuda,+Y.&author=Agata,+K.&publication_year=2010&journal=Evol.+Dev.&volume=12&pages=275%E2%80%93287&doi=10.1111/j.1525-142X.2010.00413.x&pmid=20565538)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1111/j.1525-142X.2010.00413.x)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20565538)]
119. Palakodeti, D.; Smielewska, M.; Lu, Y.C.; Yeo, G.W.; Graveley, B.R. The PIWI proteins SMEDWI-2 and SMEDWI-3 are required for stem cell function and piRNA expression in planarians. *RNA* **2008**, *14*, 1174–1186. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+PIWI+proteins+SMEDWI-2+and+SMEDWI-3+are+required+for+stem+cell+function+and+piRNA+expression+in+planarians&author=Palakodeti,+D.&author=Smielewska,+M.&author=Lu,+Y.C.&author=Yeo,+G.W.&author=Graveley,+B.R.&publication_year=2008&journal=RNA&volume=14&pages=1174%E2%80%931186&doi=10.1261/rna.1085008)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1261/rna.1085008)]
120. Juliano, C.E.; Reich, A.; Liu, N.; Gotzfried, J.; Zhong, M.; Uman, S.; Reenan, R.A.; Wessel, G.M.; Steele, R.E.; Lin, H. PIWI proteins and PIWI-interacting RNAs function in Hydra somatic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, 337–342. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=PIWI+proteins+and+PIWI-interacting+RNAs+function+in+Hydra+somatic+stem+cells&author=Juliano,+C.E.&author=Reich,+A.&author=Liu,+N.&author=Gotzfried,+J.&author=Zhong,+M.&author=Uman,+S.&author=Reenan,+R.A.&author=Wessel,+G.M.&author=Steele,+R.E.&author=Lin,+H.&publication_year=2014&journal=Proc.+Natl.+Acad.+Sci.+USA&volume=111&pages=337%E2%80%93342&doi=10.1073/pnas.1320965111)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1073/pnas.1320965111)]
121. Teefy, B.B.; Siebert, S.; Cazet, J.F.; Lin, H.; Juliano, C.E. PIWI-piRNA pathway-mediated transposable element repression in Hydra somatic stem cells. *RNA* **2020**, *26*, 550–563. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=PIWI-piRNA+pathway-mediated+transposable+element+repression+in+Hydra+somatic+stem+cells&author=Teefy,+B.B.&author=Siebert,+S.&author=Cazet,+J.F.&author=Lin,+H.&author=Juliano,+C.E.&publication_year=2020&journal=RNA&volume=26&pages=550%E2%80%93563&doi=10.1261/rna.072835.119&pmid=32075940)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1261/rna.072835.119)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32075940)]
122. Zhu, W.; Kuo, D.; Nathanson, J.; Satoh, A.; Pao, G.M.; Yeo, G.W.; Bryant, S.V.; Voss, S.R.; Gardiner, D.M.; Hunter, T. Retrotransposon long interspersed nucleotide element-1 (LINE-1) is activated during salamander limb regeneration. *Dev. Growth Differ.* **2012**, *54*, 673–685. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Retrotransposon+long+interspersed+nucleotide+element-1+(LINE-1)+is+activated+during+salamander+limb+regeneration&author=Zhu,+W.&author=Kuo,+D.&author=Nathanson,+J.&author=Satoh,+A.&author=Pao,+G.M.&author=Yeo,+G.W.&author=Bryant,+S.V.&author=Voss,+S.R.&author=Gardiner,+D.M.&author=Hunter,+T.&publication_year=2012&journal=Dev.+Growth+Differ.&volume=54&pages=673%E2%80%93685&doi=10.1111/j.1440-169X.2012.01368.x)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1111/j.1440-169X.2012.01368.x)]
123. Sharma, A.K.; Nelson, M.C.; Brandt, J.E.; Wessman, M.; Mahmud, N.; Weller, K.P.; Hoffman, R. Human CD34(+) stem cells express the hiwi gene, a human homologue of the Drosophila gene piwi. *Blood* **2001**, *97*, 426–434. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Human+CD34(+)+stem+cells+express+the+hiwi+gene,+a+human+homologue+of+the+Drosophila+gene+piwi&author=Sharma,+A.K.&author=Nelson,+M.C.&author=Brandt,+J.E.&author=Wessman,+M.&author=Mahmud,+N.&author=Weller,+K.P.&author=Hoffman,+R.&publication_year=2001&journal=Blood&volume=97&pages=426%E2%80%93434&doi=10.1182/blood.V97.2.426&pmid=11154219)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1182/blood.V97.2.426)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11154219)]
124. Elsner, D.; Meusemann, K.; Korb, J. Longevity and transposon defense, the case of termite reproductives. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2018**, *115*, 5504–5509. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Longevity+and+transposon+defense,+the+case+of+termite+reproductives&author=Elsner,+D.&author=Meusemann,+K.&author=Korb,+J.&publication_year=2018&journal=Proc.+Natl.+Acad.+Sci.+USA&volume=115&pages=5504%E2%80%935509&doi=10.1073/pnas.1804046115)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1073/pnas.1804046115)]
125. West, M.D.; Labat, I.; Sternberg, H.; Larocca, D.; Nasonkin, I.; Chapman, K.B.; Singh, R.; Makarev, E.; Aliper, A.; Kazennov, A.; et al. Use of deep neural network ensembles to identify embryonic-fetal transition markers: Repression of COX7A1 in embryonic and cancer cells. *Oncotarget* **2018**, *9*, 7796–7811. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Use+of+deep+neural+network+ensembles+to+identify+embryonic-fetal+transition+markers:+Repression+of+COX7A1+in+embryonic+and+cancer+cells&author=West,+M.D.&author=Labat,+I.&author=Sternberg,+H.&author=Larocca,+D.&author=Nasonkin,+I.&author=Chapman,+K.B.&author=Singh,+R.&author=Makarev,+E.&author=Aliper,+A.&author=Kazennov,+A.&publication_year=2018&journal=Oncotarget&volume=9&pages=7796%E2%80%937811&doi=10.18632/oncotarget.23748)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23748)]
