

**CÉLULAS MADRE DERIVADAS DE PLACENTA Y USOS DE LAS MISMAS PARA
RESTAURAR EL MOTOR REGENERATIVO, CORREGIR DEFECTOS
PROTEÓMICOS Y AMPLIAR LA VIDA ÚTIL DE SUJETOS ENVEJECIDOS**

5 REFERENCIA RECÍPROCA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos No. 62/167.786 presentada el 28 de mayo de 2015, la totalidad de la cual se incorpora aquí como referencia.

1. CAMPO

10 [0001] La presente invención se refiere, en parte, al uso de células madre, tales como células madre derivadas de placenta (PDSC), para reducir los efectos del envejecimiento, por ejemplo, restaurando el motor regenerativo, el complejo sistema fisiológico impulsado por poblaciones de células madre y progenitoras que remodelan y renuevan tejidos y órganos dañados y enfermos y restauran el repertorio sintético
15 residente en esos tejidos y órganos, extendiendo así la vida y la calidad de vida de los sujetos que envejecen. Se proporcionan en la presente, por ejemplo, métodos para mantener o aumentar la relación entre el número de células madre y el número de células diferenciadas en un tejido de un sujeto a lo largo del tiempo, que comprenden administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre (p. ej. ,
20 PDSC), en donde la relación se mantiene o aumenta con el tiempo en comparación con la relación entre el número de células madre y el número de células diferenciadas en un tejido de un sujeto de control a lo largo del tiempo. Además, se proporcionan métodos para mantener o aumentar el número de células madre en un tejido de un sujeto a lo largo del tiempo, que comprenden administrar al sujeto una cantidad
25 efectiva de una población de células madre (por ejemplo, PDSC), donde el número de células madre en el el tejido del sujeto se mantiene o aumenta con el tiempo en comparación con el número de células madre en el mismo tejido de un sujeto de control. También se proporcionan en este documento métodos para alterar el fenotipo o proteoma de un residente de células madre en envejecimiento en un tejido de un
30 sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de

células madre (por ejemplo, PDSC), en donde la cantidad es efectiva para alterar el nicho ambiental de la célula madre envejecida de modo que el fenotipo o proteoma de la célula madre se altere en comparación con el fenotipo de la célula madre residente en el tejido de un sujeto de control.

5

2. RESUMEN

- [0002] El proceso de envejecimiento representa una disminución compleja en la calidad y el rendimiento físico-anatómicos en el sujeto que se caracteriza por una capacidad reducida para recuperarse y repararse después de una lesión y/o
- 10 enfermedad. Esto da como resultado la acumulación de defectos moleculares y microscópicos que pueden confundirse con los cambios fenotípicos macroscópicos observados en un sujeto anciano. Estos cambios se ven por ejemplo en la piel de un sujeto anciano que tiene menos elasticidad, turgencia disminuida, textura y color irregulares y que tiene una capacidad disminuida para repararse después de una
- 15 lesión mientras que la piel del recién nacido es altamente elástica, tiene turgencia normal del tejido y es muy consistentemente en color y textura, y se repara de forma rápida y funcional por lesiones. Varani (Am J Pathol 2006, 168 (6): 1861-1868) informaron que la producción de colágeno en la piel cronológicamente envejecida es dramáticamente diferente de la piel juvenil.
- 20 [0003] Estos cambios también se pueden ver en el tejido del sistema de cartílago que cambia con la edad y produce una gama diferente de proteínas en sujetos ancianos versus jóvenes. Se propone que esta diferencia en el proteoma es un factor principal causante de los cambios biomecánicos observados en el tejido del cartílago envejecido.
- 25 [0004] Manavalan *et al.* (Exp Mol Med, 2013, 45: e39) informaron cambios en el proteoma de los cerebros envejecidos y postularon que de 950 proteínas, 31 se alteraron significativamente. La mayoría de las proteínas reguladas diferencialmente están involucradas en el transporte molecular, el desarrollo del sistema nervioso, la plasticidad sináptica y apoptosis. Particularmente, proteínas como Gelsolin (GSN),
- 30 Tenascin-R (TNR) y AHNAK podrían actuar como nuevos biomarcadores de la neurodegeneración relacionada con el envejecimiento y, además, el recambio proteico

dependiente de los sistemas de proteasas podría ser responsable de los cambios observados en la demencia relacionada con la edad. .

[0005] Piec *et al.* (FASEB J 2005, 19: 1143-1145) informaron que la expresión diferencial de proteínas ocurre con la edad y se propone aquí que la disminución progresiva de la masa y función del músculo esquelético que se produce durante el envejecimiento puede revertirse o mejorarse mediante la introducción de células derivadas de una fuente joven.

[0006] Estos cambios ocurren en todos los tejidos y reflejan un cambio cuantitativo en la población de células madre y progenitoras no dañadas que residen en el tejido, el combustible del "motor regenerativo" del tejido. Es el tallo intacto y las células progenitoras que mantienen el repertorio sintético intacto y completo del genoma transcribible completo y que son capaces de proliferar y diferenciar para reparar y renovar los tejidos del sujeto anciano y restablecer un estado funcional acorde con el rendimiento juvenil. . Chaves, (*J Proteome Res* 2013, 12(10):4532-4546) demostraron a través del análisis proteómico comparativo que los músculos envejecidos expresan un proteoma muy diferente de los músculos juveniles y que esto se asocia con una disminución en ciertos atributos de rendimiento del tejido.

[0007] Las células madre conservan sus capacidades regenerativas únicas al ser capaces de diferenciar o madurar en los diversos tipos de células altamente especializadas del fenotipo maduro. Este proceso de diferenciación de manera versátil se denomina "pluripotencia", que se refiere a la capacidad de una célula madre para dividirse y producir una progenie que es fenotípicamente diferente de la fuente. Esta división puede ocurrir de forma asimétrica o simétrica. La división asimétrica produce células hijas que son diferentes entre sí. El proceso de diferenciación o especialización es el resultado de eventos de señalización moleculares muy específicos y cambios en la forma en que estas células diferenciadoras leen y transcriben regiones en su ADN, dando como resultado la expresión de productos genéticos específicos y un proteoma alterado. Como se usa en el presente documento, el "proteoma" es el conjunto completo de proteínas expresadas por un genoma, tejido celular u organismo en un momento determinado. Más específicamente, el proteoma es el conjunto de proteínas

expresadas en un tipo dado de célula u organismo, en un momento dado, bajo condiciones definidas.

[0008] Por lo tanto, con el tiempo, una célula diferenciadora se especializa y pierde la capacidad de producir el repertorio proteómico de una célula madre menos diferenciada. Esta reducción en la capacidad de las células maduras especializadas para producir el genoma transcribible completo da como resultado un déficit proteómico en los sujetos mayores en comparación con los sujetos más jóvenes. El proceso de envejecimiento puede caracterizarse por un déficit en el número de células madre y progenitoras disponibles para renovar los tejidos del organismo en respuesta al envejecimiento, lesión o enfermedad (o una combinación de los mismos), dando como resultado un déficit proteómico debido a células maduras y diferenciadas residentes en los tejidos especializados que pierden la capacidad de producir todo el repertorio proteómico disponible en el genoma humano completamente transcrito.

[0009] La capacidad de restaurar la integridad del motor regenerativo y corregir el déficit proteómico que se produce con la edad avanzada reside en la capacidad de liberar células madre y progenitoras viables, proliferativas y sintéticamente activas de una manera terapéutica.

[0010] Por lo tanto, la presente invención, en parte, proporciona un método y mecanismo para recuperar y producir poblaciones de células madre y progenitoras altamente proliferativas y proteólicamente intactas (por ejemplo, derivadas de la placenta). En ciertas modalidades, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden además procesamiento y/o fabricación de estas células en cantidades y con la calidad necesaria para almacenarse en condiciones de crioconservación. En ciertas modalidades, las células crioconservadas pueden administrarse en serie a intervalos clínicamente prescritos para restaurar el motor regenerador del receptor y corregir el déficit proteómico que existe con la edad avanzada.

[0011] En un aspecto, se proporciona un método para mantener o aumentar la proporción del número de células madre con respecto al número de células diferenciadas en un tejido de un sujeto que lo necesita a lo largo del tiempo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células

madre, en donde la relación se mantiene o aumenta a lo largo del tiempo en comparación con la relación entre el número de células madre y el número de células diferenciadas en un tejido de un sujeto de control a lo largo del tiempo. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de células madre derivadas de la placenta (PDSC). En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0012] En un segundo aspecto, en este documento se proporciona un método para mantener o aumentar el número de células madre en un tejido de un sujeto que lo necesite a lo largo del tiempo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, donde el número de células madre las células madre en el tejido del sujeto se mantienen o aumentan con el tiempo en comparación con el número de células madre en el mismo tejido de un sujeto de control. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0013] En un tercer aspecto, se proporciona un método para alterar el fenotipo de una célula madre madura en un tejido de un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, donde la cantidad es efectiva. para alterar el nicho ambiental de la célula madre envejecida de tal manera que el fenotipo de la célula madre se altera en comparación con el fenotipo de la célula madre residente en el tejido de un sujeto de control. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0014] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para alterar una célula madre madura mediante la modificación del nicho ambiental en el que reside. En algunas modalidades, el nicho medioambiental se modifica con el fin de reacondicionar el fenotipo de la célula madre madura a uno con una vida útil más

larga. En ciertas modalidades, el método comprende el cocultivo in vivo o in vitro de células madre maduras con células progenitoras de una fuente más joven (por ejemplo, PDSC). En algunas modalidades, el cocultivo efectúa un evento molecular y/o genético, que puede tener el efecto neto de rejuvenecer las células envejecidas.

5 En ciertas modalidades, los diversos métodos proporcionados en este documento pueden usarse para modificar fenotípicamente un organismo envejecido para expresar rasgos consistentes con un fenotipo más joven.

[0015] En ciertas modalidades, los métodos proporcionados en este documento pueden abarcar una gama de métodos in vivo e in vitro mediante los cuales la
10 exposición de células maduras a progenitores más jóvenes da como resultado la transferencia o la transición a un fenotipo juvenil. En algunas modalidades, los diversos métodos proporcionados en la presente pueden comprender el cocultivo in vitro. En otras modalidades, los diversos métodos proporcionados en este documento incluyen acondicionamiento de nicho in vivo. En ciertas modalidades, el
15 reacondicionamiento de nicho se logra entregando progenitores jóvenes (por ejemplo, PDSC) a un nicho fisioanatómico (por ejemplo, la médula ósea o sistema de órganos). En otras modalidades, el acondicionamiento de un nicho envejecido se logra a través del suministro de factores bioactivos, tales como factores paracrinós, aislados de progenitores jóvenes.

20 [0016] En modalidades específicas, los diversos métodos proporcionados en la presente darán como resultado la modulación del fenotipo de células maduras induciendo el repertorio de factores genotípicamente expresados característicos de un estado fenotípico juvenil por exposición. por ejemplo, a células placentarias y/o factores secretados de las mismas.

25 [0017] En una modalidad específica, la célula madre envejecida está en un tejido de un sujeto que lo necesita. En otras modalidades, la célula madre envejecida se deriva de un sujeto que lo necesita.

[0018] En algunas modalidades, los métodos proporcionados en este documento comprenden un cocultivo controlado con células placentarias (por ejemplo, in situ o in
30 vitro). En otras modalidades, los métodos proporcionados en este documento incluyen la administración terapéutica de células placentarias (por ejemplo, PDSC). En algunas

modalidades, la administración es para un sujeto. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el sujeto es un sujeto que lo necesita. Tales células se pueden usar para explotar el secretoma de las células madre que residen de forma transitoria o permanente en las células de envejecimiento del receptor. La placenta es la fuente de una gama de células madre y progenitoras altamente proliferativas, que expresan un secretoma robusto de crecimiento y factores reguladores como se proporciona en otra parte de este documento. Tales células placentarias pueden inducir tolerancia inmunológica. Dichas células placentarias también pueden estimular la regeneración de células madre endógenas. Las células de la placenta también se han trasplantado con éxito en humanos para una variedad de indicaciones clínicas que incluyen enfermedades autoinmunes, apoplejía y cáncer.

[0019] Un trabajo reciente de Conboy y otros (Carlson et al., EMBO Mol Med 2009, 1 (8-9): 381-391) mostró que las características moleculares de las células maduras pueden alterarse en presencia de células más jóvenes. Además, Hariri et al. mostró hace casi 30 años que la edad del huésped influye en el comportamiento de las células trasplantadas.

[0020] Se pueden usar diversos métodos proporcionados en la presente, por ejemplo, para controlar el fenotipo de las células (por ejemplo, células maduras) exponiéndolas a células de una edad cronobiológica juvenil (por ejemplo, PDSC). En algunas modalidades, las células maduras se exponen a PDSC usando un biorreactor placentario. En otras modalidades, las células maduras se exponen a PDSC usando un sistema de cocultivo. En otras modalidades más, las células envejecidas se exponen a PDSC después de la administración de células placentarias al sujeto, por ejemplo a través de infusión intravenosa, inyección directa u otra forma de administración parenteral. En una modalidad específica, las células maduras son de un sujeto, tal como un sujeto que lo necesita. Aunque los PDSC se ejemplifican en este documento, se entiende que se pueden usar otros tipos de células madre.

[0021] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, las células madre, tales como células madre derivadas de placenta de recién nacido (por ejemplo, PDSC) se usan en un entorno de cocultivo como una capa "alimentadora" sobre la cual se cultivan las células de un donante anterior. En ciertas

modalidades, las células del donante más antiguo son células madre, células progenitoras u otras células que retienen la capacidad de propagarse cuando retornan al huésped. En algunas modalidades, las células madre derivadas de la placenta de recién nacido se expanden in vitro en cultivo. En otras modalidades, las células madre derivadas de la placenta de recién nacido no están expandidas. En ciertas modalidades, después de un período de cocultivo, las células del donante se aislarán de la capa de alimentación. En una modalidad específica, las células del donante se reintroducirán en el donante. En una modalidad específica, el anfitrión o donante es un sujeto que lo necesita.

[0022] En otra modalidad, las células recién nacidas (p. Ej., PDSC) se cultivan en un dispositivo extracorpóreo. En algunas modalidades, el dispositivo extracorpóreo se coloca en el circuito circulatorio de un sujeto receptor de modo que los factores secretados de las células recién nacidas se entregan al sujeto. En una modalidad específica, el sujeto es un sujeto que lo necesita.

[0023] En otras modalidades más de los diversos métodos proporcionados en este documento, las células recién nacidas (p. Ej., PDSC) se administran terapéuticamente (p. Ej., sistémica o localmente). En algunas modalidades, las células recién nacidas se administran por inyección. En otras modalidades, las células recién nacidas se administran por infusión. En dichos métodos, las células pueden circular a través del sujeto receptor y ocupar una residencia a corto o largo plazo cerca de las células maduras del receptor. Luego, las células pueden en ciertas modalidades alterar eficazmente el fenotipo de envejecimiento de las células receptoras a un fenotipo más juvenil. En algunas modalidades, la alteración es el resultado del contacto directo o indirecto de las células envejecidas con factores paracrinós, factores endocrinos y/o interacciones directas de célula a célula, por ejemplo, con las células recién nacidas.

[0024] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para alterar el proteoma de una célula madura en un tejido de un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en donde la cantidad es efectiva para alterar el proteoma de la célula madura, en donde el proteoma alterado comprende uno o más biomarcadores encontrados en una célula más joven en el tejido de un sujeto de control. En una modalidad, la

población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

5 [0025] En algunas modalidades, la célula madura es una célula somática. En algunas modalidades, la célula madura es una célula de músculo esquelético. En algunas modalidades, la célula madura es una célula cerebral. En algunas modalidades, la célula madura es del cerebro. En otras modalidades, la célula madura es una célula cardíaca. En algunas modalidades, la célula madura es del corazón. En 10 algunos casos, la célula madura es una célula de riñón. En algunas modalidades, la célula madura es del riñón. En algunas modalidades, la célula madura es una célula hepática. En algunas modalidades, la célula madura es del hígado. En otras modalidades, la célula madura es un granulocito, mastocito o macrófago. En algunas modalidades, la célula madura es de la médula ósea. En algunos casos, la célula 15 madura es una célula de la piel. En algunas modalidades, la célula madura es de la piel.

[0026] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para alterar el transcriptoma de una célula madura en un tejido de un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células 20 madre, en donde la cantidad es efectiva para alterar el transcriptoma de la célula madura, en el que el transcriptoma alterado comprende uno o más transcritos encontrados en una célula más joven en el tejido de un sujeto de control. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de 25 PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC. En algunas modalidades, el uno o más transcritos se identifican usando un análisis de matriz de transcripción. En algunas modalidades, el uno o más transcritos se identifican utilizando Matrices de Baja Densidad TaqMan® (TLDA) en sistemas de PCR en tiempo real 7900HT. En ciertas modalidades, la transcripción es 30 una transcripción de un biomarcador proporcionado en este documento.

[0027] En algunas modalidades, la célula madura es una célula somática. En algunas modalidades, la célula madura es una célula de músculo esquelético. En algunas modalidades, la célula madura es una célula cerebral. En algunas modalidades, la célula madura es del cerebro. En otras modalidades, la célula madura es una célula cardíaca. En algunas modalidades, la célula madura es del corazón. En algunos casos, la célula madura es una célula de riñón. En algunas modalidades, la célula madura es del riñón. En algunas modalidades, la célula madura es una célula hepática. En algunas modalidades, la célula madura es del hígado. En otras modalidades, la célula madura es un granulocito, mastocito o macrófago. En algunas modalidades, la célula madura es de la médula ósea. En algunos casos, la célula madura es una célula de la piel. En algunas modalidades, la célula madura es de la piel.

[0028] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el sujeto de control es el mismo sujeto antes de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC). En otras modalidades, el sujeto de control es un sujeto que no ha recibido la población de células madre (por ejemplo, PDSC).

[0029] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el método comprende además (i) determinar el número de células madre y/o células diferenciadas en el tejido antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y (ii) determinar el número de células madre y/o células diferenciadas en el tejido después de la administración de la población de células madre al sujeto. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0030] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el método aumenta el número de células madre en el tejido después de la administración en comparación con antes de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC). En una modalidad, el sujeto tiene un número incrementado de células madre en comparación con un sujeto que no ha recibido una

administración de población de células madre (por ejemplo, PDSC). En ciertas modalidades, el aumento en el número de células madre persiste a lo largo del tiempo. En otras modalidades, el aumento en el número de células madre es el resultado de una expansión de células madre residentes en el tejido. En una modalidad, el aumento en el número de células madre es el resultado de una expansión de las células madre (por ejemplo, PDSC) en el tejido. En otra modalidad, el número de células madre se evalúa mediante unidades formadoras de colonias de células madre.

[0031] En algunas modalidades, el aumento en el número de células madre da como resultado la remodelación, renovación, renovación, rejuvenecimiento, reparación y/o restauración del tejido del sujeto.

[0032] En algunas modalidades, el tejido es músculo. En una modalidad, el tejido es cerebro. En otra modalidad, el tejido es piel. En algunas modalidades, el tejido es médula ósea. En una modalidad, el tejido es corazón. En ciertas modalidades, el tejido es hígado. En otra modalidad, el tejido es riñón. En algunas modalidades, el tejido es páncreas. En otras modalidades, el tejido es tejido adiposo. En ciertas modalidades, el tejido es testículo. En ciertas modalidades, el tejido es próstata. En algunas modalidades, el tejido es endometrio. En otra modalidad, el tejido es ovario. En otras modalidades, el tejido es tejido linfático. En ciertas modalidades, el tejido es testículo. En ciertas modalidades, el tejido es un pulmón. En algunas modalidades, el tejido es glándulas suprarrenales. En otra modalidad, el tejido es glándulas tiroides. En otras modalidades, el tejido es bazo. En ciertas modalidades, el tejido es tracto GI. En ciertas modalidades, el tejido es ojo.

[0033] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra sistémicamente. En una modalidad, la población de células madre se administra localmente al tejido. En algunas modalidades, la población de células madre se administra por administración parenteral. En otra modalidad, la población de células madre se administra por vía intravenosa. En algunas modalidades, la población de células madre se administra por goteo continuo o como un bolo. En una modalidad, la población de células madre se prepara para administrarse en una suspensión líquida inyectable u otro medio biocompatible. En otras modalidades, la población de células madre se administra

usando un catéter. En otra modalidad, la población de células madre se administra usando un sistema de liberación controlada. En una modalidad, la población de células madre se administra usando un sustrato o matriz implantable. En ciertas modalidades, la población de células madre se administra por vía intramuscular. En algunas modalidades, la población de células madre se administra por vía subcutánea. En una modalidad, la población de células madre se administra subdérmicamente. En otra modalidad, la población de células madre se administra intracompartimentalmente. En otras modalidades, el método comprende adicionalmente poner en contacto la población de células madre con células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0034] En una modalidad, el método comprende además poner en contacto la población de células madre (por ejemplo, PDSC) con uno o más factores adicionales aislados de células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes. En ciertas modalidades, el uno o más factores adicionales son factores bioactivos aislados del secretoma de una célula madre. En ciertas modalidades, el uno o más factores adicionales son factores bioactivos aislados del secretoma de un PDSC. En algunas modalidades, el uno o más factores adicionales se selecciona del grupo que consiste en citoquinas, hormonas, promotores, represores, proteínas, ácidos nucleicos, virus, inmunógenos, factores angiogénicos, factores de crecimiento, factores antiapoptóticos y factores antioxidantes, o cualquier combinación de los mismos. En otra modalidad, el método comprende además cultivar y/o expandir la población de células madre (por ejemplo, PDSC) antes de la administración al sujeto. En una modalidad, el cultivo y/o expansión es in vitro. En ciertas modalidades, el cultivo y/o la expansión es in situ. En otras modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se cultiva y/o expande en presencia de células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes. En una modalidad, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se cultiva y/o expande en presencia de factores adicionales aislados de células madre jóvenes, células progenitoras

jóvenes o células precursoras jóvenes. En ciertas modalidades, el uno o más factores adicionales es un factor bioactivo aislado del secretoma de una célula madre. En ciertas modalidades, el factor más común es un factor bioactivo aislado del secreto de un PDAC. En otra modalidad, el uno o más factores adicionales se selecciona del grupo que consiste en citoquinas, hormonas, promotores, represores, proteínas, ácidos nucleicos, virus, inmunógenos, factores angiogénicos, factores de crecimiento, factores antiapoptóticos y factores antioxidantes, o cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se cultiva y/o expande en un dispositivo extracorpóreo. En algunas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se ha pasado al menos tres veces. En una modalidad, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se ha pasado no más de diez veces.

[0035] En una modalidad, la población de células madre se ha crioconservado previamente. En otra modalidad, la población de células madre son células de un banco de células madre placentarias. En una modalidad, la población de células madre comprende células obtenidas de una placenta que se ha drenado de sangre de cordón umbilical. En una modalidad, la población de células madre comprende células obtenidas de una placenta que se ha perfundido para eliminar la sangre residual. En una modalidad, las células madre comprenden PDSC. En una modalidad, las células madre consisten esencialmente en PDSC. En una modalidad, las células madre consisten en PDSC. En una modalidad, las células madre son PDSC.

[0036] En otras modalidades, las PDSC son células madre de tipo embrionario. En una modalidad, las células madre son células madre pluripotentes o multipotentes. En una modalidad, las PDSC son células madre pluripotentes o multipotentes. En ciertas modalidades, la población de PDSC comprende células que son células multipotentes placentarias CD34⁻, CD10⁺, SH2⁺, CD90⁺. En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD10⁺, CD29⁺, CD44⁺, CD54⁺, CD90⁺, SH2⁺, SH3⁺, SH4⁺ y OCT-4⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD10⁺, CD105⁺ y CD200⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺ y CD105⁺. En una modalidad, la población

de PDSC comprende células que son CD73⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, OCT-4⁺ y CD200⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD73⁺, OCT-4⁺ y CD200⁺. En otras modalidades, la población de PDSC

5 comprende células que son OCT-4⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺ y OCT4⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺ y CD200⁺. En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺ y CD105⁺. En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD200⁺ y

10 OCT-4⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺ y HLA-G⁺.

[0037] En ciertas modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺, HLA-G⁺. En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺, CD200⁺ y HLA-G⁺. En una modalidad, la población de

15 PDSC comprende células que son CD34⁻; CD38⁻; CD45⁻; CD34⁻ y CD38⁻; CD34⁻ y CD45⁻; CD38⁻ y CD45⁻; o CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En otras modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻ y HLA-G⁺.

[0038] En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD10⁺, CD38⁻, CD29⁺, CD34⁻, CD44⁺, CD45⁻, CD54⁺, CD90⁺, SH2⁺, SH3⁺, SH4⁺,

20 SSEA3⁻, SSEA4⁻, OCT4⁺, y ABC-p⁺. En otras modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD10⁺, SH2⁺, CD90⁺. En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD10⁺, CD29⁺, CD44⁺, CD54⁺, CD90⁺, SH2⁺, SH3⁺, SH4⁺ y OCT-4⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD29⁺, CD45⁻, CD90⁺, SH2⁺, SH3⁺, SH4⁺, o

25 MHC Class II⁻. En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, SH2⁺, SH3⁺ y SH4⁺. En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻ y MHC Clase II⁻. En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD29⁺, CD34⁻, CD45⁻, CD90⁺, SH2⁺, SH3⁺, SH4⁺, y MHC Clase II⁻.

30 [0039] En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente caracterizar el genoma de las células madre. En una modalidad, la caracterización genómica se

lleva a cabo antes de la administración de la población de células madre al sujeto. En otra modalidad, la caracterización genómica se lleva a cabo después de la administración de la población de células madre al sujeto. En algunas modalidades, la caracterización genómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y después de la administración de la población de células madre al sujeto. En una modalidad, las células madre comprenden PDSC. En una modalidad, las células madre consisten esencialmente en PDSC. En una modalidad, las células madre consisten en PDSC. En una modalidad, las células madre son PDSC.