126. West, M.D.; Labat, I.; Li, J.; Sim, P.; Janus, J.; Mangelson, H.; Sullivan, S.; Liachko, I.; Labhart, P.; Craske, M.; et al. Differential Expression of α, β, and γ Protocadherin Isoforms During Differentiation, Aging, and Cancer. *bioRxiv* **2021**. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Differential+Expression+of+%CE%B1,+%CE%B2,+and+%CE%B3+Protocadherin+Isoforms+During+Differentiation,+Aging,+and+Cancer&author=West,+M.D.&author=Labat,+I.&author=Li,+J.&author=Sim,+P.&author=Janus,+J.&author=Mangelson,+H.&author=Sullivan,+S.&author=Liachko,+I.&author=Labhart,+P.&author=Craske,+M.&publication_year=2021&journal=bioRxiv&doi=10.1101/2021.03.07.434314)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1101/2021.03.07.434314)]
127. Sidorov, I.; Kimura, M.; Yashin, A.; Aviv, A. Leukocyte telomere dynamics and human hematopoietic stem cell kinetics during somatic growth. *Exp. Hematol.* **2009**, *37*, 514–524. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Leukocyte+telomere+dynamics+and+human+hematopoietic+stem+cell+kinetics+during+somatic+growth&author=Sidorov,+I.&author=Kimura,+M.&author=Yashin,+A.&author=Aviv,+A.&publication_year=2009&journal=Exp.+Hematol.&volume=37&pages=514%E2%80%93524&doi=10.1016/j.exphem.2008.11.009&pmid=19216021)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.exphem.2008.11.009)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19216021)]
128. De Magalhaes, J.P.; Church, G.M. Genomes optimize reproduction: Aging as a consequence of the developmental program. *Physiology (Bethesda)* **2005**, *20*, 252–259. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Genomes+optimize+reproduction:+Aging+as+a+consequence+of+the+developmental+program&author=De+Magalhaes,+J.P.&author=Church,+G.M.&publication_year=2005&journal=Physiology+(Bethesda)&volume=20&pages=252%E2%80%93259&doi=10.1152/physiol.00010.2005)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1152/physiol.00010.2005)]
129. Vaiserman, A. Developmental Tuning of Epigenetic Clock. *Front. Genet.* **2018**, *9*, 584. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Developmental+Tuning+of+Epigenetic+Clock&author=Vaiserman,+A.&publication_year=2018&journal=Front.+Genet.&volume=9&pages=584&doi=10.3389/fgene.2018.00584&pmid=30524474)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00584)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30524474)]
130. Laudet, V. The origins and evolution of vertebrate metamorphosis. *Curr. Biol.* **2011**, *21*, R726–R737. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+origins+and+evolution+of+vertebrate+metamorphosis&author=Laudet,+V.&publication_year=2011&journal=Curr.+Biol.&volume=21&pages=R726%E2%80%93R737&doi=10.1016/j.cub.2011.07.030&pmid=21959163)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.07.030)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21959163)]
131. Skulachev, V.P.; Holtze, S.; Vyssokikh, M.Y.; Bakeeva, L.E.; Skulachev, M.V.; Markov, A.V.; Hildebrandt, T.B.; Sadovnichii, V.A. Neoteny, Prolongation of Youth: From Naked Mole Rats to “Naked Apes” (Humans). *Physiol. Rev.* **2017**, *97*, 699–720. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Neoteny,+Prolongation+of+Youth:+From+Naked+Mole+Rats+to+%E2%80%9CNaked+Apes%E2%80%9D+(Humans)&author=Skulachev,+V.P.&author=Holtze,+S.&author=Vyssokikh,+M.Y.&author=Bakeeva,+L.E.&author=Skulachev,+M.V.&author=Markov,+A.V.&author=Hildebrandt,+T.B.&author=Sadovnichii,+V.A.&publication_year=2017&journal=Physiol.+Rev.&volume=97&pages=699%E2%80%93720&doi=10.1152/physrev.00040.2015&pmid=28202600)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2015)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28202600)]
132. Shyh-Chang, N.; Zhu, H.; Yvanka de Soysa, T.; Shinoda, G.; Seligson, M.T.; Tsanov, K.M.; Nguyen, L.; Asara, J.M.; Cantley, L.C.; Daley, G.Q. Lin28 enhances tissue repair by reprogramming cellular metabolism. *Cell* **2013**, *155*, 778–792. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Lin28+enhances+tissue+repair+by+reprogramming+cellular+metabolism&author=Shyh-Chang,+N.&author=Zhu,+H.&author=Yvanka+de+Soysa,+T.&author=Shinoda,+G.&author=Seligson,+M.T.&author=Tsanov,+K.M.&author=Nguyen,+L.&author=Asara,+J.M.&author=Cantley,+L.C.&author=Daley,+G.Q.&publication_year=2013&journal=Cell&volume=155&pages=778%E2%80%93792&doi=10.1016/j.cell.2013.09.059&pmid=24209617)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.059)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24209617)]