[0040] En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente caracterizar el proteoma de las células madre. En otras modalidades, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto. En otra modalidad, la caracterización proteómica se realiza después de la administración de la población de células madre al sujeto. En una modalidad, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y después de la administración de la población de células madre al sujeto. En una modalidad, las células madre comprenden PDSC. En una modalidad, las células madre consisten esencialmente en PDSC. En una modalidad, las células madre consisten en PDSC. En una modalidad, las células madre son PDSC.

[0041] En ciertas modalidades, la población de células madre es autóloga para el sujeto. En algunas modalidades, la población de células madre es alogénica para el sujeto. En una modalidad, la población de células madre es singénica para el sujeto. En otra modalidad, la población de células madre es una población celular homogénea. En otras modalidades, la población de células madre es una población celular mixta. En una modalidad, la población de células madre es una población de células madre enriquecidas. En ciertas modalidades, la población de PDSC es autóloga al sujeto. En algunas modalidades, la población de células madre se obtiene de múltiples donantes, opcionalmente sin una tipificación de HLA. En algunas modalidades, la población de PDSC es alogénica para el sujeto. En una modalidad, la población de PDSC es singénica para el sujeto. En otra modalidad, la población de PDSC es una población celular homogénea. En otras modalidades, la población de

PDSC es una población celular mixta. En una modalidad, la población de PDSC es una población de PDSC enriquecida. En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células PSC-100. En otra modalidad, la población de PDSC comprende una población enriquecida de células PSC-100.

5 **[0042]** En una modalidad, la población de células madre se administra a una dosis de entre 1×10^5 células y 1×10^9 células. En ciertas modalidades, la población de células madre se administra a una dosis de entre 1×10^5 células y 1×10^7 células. En otras modalidades, la población de células madre se administra a una dosis de entre 1×10^6 células y 1×10^7 células. En una modalidad, la población de células madre comprende
10 una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC. Otras dosis contempladas se proporcionan en otra parte de este documento.

15 **[0043]** En una modalidad, la población de células madre se administra como una dosis única. En otra modalidad, la población de células madre se administra como dosis múltiples. En una modalidad, la población de células madre se administra cuando el sujeto tiene entre 10 y 15 años de edad, 15 a 20 años de edad, 20 a 25 años de edad, 25 a 30 años de edad, 30 a 35 años de edad, 35-40 años, 40-45 años, 45-50 años, 50-55 años, 55-60 años, 60-65 años, 65-70 años, 70 -75 años, 75-80
20 años, 80-85 años, 85-90 años, 90-95 años, 95-100 años o más de 100 años. En algunas modalidades, es la primera administración de una población de células madre. En algunas modalidades, las poblaciones de células madre se administran en serie durante la vida del sujeto. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre
25 consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

30 **[0044]** En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente caracterizar el genoma de las células madre y/o células diferenciadas en el tejido. En otra modalidad, la caracterización genómica se realiza antes de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto. En una modalidad, la caracterización genómica se realiza después de la administración de la población de

células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto. En algunas modalidades, la caracterización genómica se realiza antes de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto, y después de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto.

5 [0045] En ciertas modalidades, el método comprende adicionalmente caracterizar el proteoma de las células madre y/o células diferenciadas en el tejido. En una modalidad, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto. En otra modalidad, la caracterización proteómica se realiza después de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto. En otras modalidades, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto, y después de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto.

10 [0046] En otro aspecto, se proporciona un método para recuperar, aislar, caracterizar y/o expandir células derivadas de los restos del nacimiento (por ejemplo, placenta) que retienen la pluripotencia, la diferenciación y la diversidad proteómica sintética del tejido juvenil (p. Ej., PDSC) . En una modalidad, los métodos comprenden recuperar las células. En otra modalidad, el método comprende aislar las células. En otras modalidades, el método comprende caracterizar las células. En otra modalidad, el método comprende expandir las células. En modalidades particulares, los métodos proporcionados en este documento se usan con el fin de crioconservar las células. En algunas modalidades, las células se crioconservan en una forma que se puede apropiar en el futuro, por ejemplo, para administrar a los sujetos. En algunas modalidades, las células son autólogas para el sujeto. En algunas modalidades, la población de células madre se obtiene de múltiples donantes, opcionalmente sin tipificación de HLA. En otras modalidades, las células son alogénicas para el sujeto. En algunas modalidades, los métodos proporcionados aquí restauran, recargan y/o reponen el conjunto de células madre y progenitoras (por ejemplo, aquellas células que residen en un tejido). En algunas modalidades, las células se restauran. En otras modalidades, las células (por ejemplo, aquellas células que residen en un tejido) se recargan. En otras modalidades más, las células (por ejemplo, aquellas células que

residen en un tejido) se reponen. Cuando las células (por ejemplo, aquellas células que residen en un tejido) se restauran, se recargan y/o se reabastecen, puede producirse, en ciertas modalidades, una mejora en la calidad del rendimiento filioanatómico general del receptor. En ciertas modalidades, las células (por ejemplo, aquellas células que residen en un tejido) son células envejecidas o heridas.

[0047] En ciertas modalidades, se pueden emplear métodos adicionales para la caracterización, expansión, calificación y despliegue clínico de las células para este fin, y se describen en otra parte de este documento.

[0048] En algunas modalidades, los métodos se proporcionan en este documento para la caracterización y calificación de células expandidas y no manipuladas. Esta caracterización y calificación puede ser útil para la criopreservación a largo plazo y la posterior utilización clínica. La utilización clínica puede ser cualquiera de los diversos métodos proporcionados en este documento. En ciertas modalidades, el método da como resultado la restauración del potencial regenerativo celular del receptor y/o la capacidad sintética del receptor para combatir, revertir, mejorar los efectos del envejecimiento; o cualquier combinación de los mismos

[0049] La administración y entrega de células, por ejemplo, con el fin de corregir los defectos proteómicos y de otro tipo asociados con el envejecimiento, puede incluir cualquier método de administración parenteral, incluyendo infusión intravenosa, administración directa intramuscular, subcutánea, intracompartimental, intraperitoneal y subdérmica. La dosis y la formulación de dichas células también pueden incluir cualquier medio convencional de suspender e inyectar dicho producto, incluidos los que se proporcionan en otra parte de este documento. En una modalidad específica, las células se administran a un sujeto que lo necesita.

3. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0050] La FIG. 1 representa un método de ejemplo para aislamiento y expansión de PDSC.

[0051] Las Figs. 2A-2C representan las características generales de las ratas durante la vida (3-24 meses), tales como la masa corporal (figura 2A), la masa cruda de un músculo de la extremidad anterior (tríceps, figura 2B) y la masa cruda de un músculo de la extremidad posterior (gastrocnemio, figura 2C).

[0052] Las Figs. 3A-3D representan recuentos de células satélite de músculo esquelético NCAM (CD56) -positivo (figura 3A) y masa relativa de músculo tríceps (figura 3B) durante la vida de rata (3-24 meses), asociación entre recuentos de células satélite y masa relativa del músculo tríceps (figura 3C) y datos de citometría de flujo representativos (figura 3D).

[0053] Las Figs. 4A-4B representan recuentos de células satélite de músculo esquelético positivas para Pax7 durante la vida útil de la rata (3-24 meses) (figura 4A) y las imágenes de inmunofluorescencia Pax7 representativas de células satélite musculares (figura 4B) a los 3 meses (panel superior izquierdo) , 9 meses (panel superior derecho), 18 meses (panel inferior izquierdo) y 24 meses (panel inferior derecho).

[0054] Las Figs. 5A-5B representan el contenido de colágeno del tríceps durante la vida de la rata (3-24 meses) (figura 5A) y las imágenes de tríceps TrichromeTM representativas (figura 5B) a los 3 meses (panel superior izquierdo), 9 meses (panel superior derecho) , 18 meses (panel inferior, izquierdo) y 24 meses (panel inferior, derecho) de edad.

[0055] La Fig. 6 representa una variable de rendimiento muscular, resistencia muscular (tiempo de Rotarod), a lo largo de la vida de la rata (3-24 meses).

[0056] Las Figs. 7A-7B representan recuentos de células c-kit-positivas en el corazón a lo largo de la vida de la rata (3-24 meses) (Figura 7A) y datos de citometría de flujo representativos (Figura 7B).

[0057] Las Figs. 8A-8C representan las funciones cardíacas durante la vida útil de la rata (3-24 meses), que incluyen la fracción de eyección (figura 8A), el acortamiento fraccional (figura 8B) y el engrosamiento de la pared del ventrículo posterior durante la contracción (figura 8C).

[0058] Las Figs. 9A-9B representan el contenido de colágeno del ventrículo izquierdo durante la vida útil de la rata (3-24 meses) (figura 9A) y las imágenes de tinción TrichromeTM representativas del ventrículo izquierdo (figura 9B) a los 3 meses (panel superior izquierdo), 9 meses (arriba, panel derecho), 18 meses (parte inferior, panel izquierdo) y 24 meses (panel inferior, derecho) de edad.

[0059] Las Figs. Las Figuras 10A-10D representan recuentos de células positivas para CD44 en la médula ósea (Figura 10A) y masa relativa del fémur (Figura 10B) durante la vida de la rata (3-24 meses), datos de citometría de flujo representativos (Figura 10C) y asociación entre los recuentos de células madre óseas y la masa
5 relativa del fémur (Figura 10D).

[0060] Las Figs. 11A-11B representan recuentos de células positivas para NCAM (CD56) en el hipocampo a lo largo de la vida de la rata (3-24 meses) (Figura 11A) y datos de citometría de flujo representativos (Figura 11B).

[0061] Las Figs. 12A-12C representan recuentos de células positivas para CD31
10 circulantes (figura 12A), recuentos de células positivas para Tbx3 en el hígado (figura 12B) y recuentos de células positivas para CD90 en el riñón (figura 12C) durante la vida de la rata (3-24 meses).

[0062] Las Figs. 13A-13B representan la masa corporal después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses, 17 meses o
15 21 meses. La Fig. 13A muestra la masa corporal absoluta en gramos, mientras que la FIG. 13B muestra la masa corporal relativa normalizada para simular (placebo) en cada grupo de edad.

[0063] Las Figs. 14A-14C representan variables absolutas de rendimiento muscular, tales como rotaciones (figura 14A), tiempo (figura 14B) y distancia (figura
20 14C), después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses, 17 meses o 21 meses de edad.

[0064] Las Figs. 15A-15C representan variables relativas de rendimiento muscular, tales como rotación (figura 15A), tiempo (figura 15B) y distancia (figura 15C), después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses, 17
25 meses o 21 meses de edad. Los parámetros relativos de resistencia muscular se normalizan para simular (placebo) en cada grupo de edad.

[0065] Las Figs. 16A-16B representan el peso absoluto del gastrocnemio derecho (figura 16A) y el peso absoluto del gastrocnemio izquierdo (figura 16B) después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses, 17 meses o
30 21 meses de edad.

[0066] Las Figs. 17A-17B representan el peso del gastrocnemio derecho relativo (figura 17A) y el peso relativo del gemelo izquierdo (figura 17B) después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses, 17 meses o 21 meses de edad. Los pesos relativos del gastrocnemio se normalizan para simular (placebo) en cada grupo de edad.

[0067] Las Figs. 18A-18B representa la relación entre el peso del gastrocnemio izquierdo por gramo de masa corporal (figura 18A) y el peso del gemelo derecho por gramo de masa corporal (figura 18B) después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses, 17 meses o 21 ratas de un mes de edad.

[0068] La Figura.19 representa datos de citometría de flujo para células CD45-CD44 + CD73 + CD90 + CD105 + CD271 + después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses, 17 meses o 21 meses.

[0069] Las Figs. 20A-20F representan datos de citometría de flujo para células CD45-CD44 + (figura 20A), células CD45-CD73 + (figura 20B), células CD45-CD90 + (figura 20C), células CD45-CD105 + (figura 20D), CD45- Células CD271 + (figura 20E) y células CD45- (figura 20F), después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses, 17 meses o 21 meses de edad.

[0070] La Figura. 21 representa datos de citometría de flujo para células CD11 + CD34 + CD45 + CD47 + después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses, 17 meses o 21 meses de edad.

[0071] Las Figs. 21A-21D representan datos de citometría de flujo para células CD11 + (figura 21A), células CD34 + (figura 21B), células CD45 + (figura 21C) y células CD47 + (figura 21D), después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a Ratras de 11 meses, 17 meses o 21 meses de edad.

[0072] Las Figs. 23A-23C son imágenes inmunofluorescentes representativas de la tinción de Pax7 (Figura 23A), Dapi (Figura 23B) y Pax7/Dapi (Figura 23C) de las células del músculo esquelético.

[0073] Las Figs. 24A-24B representan la cuantificación de células madre endógenas en plantar (Figura 24A) y sóleo (Figura 24B) midiendo los núcleos de Pax7 + Dapi + en el campo de visión después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses, 17 meses o 21 meses de edad.

[0074] Las Figs. 25A-25C son imágenes inmunofluorescentes representativas de tinción con Ki-67 (figura 25A), Dapi (figura 25B) y Ki-67/Dapi (figura 25C) de la zona subventricular de la corteza de rata.

[0075] La Fig. 26 representa la cuantificación de células madre endógenas en la zona subventricular de la corteza de rata midiendo núcleos Ki-67+Dapi+ en el campo de visión después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses, 17 meses o 21 meses de edad.

[0076] Las Figs. 27A-27B son imágenes inmunofluorescentes representativas de laminina (Figura 27A) y un análisis de imagen del área de la sección transversal de las fibras (Figura 27B) de las células del músculo esquelético.

[0077] Las Figs. 28A-28B representan la cuantificación del área de sección transversal de fibra muscular (CSA) promedio en plantaris (figura 28A) y sóleo (figura 28B) después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses, 17 meses o 21 meses de edad .

[0078] Las Figs. 29A-29B representan la distribución de frecuencia de CSA en plantar (Figura 29A) o sóleo (Figura 29B) después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses de edad.

[0079] Las Figs. 30A-30B representan la distribución de frecuencia de CSA en plantar (Figura 30A) o sóleo (Figura 30B) después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 17 meses de edad.

[0080] Las Figs. 31A-31B representan la distribución de frecuencia de CSA en plantar (Figura 31A) o sóleo (Figura 31B) después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 21 meses de edad.

[0081] La Fig. 32 representa el ensayo CFU de médula ósea después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11, 17 o 21 meses de edad.

[0082] Las Figs. 33A-33K representan mediciones de sangre para granulocitos (Figura 33A), RBC (Figura 33B), granulocitos% (Figura 33C), HGB (Figura 33D), HCT% (Figura 33E), MCV (Figura 33F) , MCH (Figura 33G), MCHC (Figura 33H), PLT (Figura 33I), PCT% (Figura 33J) y MVP (Figura 33K) después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 11 meses de edad.

[0083] Las Figs. 34A-34M representan mediciones de sangre para WBC (Figura 34A), linfocitos (Figura 34B), monocitos (Figura 34C), granulocitos (Figura 34D), linfocitos% (Figura 34E), monocitos% (Figura 34F), granulocitos% (Figura 34G), RBC (Figura 34H), HGB (Figura 34I), HCT (Figura 34J), MCV (Figura 34K), MCH (Figura 34L) y MCHC (Figura 34M)) después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 17 meses de edad.

[0084] Las Figs. 35A-35M representan mediciones hematológicas para WBC (figura 35A), linfocitos (figura 35B), monocitos (figura 35C), granulocitos (figura 35D), % de linfocitos (figura 35E), % de monocitos (figura 35F), % de granulocitos (Figura 35G), RBC (Figura 35H), HGB (Figura 35I), HCT (Figura 35J), MCV (Figura 35K), MCH (Figura 35L) y MCHC (Figura 35M)) después de la administración subcutánea o intravenosa de PDSC a ratas de 21 meses de edad.

[0085] La Fig. 36 representa rutas de ejemplo sobre las cuales pueden afectar los cambios de expresión génica en ratas tratadas con PDSC.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

4.1 Definiciones

[0086] Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan como referencia en su totalidad. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad. En caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término en la presente, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

[0087] El término "aproximadamente" o "aproximadamente" significa dentro del 20%, dentro del 10%, dentro del 5%, dentro del 1% o menos de un valor o rango dado.

[0088] Como se usa en el presente documento, "administrar" o "administración" se refiere al acto de inyectar o administrar físicamente una sustancia tal como existe fuera del cuerpo (por ejemplo, una PDSC u otra célula madre proporcionada en este documento) en un paciente. La administración, por ejemplo, puede realizarse por cualquier método que incluye, pero no se limita a, administración intradérmica,

intravenosa, intramuscular, subcutánea y/o cualquier otro método de administración física descrito en este documento o conocido en la técnica.

[0089] El término "autólogo" tal como se usa en el presente documento se refiere a órganos, tejidos, células, fluidos u otras moléculas bioactivas que se reimplantan en el mismo individuo del que se originaron.

[0090] Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que contiene los ingredientes especificados (por ejemplo, PDSC u otra célula madre proporcionada en este documento) y, opcionalmente, en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, a partir de la combinación de los ingredientes especificados en, opcionalmente, las cantidades especificadas.

[0091] El término "cultivar" como se usa en el presente documento se refiere a propagar o cultivar una célula, una población de células, un tejido o un órgano, incubando en un entorno en condiciones y durante un período de tiempo suficiente para soportar la propagación o viabilidad celular. El cultivo puede incluir expandir o proliferar una célula o población de células, tal como PDSC.

[0092] El término "cantidad efectiva" como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad de una terapia (por ejemplo, células madre, tales como PDSC, o una población de células madre, tal como PDSC, como se proporciona en la presente) que es suficiente para lograr un resultado deseado o resultado especificado. En algunas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para reducir y/o mejorar la gravedad y/o la duración de una determinada enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, envejecimiento) y/o un síntoma relacionado con la misma. Este término también abarca una cantidad necesaria para la reducción o mejora del avance o progresión de una determinada enfermedad, trastorno o afección (p. Ej., envejecimiento), reducción o mejora de la recurrencia, desarrollo o aparición de una enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, envejecimiento). En algunas modalidades, la cantidad efectiva de una población de PDSC proporcionada aquí es de aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 1×10^{11} , ej., aproximadamente 3×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 3×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 3×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 , 3×10^8 , 4×10^8 , 5×10^8 , 6×10^8 , 7×10^8 , 8×10^8 , 8×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 , 3×10^9 , 4×10^9 , 5×10^9 , 1×10^{10} , 5×10^{10} , o 1×10^{11} .

(o cualquier rango dentro de los mismos). En algunas modalidades, "cantidad efectiva" como se usa en el presente documento también se refiere a la cantidad de una población de PDSC proporcionada en este documento para lograr un resultado específico.

- 5 [0093] Como se usa en este documento, una población de células se "expande" cuando se propaga in vitro o in vivo y da lugar por división celular a otras células. La expansión de las células puede ocurrir espontáneamente a medida que las células proliferan, por ejemplo, en un cultivo, o pueden requerir ciertas condiciones de crecimiento, como la confluencia en la superficie de una placa de cultivo celular, una
- 10 densidad celular mínima o la adición de agentes, tales como crecimiento, factores de diferenciación o señalización. En algunas modalidades, las células son células madre. En una modalidad, las células madre comprenden PDSC. En una modalidad, las células madre consisten esencialmente en PDSC. En una modalidad, las células madre consisten en PDSC. En ciertas modalidades, las células son PDSC.
- 15 [0094] Una placenta tiene el genotipo del feto que se desarrolla dentro de ella, pero también está en contacto físico cercano con los tejidos maternos durante la gestación. Como tal, como se usa en el presente documento, el término "genotipo fetal" significa el genotipo del feto, por ejemplo, el genotipo del feto asociado con la placenta a partir del cual se obtienen células placentarias aisladas particulares, tal como se describe
- 20 aquí, en oposición al genotipo de la madre que llevó el feto. Como se usa en el presente documento, el término "genotipo materno" significa el genotipo de la madre que portaba el feto, por ejemplo, el feto asociado con la placenta del que se obtienen células placentarias aisladas particulares, tal como se describe en la presente memoria.
- 25 [0095] Los términos "generar", "generación" y "que genera", como se usan en la presente memoria, se refieren a la producción de nuevas células en un sujeto y, opcionalmente, a la diferenciación adicional en células maduras y funcionales.
- [0096] Como se usa en el presente documento, "aislar" una célula (por ejemplo, un PDSC) se refiere a un proceso de disociación o eliminación de una célula de una
- 30 muestra de tejido (por ejemplo, tejido placentario) y separación de células de otras células o no células en el tejido. Las células aisladas generalmente estarán libres de

contaminación por otros tipos de células y generalmente podrán propagarse y expandirse.

[0097] Como se usa en el presente documento, el término "célula aislada", por ejemplo, "célula madre aislada", significa una célula que está sustancialmente separada de otras células diferentes del tejido, por ejemplo, placenta, de la que se deriva la célula madre. Una célula madre está "aislada" si al menos el 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o al menos 99% de las células con las cuales la población de células, o células de las cuales la población de las células se derivan, se asocian naturalmente, es decir, las células madre que muestran un perfil marcador diferente, se eliminan de la célula madre, por ejemplo, durante la recolección y/o cultivo de la célula madre. En algunas modalidades, existe una célula aislada en presencia de una pequeña fracción de otros tipos de células que no interfieren con la utilización de la célula para el análisis, producción o expansión de las células. Una población de células aisladas puede tener al menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% de pureza, o cualquier intervalo de la misma. En una modalidad específica, una población de células aisladas es al menos 98% o al menos 99% pura. Como se usa en el presente documento, el término "población de células aisladas" significa una población de células que está sustancialmente separada de otras células de un tejido, por ejemplo, placenta, de la que se deriva la población de células.

[0098] Como se usa en este documento, "multipotente", cuando se refiere a una célula, significa que la célula tiene la capacidad de diferenciarse en algunos, pero no necesariamente todos, tipos de células del cuerpo, o en células que tienen características de algunos, pero no de todos, tipos de células del cuerpo. En ciertas modalidades, por ejemplo, una célula placentaria aislada que tiene la capacidad de diferenciarse en una célula que tiene características de células neurogénicas, condrogénicas y/u osteogénicas es una célula multipotente.

[0099] Los términos "opcional" u "opcionalmente" tal como se usan en la presente significan que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye, sin limitación, instancias donde dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre.

[0100] El término "farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la presente significa ser aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o enumerarse en la farmacopea de EE. UU., La farmacopea europea u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

5 [0101] Como se usa en este documento, el término "célula madre derivada de placenta" se refiere a una célula madre o célula progenitora que se deriva de una placenta de mamífero, o una porción de la misma (por ejemplo, amnios o corion), independientemente de la morfología, marcadores de superficie celular o el número de pasajes después de un cultivo primario. Sin embargo, el término "célula madre derivada
10 de placenta" como se usa en el presente documento no se refiere a, y una célula madre placentaria no es un trofoblasto, angioblasto, un hemangioblasto, una célula germinal embrionaria, una célula madre embrionaria, una célula obtenida a partir de una masa celular interna de un blastocisto, o una célula obtenida de un reborde gonadal de un embrión tardío, por ejemplo, una célula germinal embrionaria. Una célula se considera
15 una "célula madre" si la célula conserva al menos un atributo de una célula madre, por ejemplo, un marcador o perfil de expresión génica asociado con uno o más tipos de células madre; la capacidad de replicar al menos 10-40 veces en cultivo, la capacidad de diferenciarse en células de las tres capas germinales; la falta de características de células adultas (es decir, diferenciadas) o similares. Los términos "célula madre
20 placentaria", "célula madre derivada de placenta" y "PDSC" pueden usarse indistintamente. A menos que se indique lo contrario en este documento, el término "placentario" incluye el cordón umbilical. Las células placentarias aisladas descritas aquí, en ciertas modalidades, se diferencian in vitro en condiciones de diferenciación, se diferencian in vivo, o ambas. La referencia a un "PDSC" o una "población de PDSC"
25 (es decir, 2 o más PDSC) también se puede usar indistintamente en este documento por razones de brevedad. Por ejemplo, la discusión de la administración de "PDSC" también puede significar que se puede administrar una "población de PDSC", y viceversa.

[0102] Como se usa en este documento, una célula placentaria es "positiva" para un
30 marcador particular cuando ese marcador es detectable por encima del fondo. Por ejemplo, una célula placentaria es positiva para, por ejemplo, CD73 porque CD73 es

detectable en células placentarias en una cantidad detectablemente mayor que el fondo (en comparación, por ejemplo, con un control de isotipo). Una célula también es positiva para un marcador cuando ese marcador se puede usar para distinguir la célula de al menos otro tipo de célula, o se puede usar para seleccionar o aislar la célula cuando está presente o expresada por la célula. En el contexto de, por ejemplo, detección mediada por anticuerpo, "positivo", como indicación de que está presente un marcador de superficie celular particular, significa que el marcador es detectable usando un anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo marcado fluorescentemente, específico para ese marcador; "positivo" también se refiere a una célula que exhibe el marcador en una cantidad que produce una señal, por ejemplo, en un citómetro, que está detectablemente por encima del fondo. Por ejemplo, una célula es "CD200⁺" donde la célula se marca detectablemente con un anticuerpo específico para CD200, y la señal del anticuerpo es detectablemente más alta que la de un control (por ejemplo, control de fondo o de isotipo). Por el contrario, "negativo" en el mismo contexto significa que el marcador de superficie celular no es detectable usando un anticuerpo específico para ese marcador en comparación con un control (por ejemplo, control de fondo o de isotipo). Por ejemplo, una célula es "CD34⁻" donde la célula no se marca de forma reproducible y detectable con un anticuerpo específico para CD34 en un grado mayor que un control (por ejemplo, control de fondo o de isotipo). Los marcadores no detectados, o no detectables, que usan anticuerpos se determinan como positivos o negativos de una manera similar, usando un control apropiado. Por ejemplo, puede determinarse que una célula o población de células es OCT-4⁺ si la cantidad de ARN OCT-4 detectada en ARN de la célula o población de células es detectablemente mayor que el fondo según se determina, por ejemplo, mediante un método de detectar ARN tal como RT-PCR, transferencias de ranura, etc. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, los marcadores de agrupación de diferenciación ("CD") se detectan usando anticuerpos. En ciertas modalidades, se determina que OCT-4 está presente, y una célula es "OCT-4 ⁺" si OCT-4 es detectable usando RT-PCR.