133. Buffenstein, R. Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: Insights from a successfully aging species. *J. Comp. Physiol. B* **2008**, *178*, 439–445. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Negligible+senescence+in+the+longest+living+rodent,+the+naked+mole-rat:+Insights+from+a+successfully+aging+species&author=Buffenstein,+R.&publication_year=2008&journal=J.+Comp.+Physiol.+B&volume=178&pages=439%E2%80%93445&doi=10.1007/s00360-007-0237-5)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1007/s00360-007-0237-5)]
134. Guevara, E.E.; Lawler, R.R.; Staes, N.; White, C.M.; Sherwood, C.C.; Ely, J.J.; Hopkins, W.D.; Bradley, B.J. Age-associated epigenetic change in chimpanzees and humans. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **2020**, *375*, 20190616. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Age-associated+epigenetic+change+in+chimpanzees+and+humans&author=Guevara,+E.E.&author=Lawler,+R.R.&author=Staes,+N.&author=White,+C.M.&author=Sherwood,+C.C.&author=Ely,+J.J.&author=Hopkins,+W.D.&author=Bradley,+B.J.&publication_year=2020&journal=Philos.+Trans.+R.+Soc.+Lond.+B+Biol.+Sci.&volume=375&pages=20190616&doi=10.1098/rstb.2019.0616)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0616)]
135. Jylhava, J.; Pedersen, N.L.; Hagg, S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine* **2017**, *21*, 29–36. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Biological+Age+Predictors&author=Jylhava,+J.&author=Pedersen,+N.L.&author=Hagg,+S.&publication_year=2017&journal=EBioMedicine&volume=21&pages=29%E2%80%9336&doi=10.1016/j.ebiom.2017.03.046&pmid=28396265)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.046)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28396265)]
136. Meyer, D.H.; Schumacher, B. BiT age: A transcriptome-based aging clock near the theoretical limit of accuracy. *Aging Cell* **2021**, *20*, e13320. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=BiT+age:+A+transcriptome-based+aging+clock+near+the+theoretical+limit+of+accuracy&author=Meyer,+D.H.&author=Schumacher,+B.&publication_year=2021&journal=Aging+Cell&volume=20&pages=e13320&doi=10.1111/acel.13320)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1111/acel.13320)]
137. Kirkwood, T.B.L.; Cremer, T. Cytogerontology since 1881: A reappraisal of August Weismann and a review of modern progress. *Hum. Genet.* **1982**, *60*, 101–121. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Cytogerontology+since+1881:+A+reappraisal+of+August+Weismann+and+a+review+of+modern+progress&author=Kirkwood,+T.B.L.&author=Cremer,+T.&publication_year=1982&journal=Hum.+Genet.&volume=60&pages=101%E2%80%93121&doi=10.1007/BF00569695)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1007/BF00569695)]
138. Gurdon, J.B. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J. Embryol. Exp. Morphol.* **1962**, *10*, 622–640. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+developmental+capacity+of+nuclei+taken+from+intestinal+epithelium+cells+of+feeding+tadpoles&author=Gurdon,+J.B.&publication_year=1962&journal=J.+Embryol.+Exp.+Morphol.&volume=10&pages=622%E2%80%93640&pmid=13951335)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13951335)]
139. Campbell, K.H.; McWhir, J.; Ritchie, W.A.; Wilmut, I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* **1996**, *380*, 64–66. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Sheep+cloned+by+nuclear+transfer+from+a+cultured+cell+line&author=Campbell,+K.H.&author=McWhir,+J.&author=Ritchie,+W.A.&author=Wilmut,+I.&publication_year=1996&journal=Nature&volume=380&pages=64%E2%80%9366&doi=10.1038/380064a0)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/380064a0)]
140. Tachibana, M.; Amato, P.; Sparman, M.; Gutierrez, N.M.; Tippner-Hedges, R.; Ma, H.; Kang, E.; Fulati, A.; Lee, H.S.; Sritanaudomchai, H.; et al. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell* **2013**, *153*, 1228–1238. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Human+embryonic+stem+cells+derived+by+somatic+cell+nuclear+transfer&author=Tachibana,+M.&author=Amato,+P.&author=Sparman,+M.&author=Gutierrez,+N.M.&author=Tippner-Hedges,+R.&author=Ma,+H.&author=Kang,+E.&author=Fulati,+A.&author=Lee,+H.S.&author=Sritanaudomchai,+H.&publication_year=2013&journal=Cell&volume=153&pages=1228%E2%80%931238&doi=10.1016/j.cell.2013.05.006)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.006)]
141. Betts, D.; Bordignon, V.; Hill, J.; Winger, Q.; Westhusin, M.; Smith, L.; King, W. Reprogramming of telomerase activity and rebuilding of telomere length in cloned cattle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 1077–1082. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Reprogramming+of+telomerase+activity+and+rebuilding+of+telomere+length+in+cloned+cattle&author=Betts,+D.&author=Bordignon,+V.&author=Hill,+J.&author=Winger,+Q.&author=Westhusin,+M.&author=Smith,+L.&author=King,+W.&publication_year=2001&journal=Proc.+Natl.+Acad.+Sci.+USA&volume=98&pages=1077%E2%80%931082&doi=10.1073/pnas.98.3.1077)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1073/pnas.98.3.1077)]