[0103] Como se usa en este documento, los términos "preservar", "preservación" y "que preserva" en el contexto, por ejemplo, de una célula o tejido maduro o dañado se

refieren a la protección y/o mantenimiento de la célula o tejido, o sus funciones, de modo que la célula o tejido no envejece más, se daña o se compromete de otro modo, o que la tasa de envejecimiento, lesión o compromiso se ralentiza en relación con la tasa en ausencia de la intervención en cuestión. En ciertas modalidades, la

5 preservación de células o tejido comprende la prevención o reducción de los efectos de la maduración. En ciertas modalidades, la preservación de células o tejidos comprende la prevención o reducción de la lesión celular.

[0104] Los términos "regenerar", "regeneración" y "que regenera" tal como se usan en el presente documento en el contexto del tejido envejecido o lesionado se refieren al
10 proceso de crecimiento y/o desarrollo de tejido nuevo madurado o lesionado, por ejemplo, lesionado debido a enfermedad. En ciertas modalidades, la regeneración tisular comprende la activación y/o potenciación de la proliferación de células residentes, incluida la proliferación de células madre residentes.

[0105] Como se usa en el presente documento, el término "SH2" se refiere a un
15 anticuerpo que se une a un epítipo en el marcador CD105. Por lo tanto, las células que se conocen como SSH2⁺ son CD105⁺.

[0106] Como se usa en el presente documento, los términos "SH3" y "SH4" se refieren a anticuerpos que se unen a epítopos presentes en el marcador CD73. Por lo tanto, las células que se denominan SH3⁺ y/o SH4⁺ son CD73⁺.

[0107] Tal como se usa en el presente documento, el término "células madre" se
20 refiere a células que tienen la capacidad de autorrenovarse y generar una progenie diferenciada. El término "células madre pluripotentes" se refiere a células madre que tienen versatilidad de diferenciación completa, es decir, la capacidad de crecer en aproximadamente 260 tipos de células del cuerpo de mamífero fetal o adulto. Por
25 ejemplo, las células madre pluripotentes tienen la capacidad de diferenciarse en tres capas germinales: endodermo (por ejemplo, vasos sanguíneos), mesodermo (por ejemplo, músculo, hueso y sangre) y ectodermo (por ejemplo, tejidos epidérmicos y sistema nervioso) y, por lo tanto, pueden dar lugar a cualquier tipo de célula fetal o adulta. El término "células madre pluripotentes inducidas" como se usa en el presente
30 documento se refiere a células somáticas de mamífero diferenciadas (por ejemplo, células somáticas adultas, tales como piel) que se han reprogramado para exhibir al

menos una característica de la pluripotencia. El término "células madre multipotentes" tal como se usa en el presente documento se refiere a una célula madre que tiene la capacidad de crecer en cualquier subconjunto de aproximadamente 260 tipos de células del cuerpo de mamífero fetal o adulto. Por ejemplo, ciertas células madre multipotentes pueden diferenciarse en al menos un tipo celular de capas de germen de ectodermo, mesodermo y endodermo. El término "células madre embrionarias" como se usa en el presente documento se refiere a células madre derivadas de la masa celular interna de un embrión en etapa temprana, por ejemplo, humano, que puede proliferar in vitro en un estado indiferenciado y son pluripotentes. El término "células madre de médula ósea" como se usa en la presente memoria se refiere a células madre obtenidas de o derivadas de médula ósea. El término "células madre amnióticas" como se usa en el presente documento se refiere a células madre recogidas de fluido amniótico o membrana amniótica. El término "células germinales embrionarias" como se usa en el presente documento se refiere a células derivadas de células germinales primordiales, que exhiben un fenotipo de célula pluripotente embrionaria.

[0108] Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente. Como se usa en este documento, un sujeto puede ser un mamífero tal como un no primate (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, gatos, perros, ratas, etc.) o un primate (por ejemplo, mono y ser humano). En modalidades específicas, el sujeto es un humano. En una modalidad, el sujeto es un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que lo necesita.

[0109] Como se usa en el presente documento, "tratar", "tratamiento" y "que trata" abarcan la cura, la remediación, la mejora, la disminución de la gravedad o la reducción en el transcurso del tiempo de una enfermedad, trastorno o afección, o cualquier parámetro o síntoma de los mismos.

[0110] **4.2 Métodos de uso de células madre (por ejemplo, PDSC)**

[0111] En ciertos aspectos, la presente invención, en parte, proporciona un método y mecanismo para recuperar y producir poblaciones de células madre y progenitoras altamente proliferativas y proteolíticamente intactas (por ejemplo, derivadas de la

placenta). En ciertas modalidades, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden adicionalmente procesar y/o fabricar estas células en cantidades y con la calidad necesaria para almacenarse en condiciones de crioconservación. En ciertas modalidades, las células crioconservadas pueden administrarse en serie a intervalos clínicamente prescritos para restaurar el motor regenerador del receptor y corregir el déficit proteómico que existe con la edad avanzada.

[0112] Aunque PDSC se ejemplifica aquí, también se contempla el uso de otras células madre.

[0113] Por ejemplo, en algunas modalidades, la población de células madre comprende células madre embrionarias. En otras modalidades, la población de células madre es una población de células madre adultas. En una modalidad, la población de células madre comprende células madre mesenquimales. En otra modalidad, la población de células madre comprende células madre específicas de tejido. En otras modalidades, la población de células madre comprende células madre sanguíneas. En algunas modalidades, la población de células madre comprende células madre de la piel. En una modalidad, la población de células madre comprende células madre de sangre de cordón umbilical. En otras modalidades, la población de células madre comprende células madre limbares. En algunas modalidades, la población de células madre comprende células madre pluripotentes inducidas. En otra modalidad, la población de células madre comprende células madre hematopoyéticas. En una modalidad, la población de células madre comprende células madre neurales. En otras modalidades, la población de células madre comprende células madre derivadas del corazón. En algunas modalidades, la población de células madre comprende células madre intestinales. En algunas modalidades, la población de células madre comprende células madre endoteliales. En una modalidad, la población de células madre comprende células madre epiteliales. En otras modalidades, la población de células madre comprende células madre adultas olfativas. En otra modalidad, la población de células madre comprende células madre de cresta neural. En algunas modalidades, la población de células madre comprende células madre testiculares. En una modalidad, la población de células madre comprende células madre derivadas de placenta. En otras modalidades, la población de células madre comprende células madre derivadas

de líquido amniótico. En modalidades específicas, la población de células madre comprende células madre derivadas de placenta. En algunas modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre embrionarias. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en células madre adultas. En otras modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre mesenquimales. En una modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en células madre específicas de tejido. En algunas modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre sanguíneas. En otras modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre de la piel. En algunas modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre de sangre del cordón umbilical. En una modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en células madre limbares. En otras modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre pluripotentes inducidas. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en células madre hematopoyéticas. En algunas modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre neurales. En otras modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre derivadas del corazón. En una modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en células madre intestinales. En algunas modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre endoteliales. En otras modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre epiteliales. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en células madre adultas olfativas. En una modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en células madre de cresta neural. En otras modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre testiculares. En algunas modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre derivadas de placenta. En algunas modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre derivadas de líquido amniótico. En modalidades específicas, la población de células madre consiste esencialmente en células madre derivadas de placenta. En otras modalidades, la población de células madre consiste en células madre embrionarias. En una modalidad,

la población de células madre consiste en células madre adultas. En otra modalidad, la población de células madre consiste en células madre mesenquimales. En otras modalidades, la población de células madre consiste en células madre específicas de tejido. En algunas modalidades, la población de células madre consiste en células madre sanguíneas. En una modalidad, la población de células madre consiste en células madre de la piel. En otras modalidades, la población de células madre consiste en células madre de sangre del cordón umbilical. En algunas modalidades, la población de células madre consiste en células madre limbales. En otra modalidad, la población de células madre consiste en células madre pluripotentes inducidas. En otras modalidades, la población de células madre consiste en células madre hematopoyéticas. En una modalidad, la población de células madre consiste en células madre neurales. En algunas modalidades, la población de células madre consiste en células madre derivadas del corazón. En otras modalidades, la población de células madre consiste en células madre intestinales. En algunas modalidades, la población de células madre consiste en células madre endoteliales. En una modalidad, la población de células madre consiste en células madre epiteliales. En otras modalidades, la población de células madre consiste en células madre adultas olfativas. En otra modalidad, la población de células madre consiste en células madre de cresta neural. En algunas modalidades, la población de células madre consiste en células madre testiculares. En otras modalidades, la población de células madre consiste en células madre derivadas de placenta. En una modalidad, la población de células madre consiste en células madre derivadas de líquido amniótico. En modalidades específicas, la población de células madre consiste en células madre derivadas de forma placentaria. En algunas modalidades, la población de células madre comprende células madre mesenquimales de médula ósea. En otras modalidades, la población de células madre comprende células madre mesenquimales derivadas de la membrana amniótica. En otra modalidad, la población de células madre comprende células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo. En una modalidad, la población de células madre comprende células madre de dientes caducos exfoliados humanos. En otras modalidades, la población de células madre comprende células madre derivadas de músculo esquelético. En algunas modalidades, la población de células madre no

comprende células madre mesenquimales de médula ósea. En algunas modalidades, la población de células madre no comprende células madre mesenquimales derivadas de la membrana amniótica. En otras modalidades, la población de células madre no comprende células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo. En una

5 modalidad, la población de células madre no comprende células madre de dientes caducos exfoliados humanos. En otra modalidad, la población de células madre no comprende células madre derivadas de músculo esquelético. En algunas modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre mesenquimales de médula ósea. En otras modalidades, la población de células madre

10 consiste esencialmente en células madre mesenquimales derivadas de la membrana amniótica. En una modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo. En algunas modalidades, la población de células madre consiste esencialmente en células madre de dientes caducos exfoliados humanos. En otras modalidades, la población de células madre

15 consiste esencialmente en células madre derivadas de músculo esquelético. En otra modalidad, la población de células madre no consiste esencialmente en células madre mesenquimales de médula ósea. En una modalidad, la población de células madre no consiste esencialmente en células madre mesenquimales derivadas de la membrana amniótica. En algunas modalidades, la población de células madre no consiste

20 esencialmente en células madre mesenquimatosas derivadas de tejido adiposo. En otras modalidades, la población de células madre no consiste esencialmente en células madre de dientes caducos exfoliados humanos. En algunas modalidades, la población de células madre no consiste esencialmente en células madre derivadas de músculo esquelético. En una modalidad, la población de células madre consiste en células

25 madre mesenquimales de médula ósea. En otras modalidades, la población de células madre consiste en células madre mesenquimales derivadas de la membrana amniótica. En otra modalidad, la población de células madre consiste en células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo. En algunas modalidades, la población de células madre consiste en células madre de dientes caducos exfoliados humanos. En

30 otras modalidades, la población de células madre consiste en células madre derivadas de músculo esquelético. En una modalidad, la población de células madre no consiste

en células madre mesenquimales de médula ósea. En algunas modalidades, la población de células madre no consiste en células madre mesenquimales derivadas de la membrana amniótica. En otras modalidades, la población de células madre no consiste en células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo. En otra

5 población de células madre no consiste en células madre de dientes caducos exfoliados humanos. En una modalidad, la población de células madre no consiste en células madre derivadas de músculo esquelético.

[0114] En un aspecto, se proporciona en la presente un método para mantener o aumentar la proporción del número de células madre con respecto al número de células

10 diferenciadas en un tejido de un sujeto que lo necesita a lo largo del tiempo. En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en donde la relación se mantiene o aumenta a lo largo del tiempo en comparación con la relación del número de células madre con respecto al número de células diferenciadas en un tejido de células madre. un sujeto de control a lo

15 largo del tiempo. En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de PDSC, en la que la relación se mantiene o aumenta con el tiempo en comparación con la relación del número de células madre con el número de células diferenciadas células en un tejido de un sujeto control a lo largo del tiempo.

[0115] En un segundo aspecto, se proporciona en la presente un método para mantener o aumentar el número de células madre en un tejido de un sujeto que lo necesite a lo largo del tiempo. En ciertas modalidades, el método comprende

20 administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en donde el número de células madre en el tejido del sujeto se mantiene o aumenta con el tiempo en comparación con el número de células madre en el mismo tejido de un sujeto de control. En ciertas modalidades, el método comprende administrar al sujeto una

25 cantidad efectiva de una población de PDSC, en donde el número de células madre en el tejido del sujeto se mantiene o aumenta con el tiempo en comparación con el número de células madre en el mismo tejido de un sujeto de control. En una modalidad, la

30 población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una

modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0116] En ciertas modalidades, el sujeto de control es el mismo sujeto antes de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC). En otras

5 modalidades, el sujeto de control es un sujeto que no ha recibido la población de células madre (por ejemplo, PDSC).

[0117] En un tercer aspecto, se proporciona un método para alterar el fenotipo de una célula madre madura residente en un tejido de un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células

10 madre, donde la cantidad es efectiva. para alterar el nicho ambiental de la célula madre envejecida de tal manera que el fenotipo de la célula madre se altera en comparación con el fenotipo de la célula madre residente en el tejido de un sujeto de control.

También se proporciona en la presente un método para alterar el fenotipo de un residente de células madre en envejecimiento en un tejido de un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de PDSC, donde la cantidad es efectiva para alterar el nicho ambiental de la célula madre envejecida de modo que el fenotipo de la célula madre se altera en comparación con el fenotipo de la célula madre residente en el tejido de un sujeto de control.

[0118] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente memoria, dichos métodos dan como resultado la preservación de la célula madre envejecida. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente memoria, tales métodos dan como resultado la preservación de células diferenciadas, por ejemplo, dentro del tejido del sujeto. En otras modalidades más de los diversos métodos proporcionados en la presente memoria, dichos métodos dan como resultado la conservación del propio tejido. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, tales métodos dan como resultado la disminución de los efectos del envejecimiento en un sujeto, tal como un sujeto que lo necesita. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, dichos métodos dan como resultado un aumento de la expectativa de vida de un sujeto, tal como un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la proliferación de células previamente quiescentes. En algunas

modalidades, los métodos dan como resultado la restauración del potencial regenerativo celular del sistema cardiovascular. Por ejemplo, en algunos casos, los métodos dan como resultado la restauración del potencial regenerativo celular del endotelio vascular. En otros casos, los métodos dan como resultado la restauración del potencial regenerativo celular de la pared del vaso sanguíneo. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado el mantenimiento o la mejora de la estructura del endotelio vascular. En algunos casos, los métodos resultan en el mantenimiento o la mejora de la función del endotelio vascular. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado el mantenimiento o la mejora de la estructura de la pared del vaso sanguíneo. En algunos casos, los métodos resultan en el mantenimiento o la mejora de la función de la pared del vaso sanguíneo. En otras modalidades, los métodos dan como resultado la restauración del potencial regenerativo celular del músculo esquelético. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado una disminución en el grado de fibrosis. En algunos casos, los métodos resultan en el mantenimiento o la mejora de la estructura del músculo esquelético. En otros casos, los métodos resultan en el mantenimiento o la mejora de la funcionalidad del músculo esquelético. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado una reducción en los depósitos de calcio. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado una proliferación incrementada de células de la piel. Por ejemplo, en algunos casos, los métodos dan como resultado una proliferación incrementada de queratinocitos, melanocitos, células de Merkel, células de Langerhans o una combinación de los mismos. En otras modalidades, los métodos dan como resultado el mantenimiento o aumento en la tasa de reemplazo de células epidérmicas. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado el mantenimiento o la mejora en la producción de una o más proteínas en células de piel. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos dan como resultado la preservación o la mejora de la producción de colágeno. En otras modalidades, los métodos dan como resultado la preservación o mejora de la producción de elastina. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado una apariencia mejorada de la piel. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos dan como resultado una piel que parece más lisa. En otras modalidades, los métodos dan como resultado el mantenimiento o la mejora

en el espesor de la piel. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado el mantenimiento o la reducción de la sensibilidad de la piel a hematomas u otros tipos de lesiones. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado un mantenimiento o aumento en la cantidad de células de grasa, hueso y/o cartílago debajo de la piel. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la prevención de la pérdida de células de grasa, hueso y/o cartílago debajo de la piel. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la restauración o mejora del potencial de regeneración celular del hígado. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado el mantenimiento o la mejora de la anatomía funcional del hígado. Por ejemplo, en algunos casos, los métodos dan como resultado el mantenimiento o la mejora de la anatomía biliar, el volumen del hígado, la morfología de los hepatocitos, el suministro de sangre o cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado el mantenimiento o la mejora de la funcionalidad hepática. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la restauración o mejora del potencial de regeneración celular del riñón. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado el mantenimiento o la mejora en la anatomía renal funcional. Por ejemplo, en algunas modalidades, los métodos dan como resultado el mantenimiento o la mejora del volumen parenquimatoso, la densidad de unidad glomerular, la perfusión renal o cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la preservación o mejora del parénquima renal. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado el mantenimiento o la mejora de la función renal. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la restauración o mejora del potencial regenerativo celular del cerebro. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado el mantenimiento o la mejora del volumen cerebral, la perfusión cerebral, la síntesis de neurotransmisores, el metabolismo de neurotransmisores o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la modificación de la síntesis o degradación de proteínas en células cerebrales. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la preservación o mejora de las funciones cognitivas del sujeto. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la preservación o mejora de las funciones motoras del sujeto. En algunas modalidades, los métodos dan como

resultado la preservación o mejora de las funciones cognitivas y motoras del sujeto. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la reducción en la velocidad de disminución de las funciones motoras cognitivas del sujeto. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la reducción en la velocidad de disminución de las funciones motoras del sujeto. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la restauración o mejora del potencial de regeneración celular de la médula ósea. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la preservación o mejora del potencial unitario formador de colonias de la médula ósea. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la preservación o mejora de la celularidad de la médula ósea. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado hematopoyesis aumentada. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado el mantenimiento o la mejora de la función de la célula estromal. En algunas modalidades, los métodos dan como resultado la preservación o mejora de la respuesta inmune. En una modalidad específica, el mantenimiento o mejora está en un sujeto. En modalidades específicas, el mantenimiento o mejora está en un tema que lo necesita.

[0119] En algunas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad o trastorno. En ciertas modalidades, la enfermedad o trastorno es sarcopenia. En otras modalidades, la enfermedad o trastorno es un cáncer de sangre. En otras modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno degenerativo. En algunos casos, el trastorno degenerativo es un trastorno degenerativo relacionado con la edad en un tejido u órgano. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno metabólico. En otras modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad cardiovascular. En algunos casos, la enfermedad o trastorno es un trastorno neurodegenerativo. En ciertas modalidades, la enfermedad o trastorno es osteoporosis. En otras modalidades, la enfermedad o trastorno es el envejecimiento normal de la piel. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un hígado, riñón o enfermedad inmune.

[0120] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para alterar una célula madre madura mediante la modificación del nicho ambiental en el que reside. En algunas modalidades, el nicho medioambiental se modifica con el fin de reacondicionar el fenotipo de la célula madre madura a uno con una vida útil más larga. En ciertas modalidades, el método comprende el co-cultivo in vivo o in vitro de células madre maduras con células progenitoras a partir de una fuente más joven (por ejemplo, PDSC). En algunas modalidades, el cocultivo efectúa un evento molecular y/o genético, que puede tener el efecto neto de rejuvenecer las células envejecidas. En ciertas modalidades, los diversos métodos proporcionados en este documento pueden usarse para modificar fenotípicamente un organismo envejecido para expresar rasgos consistentes con un fenotipo más joven.

[0121] En ciertas modalidades, los métodos proporcionados en este documento pueden abarcar una gama de métodos in vivo e in vitro mediante los cuales la exposición de células maduras a progenitores más jóvenes da como resultado la transferencia o la transición a un fenotipo juvenil. En algunas modalidades, los diversos métodos proporcionados en la presente pueden comprender el cocultivo in vitro. En otras modalidades, los diversos métodos proporcionados en este documento incluyen acondicionamiento de nicho in vivo. En ciertas modalidades, el reacondicionamiento de nicho se logra entregando progenitores jóvenes (por ejemplo, PDSC) a un nicho fisioanatómico (por ejemplo, la médula ósea o sistema de órganos). En otras modalidades, el acondicionamiento de un nicho envejecido se logra a través del suministro de factores bioactivos, tales como factores paracrinós, aislados de progenitores jóvenes.

[0122] En modalidades específicas, los diversos métodos proporcionados en la presente darán como resultado la modulación del fenotipo de células maduras induciendo el repertorio de factores genotípicamente expresados característicos de un estado fenotípico juvenil por exposición. por ejemplo, a células placentarias y/o factores secretados de las mismas.

[0123] En una modalidad específica, la célula madre envejecida está en un tejido de un sujeto que lo necesita. En otras modalidades, la célula madre envejecida se deriva de un sujeto que lo necesita.

[0124] En algunas modalidades, los métodos proporcionados en este documento comprenden un cocultivo controlado con células madre (por ejemplo, in situ o in vitro). En otras modalidades, los métodos proporcionados en este documento incluyen la administración terapéutica de células madre.

5 [0125] En algunas modalidades, los métodos proporcionados en este documento comprenden un cocultivo controlado con células placentarias (por ejemplo, in situ o in vitro). En otras modalidades, los métodos proporcionados en este documento incluyen la administración terapéutica de células placentarias (por ejemplo, PDSC). En algunas modalidades, la administración es para un sujeto, por ejemplo, un sujeto que lo
10 necesite. Tales células se pueden usar para explotar el secretoma de las células madre que residen de forma transitoria o permanente en las células de envejecimiento del receptor. La placenta es la fuente de una gama de células madre y progenitoras altamente proliferativas, que expresan un secretoma robusto de crecimiento y factores reguladores como se proporciona en otra parte de este documento. Tales células
15 placentarias pueden inducir tolerancia inmunológica. Dichas células placentarias también pueden estimular la regeneración de células madre endógenas. Las células de la placenta también se han trasplantado con éxito en humanos para una variedad de indicaciones clínicas que incluyen enfermedades autoinmunes, apoplejía y cáncer.

[0126] Se pueden usar diversos métodos proporcionados en la presente, por
20 ejemplo, para controlar el fenotipo de las células (por ejemplo, células maduras) exponiéndolas a células de una edad cronobiológica juvenil (por ejemplo, PDSC). En algunas modalidades, las células maduras se exponen a PDSC usando un biorreactor placentario. En otras modalidades, las células maduras se exponen a PDSC usando un sistema de cocultivo. En otras modalidades más, las células
25 envejecidas se exponen a PDSC después de la administración de células placentarias al sujeto, por ejemplo a través de infusión intravenosa, inyección directa u otra forma de administración parenteral. En una modalidad específica, las células maduras son de un sujeto, tal como un sujeto que lo necesita.

[0127] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la
30 presente, las células madre, tales como células madre derivadas de placenta de recién nacido (por ejemplo, PDSC) se usan en un entorno de cocultivo como una capa

"alimentadora" sobre la cual se cultivan las células de un donante anterior. En ciertas modalidades, las células del donante mayor son células madre, células progenitoras u otras células que retienen la capacidad de propagarse cuando se devuelven al huésped. En algunas modalidades, las células madre derivadas de la placenta de recién nacido se expanden in vitro en cultivo. En otras modalidades, las células madre derivadas de la placenta de recién nacido no están expandidas. En ciertas modalidades, después de un período de cocultivo, las células del donante se aislarán de la capa de alimentación. En una modalidad específica, las células del donante se reintroducirán en el donante. En una modalidad específica, el anfitrión o donante es un sujeto que lo necesita.

[0128] En otra modalidad, las células recién nacidas (p. Ej., PDSC) se cultivan en un dispositivo extracorpóreo. En algunas modalidades, el dispositivo extracorpóreo se coloca en el circuito circulatorio de un sujeto receptor de modo que los factores secretados de las células recién nacidas se entregan al sujeto. En una modalidad específica, el sujeto es un sujeto que lo necesita.

[0129] En otras modalidades más de los diversos métodos proporcionados en este documento, las células recién nacidas (p. Ej., PDSC) se administran terapéuticamente (p. Ej., sistémica o localmente). En algunas modalidades, las células recién nacidas se administran por inyección. En otras modalidades, las células recién nacidas se administran por infusión. En dichos métodos, las células pueden circular a través del sujeto receptor y ocupar una residencia a corto o largo plazo cerca de las células maduras del receptor. Luego, las células pueden en ciertas modalidades alterar eficazmente el fenotipo de envejecimiento de las células receptoras a un fenotipo más juvenil. En algunas modalidades, la alteración es el resultado del contacto directo o indirecto de las células envejecidas con factores paracrinós, factores endocrinos y/o interacciones directas de célula a célula, por ejemplo, con las células recién nacidas.

[0130] En otro aspecto, se proporcionan aquí métodos para alterar el proteoma de una célula madura en un tejido de un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, el método para alterar el proteoma de una célula madura en un tejido comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en donde la cantidad es efectiva para alterar el proteoma de la célula madura, en donde el

proteoma alterado comprende uno o más biomarcadores encontrados en una célula más joven en el tejido de un sujeto de control. También se proporcionan en la presente métodos para alterar el proteoma de una célula madura en un tejido de un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, el método para alterar el proteoma de una célula madura en un tejido comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de PDSC, donde la cantidad es efectiva para alterar el proteoma de la célula madura, en donde el proteoma alterado comprende uno o más biomarcadores encontrados en una célula más joven en el tejido de un sujeto de control. En algunas modalidades, el biomarcador aumenta en relación con el mismo biomarcador encontrado en la célula más joven. En otras modalidades, el biomarcador disminuye en relación con el mismo biomarcador encontrado en la célula más joven.

[0131] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en cadena ligera de miosina 3 (MLCF3), polipéptido ligero de miosina 2 (lento), cadena ligera de miosina 1 (MLC1F), proteína de unión a miosina C (MYBPC1), proteína de unión a miosina H, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaca), troponina T clase I alfa-1, troponina T clase II beta-1, troponina T beta/ alfa, capZ beta, desmina, gelsolina (citoplasmático), beta-tubulina, p23, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD⁺), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, cadena pesada de ferritina (H-ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), proteína de choque térmico de 20 kDa (Hsp20), proteína de choque térmico de 27 kDa (Hsp27), disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho-GDI (alfa), fosfohistidina fosfatasa, enzima rematadora de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepeptido de la proteína que se une a la vitamina D, proteína-1 que interactúa con proteína-quinasa C, ADNc RIKEN 1700012G19, cadena pesada 2 de miosina (MYH2), troponina T tipo 1 (TNNT1), receptor de rianodina 1 (esquelético) (RYR1), calsequestrina 1 (contracción rápida, músculo esquelético) (CASQ1), junctofilina 1 (JPH1), adenosina monofosfato desaminasa (AMPD1), fosforilasa glucógeno muscular (PYGM) y enolasa 3 (beta, músculo) (ENO3). En algunas

modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido ligero de miosina 2 (lento), MLC1F, MYBPC1, proteína de unión a miosina H, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase Ia alpha-1, troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, desmina, gelsolina (citoplasmática), beta-tubulina, p23, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD⁺), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, cadena pesada de ferritina (H-ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), Hsp20, Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho-GDI (alfa), fosfohistidina fosfatasa, enzima que bloquea el ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepeptido de proteína de unión a vitamina D, proteína 1 que interactúa con proteína de quinasa C, ADNc de RIKEN 1700012G19, MYH2, TNNT1, RYR1, CASQ1, JPH1, AMPD1, PYGM y ENO3.

En algunas modalidades, el biomarcador es MLCF3. En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido 2 ligero de miosina (lento), MLC1F, MYBPC1, proteína de unión a miosina H, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase Ia alpha-1, troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, desmina, gelsolina (citoplasmática), beta-tubulina, p23, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD⁺), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, ferritina de cadena pesada (H-ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), proteína de choque térmico de 20 kDa (Hsp20), Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho-GDI (alfa), phosphohistidine phosphatase, enzima que capsula del mRNA, similar a la proteína apobec2, galectin 1, albúmina, proteína de unión de vitamina D n prepeptido, proteína-1 que interacciona con la proteína quinasa C, ADNc de RIKEN 1700012G19, MYH2, TNNT1, RYR1, CASQ1, JPH1, AMPD1, PYGM y ENO3. En algunas modalidades, el biomarcador es MLCF3. En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19,

20, 25, 30, 35, 40, o 45 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido 2 ligero de miosina (lento), MLC1F, MYBPC1, proteína de unión a miosina H, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase Ia alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ

5 beta, desmina, gelsolina (citoplasmática), beta-tubulina, p23, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD⁺), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, ferritina de cadena pesada (H-ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1),

10 proteína de choque térmico de 20 kDa (Hsp20), Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho-GDI (alfa), phosphohistidine phosphatase, enzima que capsula del mRNA, similar a la proteína apobec2, galectin 1, albúmina, proteína de unión de vitamina D n prepeptido, proteína-1 que interacciona con la proteína quinasa C, ADNc de RIKEN 1700012G19, MYH2,

15 TNNT1, RYR1, CASQ1, JPH1, AMPD1, PYGM y ENO3. En algunas modalidades, el biomarcador es MLCF3. En algunas modalidades, el biomarcador es el polipéptido ligero de miosina 2 (lento). En algunas modalidades, el biomarcador es MLC1F. En algunas modalidades, el biomarcador es proteína de unión a miosina C (MYBPC1). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína de unión a miosina H. En algunas

20 modalidades, el biomarcador es alfa actina (fragmento). En algunas modalidades, el biomarcador es actina (músculo esquelético). En algunas modalidades, el biomarcador es MLCF3. En algunas modalidades, el biomarcador es troponina T clase Ia alfa-1. En algunas modalidades, el biomarcador es troponina T clase IIa beta-1. En algunas modalidades, el biomarcador es troponina T beta/alfa. En algunas modalidades, el

25 biomarcador es capZ beta. En algunas modalidades, el biomarcador es desmina. En algunas modalidades, el biomarcador es gelsolina (citoplasmática). En algunas modalidades, el biomarcador es beta-tubulina. En algunas modalidades, el biomarcador es p23. En algunas modalidades, el biomarcador es triosafosfato isomerasa 1. En algunas modalidades, el biomarcador es glicosilasa I. En algunas

30 modalidades, el biomarcador es glioxalasa I. En algunas modalidades, el biomarcador es enolasa 3 (músculo beta). En algunas modalidades, el biomarcador es glicerol 3-P

deshidrogenasa. En algunas modalidades, el biomarcador es isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +). En algunas modalidades, el biomarcador es citocromo c oxidasa (polipéptido Va). En algunas modalidades, el biomarcador es creatina quinasa (forma muscular). En algunas modalidades, el biomarcador es Cu/Zn superóxido

5 dismutasa. En algunas modalidades, el biomarcador es cadena pesada de ferritina (ferritina H). En algunas modalidades, el biomarcador es aldehído deshidrogenasa (mitocondrial). En algunas modalidades, el biomarcador es glutatión transferasa (omega 1). En algunas modalidades, el biomarcador es una proteína de choque

10 térmico de 20 kDa (Hsp20). En algunas modalidades, el biomarcador es Hsp20. En algunas modalidades, el biomarcador es disulfuro isomerasa ER60 (ERp57). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína 14-3-3. En algunas modalidades, el biomarcador es guanina desaminasa (guanasa). En algunas modalidades, el biomarcador es Rho-GDI (alfa). En algunas modalidades, el biomarcador es fosfohistidina fosfatasa. En algunas modalidades, el biomarcador es la enzima que

15 bloquea el ARNm. En algunas modalidades, el biomarcador es similar a la proteína apobec2. En algunas modalidades, el biomarcador es galectina 1. En algunas modalidades, el biomarcador es albúmina. En algunas modalidades, el biomarcador es el prepeptido de proteína de unión a vitamina D. En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína-1 que interactúa con la proteína quinasa C. En algunas

20 modalidades, el biomarcador es RIKEN cDNA 1700012G19. En algunas modalidades, el biomarcador es MYH2. En algunas modalidades, el biomarcador es TNNT1. En algunas modalidades, el biomarcador es RYR1. En algunas modalidades, el biomarcador es CASQ1. En algunas modalidades, el biomarcador es JPH1. En algunas modalidades, el biomarcador es AMPD1. En algunas modalidades, el

25 biomarcador es PYGM. En algunas modalidades, el biomarcador es ENO3. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En

30 algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa

de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0132] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido ligero 2 de miosina (lento), MLC1F, proteína C de unión a miosina, proteína H de unión a miosina, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, fosfohistidina fosfatasa, proteína-1 que interactúa con la proteína quinasa C, y RIKEN ADNc 1700012G19, donde una disminución en la expresión del uno o más biomarcadores es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido ligero 2 de miosina (lento), MLC1F, proteína C de unión a miosina, proteína H de unión a miosina, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, fosfohistidina fosfatasa, proteína-1 que interactúa con la proteína quinasa C, y RIKEN ADNc 1700012G19, donde una disminución en la expresión de los dos o más biomarcadores es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido ligero 2 de miosina (lento), MLC1F, proteína C de unión a miosina, proteína H de unión a miosina, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa,

isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, fosfohistidina fosfatasa, proteína-1 que interactúa con la proteína quinasa C, y RIKEN ADNc 1700012G19, donde una disminución en la expresión de los tres o más biomarcadores es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido ligero 2 de miosina (lento), MLC1F, proteína C de unión a miosina, proteína H de unión a miosina, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, fosfohistidina fosfatasa, proteína -1 que interactúa con la proteína quinasa C, y RIKEN ADNc 1700012G19, donde una disminución en la expresión en los biomarcadores es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de MLCF3 es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión del polipéptido ligero 2 de miosina (lento) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de MLC1F es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de proteína C de unión a miosina es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de proteína de unión a miosina H es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de alfa actina (fragmento) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de actina (músculo esquelético) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de actina alfa (cardíaca) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de troponina T clase IIa beta-1 es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de troponina T beta/alfa es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de capZ beta es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de

triosafosfato isomerasa 1 es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de glicosilasa I es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de glioxalasa I es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de enolasa 3 (músculo beta) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de 3-P deshidrogenasa de glicerol es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de citocromo c oxidasa (polipéptido Va) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de creatina quinasa (forma muscular) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de Cu/Zn superóxido dismutasa es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de fosfohistidina fosfatasa es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de proteína-1 que interactúa con proteína quinasa C es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de RIKEN cDNA 1700012G19 es indicativa de envejecimiento.

[0133] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en troponina clase la alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, desmina, gelsolina (citósólica), beta-tubulina, p23, cadena pesada de ferritina (H -ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), proteína de choque térmico de 20 kDa (Hsp20), Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho- GDI (alfa), enzima de terminación de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepeptido de proteína que se une a vitamina D, en donde un aumento en la expresión en uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en troponina clase la alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, desmina, gelsolina (citósólica), beta-tubulina, p23, cadena pesada de ferritina (H -ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), proteína de choque térmico de 20 kDa (Hsp20), Hsp20,

disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho- GDI (alfa), enzima de terminación de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepéptido de proteína que se une a vitamina D, en donde un aumento en la expresión en los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En

5 algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en troponina clase la alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, desmina, gelsolina (citósólica), beta-tubulina, p23, cadena pesada de ferritina (H -ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), proteína de choque térmico de 20 kDa (Hsp20), Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina

10 desaminasa (guanasa), Rho- GDI (alfa), enzima de terminación de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepéptido de proteína que se une a vitamina D, en donde un aumento en la expresión en los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en troponina

15 clase la alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, desmina, gelsolina (citósólica), beta-tubulina, p23, cadena pesada de ferritina (H -ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), proteína de choque térmico de 20 kDa (Hsp20), Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina

20 desaminasa (guanasa), Rho- GDI (alfa), enzima de terminación de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepéptido de proteína que se une a vitamina D, en donde un aumento en la expresión en los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de troponina T clase la alfa-1 es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de troponina T clase IIa beta-1 es indicativo de envejecimiento. En

25 algunas modalidades, un aumento en la expresión de desmina es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de gelsolina (citósólica) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de beta-tubulina es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de p23 es indicativo de envejecimiento. En algunas

30 modalidades, un aumento en la expresión de la cadena pesada de ferritina (H-ferritina) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión

de aldehído deshidrogenasa (mitocondrial) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de glutatión transferasa (omega 1) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la proteína de choque térmico de 20 kDa (Hsp20) es indicativa del envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de Hsp20 es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de disulfuro isomerasa ER60 (ERp57) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de proteína 14-3-3 es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de guanina desaminasa (guanasa) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de Rho-GDI (alfa) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la enzima que bloquea el ARNm es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de proteína similar a apobec2 (No. de acceso XP217334) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de galectina 1 es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de albúmina es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del prepeptido de proteína de unión a vitamina D es indicativo de envejecimiento.

[0134] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en sustrato c-quinasa rico en alanina miristoilado, alfa-internexina, isoforma B de proteína 2 de unión a metil-CpG, histona H1.4, isoforma 1 de albúmina sérica, proteína de unión a nucleótido de guanina (subunidad beta1 de G(1)/G(S)/G(T), adenilato cinasa 1, fructosa-bifosfato aldolasa A, tenascina-R, isoforma 2 de clusterina, transmisión sináptica, transporte de cationes, isoforma 1 de proteína proteolípida mielina, neuromodulina, proteína 2 relacionada con dihidropirimidinas, dihidropteridina reductasa, matrin-3, alfa-enolasa, isoforma 1 de gelsolina, isoforma APP de APP714 de proteína beta amiloide A4 (fragmento), anexina A6, isoforma tau E de proteína tau asociada a microtúbulos, proteína MAP1A de 331 kDa, proteína AH NAK asociada a diferenciación de neuroblastos, salida de ciclo celular y proteína 1 de diferenciación neuronal, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, HIST1H1D, isoforma KGA de isoforma de glutaminasa y riñón, superóxido dismutasa (Mn) (SOD2), isoforma 1 de

proteína básica de mielina (MBP) y vimentina (VIM). En algunas modalidades, dos o
 más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en sustrato c-quinasa rico
 en alanina miristoilado, alfa-internexina, isoforma B de proteína 2 de unión a metil-CpG,
 histona H1.4, isoforma 1 de albúmina sérica, proteína de unión a nucleótido de guanina
 5 (subunidad beta1 de G(1)/G(S)/G(T), adenilato cinasa 1, fructosa-bifosfato aldolasa A,
 tenascina-R, isoforma 2 de clusterina, transmisión sináptica, transporte de cationes,
 isoforma 1 de proteína proteolípida mielina, neuromodulina, proteína 2 relacionada con
 dihidropirimidinasa, dihidropteridina reductasa, matrin-3, alfa-enolasa, isoforma 1 de
 gelsolina, isoforma APP de APP714 de proteína beta amiloide A4 (fragmento), anexina
 10 A6, isoforma tau E de proteína tau asociada a microtúbulos, proteína MAP1A de 331
 kDa, proteína AH NAK asociada a diferenciación de neuroblastos, salida de ciclo
 celular y proteína 1 de diferenciación neuronal, gliceraldehído-3-fosfato
 deshidrogenasa, HIST1H1D, isoforma KGA de isoforma de glutaminasa y riñón,
 superóxido dismutasa (Mn) (SOD2), isoforma 1 MBP y vimentina VIM. En algunas
 15 modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en
 sustrato c-quinasa rico en alanina miristoilado, alfa-internexina, isoforma B de proteína
 2 de unión a metil-CpG, histona H1.4, isoforma 1 de albúmina sérica, proteína de unión
 a nucleótido de guanina (subunidad beta1 de G(1)/G(S)/G(T), adenilato cinasa 1,
 fructosa-bifosfato aldolasa A, tenascina-R, isoforma 2 de clusterina, transmisión
 20 sináptica, transporte de cationes, isoforma 1 de proteína proteolípida mielina,
 neuromodulina, proteína 2 relacionada con dihidropirimidinasa, dihidropteridina
 reductasa, matrin-3, alfa-enolasa, isoforma 1 de gelsolina, isoforma APP de APP714 de
 proteína beta amiloide A4 (fragmento), anexina A6, isoforma tau E de proteína tau
 asociada a microtúbulos, proteína MAP1A de 331 kDa, proteína AH NAK asociada a
 25 diferenciación de neuroblastos, salida de ciclo celular y proteína 1 de diferenciación
 neuronal, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, HIST1H1D, isoforma KGA de
 isoforma de glutaminasa y riñón, superóxido dismutasa (Mn) (SOD2), isoforma 1 MBP y
 vimentina VIM. En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,
 18, 19, o 20 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en sustrato c-
 30 quinasa rico en alanina miristoilado, alfa-internexina, isoforma B de proteína 2 de unión
 a metil-CpG, histona H1.4, isoforma 1 de albúmina sérica, proteína de unión a

nucleótido de guanina (subunidad beta1 de G(1)/G(S)/G(T), adenilato cinasa 1, fructosa-bifosfato aldolasa A, tenascina-R, isoforma 2 de clusterina, transmisión sináptica, transporte de cationes, isoforma 1 de proteína proteolípida mielina, neuromodulina, proteína 2 relacionada con dihidropirimidinas, dihidropteridina

5 reductasa, matrin-3, alfa-enolasa, isoforma 1 de gelsolina, isoforma APP de APP714 de proteína beta amiloide A4 (fragmento), anexina A6, isoforma tau E de proteína tau asociada a microtúbulos, proteína MAP1A de 331 kDa, proteína AH NAK asociada a diferenciación de neuroblastos, salida de ciclo celular y proteína 1 de diferenciación neuronal, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, HIST1H1D, isoforma KGA de

10 isoforma de glutaminasa y riñón, superóxido dismutasa (Mn) (SOD2), isoforma 1 MBP y vimentina VIM. En algunas modalidades, el biomarcador es sustrato de C-quinasa rico en alanina miristoilado. En algunas modalidades, el biomarcador es alfa-internexina. En algunas modalidades, el biomarcador es la isoforma B de la proteína 2 de unión a metil-CpG. En algunas modalidades, el biomarcador es histona H1.4. En algunas

15 modalidades, el biomarcador es la isoforma 1 de la albúmina sérica. En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína de unión a nucleótido de guanina (G(1)/G(S)/G(T) subunidad beta-1. En algunas modalidades, el biomarcador es adenilato quinasa 1. En algunas modalidades, el biomarcador es fructosa-bifosfato aldolasa A. En algunas modalidades, el biomarcador es tenascina-R. En algunas

20 modalidades, el biomarcador es la isoforma 2 de clusterina. En algunas modalidades, el biomarcador es la transmisión sináptica. En algunas modalidades, el biomarcador es el transporte de cationes. En algunas modalidades, el biomarcador es la isoforma 1 de la proteína proteolípida de mielina. En algunas modalidades, el biomarcador es neuromodulina. En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína 2 relacionada

25 con la dihidropirimidinas. En algunas modalidades, el biomarcador es dihidropteridina reductasa. En algunas modalidades, el biomarcador es matrin-3. En algunas modalidades, el biomarcador es alfa-enolasa. En algunas modalidades, el biomarcador es la isoforma 1 de gelsolina. En algunas modalidades, el biomarcador es la isoforma APP de APP714 de la proteína beta amiloide A4 (fragmento). En algunas modalidades,

30 el biomarcador es anexina A6. En algunas modalidades, el biomarcador es la isoforma tau-E de la proteína tau asociada a microtúbulos. En algunas modalidades, el

biomarcador es la proteína MAP1A de 331 kDa. En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína AH NAK asociada a diferenciación de neuroblastos. En algunas modalidades, el biomarcador es la salida del ciclo celular y la proteína 1 de diferenciación neuronal. En algunas modalidades, el biomarcador es gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa. En algunas modalidades, el biomarcador es HIST1H1D. En algunas modalidades, el biomarcador es la isoforma KGA de la isoforma de la glutaminasa del riñón. En algunas modalidades, el biomarcador es superóxido dismutasa (Mn) (SOD2). En algunas modalidades, el biomarcador es la isoforma 1 de MBP. En algunas modalidades, el biomarcador es VIM. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0135] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína precursora (APP) de amiloide beta (A4), sustrato de proteína cinasa C rico en alanina miristoilada (MARCKS), proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a metilo CpG (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) polipéptido beta (GNB1), adenilato cinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR), clusterina (CLU), sinapsina 1 (SYN1), ATP sintasa, transporte de H⁺, complejo F1 mitocondrial, subunidad alfa 1, músculo cardíaco (ATP5A1), proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína 43 asociada al crecimiento (GAP43), dihidropirimidinasa tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa

(QDPR), matrín 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1), gelsolina (GSN), anexina A6 (ANXA6), proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína asociada a microtubulos 1A (MAP1A), nucleoproteína AHNK, salida del ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH),

5 grupo de histonas 1, H1d (HIST1H1D), glutaminasa (GLS), superóxido dismutasa (SOD2), MBP, VIM, proteína 3 tipo ELAV3 (ELAVL3), neurogranina (NRGN), proteína 2 que potencia la expresión del receptor (REEP2), glutamato descarboxilasa 1 (GAD1), protocadherina alfa-1 (PCDHA1), proteína ácida fibrilar glial (GFAP), proteína de unión al calcio S100 (S100B), familia con similitud de secuencia 19 (tipo quimiocina (motivo

10 CC), miembro A1 (FAM19A1), aquaporina 4 (AQP4), familia de dominio de lectina 2 tipo C, miembro L (CLEC2L), triplete de neurofilamentos de la proteína L(NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11 .1.), aconitasa hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11) y proteína 1 de complejo T. En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína precursora (APP) de amiloide beta

15 (A4), (MARCKS), proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a metilo CpG (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) polipéptido beta (GNB1), adenilato cinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR), clusterina (CLU), sinapsina 1 (SYN1), ATP sintasa, transporte de H⁺,

20 complejo F1 mitocondrial, subunidad alfa 1, músculo cardíaco (ATP5A1), proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína 43 asociada al crecimiento (GAP43), dihidropirimidinasa tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrín 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1), gelsolina (GSN), anexina A6 (ANXA6), proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína asociada a microtubulos 1A (MAP1A), nucleoproteína

25 AHNK, salida del ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), grupo de histonas 1, H1d (HIST1H1D), glutaminasa (GLS), superóxido dismutasa (SOD2), MBP, VIM, proteína 3 tipo ELAV3 (ELAVL3), neurogranina (NRGN), proteína 2 que potencia la expresión del receptor (REEP2), glutamato descarboxilasa 1 (GAD1), protocadherina alfa-1 (PCDHA1), proteína ácida

30 fibrilar glial (GFAP), proteína de unión al calcio S100 (S100B), familia con similitud de secuencia 19 (tipo quimiocina (motivo CC), miembro A1 (FAM19A1), aquaporina 4

(AQP4), familia de dominio de lectina 2 tipo C, miembro L (CLEC2L), triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11 .1.), aconitasa hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11) y proteína 1 de complejo T. En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en

5 proteína precursora (APP) de amiloide beta (A4), (MARCKS), proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a metilo CpG (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) polipéptido beta (GNB1), adenilato cinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR), clusterina (CLU), sinapsina 1 (SYN1),

10 ATP sintasa, transporte de H⁺, complejo F1 mitocondrial, subunidad alfa 1, músculo cardíaco (ATP5A1), proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína 43 asociada al crecimiento (GAP43), dihidropirimidinas tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matróna 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1), gelsolina (GSN), anexina A6 (ANXA6), proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína asociada a

15 microtubulos 1A (MAP1A), nucleoproteína AHNK, salida del ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), grupo de histonas 1, H1d (HIST1H1D), glutaminasa (GLS), superóxido dismutasa (SOD2), MBP, VIM, proteína 3 tipo ELAV3 (ELAVL3), neurogranina (NRGN), proteína 2 que potencia la expresión del receptor (REEP2), glutamato descarboxilasa 1 (GAD1),

20 protocaderina alfa-1 (PCDHA1), proteína ácida fibrilar glial (GFAP), proteína de unión al calcio S100 (S100B), familia con similitud de secuencia 19 (tipo quimiocina (motivo CC), miembro A1 (FAM19A1), aquaporina 4 (AQP4), familia de dominio de lectina 2 tipo C, miembro L (CLEC2L), triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11 .1.), aconitasa hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11) y

25 proteína 1 de complejo T. En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, o 50 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína precursora (APP) de amiloide beta (A4), (MARCKS), proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a metilo CpG (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína

30 de unión a nucleótido de guanina (proteína G) polipéptido beta (GNB1), adenilato cinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR), clusterina

(CLU), sinapsina 1 (SYN1), ATP sintasa, transporte de H⁺, complejo F1 mitocondrial, subunidad alfa 1, musculo cardíaco (ATP5A1), proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína 43 asociada al crecimiento (GAP43), dihidropirimidinas tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrín 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1),

5 gelsolina (GSN), anexina A6 (ANXA6), proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína asociada a microtubulos 1A (MAP1A), nucleoproteína AHNK, salida del ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), grupo de histonas 1, H1d (HIST1H1D), glutaminasa (GLS), superóxido dismutasa (SOD2), MBP, VIM, proteína 3 tipo ELAV3 (ELAVL3), neurogranina (NRGN),

10 proteína 2 que potencia la expresión del receptor (REEP2), glutamato descarboxilasa 1 (GAD1), protocadherina alfa-1 (PCDHA1), proteína ácida fibrilar glial (GFAP), proteína de unión al calcio S100 (S100B), familia con similitud de secuencia 19 (tipo quimiocina (motivo CC), miembro A1 (FAM19A1), aquaporina 4 (AQP4), familia de dominio de lectina 2 tipo C, miembro L (CLEC2L), triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-

15 L), peroxirredoxina (EC 1.11 .1.), aconitasa hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11) y proteína 1 de complejo T. En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína precursora de beta amiloide (A4) (APP). En algunas modalidades, el biomarcador son las marcas. En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína alfa del filamento intermedio neuronal de internexina (INA). En algunas modalidades, el

20 biomarcador es proteína de unión a CpG de metilo (MECP). En algunas modalidades, el biomarcador es el grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E). En algunas modalidades, el biomarcador es albúmina (ALB). En algunas modalidades, el biomarcador es polipéptido beta de proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) (GNB1). En algunas modalidades, el biomarcador es adenilato quinasa 1 (AK1). En algunas

25 modalidades, el biomarcador es aldolasa A fructosa-bisfosfato (ALDOA). En algunas modalidades, el biomarcador es tenascina R (TNR). En algunas modalidades, el biomarcador es clusterina (CLU). En algunas modalidades, el biomarcador es sinapsina 1 (SYN1). En algunas modalidades, el biomarcador es ATP sintasa. En algunas modalidades, el biomarcador es transporte de H⁺. En algunas modalidades, el

30 biomarcador es un complejo F1 mitocondrial. En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad alfa 1. En algunas modalidades, el biomarcador es músculo cardíaco

(ATP5A1). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína proteolípida 1 (PLP1). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína 43 asociada al crecimiento (GAP43). En algunas modalidades, el biomarcador es similar a la dihidropirimidinas 2 (DPYSL2). En algunas modalidades, el biomarcador es dihidropteridina reductasa quinoide (QDPR). En algunas modalidades, el biomarcador es matrinal 3 (MATR3). En algunas modalidades, el biomarcador es enolasa 1 (alfa) (ENO1). En algunas modalidades, el biomarcador es gelsolina (GSN). En algunas modalidades, el biomarcador es anexina A6 (ANXA6). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína 1A asociada a microtubulos (MAP1A). En algunas modalidades, el biomarcador es nucleoproteína AHNAK. En algunas modalidades, el biomarcador es la salida del ciclo celular y la diferenciación neuronal 1 (CEND1). En algunas modalidades, el biomarcador es gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH). En algunas modalidades, el biomarcador es el grupo de histonas 1. En algunas modalidades, el biomarcador es H1d (HIST1H1D). En algunas modalidades, el biomarcador es glutaminasa (GLS). En algunas modalidades, el biomarcador es superóxido dismutasa (SOD2). En algunas modalidades, el biomarcador es MBP. En algunas modalidades, el biomarcador es VIM. En algunas modalidades, el biomarcador es una proteína tipo ELAV 3 (ELAVL3). En algunas modalidades, el biomarcador es neurogranina (NRGN). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína potenciadora de la expresión del receptor 2 (REEP2). En algunas modalidades, el biomarcador es glutamato descarboxilasa 1 (GAD1). En algunas modalidades, el biomarcador es protocadherina alfa-1 (PCDHA1). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína ácida fibrilar glial (GFAP). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína de unión a calcio S100 (S100B). En algunas modalidades, el biomarcador es una familia con similitud de secuencia 19 (tipo quimiocina (motivo C-C)). En algunas modalidades, el biomarcador es el miembro A1 (FAM19A1). En algunas modalidades, el biomarcador es aquaporina 4 (AQP4). En algunas modalidades, el biomarcador es familia de dominio de lectina 2 tipo c. En algunas modalidades, el biomarcador es miembro L (CLEC2L). En algunas modalidades, el biomarcador es el triplete de neurofilamentos de proteína L (NF-L). En algunas

modalidades, el biomarcador es peroxirredoxina (EC 1.11.1). En algunas modalidades, el biomarcador es aconitato hidratasa (EC 4.2.1.3). En algunas modalidades, el biomarcador es enolasa 2 (EC 4.2.1.11). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína 1 del complejo T. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador
5 aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la
10 expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en
15 hembras envejecidas.