142. Lanza, R.P.; Cibelli, J.B.; Blackwell, C.; Cristofalo, V.J.; Francis, M.K.; Baerlocher, G.M.; Mak, J.; Schertzer, M.; Chavez, E.A.; Sawyer, N.; et al. Extension of cell life-span and telomere length in animals cloned from senescent somatic cells. *Science* **2000**, *288*, 665–669. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Extension+of+cell+life-span+and+telomere+length+in+animals+cloned+from+senescent+somatic+cells&author=Lanza,+R.P.&author=Cibelli,+J.B.&author=Blackwell,+C.&author=Cristofalo,+V.J.&author=Francis,+M.K.&author=Baerlocher,+G.M.&author=Mak,+J.&author=Schertzer,+M.&author=Chavez,+E.A.&author=Sawyer,+N.&publication_year=2000&journal=Science&volume=288&pages=665%E2%80%93669&doi=10.1126/science.288.5466.665&pmid=10784448)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1126/science.288.5466.665)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784448)]
143. Lanza, R.P.; Cibelli, J.B.; Faber, D.; Sweeney, R.W.; Henderson, B.; Nevala, W.; West, M.D.; Wettstein, P.J. Cloned cattle can be healthy and normal. *Science* **2001**, *294*, 1893–1894. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Cloned+cattle+can+be+healthy+and+normal&author=Lanza,+R.P.&author=Cibelli,+J.B.&author=Faber,+D.&author=Sweeney,+R.W.&author=Henderson,+B.&author=Nevala,+W.&author=West,+M.D.&author=Wettstein,+P.J.&publication_year=2001&journal=Science&volume=294&pages=1893%E2%80%931894&doi=10.1126/science.1063440)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1126/science.1063440)]
144. Takahashi, K.; Tanabe, K.; Ohnuki, M.; Narita, M.; Ichisaka, T.; Tomoda, K.; Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* **2007**, *131*, 861–872. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Induction+of+pluripotent+stem+cells+from+adult+human+fibroblasts+by+defined+factors&author=Takahashi,+K.&author=Tanabe,+K.&author=Ohnuki,+M.&author=Narita,+M.&author=Ichisaka,+T.&author=Tomoda,+K.&author=Yamanaka,+S.&publication_year=2007&journal=Cell&volume=131&pages=861%E2%80%93872&doi=10.1016/j.cell.2007.11.019)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019)]
145. Hu, B.Y.; Weick, J.P.; Yu, J.; Ma, L.X.; Zhang, X.Q.; Thomson, J.A.; Zhang, S.C. Neural differentiation of human induced pluripotent stem cells follows developmental principles but with variable potency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 4335–4340. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Neural+differentiation+of+human+induced+pluripotent+stem+cells+follows+developmental+principles+but+with+variable+potency&author=Hu,+B.Y.&author=Weick,+J.P.&author=Yu,+J.&author=Ma,+L.X.&author=Zhang,+X.Q.&author=Thomson,+J.A.&author=Zhang,+S.C.&publication_year=2010&journal=Proc.+Natl.+Acad.+Sci.+USA&volume=107&pages=4335%E2%80%934340&doi=10.1073/pnas.0910012107&pmid=20160098)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1073/pnas.0910012107)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20160098)]
146. Feng, Q.; Lu, S.J.; Klimanskaya, I.; Gomes, I.; Kim, D.; Chung, Y.; Honig, G.R.; Kim, K.S.; Lanza, R. Hemangioblastic derivatives from human induced pluripotent stem cells exhibit limited expansion and early senescence. *Stem Cells* **2010**, *28*, 704–712. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Hemangioblastic+derivatives+from+human+induced+pluripotent+stem+cells+exhibit+limited+expansion+and+early+senescence&author=Feng,+Q.&author=Lu,+S.J.&author=Klimanskaya,+I.&author=Gomes,+I.&author=Kim,+D.&author=Chung,+Y.&author=Honig,+G.R.&author=Kim,+K.S.&author=Lanza,+R.&publication_year=2010&journal=Stem+Cells&volume=28&pages=704%E2%80%93712&doi=10.1002/stem.321)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1002/stem.321)]
147. Vaziri, H.; Chapman, K.B.; Guigova, A.; Teichroeb, J.; Lacher, M.D.; Sternberg, H.; Singec, I.; Briggs, L.; Wheeler, J.; Sampathkumar, J.; et al. Spontaneous reversal of the developmental aging of normal human cells following transcriptional reprogramming. *Regen. Med.* **2010**, *5*, 345–363. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Spontaneous+reversal+of+the+developmental+aging+of+normal+human+cells+following+transcriptional+reprogramming&author=Vaziri,+H.&author=Chapman,+K.B.&author=Guigova,+A.&author=Teichroeb,+J.&author=Lacher,+M.D.&author=Sternberg,+H.&author=Singec,+I.&author=Briggs,+L.&author=Wheeler,+J.&author=Sampathkumar,+J.&publication_year=2010&journal=Regen.+Med.&volume=5&pages=345%E2%80%93363&doi=10.2217/rme.10.21&pmid=20230312)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.2217/rme.10.21)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20230312)]