[0136] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína precursora de amiloide beta (A4), marcas, proteína de
filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a CpG metilo
20 (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) (GNB1), adenilato quinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR) y clusterina (CLU). En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en
25 proteína precursora de amiloide beta (A4), marcas, proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a CpG metilo (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) (GNB1), adenilato quinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR) y clusterina (CLU). En algunas modalidades, tres o más
30 biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína precursora de amiloide beta (A4), marcas, proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a CpG metilo (MECP), grupos de histonas 1 H1e (HIST1H1E),

albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) (GNB1),
 adenilato quinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR) y
 clusterina (CLU). En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más biomarcadores
 se seleccionan del grupo que consiste en proteína precursora de amiloide beta (A4),
 5 marcas, proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de
 unión a CpG metilo (MECP), grupos de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB),
 proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) (GNB1), adenilato quinasa 1
 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR) y clusterina (CLU). En
 algunas modalidades, el biomarcador es la proteína precursora de beta amiloide (A4)
 10 (APP). En algunas modalidades, el biomarcador son marcas. En algunas
 modalidades, el biomarcador es la proteína alfa del filamento intermedio neuronal de
 internexina (INA). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína de unión a
 CpG de metilo (MECP). En algunas modalidades, el biomarcador es el grupo de
 histonas 1 H1e (HIST1H1E). En algunas modalidades, el biomarcador es albúmina
 15 (ALB). En algunas modalidades, el biomarcador es polipéptido beta de proteína de
 unión a nucleótido de guanina (proteína G) (GNB1). En algunas modalidades, el
 biomarcador es adenilato quinasa 1 (AK1). En algunas modalidades, el biomarcador es
 aldolasa A fructosa-bisfosfato (ALDOA). En algunas modalidades, el biomarcador es
 tenascina R (TNR) y clusterina (CLU). En algunas modalidades, la expresión del
 20 biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador
 aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión
 del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la
 expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del
 biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución
 25 en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas
 modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de
 género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos
 envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los
 machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en
 30 hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye
 en hembras envejecidas.

[0137] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína asociada al crecimiento 43 (GAP43), dihidropirimidinas tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrinalina 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1) y gelsolina (GSN). En algunas

5 modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína asociada al crecimiento 43 (GAP43), dihidropirimidinas tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrinalina 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1) y gelsolina (GSN). En algunas

10 modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína asociada al crecimiento 43 (GAP43), dihidropirimidinas tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrinalina 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1) y gelsolina (GSN). En algunas

15 modalidades, cuatro o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína asociada al crecimiento 43 (GAP43), dihidropirimidinas tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrinalina 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1) y gelsolina (GSN). En algunas

20 modalidades, cinco o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína asociada al crecimiento 43 (GAP43), dihidropirimidinas tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrinalina 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1) y gelsolina (GSN). En algunas

25 modalidades, el biomarcador es proteína proteolípida 1 (PLP1). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína 43 asociada al crecimiento (GAP43). En algunas modalidades, el biomarcador es similar a la dihidropirimidinas tipo 2 (DPYSL2). En algunas modalidades, el biomarcador es dihidropteridina reductasa quinoide

30 (QDPR). En algunas modalidades, el biomarcador es matrinalina 3 (MATR3). En algunas modalidades, el biomarcador es enolasa 1 (alfa) (ENO1). En algunas modalidades, el biomarcador es gelsolina (GSN). En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del

biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0138] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo

que consiste en proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína 1A asociada a microtúbulos (MAP1A), nucleoproteína AHNAK, salida de ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1) y gliceraldehído-3- fosfato deshidrogenasa (GAPDH). En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en

proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína 1A asociada a microtúbulos (MAP1A), nucleoproteína AHNAK, salida de ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1) y gliceraldehído-3- fosfato deshidrogenasa (GAPDH). En algunas

modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína 1A asociada a microtúbulos (MAP1A), nucleoproteína AHNAK, salida de ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1) y gliceraldehído-3- fosfato deshidrogenasa (GAPDH). En algunas

modalidades, cuatro o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína 1A asociada a microtúbulos (MAP1A), nucleoproteína AHNAK, salida de ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1) y gliceraldehído-3- fosfato deshidrogenasa (GAPDH). En algunas

modalidades, el biomarcador es proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína 1A asociada a microtubulos (MAP1A). En algunas modalidades, el biomarcador es nucleoproteína AHNAK. En algunas modalidades, el biomarcador es la salida del ciclo celular y la diferenciación neuronal 1 (CEND1) y la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH). En

algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas

modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0139] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en el triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11.1), aconitata hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11).), y la proteína 1 de complejo T. En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en el triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11.1), aconitata hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11).), y la proteína 1 del complejo T. En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en el triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11.1), aconitata hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11).), y la proteína 1 del complejo T. En algunas modalidades, cuatro o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en el triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11.1), aconitata hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11).), y la proteína 1 del complejo T. En algunas modalidades, cinco o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en el triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11.1), aconitata hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11).), y la proteína 1 del complejo T. En algunas modalidades, el biomarcador es el triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L). En algunas modalidades, el biomarcador es peroxirredoxina (EC 1.11.1). En algunas modalidades, el biomarcador es aconitato hidratasa (EC 4.2.1.3). En algunas modalidades, el biomarcador es enolasa 2 (EC 4.2.1.11). En algunas modalidades, el biomarcador es y la proteína 1 del complejo T. En algunas modalidades, la expresión

del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0140] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en miosina, cadena pesada 6, músculo cardíaco, alfa (MYH6), actina, alfa, músculo cardíaco 1 (ACTC1), troponina I tipo 3 (cardíaca) (TNNI3), péptido natriurético A (NPPA), proteína 6 de anclaje de quinasa A PRKA (AKAP6), nestina (NES), ATPasa, Na⁺, transporte de K⁺, polipéptido alfa 3 (ATP1A3), cadherina 2, tipo 1, N-cadherina (neuronal) (CDH2), placofilina 2 (PKP2), subunidad d de sintasa ATP (Atp5h), subunidad de sintasa ATP o (Atp5o), subunidad delta de sintasa ATP (Atp5d), subunidad alfa de sintasa ATP (Atp5a1), subunidad beta de sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyts), mito, subunidad beta del componente E1 del piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pfkfb3), proteína de choque térmico 70 (Hsp70), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hsp60), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), anión dependiente de voltaje canal-1 (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2). En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en miosina, cadena pesada 6, músculo cardíaco, alfa (MYH6), actina, alfa, músculo cardíaco 1 (ACTC1), troponina I tipo 3 (cardíaca) (TNNI3), péptido natriurético A (NPPA), proteína 6 de anclaje de quinasa A PRKA (AKAP6), nestina (NES), ATPasa, Na⁺, transporte de K⁺, polipéptido alfa 3 (ATP1A3), cadherina 2, tipo 1, N-cadherina (neuronal) (CDH2), placofilina 2 (PKP2), subunidad d de sintasa ATP (Atp5h), subunidad de sintasa ATP o (Atp5o), subunidad delta de

sintasa ATP (Atp5d), subunidad alfa de sintasa ATP (Atp5a1), subunidad beta de
 sintasa ATP(Atp5b), citocromo c (Cycc), mito, subunidad beta del componente E1 del
 piruvato deshidrogenasa (Pdhd), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque
 térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1), desmina (Desm),
 5 troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), anión dependiente de voltaje canal-1
 (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2). En algunas modalidades, tres o más
 biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en miosina, cadena pesada 6,
 músculo cardíaco, alfa (MYH6), actina, alfa, músculo cardíaco 1 (ACTC1), troponina I
 tipo 3 (cardíaca) (TNNI3), péptido natriurético A (NPPA), proteína 6 de anclaje de
 10 quinasa A PRKA (AKAP6), nestina (NES), ATPasa, Na⁺, transporte de K⁺, polipéptido
 alfa 3 (ATP1A3), cadherina 2, tipo 1, N-cadherina (neuronal) (CDH2), placofilina 2
 (PKP2), subunidad d de sintasa ATP (Atp5h), subunidad de sintasa ATP o (Atp5o),
 subunidad delta de sintasa ATP (Atp5d), subunidad alfa de sintasa ATP (Atp5a1),
 subunidad beta de sintasa ATP(Atp5b), citocromo c (Cycc), mito, subunidad beta del
 15 componente E1 del piruvato deshidrogenasa (Pdhd), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1),
 proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa
 (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), anión
 dependiente de voltaje canal-1 (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2). En algunas
 modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 o más
 20 biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en miosina, cadena pesada 6,
 músculo cardíaco, alfa (MYH6), actina, alfa, músculo cardíaco 1 (ACTC1), troponina I
 tipo 3 (cardíaca) (TNNI3), péptido natriurético A (NPPA), proteína 6 de anclaje de
 quinasa A PRKA (AKAP6), nestina (NES), ATPasa, Na⁺, transporte de K⁺, polipéptido
 alfa 3 (ATP1A3), cadherina 2, tipo 1, N-cadherina (neuronal) (CDH2), placofilina 2
 25 (PKP2), subunidad d de sintasa ATP (Atp5h), subunidad de sintasa ATP o (Atp5o),
 subunidad delta de sintasa ATP (Atp5d), subunidad alfa de sintasa ATP (Atp5a1),
 subunidad beta de sintasa ATP(Atp5b), citocromo c (Cycc), mito, subunidad beta del
 componente E1 del piruvato deshidrogenasa (Pdhd), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1),
 proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa
 30 (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), anión
 dependiente de voltaje canal-1 (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2). En algunas

modalidades, el biomarcador es miosina, cadena pesada 6, músculo cardíaco, alfa (MYH6). En algunas modalidades, el biomarcador es actina, alfa, músculo cardíaco 1 (ACTC1). En algunas modalidades, el biomarcador es troponina I tipo 3 (cardíaco) (TNNI3). En algunas modalidades, el biomarcador es el péptido natriurético A (NPPA).

5 En algunas modalidades, el biomarcador es una proteína de anclaje de quinasa A (PRKA) 6 (AKAP6). En algunas modalidades, el biomarcador es nestina (NES). En algunas modalidades, el biomarcador es ATPasa, Na⁺, transporte de K⁺, polipéptido alfa 3 (ATP1A3). En algunas modalidades, el biomarcador es cadherina 2, tipo 1, N-cadherina (neuronal) (CDH2). En algunas modalidades, el biomarcador es placofilina 2

10 (PKP2). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad d de la ATP sintasa (Atp5h). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad o de la sintasa ATP (Atp5o). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad delta de la sintasa ATP (Atp5d). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad beta

15 de la sintasa ATP (Atp5b). En algunas modalidades, el biomarcador es citocromo c (Cycc). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad beta (Pdhb) del componente E1 del mito, piruvato deshidrogenasa. En algunas modalidades, el biomarcador es fosfoglicerato quinasa 1 (Pfkfb3). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína de choque térmico 70 (Hspa9). En algunas modalidades, el

20 biomarcador es una proteína de choque térmico de 60 kDa (Hsp60). En algunas modalidades, el biomarcador es desmina (Desm). En algunas modalidades, el biomarcador es troponina T2 (Tnnt2). En algunas modalidades, el biomarcador es tropomiosina alfa 1 (Tpm1). En algunas modalidades, el biomarcador es el canal 1 anión dependiente de voltaje (Vdac1). En algunas modalidades, el biomarcador es el

25 factor de elongación 2 (Eef2). En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador

30 disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades,

las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0141] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad d de la sintasa ATP (Atp5h), la subunidad o de la sintasa ATP (Atp5o), la subunidad delta de la sintasa ATP (Atp5d), la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cycc), mito, la subunidad beta del componente E1 de mito piruvato deshidrogenasa (Pdhd), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente de voltaje (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2). En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad d de la sintasa ATP (Atp5h), la subunidad o de la sintasa ATP (Atp5o), la subunidad delta de la sintasa ATP (Atp5d), la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cycc), mito, la subunidad beta del componente E1 de mito piruvato deshidrogenasa (Pdhd), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente de voltaje (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad d de la sintasa ATP (Atp5h) En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad d de la sintasa ATP (Atp5h), la subunidad o de la sintasa ATP (Atp5o), la subunidad delta de la sintasa ATP (Atp5d), la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cycc), mito, la subunidad beta del componente E1 de mito piruvato deshidrogenasa (Pdhd), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión

dependiente de voltaje (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad d de la ATP sintasa (Atp5h). En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad d de la sintasa ATP (Atp5h), la subunidad o de la sintasa ATP (Atp5o), la subunidad delta de la sintasa ATP (Atp5d), la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cycc), mito, la subunidad beta del componente E1 de mito piruvato deshidrogenasa (Pdheb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente de voltaje (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad d de la ATP sintasa (Atp5h). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad o de la sintasa ATP (Atp5o). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad delta de la sintasa ATP (Atp5d). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b). En algunas modalidades, el biomarcador es citocromo c (Cycc). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad beta (Pdheb) del componente E1 del mito, piruvato deshidrogenasa. En algunas modalidades, el biomarcador es fosfoglicerato quinasa 1 (Pgk1). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína de choque térmico 70 (Hspa9). En algunas modalidades, el biomarcador es una proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1). En algunas modalidades, el biomarcador es desmina (Desm). En algunas modalidades, el biomarcador es troponina T2 (Tnnt2). En algunas modalidades, el biomarcador es tropomiosina alfa 1 (Tpm1). En algunas modalidades, el biomarcador es el canal 1 anión dependiente de voltaje (Vdac1). En algunas modalidades, el biomarcador es el factor de elongación 2 (Eef2). En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de

envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0142] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyts), subunidad beta del componente E1 mito piruvato deshidrogenasa (Pdhd), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente del voltaje (Vdac1), en donde una disminución en la expresión del uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyts), subunidad beta del componente E1 mito piruvato deshidrogenasa (Pdhd), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente del voltaje (Vdac1), en donde una disminución en la expresión de los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyts), subunidad beta del componente E1 mito piruvato deshidrogenasa (Pdhd), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente del voltaje (Vdac1), en donde una disminución en la expresión de los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyts), subunidad beta del componente E1 mito piruvato deshidrogenasa (Pdhd), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2),

tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente del voltaje (Vdac1), en donde una disminución en la expresión de los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1) es indicativa del envejecimiento. En algunas modalidades, una

5 disminución en la expresión de la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b) es indicativa del envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de citocromo c (Cycc) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de la subunidad beta (Pdhb) del componente E1 del mito piruvato deshidrogenasa es indicativa del envejecimiento. En

10 algunas modalidades, una disminución en la expresión de fosfoglicerato quinasa 1 (Pgk1) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de la proteína de choque térmico 70 (Hspa9) es indicativa del envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de desmina (Desm) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en

15 la expresión de troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión del canal de aniones dependiente de voltaje-1 (Vdac1) es indicativo de envejecimiento.

[0143] En algunas modalidades, el biomarcador es el factor de elongación 2 (Eef2). En algunas modalidades, un aumento en la expresión de Eef2 es indicativo de

20 envejecimiento.

[0144] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en podocina (NPHS2), nefrina (NPHS1), parentesco de o similar a IRRE (NEPH1 o KIRREL), tipo podocalyxina (PODXL), factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1), miembro menor de la familia 2 (CRB2), familia 22 portadora de soluto

25 (transportador de aniones orgánicos), miembro 8 (SLC22A8), familia 22 de portadores de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 13 (SLC22A13), aminocarboximuconato semialdehído descarboxilasa (ACMSD), ureohidrolasa agmatina (agmatinasa) (AGMAT), betaina-homocisteína S-metiltransferasa (BHMT), marco de lectura abierta 54 del cromosoma 11 (C11orf54), cadherina 6, tipo 2,

30 cadherina K (riñón fetal) (CDH6), dihidropirimidinasa (DPYS), gamma- glutamil transferasa 1 (GGT1), 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPD), proteína 12 sensible al

calor (HRSP12), proteína 2 relacionada con receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP2), piruvato quinasa, hígado y RBC (PKLR), X-prolil aminopeptidasa (aminopeptidasa P) 2, unida a la membrana (XPNPEP2), uromodulina (UMOD), calbindina (CALB1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/potasio/cloruro), miembro 1 (SLC12A1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/cloruro), miembro 3 (SLC12A3), receptor sensor de calcio (CASR), aquaporina (AQP2), ATPasa, transportador de H⁺, lisosomal 38 kDa, subunidad V0 d2 (ATP6V0D2), parvalbúmina (PVALB), proteína transmembrana 213 (TMEM213), transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH), 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa, afenopina, proteína de choque térmico (HSP) 9A, ATP sintasa, ornitina aminotransferasa, glutamato deshidrogenasa, fosfoglicerato mutasa, catalasa y glutatión (GSH). En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en podocina (NPHS2), nefrina (NPHS1), parentesco de o similar a IRRE (NEPH1 o KIRREL), tipo podocalyxina (PODXL), factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1), miembro menor de la familia 2 (CRB2), familia 22 portadora de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 8 (SLC22A8), familia 22 de portadores de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 13 (SLC22A13), aminocarboximuconato semialdehído descarboxilasa (ACMSD), ureohidrolasa agmatina (agmatinasa) (AGMAT), betaina-homocisteína S-metiltransferasa (BHMT), marco de lectura abierta 54 del cromosoma 11 (C11orf54), cadherina 6, tipo 2, cadherina K (riñón fetal) (CDH6), dihidropirimidinasa (DPYS), gamma-glutamyl transferasa 1 (GGT1), 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPD), proteína 12 sensible al calor (HRSP12), proteína 2 relacionada con receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP2), piruvato quinasa, hígado y RBC (PKLR), X-prolil aminopeptidasa (aminopeptidasa P) 2, unida a la membrana (XPNPEP2), uromodulina (UMOD), calbindina (CALB1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/potasio/cloruro), miembro 1 (SLC12A1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/cloruro), miembro 3 (SLC12A3), receptor sensor de calcio (CASR), aquaporina (AQP2), ATPasa, transportador de H⁺, lisosomal 38 kDa, subunidad V0 d2 (ATP6V0D2), parvalbúmina (PVALB), proteína transmembrana 213 (TMEM213), transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH), 3-hidroxiisobutirato

deshidrogenasa, afenopina, proteína de choque térmico (HSP) 9A , ATP sintasa, ornitina aminotransferasa, glutamato deshidrogenasa, fosfoglicerato mutasa, catalasa y glutatión (GSH). En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en podocina (NPHS2), nefrina (NPHS1), parentesco de o similar a IRRE (NEPH1 o KIRREL), tipo podocalyxina (PODXL), factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1), miembro menor de la familia 2 (CRB2), familia 22 portadora de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 8 (SLC22A8), familia 22 de portadores de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 13 (SLC22A13), aminocarboximuconato semialdehído descarboxilasa (ACMSD), ureohidrolasa agmatina (agmatinasa) (AGMAT), betaina-homocisteína S-metiltransferasa (BHMT), marco de lectura abierta 54 del cromosoma 11 (C11orf54), cadherina 6, tipo 2, cadherina K (riñón fetal) (CDH6), dihidropirimidinasa (DPYS), gamma- glutamil transferasa 1 (GGT1), 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPD), proteína 12 sensible al calor (HRSP12), proteína 2 relacionada con receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP2), piruvato quinasa, hígado y RBC (PKLR), X-prolil aminopeptidasa (aminopeptidasa P) 2, unida a la membrana (XPNPEP2), uromodulina (UMOD), calbindina (CALB1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/potasio/cloruro), miembro 1 (SLC12A1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/cloruro), miembro 3 (SLC12A3), receptor sensor de calcio (CASR), aquaporina (AQP2), ATPasa, transportador de H⁺, lisosomal 38 kDa, subunidad V0 d2 (ATP6V0D2), parvalbúmina (PVALB), proteína transmembrana 213 (TMEM213), transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH), 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa, afenopina, proteína de choque térmico (HSP) 9A , ATP sintasa, ornitina aminotransferasa, glutamato deshidrogenasa, fosfoglicerato mutasa, catalasa y glutatión (GSH). En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, o 40 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en podocina (NPHS2), nefrina (NPHS1), parentesco de o similar a IRRE (NEPH1 o KIRREL), tipo podocalyxina (PODXL), factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1), miembro menor de la familia 2 (CRB2), familia 22 portadora de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 8 (SLC22A8), familia 22 de portadores de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 13 (SLC22A13),

aminocarboximuconato semialdehído descarboxilasa (ACMSD), ureohidrolasa
 agmatina (agmatinasa) (AGMAT), betaina-homocisteína S-metiltransferasa (BHMT),
 marco de lectura abierta 54 del cromosoma 11 (C11orf54), cadherina 6, tipo 2,
 cadherina K (riñón fetal) (CDH6), dihidropirimidinasa (DPYS), gamma- glutamil
 5 transferasa 1 (GGT1), 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPD), proteína 12 sensible al
 calor (HRSP12), proteína 2 relacionada con receptor de lipoproteína de baja densidad
 (LRP2), piruvato quinasa, hígado y RBC (PKLR), X-prolil aminopeptidasa (
 aminopeptidasa P) 2, unida a la membrana (XPNPEP2), uromodulina (UMOD),
 calbindina (CALB1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de
 10 sodio/potasio/cloruro), miembro 1 (SLC12A1), familia de portadores de soluto 12
 (transportador de sodio/cloruro), miembro 3 (SLC12A3), receptor sensor de calcio
 (CASR), aquaporina (AQP2), ATPasa, transportador de H⁺, lisosomal 38 kDa,
 subunidad V0 d2 (ATP6V0D2), parvalbúmina (PVALB), proteína transmembrana 213
 (TMEM213), transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH), 3-hidroxiisobutirato
 15 deshidrogenasa, afenopina, proteína de choque térmico (HSP) 9A , ATP sintasa,
 ornitina aminotransferasa, glutamato deshidrogenasa, fosfoglicerato mutasa, catalasa y
 glutatión (GSH). En algunas modalidades, el biomarcador es podocina (NPHS2). En
 algunas modalidades, el biomarcador es nefrina (NPHS1). En algunas modalidades, el
 biomarcador es parentesco de o similar a IRRE (NEPH1 o KIRREL). En algunas
 20 modalidades, el biomarcador es tipo podocalixina (PODXL). En algunas modalidades,
 el biomarcador es el factor 1 de crecimiento de fibroblastos (FGF1). En algunas
 modalidades, el biomarcador es miembro menor de la familia 2 (CRB2). En algunas
 modalidades, el biomarcador es la familia de portadores de soluto 22 (transportador de
 aniones orgánicos), miembro 8 (SLC22A8). En algunas modalidades, el biomarcador es
 25 la familia de portadores de soluto 22 (transportador de aniones orgánicos), miembro 13
 (SLC22A13). En algunas modalidades, el biomarcador es aminocarboximuconato
 semialdehído descarboxilasa (ACMSD). En algunas modalidades, el biomarcador es
 agmatina ureohidrolasa (agmatinasa) (AGMAT). En algunas modalidades, el
 biomarcador es beta-homocisteína S-metiltransferasa (BHMT). En algunas
 30 modalidades, el biomarcador es el marco de lectura abierto 54 del cromosoma 11
 (C11orf54). En algunas modalidades, el biomarcador es cadherina 6, tipo 2, cadherina

K (riñón fetal) (CDH6). En algunas modalidades, el biomarcador es dihidropirimidinasasa (DPYS). En algunas modalidades, el biomarcador es gamma-glutamyltransferasa 1 (GGT1). En algunas modalidades, el biomarcador es 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPD). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína 12 sensible al calor (HRSP12). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína 2 relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP2). En algunas modalidades, el biomarcador es piruvato quinasa, hígado y RBC (PKLR). En algunas modalidades, el biomarcador es X-prolil aminopeptidasa (aminopeptidasa P) 2, unido a membrana (XPNPEP2). En algunas modalidades, el biomarcador es uromodulina (UMOD). En algunas modalidades, el biomarcador es calbindina (CALB1). En algunas modalidades, el biomarcador es la familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/potasio/cloruro), miembro 1 (SLC12A1). En algunas modalidades, el biomarcador es la familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/cloruro), miembro 3 (SLC12A3), receptor sensor de calcio (CASR). En algunas modalidades, el biomarcador es aquaporina (AQP2). En algunas modalidades, el biomarcador es la ATPasa, transportadora de H⁺, lisosomal 38kDa, V0 subunidad d2 (ATP6V0D2). En algunas modalidades, el biomarcador es parvalbúmina (PVALB). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína transmembrana 213 (TMEM213). En algunas modalidades, el biomarcador es transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH). En algunas modalidades, el biomarcador es 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa. En algunas modalidades, el biomarcador es afenopin. En algunas modalidades, el biomarcador es proteína de choque térmico (HSP) 9A. En algunas modalidades, el biomarcador es ATP sintasa. En algunas modalidades, el biomarcador es ornitina aminotransferasa. En algunas modalidades, el biomarcador es glutamato deshidrogenasa. En algunas modalidades, el biomarcador es fosfoglicerato mutasa. En algunas modalidades, el biomarcador es catalasa. En algunas modalidades, el biomarcador es glutatión (GSH). En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del

biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0145] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH) y 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa, donde un aumento en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH) y 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa, donde un aumento en la expresión de los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, tres biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH) y 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa, donde un aumento en la expresión de los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión incrementada de transferrina es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión aumentada de isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión incrementada de 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa es indicativa de envejecimiento.

[0146] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en afenopina, fosfoglicerato mutasa y glutatión (GSH), donde una disminución en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en afenopina, fosfoglicerato mutasa y glutatión (GSH), donde una disminución en la expresión de los biomarcadores es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, tres biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en afenopina, fosfoglicerato mutasa y glutatión (GSH), donde una disminución en la

expresión de los biomarcadores es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión disminuida de afenopin es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión disminuida de fosfoglicerato mutasa es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión disminuida de biomarcadores de glutatión (GSH) es indicativa de envejecimiento.

[0147] En algunas modalidades, el aumento en la expresión de uno o más biomarcadores es específico de género. Por ejemplo, en algunos casos, el biomarcador es ATP sintasa y la expresión de la ATP sintasa se aumenta en machos envejecidos. En algunos casos, el biomarcador es catalasa y la expresión de la catalasa se disminuye en machos envejecidos. En otros casos, el biomarcador es la ATP sintasa y la expresión de la ATP sintasa es disminuida en las hembras envejecidas. En algunas modalidades, el biomarcador es ornitina aminotransferasa y la expresión de la ornitina aminotransferasa es aumentada en hembras envejecidas. En algunas modalidades, el biomarcador es glutamato deshidrogenasa y la expresión del glutamato deshidrogenasa es disminuida hembras envejecidas.

[0148] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en apolipoproteína B (APOB), apolipoproteína A-I (APOA1), cadena gamma de fibrinógeno (FGG), componente del complemento 2 (C2), cininógeno 1 (KNG1), cadena alfa de fibrinógeno (FGA), hidroxiaácido oxidasa (glicolato oxidasa) 1 (HAO1), retinol deshidrogenasa 16 (all-trans) (RDH16), aldolasa B, fructosa-bisfosfato (ALDOB), ácido biliar CoA: aminoácido N-aciltransferasa (glicina N- choloiltransferasa) (BAAT), familia aldo-ceto reductasa 1, miembro C4 (AKR1C4), familia de portadores de soluto 27 (transportador de ácidos grasos), miembro 5 (SLC27A5), epóxido hidrolasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa. En algunas modalidades, el biomarcador es apolipoproteína B (APOB). En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en apolipoproteína B (APOB), apolipoproteína A-I (APOA1), cadena gamma de fibrinógeno (FGG), componente del complemento 2 (C2), cininógeno 1 (KNG1), cadena alfa de fibrinógeno (FGA), hidroxiaácido oxidasa (glicolato oxidasa) 1 (HAO1), retinol deshidrogenasa 16 (all-trans) (RDH16), aldolasa B, fructosa-bisfosfato (ALDOB), ácido biliar CoA: aminoácido N-aciltransferasa (glicina N- choloiltransferasa) (BAAT), familia aldo-ceto

reductasa 1, miembro C4 (AKR1C4), familia de portadores de soluto 27 (transportador de ácidos grasos), miembro 5 (SLC27A5), epóxido hidrolasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa. En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en apolipoproteína B (APOB),
 5 apolipoproteína A-I (APOA1), cadena gamma de fibrinógeno (FGG), componente del complemento 2 (C2), cininógeno 1 (KNG1), cadena alfa de fibrinógeno (FGA), hidroxilácido oxidasa (glicolato oxidasa) 1 (HAO1), retinol deshidrogenasa 16 (all-trans) (RDH16), aldolasa B, fructosa-bisfosfato (ALDOB), ácido biliar CoA: aminoácido N-aciltransferasa (glicina N- choloiltransferasa) (BAAT), familia aldo-ceto reductasa 1,
 10 miembro C4 (AKR1C4), familia de portadores de soluto 27 (transportador de ácidos grasos), miembro 5 (SLC27A5), epóxido hidrolasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa. En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en apolipoproteína B (APOB), apolipoproteína A-I (APOA1), cadena gamma de fibrinógeno (FGG),
 15 componente del complemento 2 (C2), cininógeno 1 (KNG1), cadena alfa de fibrinógeno (FGA), hidroxilácido oxidasa (glicolato oxidasa) 1 (HAO1), retinol deshidrogenasa 16 (all-trans) (RDH16), aldolasa B, fructosa-bisfosfato (ALDOB), ácido biliar CoA: aminoácido N-aciltransferasa (glicina N- choloiltransferasa) (BAAT), familia aldo-ceto reductasa 1, miembro C4 (AKR1C4), familia de portadores de soluto 27 (transportador de ácidos grasos), miembro 5 (SLC27A5), epóxido hidrolasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa. En algunas modalidades, el biomarcador es apolipoproteína B (APOB). En algunas modalidades, el biomarcador es apolipoproteína A-I (APOA1). En algunas modalidades, el biomarcador es cadena gamma de fibrinógeno (FGG). En algunas modalidades, el biomarcador es el
 20 componente 2 del complemento (C2). En algunas modalidades, el biomarcador es cininógeno 1 (KNG1). En algunas modalidades, el biomarcador es cadena alfa de fibrinógeno (FGA). En algunas modalidades, el biomarcador es hidroxilácido oxidasa (glicolato oxidasa) 1 (HAO1). En algunas modalidades, el biomarcador es retinol deshidrogenasa 16 (todo-trans) (RDH16). En algunas modalidades, el biomarcador es aldolasa B. En algunas modalidades, el biomarcador es fructosa-bisfosfato (ALDOB). En algunas modalidades, el biomarcador es ácido biliar CoA: aminoácido N-

aciltransferasa (glicina N-coloiltransferasa) (BAAT). En algunas modalidades, el biomarcador es aldo-ceto reductasa familia 1, miembro C4 (AKR1C4). En algunas modalidades, el biomarcador es la familia de portadores de soluto 27 (transportador de ácidos grasos), miembro 5 (SLC27A5). En algunas modalidades, el biomarcador es epóxido hidrolasa. En algunas modalidades, el biomarcador es 3-cetoacil-CoA tiolasa A. En algunas modalidades, el biomarcador es sarcosina oxidasa. En algunas modalidades, el biomarcador es 2,4-dienoil reductasa. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0149] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en epóxido hidroxilasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosín oxidasa y 2,4-dienoil reductasa, donde un aumento en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativo del envejecimiento. En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en epóxido hidroxilasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa, donde un aumento en la expresión de los biomarcadores es indicativo del envejecimiento. En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en epóxido hidroxilasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa, donde un aumento en la expresión de los biomarcadores es indicativo del envejecimiento. En algunas modalidades, cuatro biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en epóxido hidroxilasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa, donde

un aumento en la expresión de los biomarcadores es indicativo del envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de epóxido hidroxilasa es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de 3-cetoacil-CoA-tiolasa A es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de sarcosina oxidasa es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de 2,4-dienoil reductasa es indicativo de envejecimiento.

[0150] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en defensina, alfa1 (DEFA1), defensina, alfa1B (DEFA1B), defensina, alfa3 (DEFA3), defensina, alfa4 (DEFA4), catepsina G (CTSG), mieloperoxidasa (MPO), hemoglobina, beta (HBB), hemoglobina, alfa 1 (HBA1), hemoglobina, alfa 2 (HBA2), proteína de unión a calcio S100 12 (S100A12), marco abierto de lectura 59 del cromosoma 19 (C19orf59), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta, proteína de unión a ácidos grasos 5, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1, cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), transgelina, similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), isoforma A2 de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína K de interacción de Huntingtin (HYPK), beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), proteína de protección (filamento de actina), tipo gelsolina (CAPG), similar a la coactosina-tipo 1 (Cotl1), calponina-1 (calponina H1, músculo liso; calponina básica) (Cnn1), vinculina (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácida (CNN3), isoforma calponina 2 (Calponina 2), subunidad beta de la proteína F-actina (Capzb), alfa-globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), homólogo-bovino de la proteína de músculo liso SM22 (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoreoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoreoxina 5 (Prdx5) y Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5). En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en defensina, alfa1 (DEFA1), defensina, alfa1B (DEFA1B), defensina, alfa3 (DEFA3), defensina, alfa4 (DEFA4), catepsina G (CTSG), mieloperoxidasa (MPO), hemoglobina, beta (HBB), hemoglobina, alfa 1 (HBA1), hemoglobina, alfa 2 (HBA2), proteína de unión a calcio S100 12 (S100A12), marco abierto de lectura 59 del cromosoma 19

(C19orf59), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta, proteína de unión a ácidos grasos 5, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1, cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), transgelina, similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), isoforma A2 de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína K de interacción de Huntingtin (HYPK), beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), proteína de protección (filamento de actina), tipo gelsolina (CAPG), similar a la coactosina-tipo 1 (Cotl1), calponina-1 (calponina H1, músculo liso; calponina básica) (Cnn1), vinculina (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácida (CNN3), isoforma calponina 2 (Calponina 2), subunidad beta de la proteína F-actina (Capzb), alfa-globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), homólogo-bovino de la proteína de músculo liso SM22 (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxideroxina 5 (Prdx5) y Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5). En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en defensina, alfa1 (DEFA1), defensina, alfa1B (DEFA1B), defensina, alfa3 (DEFA3), defensina, alfa4 (DEFA4), catepsina G (CTSG), mieloperoxidasa (MPO), hemoglobina, beta (HBB), hemoglobina, alfa 1 (HBA1), hemoglobina, alfa 2 (HBA2), proteína de unión a calcio S100 12 (S100A12), marco abierto de lectura 59 del cromosoma 19 (C19orf59), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta, proteína de unión a ácidos grasos 5, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1, cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), transgelina, similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), isoforma A2 de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína K de interacción de Huntingtin (HYPK), beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), proteína de protección (filamento de actina), tipo gelsolina (CAPG), similar a la coactosina-tipo 1 (Cotl1), calponina-1 (calponina H1, músculo liso; calponina básica) (Cnn1), vinculina (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácida (CNN3), isoforma calponina 2 (Calponina 2), subunidad beta de la proteína F-actina (Capzb), alfa-globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), homólogo-bovino de la proteína de músculo liso SM22 (fragmentos)

(Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoreoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoreoxina 5 (Prdx5) y Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5). En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, o 40 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en defensina, alfa1 (DEFA1), defensina, alfa1B (DEFA1B), defensina, alfa3 (DEFA3), defensina, alfa4 (DEFA4), catepsina G (CTSG), mieloperoxidasa (MPO), hemoglobina, beta (HBB), hemoglobina, alfa 1 (HBA1), hemoglobina, alfa 2 (HBA2), proteína de unión a calcio S100 12 (S100A12), marco abierto de lectura 59 del cromosoma 19 (C19orf59), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta, proteína de unión a ácidos grasos 5, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1, cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), transgelina, similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), isoforma A2 de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína K de interacción de Huntingtin (HYPK), beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1), calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), proteína de protección (filamento de actina), tipo gelsolina (CAPG), similar a la coactosina-tipo 1 (Cotl1), calponina-1 (calponina H1, músculo liso; calponina básica) (Cnn1), vinculina (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácida (CNN3), isoforma calponina 2 (Calponina 2), subunidad beta de la proteína F-actina (Capzb), alfa-globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), homólogo-bovino de la proteína de músculo liso SM22 (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoreoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoreoxina 5 (Prdx5) y Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5). En algunas modalidades, el biomarcador es defensina, alfa 1 (DEFA1). En algunas modalidades, el biomarcador es defensina, alfa 1B (DEFA1B). En algunas modalidades, el biomarcador es defensina, alfa 3 (DEFA3). En algunas modalidades, el biomarcador es defensina, alfa 4 (DEFA4). En algunas modalidades, el biomarcador es catepsina G (CTSG). En algunas modalidades, el biomarcador es mieloperoxidasa (MPO). En algunas modalidades, el biomarcador es hemoglobina, beta (HBB). En algunas modalidades, el biomarcador es hemoglobina, alfa 1 (HBA1). En algunas modalidades, el biomarcador es hemoglobina, alfa 2 (HBA2). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína de unión a calcio S100 12 (S100A12). En algunas modalidades, el biomarcador es el marco de

lectura abierto 59 del cromosoma 19 (C19orf59). En algunas modalidades, el biomarcador es piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta. En algunas modalidades, el biomarcador es proteína de unión a ácidos grasos 5. En algunas modalidades, el biomarcador es galectina-3. En algunas modalidades, el biomarcador es c-sinucleína.

5 En algunas modalidades, el biomarcador es ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1. En algunas modalidades, el biomarcador es cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb). En algunas modalidades, el biomarcador es transgelina. En algunas modalidades, el biomarcador es similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA). En algunas modalidades, el biomarcador es una isoforma A2 de ribonucleoproteína A2/B1

10 nuclear heterogénea (Hnrpa2b1). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína K de interacción con huntingtina (HYPK). En algunas modalidades, el biomarcador es beta-actina FE-3 (Actg1). En algunas modalidades, el biomarcador es caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1). En algunas modalidades, el biomarcador es E-FABP (C-FABP) (Fabp5). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína de terminación

15 (filamento de actina), tipo gelsolina (CAPG). En algunas modalidades, el biomarcador es similar al tipo 1 de coactosina (Cotl1). En algunas modalidades, el biomarcador es calponina-1 (calponina H1, músculo liso, calponina básica) (Cnn1). En algunas modalidades, el biomarcador es vinculina (VCL). En algunas modalidades, el biomarcador es VIM. En algunas modalidades, el biomarcador es beta-tropomiosina

20 (TPM2). En algunas modalidades, el biomarcador es transgelin 2 (Tagln2). En algunas modalidades, el biomarcador es tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1). En algunas modalidades, el biomarcador es calponina 3, ácida (CNN3). En algunas modalidades, el biomarcador es la isoforma a de calponina 2 (Calponina 2). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad beta de la proteína que bloquea

25 la actina F (Capzb). En algunas modalidades, el biomarcador es alfa-globulina (Hba1). En algunas modalidades, el biomarcador es alfa-actina (aa 40-375) (Acta2). En algunas modalidades, el biomarcador es homólogo bovino de la proteína de músculo liso SM22 (fragmentos) (Tagln2). En algunas modalidades, el biomarcador es tioredoxina 2 (Txn1). En algunas modalidades, el biomarcador es peroxidoreoxina 2

30 (Prdx2). En algunas modalidades, el biomarcador es precursor de peroxidoreoxina 5

(Prdx5). En algunas modalidades, el biomarcador es Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5).

[0151] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína 5 de unión a ácidos grasos, galectina-3, c-sinucleína,

5 ribonucleoproteína A1 heterogénea nuclear, cadena ligera de miosina, regulador B, precursor de peroxirredoxina 5 y transgelina. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0152] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo

20 que consiste en beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), galectina -3 (LGALS3), gamma sinucleína (Snca), isoforma a de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1 (HNRPA1), isoforma A2 de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína interactiva Huntingtin K (HYPK), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), precursor de peroxirredoxina 5 (Prdx5), similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta (PDHB) y transgelina (Tagln). En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura. En otras

modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la

5 expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0153] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en transgelina (Tagln), proteína de terminación (filamento de actina),

10 gelsolina (CAPG), caldesmon 1 (Cald1), beta-actina FE-3 (Actg1), similar a coactosina-tipo 1 (Cotl1), calfoonina-1 (calfonina H1, músculo liso, calponin básico) (Cnn1), vinculin (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb) , transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácido (CNN3), isoforma a de calponina 2 (Calponina 2), subunidad de proteína beta

15 protectora de actina F (Capzb), alfa globulina (Hba1)), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), proteína de músculo liso SM22 homólogo-bovino (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoredoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoredoxina 5 (Prdx5) y Cu -Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5). En algunas modalidades, dos o más

20 biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en transgelina (Tagln), proteína de terminación (filamento de actina), gelsolina (CAPG), caldesmon 1 (Cald1), beta-actina FE-3 (Actg1), similar a coactosina-tipo 1 (Cotl1), calfoonina-1 (calfonina H1, músculo liso, calponin básico) (Cnn1), vinculin (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb) , transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácido (CNN3), isoforma a de calponina 2

25 (Calponina 2), subunidad de proteína beta protectora de actina F (Capzb), alfa globulina (Hba1)), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), proteína de músculo liso SM22 homólogo-bovino (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoredoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoredoxina 5 (Prdx5) y Cu -Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5). En

30 algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en transgelina (Tagln), proteína de terminación (filamento de actina), gelsolina (CAPG), caldesmon 1 (Cald1), beta-actina FE-3 (Actg1), similar a coactosina-tipo 1 (Cotl1),

calponina-1 (calponina H1, músculo liso, calponin básico) (Cnn1), vinculin (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb) , transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácido (CNN3), isoforma a de calponina 2 (Calponina 2), subunidad de proteína beta protectora de actina F (Capzb), alfa globulina (Hba1)), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), proteína de músculo liso SM22 homólogo-bovino (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoxina 5 (Prdx5) y Cu -Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5). En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en transgelina (Tagln), proteína de terminación (filamento de actina), gelsolina (CAPG), caldesmon 1 (Cald1), beta-actina FE-3 (Actg1), similar a coactosina-tipo 1 (Cotl1), calponina-1 (calponina H1, músculo liso, calponin básico) (Cnn1), vinculin (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb) , transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácido (CNN3), isoforma a de calponina 2 (Calponina 2), subunidad de proteína beta protectora de actina F (Capzb), alfa globulina (Hba1)), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), proteína de músculo liso SM22 homólogo-bovino (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoxina 5 (Prdx5) y Cu -Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5). En algunas modalidades, el biomarcador es transgelina (Tagln). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína de terminación (filamento de actina). En algunas modalidades, el biomarcador es de tipo gelsolina (CAPG). En algunas modalidades, el biomarcador es caldesmon 1 (Cald1). En algunas modalidades, el biomarcador es beta-actina FE-3 (Actg1). En algunas modalidades, el biomarcador es similar al tipo 1 de coactosina (Cotl1). En algunas modalidades, el biomarcador es calponina-1 (calofonina H1, músculo liso, calponina básica) (Cnn1). En algunas modalidades, el biomarcador es vinculina (VCL), VIM. En algunas modalidades, el biomarcador es beta-tropomiosina (TPM2). En algunas modalidades, el biomarcador es cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb). En algunas modalidades, el biomarcador es transgelina 2 (Tagln2). En algunas modalidades, el biomarcador es tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1). En algunas modalidades, el biomarcador es calponina 3, ácido (CNN3). En algunas modalidades, el biomarcador

es la isoforma calponina 2 (Calponina 2). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad beta de la proteína protectora de actina F (Capzb). En algunas modalidades, el biomarcador es alfa-globulina (Hba1). En algunas modalidades, el biomarcador es alfa-actina (aa 40-375) (Acta2). En algunas modalidades, el biomarcador es homólogo bovino de proteína de músculo liso SM22 (fragmentos) (Tagln2). En algunas modalidades, el biomarcador es tioredoxina 2 (Txn1). En algunas modalidades, el biomarcador es peroxidoredoxina 2 (Prdx2). En algunas modalidades, el biomarcador es precursor de peroxidoredoxina 5 (Prdx5). En algunas modalidades, el biomarcador es Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5). En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0154] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en colágeno, tipo XVII, alpha 1 (COL17A1), proteína tumoral p73 (TP73), queratina 10 (KRT10), caspasa 14, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP14), filagrina (FLG), proteína rica en queratinocitos prolina (KPRP), corneodesmosina (CDSN), peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5), melan-A (MLANA), dopacromo tautomerasa (DCT), tirosinasa (TYR), molécula CD1a (CD1A), molécula CD207, langerina, (CD207), anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosómica 40S S5 (RPS5), factor de empalme pre-ARNm putativo ARN-dependiente de ATP helicasa DHX15 (DHX15), subunidad reguladora 1 de proteasoma 26 no-

ATPasa, (PSMD1), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína 1 de complejo T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo de ligasa RtcB de empalme a ARNt (C22orf28), factor de empalme 9 rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), subunidad reguladora

5 14 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína UPF0568 C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 de proteasoma no-ATPasa 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína de choque térmico 70 kDa 1A/1B (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de

10 nucleótidos guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), deshidrogenasa NAD(P)H [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), cadena ligera B de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de subfamilia C de

15 homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), Proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonuclease, mitochondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a denilil ciclasa 1 (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico

20 (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1). En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en colágeno, tipo XVII, alpha 1 (COL17A1), proteína tumoral p73 (TP73), queratina 10 (KRT10), caspasa 14, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP14), filagrina (FLG), proteína rica en queratinocitos

25 prolina (KPRP), corneodesmosina (CDSN), peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5), melan-A (MLANA), dopacromo tautomerasa (DCT), tirosinasa (TYR), molécula CD1a (CD1A), molécula CD207, langerina, (CD207), anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosómica 40S S5 (RPS5), factor de empalme pre-ARNm putativo

30 ARN-dependiente de ATP helicasa DHX15 (DHX15), subunidad reguladora 1 de proteasoma 26 no-ATPasa, (PSMD1), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29),

sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína 1 de complejo T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo de ligasa RtcB de empalme a ARNt (C22orf28), factor de empalme 9 rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), subunidad reguladora 14 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína UPF0568

5 C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 de proteasoma no-ATPasa 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína de choque térmico 70 kDa 1A/1B (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína

10 de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), deshidrogenasa NAD(P)H [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), clatrina cadena ligera B de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de

15 complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), Proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitochondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a denilil ciclasa 1 (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A

20 (HIST1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1). En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en colágeno, tipo XVII, alpha 1 (COL17A1), proteína tumoral p73 (TP73), queratina 10 (KRT10), caspasa 14, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP14), filagrina (FLG), proteína rica en queratinocitos prolina (KPRP), corneodesmosina

25 (CDSN), peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5), melan-A (MLANA), dopacromo tautomerasa (DCT), tirosinasa (TYR), molécula CD1a (CD1A), molécula CD207, langerina, (CD207), anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosómica 40S S5 (RPS5), factor de empalme pre-ARNm putativo ARN-dependiente de ATP helicasa

30 DHX15 (DHX15), subunidad reguladora 1 de proteasoma 26 no-ATPasa, (PSMD1), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de

proteína 1 de complejo T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo de ligasa RtcB de
 empalme a ARNt (C22orf28), factor de empalme 9 rico en serina/arginina (SRSF9),
 polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), subunidad reguladora 14 de proteína fosfatasa
 1 (PPP1R7), proteína UPF0568 C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 de
 5 proteasoma no-ATPasa 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial
 (SHMT2), proteína de choque térmico 70 kDa 1A/1B (HSPA1A), helicasa DDX1 de
 ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 de
 complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos guanina Rho 2
 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de
 10 eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X),
 subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), deshidrogenasa NAD(P)H [quinona] 1
 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), clatrina cadena ligera B de clatrina (CLTB),
 proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de subfamilia C de
 homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), proteína
 15 ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), Proteína 2 que contiene el
 dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitochondrial (REXO2), trombospondina-1
 (THBS1), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a
 denilil ciclasa 1 (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico
 (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del
 20 complejo T (TCP1). En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, o 50 o más biomarcadores se seleccionan del grupo
 que consiste en colágeno, tipo XVII, alpha 1 (COL17A1), proteína tumoral p73 (TP73),
 queratina 10 (KRT10), caspasa 14, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis
 (CASP14), filagrina (FLG), proteína rica en queratinocitos prolina (KPRP),
 25 corneodesmosina (CDSN), peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5), melan-A
 (MLANA), dopacromo tautomerasa (DCT), tirosinasa (TYR), molécula CD1a (CD1A),
 molécula CD207, langerina, (CD207), anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa
 (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína
 ribosómica 40S S5 (RPS5), factor de empalme pre-ARNm putativo ARN-dependiente
 30 de ATP helicasa DHX15 (DHX15), subunidad reguladora 1 de proteasoma 26 no-
 ATPasa, (PSMD1), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2

(SYNPO2), subunidad zeta de proteína 1 de complejo T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo de ligasa RtcB de empalme a ARNt (C22orf28), factor de empalme 9 rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), subunidad reguladora 14 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína UPF0568 C14orf166 (C14orf166),

5 subunidad reguladora 14 de proteasoma no-ATPasa 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína de choque térmico 70 kDa 1A/1B (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana

10 integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), deshidrogenasa NAD(P)H [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), clatrina cadena ligera B de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), proteína

15 ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), Proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitochondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a denilil ciclasa 1 (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del