148. Lapasset, L.; Milhavet, O.; Prieur, A.; Besnard, E.; Babled, A.; Ait-Hamou, N.; Leschik, J.; Pellestor, F.; Ramirez, J.M.; De Vos, J.; et al. Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state. *Genes Dev.* **2011**, *25*, 2248–2253. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Rejuvenating+senescent+and+centenarian+human+cells+by+reprogramming+through+the+pluripotent+state&author=Lapasset,+L.&author=Milhavet,+O.&author=Prieur,+A.&author=Besnard,+E.&author=Babled,+A.&author=Ait-Hamou,+N.&author=Leschik,+J.&author=Pellestor,+F.&author=Ramirez,+J.M.&author=De+Vos,+J.&publication_year=2011&journal=Genes+Dev.&volume=25&pages=2248%E2%80%932253&doi=10.1101/gad.173922.111)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1101/gad.173922.111)]
149. Yagi, T.; Kosakai, A.; Ito, D.; Okada, Y.; Akamatsu, W.; Nihei, Y.; Nabetani, A.; Ishikawa, F.; Arai, Y.; Hirose, N.; et al. Establishment of induced pluripotent stem cells from centenarians for neurodegenerative disease research. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e41572. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Establishment+of+induced+pluripotent+stem+cells+from+centenarians+for+neurodegenerative+disease+research&author=Yagi,+T.&author=Kosakai,+A.&author=Ito,+D.&author=Okada,+Y.&author=Akamatsu,+W.&author=Nihei,+Y.&author=Nabetani,+A.&author=Ishikawa,+F.&author=Arai,+Y.&author=Hirose,+N.&publication_year=2012&journal=PLoS+ONE&volume=7&pages=e41572)]
150. Lee, J.; Bignone, P.A.; Coles, L.S.; Liu, Y.; Snyder, E.; Larocca, D. Induced pluripotency and spontaneous reversal of cellular aging in supercentenarian donor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2020**, *525*, 563–569. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Induced+pluripotency+and+spontaneous+reversal+of+cellular+aging+in+supercentenarian+donor+cells&author=Lee,+J.&author=Bignone,+P.A.&author=Coles,+L.S.&author=Liu,+Y.&author=Snyder,+E.&author=Larocca,+D.&publication_year=2020&journal=Biochem.+Biophys.+Res.+Commun.&volume=525&pages=563%E2%80%93569&doi=10.1016/j.bbrc.2020.02.092)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.092)]
151. Liu, G.H.; Barkho, B.Z.; Ruiz, S.; Diep, D.; Qu, J.; Yang, S.L.; Panopoulos, A.D.; Suzuki, K.; Kurian, L.; Walsh, C.; et al. Recapitulation of premature ageing with iPSCs from Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* **2011**, *472*, 221–225. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Recapitulation+of+premature+ageing+with+iPSCs+from+Hutchinson-Gilford+progeria+syndrome&author=Liu,+G.H.&author=Barkho,+B.Z.&author=Ruiz,+S.&author=Diep,+D.&author=Qu,+J.&author=Yang,+S.L.&author=Panopoulos,+A.D.&author=Suzuki,+K.&author=Kurian,+L.&author=Walsh,+C.&publication_year=2011&journal=Nature&volume=472&pages=221%E2%80%93225&doi=10.1038/nature09879&pmid=21346760)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/nature09879)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21346760)]
152. Cheung, H.H.; Liu, X.; Canterel-Thouennon, L.; Li, L.; Edmonson, C.; Rennert, O.M. Telomerase protects werner syndrome lineage-specific stem cells from premature aging. *Stem Cell Rep.* **2014**, *2*, 534–546. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Telomerase+protects+werner+syndrome+lineage-specific+stem+cells+from+premature+aging&author=Cheung,+H.H.&author=Liu,+X.&author=Canterel-Thouennon,+L.&author=Li,+L.&author=Edmonson,+C.&author=Rennert,+O.M.&publication_year=2014&journal=Stem+Cell+Rep.&volume=2&pages=534%E2%80%93546&doi=10.1016/j.stemcr.2014.02.006)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.02.006)]
153. Suhr, S.T.; Chang, E.A.; Tjong, J.; Alcasid, N.; Perkins, G.A.; Goissis, M.D.; Ellisman, M.H.; Perez, G.I.; Cibelli, J.B. Mitochondrial rejuvenation after induced pluripotency. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e14095. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Mitochondrial+rejuvenation+after+induced+pluripotency&author=Suhr,+S.T.&author=Chang,+E.A.&author=Tjong,+J.&author=Alcasid,+N.&author=Perkins,+G.A.&author=Goissis,+M.D.&author=Ellisman,+M.H.&author=Perez,+G.I.&author=Cibelli,+J.B.&publication_year=2010&journal=PLoS+ONE&volume=5&pages=e14095&doi=10.1371/journal.pone.0014095)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014095)]
154. Frobel, J.; Hemeda, H.; Lenz, M.; Abagnale, G.; Joussen, S.; Denecke, B.; Saric, T.; Zenke, M.; Wagner, W. Epigenetic rejuvenation of mesenchymal stromal cells derived from induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Rep.* **2014**, *3*, 414–422. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Epigenetic+rejuvenation+of+mesenchymal+stromal+cells+derived+from+induced+pluripotent+stem+cells&author=Frobel,+J.&author=Hemeda,+H.&author=Lenz,+M.&author=Abagnale,+G.&author=Joussen,+S.&author=Denecke,+B.&author=Saric,+T.&author=Zenke,+M.&author=Wagner,+W.&publication_year=2014&journal=Stem+Cell+Rep.&volume=3&pages=414%E2%80%93422&doi=10.1016/j.stemcr.2014.07.003)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.07.003)]