20 complejo T (TCP1). En algunas modalidades, el biomarcador es colágeno, tipo XVII, alfa 1 (COL17A1). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína tumoral p73 (TP73). En algunas modalidades, el biomarcador es queratina 10 (KRT10). En algunas modalidades, el biomarcador es caspasa 14, cisteína peptidasa relacionada con apoptosis (CASP14). En algunas modalidades, el biomarcador es filagrina (FLG). En

25 algunas modalidades, el biomarcador es proteína rica en queratinocitos prolina (KPRP). En algunas modalidades, el biomarcador es corneodesmosina (CDSN). En algunas modalidades, el biomarcador es peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5). En algunas modalidades, el biomarcador es melan-A (MLANA). En algunas modalidades, el biomarcador es dopacromo tautomerasa (DCT). En algunas modalidades, el

30 biomarcador es tirosinasa (TYR). En algunas modalidades, el biomarcador es molécula de CD1a (CD1A). En algunas modalidades, el biomarcador es molécula CD207,

langerina (CD207). En algunas modalidades, el biomarcador es anexina A6 (ANXA6). En algunas modalidades, el biomarcador es glutaminil-ARNt sintetasa (QARS). En algunas modalidades, el biomarcador es manosa-6-fosfato independiente de catión (IGF2R). En algunas modalidades, el biomarcador es twinfilin-2 (TWF2). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína ribosomal 40S S5 (RPS5). En algunas modalidades, el biomarcador es ARN helicasa DHX15 (DHX15) dependiente del ATP del factor de empalme pre-ARNm putativo. En algunas modalidades, el biomarcador es subunidad reguladora 1 de proteasoma 26S no-ATPasa (PSMD1). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína ribosomal S29 40S (RPS29). En algunas modalidades, el biomarcador es sinaptopodin-2 (SYNPO2). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad zeta de la proteína 1 de T-complejo (CCT6A). En algunas modalidades, el biomarcador es anexina 5 (ANXA5). En algunas modalidades, el biomarcador es el homólogo RtcB ligasa de empalme de ARNt (C22orf28). En algunas modalidades, el biomarcador es un factor de empalme 9 rico en serina/arginina (SRSF9). En algunas modalidades, el biomarcador es el polipéptido ligero de miosina 6 (MYL6). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad 7 reguladora de la proteína fosfatasa 1 (PPP1R7). En algunas modalidades, el biomarcador es UPF0568 proteína C14orf166 (C14orf166). En algunas modalidades, el biomarcador es subunidad 14 reguladora de proteasoma no ATPasa 26 (PSMD14). En algunas modalidades, el biomarcador es serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2). En algunas modalidades, el biomarcador es una proteína 1A/1B de choque térmico de 70 kDa (HSPA1A). En algunas modalidades, el biomarcador es ARN helicasa DDX1 dependiente de ATP (DDX1). En algunas modalidades, el biomarcador es calmodulina (CALM1). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad alfa-2 del complejo AP-2 (AP2A2). En algunas modalidades, el biomarcador es el factor de intercambio de nucleótido Rho guanina 2 (ARHGEF2). En algunas modalidades, el biomarcador es anexina A4 (ANXA4). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína de membrana integral (STOM) de la banda 7 de eritrocitos. En algunas modalidades, el biomarcador es helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad pequeña calpaína 1 (CAPNS1). En algunas modalidades, el biomarcador es deshidrogenasa NAD(P) H [quinona] 1

(NQO1). En algunas modalidades, el biomarcador es Proteína S100-A16 (S100A16). En algunas modalidades, el biomarcador es cadena ligera de clatrina B (CLTB). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína 1 soluble en ácido cerebral (BASP1). En algunas modalidades, el biomarcador es el miembro miembro 3 de la subfamilia C de homologos DnaJ (DNAJC3). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad alfa-1 del complejo AP-2 (AP2A1). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína ribosomal 40S (RPS6). En algunas modalidades, el biomarcador es glicil-ARNt sintetasa (GARS). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2). En algunas modalidades, el biomarcador es oligoribonucleasa. En algunas modalidades, el biomarcador es mitocondrial (REXO2). En algunas modalidades, el biomarcador es trombospondina-1 (THBS1). En algunas modalidades, el biomarcador es glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína 1 asociada a adenilil ciclase (CAP1). En algunas modalidades, el biomarcador es una proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2). En algunas modalidades, el biomarcador es histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1). En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0155] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en citocromo c oxidasa II mitocondrialmente codificada (MTCO2),

subcomplejo alfa 1 deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 5 (NDUFA5), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 9 (NDUFA9), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 10 (NDUFA10) y NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 6, 13 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) (NDUFS6), donde una disminución en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en citocromo c oxidasa II mitocondrialmente codificada (MTCO2), subcomplejo alfa 1 deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 5 (NDUFA5), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 9 (NDUFA9), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 10 (NDUFA10) y NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 6, 13 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) (NDUFS6), donde una disminución en la expresión de los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en citocromo c oxidasa II mitocondrialmente codificada (MTCO2), subcomplejo alfa 1 deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 5 (NDUFA5), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 9 (NDUFA9), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 10 (NDUFA10) y NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 6, 13 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) (NDUFS6), donde una disminución en la expresión de los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, cuatro o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en citocromo c oxidasa II mitocondrialmente codificada (MTCO2), subcomplejo alfa 1 deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 5 (NDUFA5), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 9 (NDUFA9), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 10 (NDUFA10) y NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 6, 13 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) (NDUFS6), donde una disminución en la expresión de los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, cinco biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en citocromo c oxidasa II mitocondrialmente codificada (MTCO2), subcomplejo alfa 1 deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 5 (NDUFA5), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 9 (NDUFA9), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 10 (NDUFA10) y NADH deshidrogenasa

(ubiquinona) Fe-S proteína 6, 13 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) (NDUFS6), donde una disminución en la expresión de los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de la citocromo c oxidasa II (MTCO2) es indicativa del envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución

5 en la expresión de NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subcomplejo alfa, 5 (NDUFA5) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de NADH deshidrogenasa (ubiquinona) subcomplejo alfa 1, 9 (NDUFA9) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de NADH deshidrogenasa (ubiquinona) subcomplejo alfa 1, 10 (NDUFA10) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, una disminución en la expresión de NADH deshidrogenasa (ubiquinona) proteína Fe-S 6, 13 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) (NDUFS6) es indicativa del envejecimiento.

[0156] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-

15 fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína S5 ribosomal 40S (RPS5), helicasa de ARN DHX15 dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), subunidad 1 reguladora no ATPasa del proteasoma 26S (PSMD1), proteína S29 ribosómica 40S (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína del complex-T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo

20 RtcB de ligasa de empalme de ARNt (C22orf28), factor 9 de empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polypéptido ligero de miosina 6 (MYL6), subunidad reguladora 7 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), UPF0568 proteína C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 no ATPasa de proteasoma 26 (PSMD14), serina

25 hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 del complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), NAD (P)

30 H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), cadena B ligera de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de la

subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 del complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNt sintetasa (GARS), proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicolpeptida N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1),

5 proteína 1 asociada a adenilil ciclasa, (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1). En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2),

10 proteína S5 ribosomal 40S (RPS5), helicasa de ARN DHX15 dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), subunidad 1 reguladora no ATPasa del proteasoma 26S (PSMD1), proteína S29 ribosómica 40S (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína del complex-T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo RtcB de ligasa de empalme de ARNt (C22orf28), factor 9 de empalme rico en

15 serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero de miosina 6 (MYL6), subunidad reguladora 7 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), UPF0568 proteína C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 no ATPasa de proteasoma 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina

20 (CALM1), subunidad alfa-2 del complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), NAD (P) H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), cadena B ligera

25 de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de la subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 del complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNt sintetasa (GARS), proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicolpeptida N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1),

30 proteína 1 asociada a adenilil ciclasa, (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y subunidad alfa de la

proteína 1 del complejo T (TCP1). En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína S5 ribosomal 40S (RPS5), helicasa de ARN DHX15 dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), subunidad 1 reguladora no ATPasa del proteasoma 26S (PSMD1), proteína S29 ribosómica 40S (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína del complejo-T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo RtcB de ligasa de empalme de ARNt (C22orf28), factor 9 de empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero de miosina 6 (MYL6), subunidad reguladora 7 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), UPF0568 proteína C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 no ATPasa de proteasoma 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 del complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), NAD (P) H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), cadena B ligera de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de la subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 del complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNt sintetasa (GARS), proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicolipeptida N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclasa, (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1). En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, o 40 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína S5 ribosomal 40S (RPS5), helicasa de ARN DHX15 dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), subunidad 1 reguladora no ATPasa del

proteasoma 26S (PSMD1), proteína S29 ribosómica 40S (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína del complex-T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo RtcB de ligasa de empalme de ARNt (C22orf28), factor 9 de empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero de miosina 6 (MYL6), subunidad reguladora
 5 7 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), UPF0568 proteína C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 no ATPasa de proteasoma 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 del complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de
 10 nucleótidos de guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), NAD (P) H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), cadena B ligera de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de la
 15 subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 del complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNt sintetasa (GARS), proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicolipeptida N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclase, (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el
 20 choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1). En algunas modalidades, el biomarcador es anexina A6 (ANXA6). En algunas modalidades, el biomarcador es glutaminil-ARNt sintetasa (QARS). En algunas modalidades, el biomarcador es manosa-6-fosfato independiente de catión (IGF2R). En algunas modalidades, el biomarcador es twinfilin-2 (TWF2). En
 25 algunas modalidades, el biomarcador es proteína ribosomal 40S S5 (RPS5). En algunas modalidades, el biomarcador es ARN helicasa DHX15 (DHX15) dependiente del ATP del factor de empalme pre-ARNm putativo. En algunas modalidades, el biomarcador es subunidad reguladora 1 de proteasoma 26S no-ATPasa (PSMD1). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína ribosomal S29 40S (RPS29). En
 30 algunas modalidades, el biomarcador es sinaptopodin-2 (SYNPO2). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad zeta de la proteína 1 de T-complejo

(CCT6A). En algunas modalidades, el biomarcador es anexina 5 (ANXA5). En algunas modalidades, el biomarcador es el homólogo RtcB ligasa de empalme de ARNt (C22orf28). En algunas modalidades, el biomarcador es un factor de empalme 9 rico en serina/arginina (SRSF9). En algunas modalidades, el biomarcador es el polipéptido ligero de miosina 6 (MYL6). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad 7 reguladora de la proteína fosfatasa 1 (PPP1R7). En algunas modalidades, el biomarcador es UPF0568 proteína C14orf166 (C14orf166). En algunas modalidades, el biomarcador es subunidad 14 reguladora de proteasoma no ATPasa 26 (PSMD14). En algunas modalidades, el biomarcador es serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2). En algunas modalidades, el biomarcador es una proteína 1A/1B de choque térmico de 70 kDa (HSPA1A). En algunas modalidades, el biomarcador es ARN helicasa DDX1 dependiente de ATP (DDX1). En algunas modalidades, el biomarcador es calmodulina (CALM1). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad alfa-2 del complejo AP-2 (AP2A2). En algunas modalidades, el biomarcador es el factor de intercambio de nucleótido Rho guanina 2 (ARHGEF2). En algunas modalidades, el biomarcador es anexina A4 (ANXA4). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína de membrana integral (STOM) de la banda 7 de eritrocitos. En algunas modalidades, el biomarcador es helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad pequeña calpaína 1 (CAPNS1). En algunas modalidades, el biomarcador es deshidrogenasa NAD(P) H [quinona] 1 (NQO1). En algunas modalidades, el biomarcador es Proteína S100-A16 (S100A16). En algunas modalidades, el biomarcador es cadena ligera de clatrina B (CLTB). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína 1 soluble en ácido cerebral (BASP1). En algunas modalidades, el biomarcador es el miembro miembro 3 de la subfamilia C de homologos DnaJ (DNAJC3). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad alfa-1 del complejo AP-2 (AP2A1). En algunas modalidades, el biomarcador es proteína ribosomal 40S (RPS6). En algunas modalidades, el biomarcador es glicil-ARNt sintetasa (GARS). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2). En algunas modalidades, el biomarcador es oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2). En algunas modalidades, el biomarcador es trombospondina-1 (THBS1). En algunas

modalidades, el biomarcador es glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1). En algunas modalidades, el biomarcador es la proteína 1 asociada a adenilil ciclasa (CAP1). En algunas modalidades, el biomarcador es una proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2). En algunas modalidades, el biomarcador es histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA). En algunas modalidades, el biomarcador es la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1). En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0157] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato independiente de catión (IGF2R), helicasa DHX15 de ARN dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), anexina 5 (ANXA5), factor 9 empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), calmodulina (CALM1), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda 7 de eritrocitos (STOM), NAD(P)H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), cadena ligera B de clatrina (CLTB), proteína 1 soluble en ácido cerebral (BASP1), proteína ribosómica 40S (RPS6), proteína 2 que contiene dominio EH (EHD2), trombospondina-1 (THBS1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), en donde un aumento en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades,

dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato independiente de catión (IGF2R), helicasa DHX15 de ARN dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), anexina 5 (ANXA5), factor 9 empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), calmodulina (CALM1), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda 7 de eritrocitos (STOM), NAD(P)H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), cadena ligera B de clatrina (CLTB), proteína 1 soluble en ácido cerebral (BASP1), proteína ribosómica 40S (RPS6), proteína 2 que contiene dominio EH (EHD2), trombospondina-1 (THBS1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), en donde un aumento en la expresión de los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato independiente de catión (IGF2R), helicasa DHX15 de ARN dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), anexina 5 (ANXA5), factor 9 empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), calmodulina (CALM1), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda 7 de eritrocitos (STOM), NAD(P)H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), cadena ligera B de clatrina (CLTB), proteína 1 soluble en ácido cerebral (BASP1), proteína ribosómica 40S (RPS6), proteína 2 que contiene dominio EH (EHD2), trombospondina-1 (THBS1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), en donde un aumento en la expresión de los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato independiente de catión (IGF2R), helicasa DHX15 de ARN dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), anexina 5 (ANXA5), factor 9 empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido

ligero 6 de miosina (MYL6), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A),
 calmodulina (CALM1), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda 7
 de eritrocitos (STOM), NAD(P)H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), cadena ligera B
 de clatrina (CLTB), proteína 1 soluble en ácido cerebral (BASP1), proteína ribosómica
 5 40S (RPS6), proteína 2 que contiene dominio EH (EHD2), trombospondina-1 (THBS1),
 proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), en donde un
 aumento en la expresión de los biomarcadores es indicativo de envejecimiento. En
 algunas modalidades, un aumento en la expresión de anexina A6 (ANXA6) es
 indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de
 10 glutaminil-ARNt sintetasa (QARS) es indicativo de envejecimiento. En algunas
 modalidades, un aumento en la expresión de manosa-6-fosfato independiente de catión
 (IGF2R) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la
 expresión de la helicasa DHX15 de ARN dependiente de ATP de factor de empalme
 pre-ARNm putativo (DHX15) es indicativo del envejecimiento. En algunas
 15 modalidades, un aumento en la expresión de la proteína ribosómica 40S S29 (RPS29)
 es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión
 de sinaptopodina-2 (SYNPO2) es indicativo de envejecimiento. En algunas
 modalidades, un aumento en la expresión de anexina 5 (ANXA5) es indicativo de
 envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del factor de
 20 empalme rico en serina/arginina 9 (SRSF9) es indicativo de envejecimiento. En
 algunas modalidades, un aumento en la expresión del polipéptido ligero de miosina 6
 (MYL6) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la
 expresión de proteína 1A/1B de 70 kDa de choque térmico (HSPA1A) es indicativo de
 envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de calmodulina
 25 (CALM1) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la
 expresión de anexina A4 (ANXA4) es indicativo de envejecimiento. En algunas
 modalidades, un aumento en la expresión de la proteína de membrana integral (STOM)
 de la banda 7 de eritrocitos es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades,
 un aumento en la expresión de NAD(P)H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1) es
 30 indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de
 la cadena ligera de clatrina B (CLTB) es indicativo de envejecimiento. En algunas

modalidades, un aumento en la expresión de la proteína 1 soluble en ácido cerebral (BASP1) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de proteína ribosómica 40S (RPS6) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de trombospondina-1 (THBS1) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2) es indicativo de envejecimiento.

[0158] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosomal 40S S5 (RPS5), subunidad reguladora 1 no ATPasa de proteasoma 26S (PSMD1), subunit zeta de proteína 1 de complejo T-(CCT6A), homólogo RtcB de ligasa de empalme a ARNt (C22orf28), subunidad 7 reguladora de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína C14orf166 UPF0568 (C14orf166), subunidad 14 reguladora de proteasoma no ATPasa 26 (PSMD14), hidroximetiltransferasa de serina, mitocondrial (SHMT2), helicasa DDX1 de RNA dependiente de ATP (DDX1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio 2 de nucleótido guanina Rho (ARHGEF2), helicasa DDX3X de de ARN dependiente ATP (DDX3X), subunidad pequeña 1 de calpaína (CAPNS1), Proteína S100-A16 (S100A16), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclase (CAP1), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1), en donde una disminución en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, dos o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosomal 40S S5 (RPS5), subunidad reguladora 1 no ATPasa de proteasoma 26S (PSMD1), subunit zeta de proteína 1 de complejo T-(CCT6A), homólogo RtcB de ligasa de empalme a ARNt (C22orf28), subunidad 7 reguladora de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína C14orf166 UPF0568 (C14orf166), subunidad 14 reguladora de proteasoma no ATPasa 26 (PSMD14), hidroximetiltransferasa de serina, mitocondrial (SHMT2), helicasa DDX1

de RNA dependiente de ATP (DDX1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio 2 de nucleótido guanina Rho (ARHGEF2), helicasa DDX3X de de ARN dependiente ATP (DDX3X), subunidad pequeña 1 de calpaína (CAPNS1), Proteína S100-A16 (S100A16), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclasa (CAP1), histona H2A tipo 1-A (HIS T1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1), en donde una disminución en la expresión de los biomarcadores es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, tres o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosomal 40S S5 (RPS5), subunidad reguladora 1 no ATPasa de proteasoma 26S (PSMD1), subunit zeta de proteína 1 de complejo T-(CCT6A), homólogo RtcB de ligasa de empalme a ARNt (C22orf28), subunidad 7 reguladora de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína C14orf166 UPF0568 (C14orf166), subunidad 14 reguladora de proteasoma no ATPasa 26 (PSMD14), hidroximetiltransferasa de serina, mitocondrial (SHMT2), helicasa DDX1 de RNA dependiente de ATP (DDX1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio 2 de nucleótido guanina Rho (ARHGEF2), helicasa DDX3X de de ARN dependiente ATP (DDX3X), subunidad pequeña 1 de calpaína (CAPNS1), Proteína S100-A16 (S100A16), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclasa (CAP1), histona H2A tipo 1-A (HIS T1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1), en donde una disminución en la expresión de los biomarcadores es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosomal 40S S5 (RPS5), subunidad reguladora 1 no ATPasa de proteasoma 26S (PSMD1), subunit zeta de proteína 1 de complejo T-(CCT6A), homólogo RtcB de ligasa de empalme a ARNt (C22orf28), subunidad 7 reguladora de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína C14orf166 UPF0568

(C14orf166), subunidad 14 reguladora de proteasoma no ATPasa 26 (PSMD14), hidroximetiltransferasa de serina, mitocondrial (SHMT2), helicasa DDX1 de RNA dependiente de ATP (DDX1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio 2 de nucleótido guanina Rho (ARHGEF2), helicasa DDX3X de de ARN dependiente ATP (DDX3X), subunidad pequeña 1 de calpaína (CAPNS1), Proteína S100-A16 (S100A16), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclasa (CAP1), histona H2A tipo 1-A (HIS T1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1), en donde una disminución en la expresión de los biomarcadores es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de twinfilin-2 (TWF2) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la proteína S5 ribosomal 40S (RPS5) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la subunidad reguladora 26S del proteosoma no ATPasa (PSMD1) es indicativa del envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la subunidad zeta de la proteína 1 T (CCT6A) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del homólogo RtcB de ligasa de empalme de ARNt (C22orf28) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la subunidad 7 reguladora de la proteína fosfatasa 1 (PPP1R7) es indicativa del envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la proteína UPF0568 C14orf166 (C14orf166) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la subunidad 14 reguladora del proteasoma no ATPasa 26 (PSMD14) es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de serina hidroximetiltransferasa es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de mitocondrial (SHMT2) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la subunidad alfa-2 del complejo AP-2 (AP2A2) es indicativo de envejecimiento. En

algunas modalidades, un aumento en la expresión del factor 2 de intercambio de nucleótidos de guanina Rho (ARHGEF2) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de helicasa DDX3X de ARN dependiente ATP (DDX3X) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de Proteína S100-A16 (S100A16) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la subunidad alfa-1 del complejo AP-2 (AP2A1) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la glicil-ARNt sintetasa (GARS) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de oligoribonucleasa es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de mitocondrial (REXO2) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de glicolpéptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la proteína 1 asociada a adenilil ciclase (CAP1) es indicativa del envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1) es indicativo del envejecimiento.

[0159] En algunas modalidades, la célula madura es una célula somática. En algunas modalidades, la célula madura es una célula de músculo esquelético. En algunas modalidades, la célula madura es una célula cerebral. En algunas modalidades, la célula madura es del cerebro. En otras modalidades, la célula madura es una célula cardíaca. En algunas modalidades, la célula madura es del corazón. En algunos casos, la célula madura es una célula de riñón. En algunas modalidades, la célula madura es del riñón. En algunas modalidades, la célula madura es una célula hepática. En algunas modalidades, la célula madura es del hígado. En otras modalidades, la célula madura es un granulocito, mastocito o macrófago. En algunas modalidades, la célula madura es de la médula ósea. En algunos casos, la célula

madura es una célula de la piel. En algunas modalidades, la célula madura es de la piel.

[0160] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el músculo esquelético. En algunas modalidades, el músculo esquelético

5 comprende células musculares estriadas. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en células musculares estriadas. En algunas modalidades, la proteína expresada en el músculo esquelético se selecciona del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido 2 ligero de miosina (lento), MLC1F, MYBPC1, proteína de unión a miosina H, alfa actina (fragmento), actina (músculo
10 esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase I alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, desmina, gelsolina (citoplasmática), beta-tubulina, p23, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD⁺), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa,
15 ferritina de cadena pesada (H-ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), proteína de choque térmico de 20 kDa (Hsp20), Hsp20, proteína de choque térmico de 27 kDa (Hsp27), disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho-GDI (alfa), phosphohistidine phosphatase, enzima que capsula del mRNA, similar a la proteína
20 apobec2, galectin 1, albúmina, proteína de unión de vitamina D n prepeptido, proteína-1 que interacciona con la proteína quinasa C, ADNC de RIKEN 1700012G19, MYH2, TNNT1, RYR1, CASQ1, JPH1, AMPD1, PYGM y ENO3. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en el músculo esquelético. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura del músculo
25 esquelético. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo del envejecimiento del músculo esquelético. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en el músculo esquelético. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura del músculo esquelético. En otras modalidades, una disminución en la expresión del
30 biomarcador es indicativa del envejecimiento del músculo esquelético. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de

género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0161] En algunas modalidades, una disminución en la expresión de la proteína expresada en el músculo esquelético es indicativa del envejecimiento. En algunas modalidades, la proteína con expresión disminuida se selecciona del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido ligero 2 de miosina (lento), MLC1F, proteína C de unión a miosina, proteína H de unión a miosina, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, fosfohistidina fosfatasa, proteína-1 que interactúa con la proteína quinasa C, y RIKEN ADNc 1700012G19.

[0162] En otras modalidades, un aumento en la expresión de la proteína expresada en el músculo esquelético es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la proteína con expresión aumentada se selecciona del grupo que consiste en troponina clase Ia alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, desmina, gelsolina (citósolica), beta-tubulina, p23, cadena pesada de ferritina (H -ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), (Hsp20), Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho- GDI (alfa), enzima de terminación de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepeptido de proteína de unión a vitamina D.