155. Wahlestedt, M.; Erlandsson, E.; Kristiansen, T.; Lu, R.; Brakebusch, C.; Weissman, I.L.; Yuan, J.; Martin-Gonzalez, J.; Bryder, D. Clonal reversal of ageing-associated stem cell lineage bias via a pluripotent intermediate. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14533. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Clonal+reversal+of+ageing-associated+stem+cell+lineage+bias+via+a+pluripotent+intermediate&author=Wahlestedt,+M.&author=Erlandsson,+E.&author=Kristiansen,+T.&author=Lu,+R.&author=Brakebusch,+C.&author=Weissman,+I.L.&author=Yuan,+J.&author=Martin-Gonzalez,+J.&author=Bryder,+D.&publication_year=2017&journal=Nat.+Commun.&volume=8&pages=14533&doi=10.1038/ncomms14533)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/ncomms14533)]
156. Cheng, Z.; Peng, H.L.; Zhang, R.; Fu, X.M.; Zhang, G.S. Rejuvenation of Cardiac Tissue Developed from Reprogrammed Aged Somatic Cells. *Rejuvenation Res.* **2017**, *20*, 389–400. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Rejuvenation+of+Cardiac+Tissue+Developed+from+Reprogrammed+Aged+Somatic+Cells&author=Cheng,+Z.&author=Peng,+H.L.&author=Zhang,+R.&author=Fu,+X.M.&author=Zhang,+G.S.&publication_year=2017&journal=Rejuvenation+Res.&volume=20&pages=389%E2%80%93400&doi=10.1089/rej.2017.1930&pmid=28478705)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1089/rej.2017.1930)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28478705)]
157. Weissman, A. *Die Entstehung der Sexualzellen Bei Den Hydromedusen: Zugleich Ein Betrag zur Kenntniss des Baues und der Lebenserscheinungen Dieser Gruppe*; Gustav Fischer Verlag: Jena, Germany, 1883. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Die+Entstehung+der+Sexualzellen+Bei+Den+Hydromedusen:+Zugleich+Ein+Betrag+zur+Kenntniss+des+Baues+und+der+Lebenserscheinungen+Dieser+Gruppe&author=Weissman,+A.&publication_year=1883)]
158. Matsumoto, Y.; Piraino, S.; Miglietta, M.P. Transcriptome Characterization of Reverse Development in Turritopsis dohrnii (Hydrozoa, Cnidaria). *G3 Genes Genomes Genet.* **2019**, *9*, 4127–4138. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Transcriptome+Characterization+of+Reverse+Development+in+Turritopsis+dohrnii+(Hydrozoa,+Cnidaria)&author=Matsumoto,+Y.&author=Piraino,+S.&author=Miglietta,+M.P.&publication_year=2019&journal=G3+Genes+Genomes+Genet.&volume=9&pages=4127%E2%80%934138&doi=10.1534/g3.119.400487&pmid=31619459)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1534/g3.119.400487)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31619459)]
159. Todd, E.V.; Ortega-Recalde, O.; Liu, H.; Lamm, M.S.; Rutherford, K.M.; Cross, H.; Black, M.A.; Kardailsky, O.; Graves, J.A.M.; Hore, T.A.; et al. Stress, novel sex genes, and epigenetic reprogramming orchestrate socially controlled sex change. *Sci. Adv.* **2019**, *5*, eaaw7006. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Stress,+novel+sex+genes,+and+epigenetic+reprogramming+orchestrate+socially+controlled+sex+change&author=Todd,+E.V.&author=Ortega-Recalde,+O.&author=Liu,+H.&author=Lamm,+M.S.&author=Rutherford,+K.M.&author=Cross,+H.&author=Black,+M.A.&author=Kardailsky,+O.&author=Graves,+J.A.M.&author=Hore,+T.A.&publication_year=2019&journal=Sci.+Adv.&volume=5&pages=eaaw7006&doi=10.1126/sciadv.aaw7006&pmid=31309157)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw7006)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31309157)]
160. Uhlenhaut, N.H.; Jakob, S.; Anlag, K.; Eisenberger, T.; Sekido, R.; Kress, J.; Treier, A.C.; Klugmann, C.; Klasen, C.; Holter, N.I.; et al. Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by FOXL2 ablation. *Cell* **2009**, *139*, 1130–1142. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Somatic+sex+reprogramming+of+adult+ovaries+to+testes+by+FOXL2+ablation&author=Uhlenhaut,+N.H.&author=Jakob,+S.&author=Anlag,+K.&author=Eisenberger,+T.&author=Sekido,+R.&author=Kress,+J.&author=Treier,+A.C.&author=Klugmann,+C.&author=Klasen,+C.&author=Holter,+N.I.&publication_year=2009&journal=Cell&volume=139&pages=1130%E2%80%931142&doi=10.1016/j.cell.2009.11.021&pmid=20005806)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.021)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005806)]
161. Matson, C.K.; Murphy, M.W.; Sarver, A.L.; Griswold, M.D.; Bardwell, V.J.; Zarkower, D. DMRT1 prevents female reprogramming in the postnatal mammalian testis. *Nature* **2011**, *476*, 101–104. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=DMRT1+prevents+female+reprogramming+in+the+postnatal+mammalian+testis&author=Matson,+C.K.&author=Murphy,+M.W.&author=Sarver,+A.L.&author=Griswold,+M.D.&author=Bardwell,+V.J.&author=Zarkower,+D.&publication_year=2011&journal=Nature&volume=476&pages=101%E2%80%93104&doi=10.1038/nature10239&pmid=21775990)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/nature10239)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775990)]
162. Olova, N.; Simpson, D.J.; Marioni, R.E.; Chandra, T. Partial reprogramming induces a steady decline in epigenetic age before loss of somatic identity. *Aging Cell* **2019**, *18*, e12877. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Partial+reprogramming+induces+a+steady+decline+in+epigenetic+age+before+loss+of+somatic+identity&author=Olova,+N.&author=Simpson,+D.J.&author=Marioni,+R.E.&author=Chandra,+T.&publication_year=2019&journal=Aging+Cell&volume=18&pages=e12877&doi=10.1111/acel.12877&pmid=30450724)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1111/acel.12877)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30450724)]
163. Gill, D.; Parry, A.; Santos, F.; Hernando-Herraez, I.; Stubbs, T.M.; Milagre, I.; Reik, W. Multi-omic rejuvenation of human cells by maturation phase transient reprogramming. *bioRxiv* **2021**. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Multi-omic+rejuvenation+of+human+cells+by+maturation+phase+transient+reprogramming&author=Gill,+D.&author=Parry,+A.&author=Santos,+F.&author=Hernando-Herraez,+I.&author=Stubbs,+T.M.&author=Milagre,+I.&author=Reik,+W.&publication_year=2021&journal=bioRxiv&doi=10.1101/2021.01.15.426786)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426786)]
164. Ohnishi, K.; Semi, K.; Yamamoto, T.; Shimizu, M.; Tanaka, A.; Mitsunaga, K.; Okita, K.; Osafune, K.; Arioka, Y.; Maeda, T.; et al. Premature termination of reprogramming in vivo leads to cancer development through altered epigenetic regulation. *Cell* **2014**, *156*, 663–677. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Premature+termination+of+reprogramming+in+vivo+leads+to+cancer+development+through+altered+epigenetic+regulation&author=Ohnishi,+K.&author=Semi,+K.&author=Yamamoto,+T.&author=Shimizu,+M.&author=Tanaka,+A.&author=Mitsunaga,+K.&author=Okita,+K.&author=Osafune,+K.&author=Arioka,+Y.&author=Maeda,+T.&publication_year=2014&journal=Cell&volume=156&pages=663%E2%80%93677&doi=10.1016/j.cell.2014.01.005)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.005)]
165. Abad, M.; Mosteiro, L.; Pantoja, C.; Canamero, M.; Rayon, T.; Ors, I.; Grana, O.; Megias, D.; Dominguez, O.; Martinez, D.; et al. Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features. *Nature* **2013**, *502*, 340–345. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Reprogramming+in+vivo+produces+teratomas+and+iPS+cells+with+totipotency+features&author=Abad,+M.&author=Mosteiro,+L.&author=Pantoja,+C.&author=Canamero,+M.&author=Rayon,+T.&author=Ors,+I.&author=Grana,+O.&author=Megias,+D.&author=Dominguez,+O.&author=Martinez,+D.&publication_year=2013&journal=Nature&volume=502&pages=340%E2%80%93345&doi=10.1038/nature12586&pmid=24025773)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/nature12586)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025773)]
166. Ocampo, A.; Reddy, P.; Martinez-Redondo, P.; Platero-Luengo, A.; Hatanaka, F.; Hishida, T.; Li, M.; Lam, D.; Kurita, M.; Beyret, E.; et al. In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming. *Cell* **2016**, *167*, 1719–1733.e1712. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=In+Vivo+Amelioration+of+Age-Associated+Hallmarks+by+Partial+Reprogramming&author=Ocampo,+A.&author=Reddy,+P.&author=Martinez-Redondo,+P.&author=Platero-Luengo,+A.&author=Hatanaka,+F.&author=Hishida,+T.&author=Li,+M.&author=Lam,+D.&author=Kurita,+M.&author=Beyret,+E.&publication_year=2016&journal=Cell&volume=167&pages=1719%E2%80%931733.e1712&doi=10.1016/j.cell.2016.11.052&pmid=27984723)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.052)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27984723)]
167. Doeser, M.C.; Scholer, H.R.; Wu, G. Reduction of Fibrosis and Scar Formation by Partial Reprogramming In Vivo. *Stem Cells* **2018**, *36*, 1216–1225. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Reduction+of+Fibrosis+and+Scar+Formation+by+Partial+Reprogramming+In+Vivo&author=Doeser,+M.C.&author=Scholer,+H.R.&author=Wu,+G.&publication_year=2018&journal=Stem+Cells&volume=36&pages=1216%E2%80%931225&doi=10.1002/stem.2842&pmid=29761584)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1002/stem.2842)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29761584)]
168. Tang, Y.; Cheng, L. Cocktail of chemical compounds robustly promoting cell reprogramming protects liver against acute injury. *Protein Cell* **2017**, *8*, 273–283. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Cocktail+of+chemical+compounds+robustly+promoting+cell+reprogramming+protects+liver+against+acute+injury&author=Tang,+Y.&author=Cheng,+L.&publication_year=2017&journal=Protein+Cell&volume=8&pages=273%E2%80%93283&doi=10.1007/s13238-017-0373-y)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1007/s13238-017-0373-y)]
169. Lu, Y.; Brommer, B.; Tian, X.; Krishnan, A.; Meer, M.; Wang, C.; Vera, D.L.; Zeng, Q.; Yu, D.; Bonkowski, M.S.; et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature* **2020**, *588*, 124–129. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Reprogramming+to+recover+youthful+epigenetic+information+and+restore+vision&author=Lu,+Y.&author=Brommer,+B.&author=Tian,+X.&author=Krishnan,+A.&author=Meer,+M.&author=Wang,+C.&author=Vera,+D.L.&author=Zeng,+Q.&author=Yu,+D.&author=Bonkowski,+M.S.&publication_year=2020&journal=Nature&volume=588&pages=124%E2%80%93129&doi=10.1038/s41586-020-2975-4&pmid=33268865)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2975-4)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33268865)]
170. Sarkar, T.J.; Quarta, M.; Mukherjee, S.; Colville, A.; Paine, P.; Doan, L.; Tran, C.M.; Chu, C.R.; Horvath, S.; Qi, L.S.; et al. Transient non-integrative expression of nuclear reprogramming factors promotes multifaceted amelioration of aging in human cells. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1545. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Transient+non-integrative+expression+of+nuclear+reprogramming+factors+promotes+multifaceted+amelioration+of+aging+in+human+cells&author=Sarkar,+T.J.&author=Quarta,+M.&author=Mukherjee,+S.&author=Colville,+A.&author=Paine,+P.&author=Doan,+L.&author=Tran,+C.M.&author=Chu,+C.R.&author=Horvath,+S.&author=Qi,+L.S.&publication_year=2020&journal=Nat.+Commun.&volume=11&pages=1545&doi=10.1038/s41467-020-15174-3)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15174-3)]
171. Agarwal, S.; Agarwal, V.; Agarwal, M.; Singh, M. Exosomes: Structure, Biogenesis, Types and Application in Diagnosis and Gene and Drug Delivery. *Curr. Gene Ther.* **2020**, *20*, 195–206. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Exosomes:+Structure,+Biogenesis,+Types+and+Application+in+Diagnosis+and+Gene+and+Drug+Delivery&author=Agarwal,+S.&author=Agarwal,+V.&author=Agarwal,+M.&author=Singh,+M.&publication_year=2020&journal=Curr.+Gene+Ther.&volume=20&pages=195%E2%80%93206&doi=10.2174/1566523220999200731011702&pmid=32787759)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.2174/1566523220999200731011702)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32787759)]
172. Mendt, M.; Kamerkar, S.; Sugimoto, H.; McAndrews, K.M.; Wu, C.C.; Gagea, M.; Yang, S.; Blanko EV, R.; Peng, Q.; Ma, X.; et al. Generation and testing of clinical-grade exosomes for pancreatic cancer. *JCI Insight* **2018**, *3*, e99263. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Generation+and+testing+of+clinical-grade+exosomes+for+pancreatic+cancer&author=Mendt,+M.&author=Kamerkar,+S.&author=Sugimoto,+H.&author=McAndrews,+K.M.&author=Wu,+C.C.&author=Gagea,+M.&author=Yang,+S.&author=Blanko+EV,+R.&author=Peng,+Q.&author=Ma,+X.&publication_year=2018&journal=JCI+Insight&volume=3&pages=e99263&doi=10.1172/jci.insight.99263)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1172/jci.insight.99263)]
173. Dorronsoro, A.; Santiago, F.E.; Grassi, D.; Zhang, T.; Lai, R.C.; McGowan, S.J.; Angelini, L.; Lavasani, M.; Corbo, L.; Lu, A.; et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles reduce senescence and extend health span in mouse models of aging. *Aging Cell* **2021**, *20*, e13337. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Mesenchymal+stem+cell-derived+extracellular+vesicles+reduce+senescence+and+extend+health+span+in+mouse+models+of+aging&author=Dorronsoro,+A.&author=Santiago,+F.E.&author=Grassi,+D.&author=Zhang,+T.&author=Lai,+R.C.&author=McGowan,+S.J.&author=Angelini,+L.&author=Lavasani,+M.&author=Corbo,+L.&author=Lu,+A.&publication_year=2021&journal=Aging+Cell&volume=20&pages=e13337&doi=10.1111/acel.13337&pmid=33728821)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1111/acel.13337)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33728821)]
174. Walsh, E.E.; Frenck, R.W., Jr.; Falsey, A.R.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Neuzil, K.; Mulligan, M.J.; Bailey, R.; et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 2439–2450. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Safety+and+Immunogenicity+of+Two+RNA-Based+Covid-19+Vaccine+Candidates&author=Walsh,+E.E.&author=Frenck,+R.W.,+Jr.&author=Falsey,+A.R.&author=Kitchin,+N.&author=Absalon,+J.&author=Gurtman,+A.&author=Lockhart,+S.&author=Neuzil,+K.&author=Mulligan,+M.J.&author=Bailey,+R.&publication_year=2020&journal=N.+Engl.+J.+Med.&volume=383&pages=2439%E2%80%932450&doi=10.1056/NEJMoa2027906)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906)]
175. Justice, J.N.; Niedernhofer, L.; Robbins, P.D.; Aroda, V.R.; Espeland, M.A.; Kritchevsky, S.B.; Kuchel, G.A.; Barzilai, N. Development of Clinical Trials to Extend Healthy Lifespan. *Cardiovasc. Endocrinol. Metab.* **2018**, *7*, 80–83. [[**Google Scholar**](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Development+of+Clinical+Trials+to+Extend+Healthy+Lifespan&author=Justice,+J.N.&author=Niedernhofer,+L.&author=Robbins,+P.D.&author=Aroda,+V.R.&author=Espeland,+M.A.&author=Kritchevsky,+S.B.&author=Kuchel,+G.A.&author=Barzilai,+N.&publication_year=2018&journal=Cardiovasc.+Endocrinol.+Metab.&volume=7&pages=80%E2%80%9383&doi=10.1097/XCE.0000000000000159&pmid=30906924)] [[**CrossRef**](https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000159)] [[**PubMed**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30906924)]