[0163] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el cerebro. En algunas modalidades, el cerebro comprende una neurona. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en la neurona. En algunas modalidades, el cerebro comprende una célula glial. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en la célula glial. En algunas modalidades, el cerebro comprende un hipocampo. En

algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el
 hipocampo. En algunas modalidades, el cerebro comprende una corteza. En algunas
 modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en la corteza
 parietal. En algunas modalidades, el cerebro comprende un cerebelo. En algunas
 5 modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el cerebelo.
 En algunas modalidades, la proteína expresada en el cerebro se selecciona del grupo
 que consiste en sustrato c-quinasa rico en alanina miristoilado, alfa-internexina,
 isoforma B de proteína 2 de unión a metil-CpG, histona H1.4, isoforma 1 de albúmina
 sérica, proteína de unión a nucleótido de guanina (subunidad beta1 de G(1)/G(S)/G(T),
 10 adenilato cinasa 1, fructosa-bifosfato aldolasa A, tenascina-R, isoforma 2 de clusterina,
 transmisión sináptica, transporte de cationes, isoforma 1 de proteína proteolípida
 mielina, neuromodulina, proteína 2 relacionada con dihidropirimidinas, dihidropteridina
 reductasa, matrin-3, alfa-enolasa, isoforma 1 de gelsolina, isoforma APP de APP714 de
 proteína beta amiloide A4 (fragmento), anexina A6, isoforma tau E de proteína tau
 15 asociada a microtúbulos, proteína MAP1A de 331 kDa, proteína AH NAK asociada a
 diferenciación de neuroblastos, salida de ciclo celular y proteína 1 de diferenciación
 neuronal, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, HIST1H1D, isoforma KGA de
 isoforma de glutaminasa y riñón, superóxido dismutasa (Mn) (SOD2), isoforma 1 MBP y
 vimentina VIM. En algunas modalidades, la proteína expresada en el cerebro
 20 selecciona del grupo que consiste en proteína precursora (APP) de amiloide beta (A4),
 (MARCKS), proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína
 de unión a metilo CpG (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB),
 proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) polipéptido beta (GNB1),
 adenilato cinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR),
 25 clusterina (CLU), sinapsina 1 (SYN1), ATP sintasa, transporte de H⁺, complejo F1
 mitocondrial, subunidad alfa 1, musculo cardíaco (ATP5A1), proteína proteolípida 1
 (PLP1), proteína 43 asociada al crecimiento (GAP43), dihidropirimidinas tipo 2
 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrín 3 (MATR3), enolasa 1
 (alfa) (ENO1), gelsolina (GSN), anexina A6 (ANXA6), proteína tau asociada a
 30 microtúbulos (MAPT), proteína asociada a microtubulos 1A (MAP1A), nucleoproteína
 AHNAK, salida del ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1), gliceraldehído-3-

fosfato deshidrogenasa (GAPDH), grupo de histonas 1, H1d (HIST1H1D), glutaminasa (GLS), superóxido dismutasa (SOD2), MBP, VIM, proteína 3 tipo ELAV3 (ELAVL3), neurogranina (NRGN), proteína 2 que potencia la expresión del receptor (REEP2), glutamato descarboxilasa 1 (GAD1), protocadherina alfa-1 (PCDHA1), proteína ácida

5 fibrilar glial (GFAP), proteína de unión al calcio S100 (S100B), familia con similitud de secuencia 19 (tipo quimiocina (motivo CC), miembro A1 (FAM19A1), aquaporina 4 (AQP4), familia de dominio de lectina 2 tipo C, miembro L (CLEC2L), triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11.1.), aconitasa

10 hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11) y proteína 1 de complejo T. En algunas modalidades, la proteína expresada en el cerebro se selecciona del grupo que consiste en proteína precursora de amiloide beta (A4), marcas, proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a CpG metilo (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de

15 guanina (proteína G) (GNB1), adenilato quinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR) y clusterina (CLU). En algunas modalidades, la proteína expresada en el cerebro se selecciona del grupo que consiste en proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína asociada al crecimiento 43 (GAP43), dihidropirimidinas tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrinal 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1) y gelsolina (GSN). En algunas modalidades, la proteína expresada en el

20 cerebro se seleccionan del grupo que consiste en proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína 1A asociada a microtúbulos (MAP1A), nucleoproteína AHNK, salida de ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1) y gliceraldehído-3- fosfato deshidrogenasa (GAPDH). En algunas modalidades, la proteína expresada en el cerebro se selecciona del grupo que consiste en el triplete de neurofilamentos de la

25 proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11.1), aconitasa hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11).), y la proteína 1 del complejo T. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en el cerebro. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura del cerebro. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo del

30 envejecimiento del cerebro. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en el cerebro. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador

disminuye en una célula madura del cerebro. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa del envejecimiento del cerebro. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0164] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el corazón. En algunas modalidades, el corazón comprende un cardiomiocito. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el cardiomiocito. En algunas modalidades, el corazón comprende una célula endotelial. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en la célula endotelial. En algunas modalidades, la proteína expresada en el corazón se seleccionan del grupo que consiste en miosina, cadena pesada 6, músculo cardíaco, alfa (MYH6), actina, alfa, músculo cardíaco 1 (ACTC1), troponina I tipo 3 (cardíaca) (TNNI3), péptido natriurético A (NPPA), proteína 6 de anclaje de quinasa A PRKA (AKAP6), nestina (NES), ATPasa, Na⁺, transporte de K⁺, polipéptido alfa 3 (ATP1A3), cadherina 2, tipo 1, N-cadherina (neuronal) (CDH2), placofilina 2 (PKP2), subunidad d de sintasa ATP (Atp5h), subunidad de sintasa ATP o (Atp5o), subunidad delta de sintasa ATP (Atp5d), subunidad alfa de sintasa ATP (Atp5a1), subunidad beta de sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cycc), mito, subunidad beta del componente E1 del piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), anión dependiente de voltaje canal-1 (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2). En algunas modalidades, la proteína expresada en el corazón se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad d de la sintasa ATP (Atp5h), la subunidad o de la sintasa ATP (Atp5o), la subunidad delta de la sintasa ATP (Atp5d), la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cycc), mito, la subunidad beta del componente E1 de mito piruvato deshidrogenasa (Pdhb),

fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente de voltaje (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2). En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en el corazón. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura del corazón. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo del envejecimiento del corazón. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en el corazón. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura del corazón. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa del envejecimiento del corazón. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0165] En algunas modalidades, una disminución en la expresión de la proteína expresada en el corazón es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, la proteína con expresión disminuida se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyts), subunidad beta del componente E1 mito piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente del voltaje (Vdac1).

[0166] En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la proteína expresada en el corazón es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la proteína con expresión aumentada es factor de elongación 2 (Eef2).

[0167] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el riñón. En algunas modalidades, el riñón comprende un glomérulo. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el glomérulo. En algunas modalidades, el riñón comprende un tubo proximal. En algunas

modalidades, el uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el tubo proximal. En algunas modalidades, el riñón comprende un tubo distal. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el tubo distal. En algunas modalidades, el riñón comprende un conducto colector. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el conducto colector. En algunas modalidades, el riñón comprende una célula intercalada. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en la célula intercalada. En algunas modalidades, el riñón comprende un podocito. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el podocito. En algunas modalidades, la proteína expresada en el riñón se seleccionan del grupo que consiste en podocina (NPHS2), nefrina (NPHS1), parentesco de o similar a IRRE (NEPH1 o KIRREL), tipo podocalyxina (PODXL), factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1), miembro menor de la familia 2 (CRB2), familia 22 portadora de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 8 (SLC22A8), familia 22 de portadores de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 13 (SLC22A13), aminocarboximuconato semialdehído descarboxilasa (ACMSD), ureohidrolasa agmatina (agmatinasa) (AGMAT), betaina-homocisteína S-metiltransferasa (BHMT), marco de lectura abierta 54 del cromosoma 11 (C11orf54), cadherina 6, tipo 2, cadherina K (riñón fetal) (CDH6), dihidropirimidinasa (DPYS), gamma- glutamil transferasa 1 (GGT1), 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPD), proteína 12 sensible al calor (HRSP12), proteína 2 relacionada con receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP2), piruvato quinasa, hígado y RBC (PKLR), X-prolil aminopeptidasa (aminopeptidasa P) 2, unida a la membrana (XPNPEP2), uromodulina (UMOD), calbindina (CALB1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/potasio/cloruro), miembro 1 (SLC12A1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/cloruro), miembro 3 (SLC12A3), receptor sensor de calcio (CASR), aquaporina (AQP2), ATPasa, transportador de H⁺, lisosomal 38 kDa, subunidad V0 d2 (ATP6V0D2), parvalbúmina (PVALB), proteína transmembrana 213 (TMEM213), transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH), 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa, afenopina, proteína de choque térmico (HSP) 9A , ATP sintasa, ornitina aminotransferasa, glutamato deshidrogenasa, fosfoglicerato mutasa, catalasa y

glutación (GSH). En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en el riñón. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura del riñón. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo del envejecimiento del riñón. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en el riñón. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura del riñón. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa del envejecimiento del riñón. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0168] En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la proteína expresada en el músculo esquelético es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la proteína con expresión aumentada se selecciona del grupo que consiste en transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH) y 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa.

[0169] En algunas modalidades, una disminución en la expresión de la proteína expresada en el riñón es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, la proteína con expresión disminuida se selecciona del grupo que consiste en afenopina, fosfoglicerato mutasa y glutatión (GSH).

[0170] En algunas modalidades, el aumento en la expresión de la proteína expresada en el riñón es específico de género. Por ejemplo, en algunos casos, la proteína es ATP sintasa y la expresión de la ATP sintasa se aumenta en el riñón de machos envejecidos. En algunos casos, la proteína es catalasa y la expresión de la catalasa disminuye en el riñón de los machos envejecidos. En otros casos, la proteína es ATP sintasa y la expresión de ATP sintasa disminuye en el riñón de hembras envejecidas. En algunas modalidades, la proteína es ornitina aminotransferasa y la expresión de la ornitina aminotransferasa aumenta en el riñón de hembras envejecidas.

En algunas modalidades, la proteína es glutamato deshidrogenasa y la expresión de la glutamato deshidrogenasa disminuye en el riñón de hembras envejecidas.

[0171] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína

expresada en el hígado. En algunas modalidades, la proteína expresada en el hígado

5 es una proteína plasmática. En algunas modalidades, la proteína expresada por el

hígado es una enzima metabólica. En algunas modalidades, la proteína expresada en

el hígado es una proteína implicada en la síntesis de ácidos biliares. En algunas

modalidades, la proteína expresada en el hígado se seleccionan del grupo que consiste

en apolipoproteína B (APOB), apolipoproteína A-I (APOA1), cadena gamma de

10 fibrinógeno (FGG), componente del complemento 2 (C2), cininógeno 1 (KNG1), cadena

alfa de fibrinógeno (FGA), hidroxilácido oxidasa (glicolato oxidasa) 1 (HAO1), retinol

deshidrogenasa 16 (all-trans) (RDH16), aldolasa B, fructosa-bisfosfato (ALDOB), ácido

biliar CoA: aminoácido N-aciltransferasa (glicina N- coloiltransferasa) (BAAT), familia

aldo-ceto reductasa 1, miembro C4 (AKR1C4), familia de portadores de soluto 27

15 (transportador de ácidos grasos), miembro 5 (SLC27A5), epóxido hidrolasa, 3-cetoacil-

CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa. En algunas modalidades, la

expresión del biomarcador aumenta en el hígado. En algunas modalidades, la

expresión del biomarcador aumenta en una célula madura del hígado. En algunas

modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo del

20 envejecimiento del hígado. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador

disminuye en el hígado. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador

disminuye en una célula madura del hígado. En otras modalidades, una disminución

en la expresión del biomarcador es indicativa del envejecimiento del hígado. En

algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son

25 específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en

los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador

disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador

aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador

disminuye en hembras envejecidas.

30 [0172] En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la proteína

expresada en el hígado es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la

proteína con expresión aumentada se selecciona del grupo que consiste en epóxido hidroxilasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa.

[0173] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína

expresada en la médula ósea. En algunas modalidades, la médula ósea comprende

5 médula roja. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína

expresada en la médula roja. En algunas modalidades, la médula ósea comprende una

célula hematopoyética. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una

proteína expresada en la célula hematopoyética. En algunas modalidades, la proteína

expresada en la médula ósea se selecciona del grupo que consiste en defensina, alfa1

10 (DEFA1), defensina, alfa1B (DEFA1B), defensina, alfa3 (DEFA3), defensina, alfa4

(DEFA4), cathepsina G (CTSG), mieloperoxidasa (MPO), hemoglobina, beta (HBB),

hemoglobina, alfa 1 (HBA1), hemoglobina, alfa 2 (HBA2), proteína de unión a calcio

S100 12 (S100A12), marco abierto de lectura 59 del cromosoma 19 (C19orf59),

piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta, proteína de unión a ácidos grasos 5,

15 galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1, cadena ligera de

miosina, regulador B (Mrlcb), transgelina, similar a la purina-nucleósido fosforilasa

(punA), isoforma A2 de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (Hnrpa2b1),

proteína K de interacción de Huntingtin (HYPK), beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1

(Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), proteína de protección

20 (filamento de actina), tipo gelsolina (CAPG), similar a la coactosina-tipo 1 (Cotl1),

calponina-1 (calponina H1, músculo liso; calponina básica) (Cnn1), vinculina (VCL),

VIM, beta-tropomiosina (TPM2), transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c

(TPM1), calponina 3, ácida (CNN3), isoforma calponina 2 (Calponina 2), subunidad

beta de la proteína F-actina (Capzb), alfa-globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375)

25 (Acta2), homólogo-bovino de la proteína de músculo liso SM22 (fragmentos) (Tagln2),

tiorredoxina 2 (Txn1), peroxidoredoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoredoxina 5

(Prdx5) y Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5). En algunas modalidades, la

proteína expresada en la médula ósea se seleccionan del grupo que consiste en

proteína 5 de unión a ácidos grasos, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína A1

30 heterogénea nuclear, cadena ligera de miosina, regulador B, precursor de

peroxirredoxina 5 y transgelina. En algunas modalidades, la proteína expresada en la

médula ósea se selecciona del grupo que consiste en beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), galectina -3 (LGALS3), gamma sinucleína (Snca), isoforma a de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1 (HNRPA1), isoforma A2 de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína interactiva Huntingtin K (HYPK), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), precursor de peroxirredoxina 5 (Prdx5), similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta (PDHB) y transgelina (Tagln). En algunas modalidades, la proteína expresada en la médula ósea se selecciona del grupo que consiste en transgelina (Tagln), proteína de terminación (filamento de actina), gelsolina (CAPG), caldesmon 1 (Cald1), beta-actina FE-3 (Actg1), similar a coactosina-tipo 1 (Cotl1), calponina-1 (calponina H1, músculo liso, calponin básico) (Cnn1), vinculin (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácido (CNN3), isoforma a de calponina 2 (Calponina 2), subunidad de proteína beta protectora de actina F (Capzb), alfa globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), proteína de músculo liso SM22 homólogo-bovino (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoredoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoredoxina 5 (Prdx5) y Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5). En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en la médula ósea. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura de la médula ósea. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo del envejecimiento de la médula ósea. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en la médula ósea. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura de la médula ósea. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa del envejecimiento de la médula ósea. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0174] En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en la piel. En algunas modalidades, la piel comprende una epidermis. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en la epidermis. En algunas modalidades, la piel comprende un queratinocito. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el queratinocito. En algunas modalidades, la piel comprende un melanocito. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el melanocito. En algunas modalidades, la piel comprende un folículo piloso. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el folículo piloso. En algunas modalidades, la piel comprende una célula dérmica. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en la célula dérmica. En algunas modalidades, la proteína expresada en la piel se selecciona del grupo que consiste en colágeno, tipo XVII, alpha 1 (COL17A1), proteína tumoral p73 (TP73), queratina 10 (KRT10), caspasa 14, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP14), filagrina (FLG), proteína rica en queratinocitos prolina (KPRP), corneodesmosina (CDSN), peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5), melan-A (MLANA), dopacromo tautomerasa (DCT), tirosinasa (TYR), molécula CD1a (CD1A), molécula CD207, langerina, (CD207), anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosómica 40S S5 (RPS5), factor de empalme pre-ARNm putativo ARN-dependiente de ATP helicasa DHX15 (DHX15), subunidad reguladora 1 de proteasoma 26 no-ATPasa, (PSMD1), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína 1 de complejo T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo de ligasa RtcB de empalme a ARNt (C22orf28), factor de empalme 9 rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), subunidad reguladora 14 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína UPF0568 C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 de proteasoma no-ATPasa 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína de choque térmico 70 kDa 1A/1B (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana

integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), deshidrogenasa NAD(P)H [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), clatrina cadena ligera B de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNt sintetasa (GARS), Proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonuclease, mitochondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a denilil ciclasa 1 (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1). En algunas modalidades, la proteína expresada en la piel se selecciona del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína S5 ribosomal 40S (RPS5), helicasa de ARN DHX15 dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), subunidad 1 reguladora no ATPasa del proteasoma 26S (PSMD1), proteína S29 ribosómica 40S (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína del complex-T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo RtcB de ligasa de empalme de ARNt (C22orf28), factor 9 de empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero de miosina 6 (MYL6), subunidad reguladora 7 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), UPF0568 proteína C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 no ATPasa de proteasoma 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitochondrial (SHMT2), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 del complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), NAD (P) H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), cadena B ligera de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de la subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 del complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNt sintetasa (GARS), proteína 2

que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicolpeptida N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclasa, (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1). En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador aumenta en una célula madura. En algunas modalidades, un aumento en la expresión del biomarcador es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en una célula madura. En otras modalidades, una disminución en la expresión del biomarcador es indicativa de envejecimiento. En algunas modalidades, las alteraciones en la expresión de biomarcadores son específicas de género. En alguna modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en los machos envejecidos. En algunas modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en los machos envejecidos. En otra modalidad, la expresión del biomarcador aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades, la expresión del biomarcador disminuye en hembras envejecidas.

[0175] En algunas modalidades, un aumento en la expresión de la proteína expresada en la piel es indicativo de envejecimiento. En algunas modalidades, la proteína con expresión aumentada se selecciona del grupo que consiste en citocromo c oxidasa II mitocondrialmente codificada (MTCO2), subcomplejo alfa 1 deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 5 (NDUFA5), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 9 (NDUFA9), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 10 (NDUFA10) y NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 6, 13 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) (NDUFS6). En algunas modalidades, la proteína con expresión aumentada se seleccionan del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato independiente de catión (IGF2R), helicasa DHX15 de ARN dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), anexina 5 (ANXA5), factor 9 empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), calmodulina

(CALM1), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda 7 de eritrocitos (STOM), NAD(P)H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), cadena ligera B de clatrina (CLTB), proteína 1 soluble en ácido cerebral (BASP1), proteína ribosómica 40S (RPS6), proteína 2 que contiene dominio EH (EHD2), trombospondina-1 (THBS1),
5 proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2).

[0176] En algunas modalidades, una disminución en la expresión de la proteína expresada en la piel es indicativa del envejecimiento. En algunas modalidades, la proteína con expresión disminuida se selecciona del grupo que consiste en twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosomal 40S S5 (RPS5), subunidad reguladora 1 no ATPasa de proteasoma 26S (PSMD1), subunit zeta de proteína 1 de complejo T-(CCT6A),
10 homólogo RtcB de ligasa de empalme a ARNt (C22orf28), subunidad 7 reguladora de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína C14orf166 UPF0568 (C14orf166), subunidad 14 reguladora de proteasoma no ATPasa 26 (PSMD14), hidroximetiltransferasa de serina, mitocondrial (SHMT2), helicasa DDX1 de RNA dependiente de ATP (DDX1),
15 subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio 2 de nucleótido guanina Rho (ARHGEF2), helicasa DDX3X de de ARN dependiente ATP (DDX3X), subunidad pequeña 1 de calpaína (CAPNS1), Proteína S100-A16 (S100A16), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2),
20 glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclasa (CAP1), histona H2A tipo 1-A (HIS T1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1).

[0177] En una modalidad, el biomarcador es uno o más biomarcadores seleccionados independientemente del grupo que consiste en Abcg1, Abra, Actn3,
25 Alas2, Alox15, Angptl4, Apod, Apold1, Arc, Arhgap24, Arl4c, Arntl, Arrdc2, Asb5, Atf3, Bag2, Bcl11a, Bcl6, Bdh1, Bdnf, Best3, Bhlhe40, Calhm1, Calml3, Car12, Ccl5, Cd74, Cdc42se1, Chac1, Chst5, Ciart, Cidec, Cish, Cited4, Ckap4, Cldn2, Clic6, Cpt1a, Csrnp1, Cxcl13, Dbp, Dnajb5, Dynll1, Dyrk2, Edn1, Egr1, Egr3, Elfn1, Emb, Enah, Fam107b, Fam110a, Fam134b, Fam167a, Fam46a, Fasn, Fgfr3, Fhl2, Fos, Fosb, Frk,
30 Fst, Gdf15, Gema, Gngt1, Gnl3, Hba1, Hba2, Hbb, Hbb-b1, Hbegf, Hmox1, Hpdl, Hspa1b, Id4, Il2rb, Irs1, Irs2, Junb, Jund, Kbtbd8, Kcnk5, Kctd7, Kirrel2, Ky, Lamc2,

Lipg, LOC689064, Lonrf3, Lrrc38, Lrrc52, Lrrn2, Lsr, Maff, Mchr1, Mfrp, Mlt11, Mns1, Mogat1, Mphosph6, Mpz, Muc20, Mybpc2, Myf6, Myh1, Myh2, Myhd, Myocd, Nedd9, Nfil3, Nkg7, Nr1d1, Nr4a2, Nr4a3, Ntf4, Nuak1, Parp16, Pdc, Pde7a, Pfkfb2, Pfkfb3, Pgam1, Phlda1, Pik3ip1, Plk3, Postn, Ppargc1a, Ppp1r14 c, Pragmin, Prf1, Ptpn14,

5 Pvalb, Rab23, Rab30, Rbm20, Rcan1, Rell1, Rfx1, RGD1307461, RGD1309676, RGD1359290, RGD1564428, Rhpn2, Rn45s, Rnd1, Rp1, Rrad, RT1-Ba, RT1-Bb, RT1-Da, RT1-Db1, Rtn4rl1, Scd1, Sdc4, Sec14l5, Siglec5, Sik1, Slc18a2, Slc2a5, Slc30a4, Slc4a1, Slc4a5, Slpi, Smad7, Snhg4, Spag8, Stc1, Sv2c, Terf2ip, Thrsp, Tmc8, Tmem171, Tmx4, Tnfrsf12a, Tnni2, Ttc30b, Txnip, Ucp3, Unc5b, Zfp112, Zfp13,

10 Zfp385b, Zfp474, Zfyve28, Zic1 o Zmynd10. En una modalidad, el uno o más biomarcadores es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 o más biomarcadores, o cualquier rango o intervalo de los mismos. En una modalidad, el biomarcador es Abcg1. En una modalidad, el biomarcador es Abra. En una modalidad, el biomarcador es Actn3. En una modalidad, el biomarcador es Alas2.

15 En una modalidad, el biomarcador es Alox15. En una modalidad, el biomarcador es Angptl4. En una modalidad, el biomarcador es Apod. En una modalidad, el biomarcador es Apold1. En una modalidad, el biomarcador es Arc. En una modalidad, el biomarcador es Arhgap24. En una modalidad, el biomarcador es Arl4c. En una modalidad, el biomarcador es Arntl. En una modalidad, el biomarcador es Arrdc2. En

20 una modalidad, el biomarcador es Asb5. En una modalidad, el biomarcador es Atf3. En una modalidad, el biomarcador es Bag2. En una modalidad, el biomarcador es Bcl11a. En una modalidad, el biomarcador es Bcl6. En una modalidad, el biomarcador es Bdh1. En una modalidad, el biomarcador es Bdnf. En una modalidad, el biomarcador es Best3. En una modalidad, el biomarcador es Bhlhe40. En una modalidad, el

25 biomarcador es Calhm1. En una modalidad, el biomarcador es Calml3. En una modalidad, el biomarcador es Car12. En una modalidad, el biomarcador es Ccl5. En una modalidad, el biomarcador es Cd74. En una modalidad, el biomarcador es Cdc42se1. En una modalidad, el biomarcador es Chac1. En una modalidad, el biomarcador es Chst5. En una modalidad, el biomarcador es Ciart. En una modalidad,

30 el biomarcador es Cidec. En una modalidad, el biomarcador es Cish. En una modalidad, el biomarcador se cita4. En una modalidad, el biomarcador es Ckap4. En

una modalidad, el biomarcador es Cldn2. En una modalidad, el biomarcador es Clic6. En una modalidad, el biomarcador es Cpt1a. En una modalidad, el biomarcador es Csrnp1. En una modalidad, el biomarcador es Cxcl13. En una modalidad, el biomarcador es Dbp. En una modalidad, el biomarcador es Dnajb5. En una modalidad, el biomarcador es Dynll1. En una modalidad, el biomarcador es Dyrk2. En una modalidad, el biomarcador es Edn1. En una modalidad, el biomarcador es Egr1. En una modalidad, el biomarcador es Egr3. En una modalidad, el biomarcador es Elfn1. En una modalidad, el biomarcador es Emb. En una modalidad, el biomarcador es Enah. En una modalidad, el biomarcador es Fam107b. En una modalidad, el biomarcador es Fam110a. En una modalidad, el biomarcador es Fam134b. En una modalidad, el biomarcador es Fam167a. En una modalidad, el biomarcador es Fam46a. En una modalidad, el biomarcador es Fasn. En una modalidad, el biomarcador es Fgfr3. En una modalidad, el biomarcador es Fhl2. En una modalidad, el biomarcador es Fos. En una modalidad, el biomarcador es Fosb. En una modalidad, el biomarcador es Frk. En una modalidad, el biomarcador es Fst. En una modalidad, el biomarcador es Gdf15. En una modalidad, el biomarcador es Gem. En una modalidad, el biomarcador es Gngt1. En una modalidad, el biomarcador es Gnl3. En una modalidad, el biomarcador es Hba1. En una modalidad, el biomarcador es Hba2. En una modalidad, el biomarcador es Hbb. En una modalidad, el biomarcador es Hbb-b1. En una modalidad, el biomarcador es Hbegf. En una modalidad, el biomarcador es Hmox1. En una modalidad, el biomarcador es Hpdl. En una modalidad, el biomarcador es Hspa1b. En una modalidad, el biomarcador es Id4. En una modalidad, el biomarcador es Il2rb. En una modalidad, el biomarcador es Irs1. En una modalidad, el biomarcador es Irs2. En una modalidad, el biomarcador es Junb. En una modalidad, el biomarcador es Jund. En una modalidad, el biomarcador es Kbtbd8. En una modalidad, el biomarcador es Kcnk5. En una modalidad, el biomarcador es Kctd7. En una modalidad, el biomarcador es Kirrel2. En una modalidad, el biomarcador es Ky. En una modalidad, el biomarcador es Lamc2. En una modalidad, el biomarcador es Lipg. En una modalidad, el biomarcador es LOC689064. En una modalidad, el biomarcador es Lonrf3. En una modalidad, el biomarcador es Lrrc38. En una modalidad, el biomarcador es Lrrc52. En una modalidad, el biomarcador es Lrrn2. En una modalidad, el biomarcador es Lsr. En una

modalidad, el biomarcador es Maff. En una modalidad, el biomarcador es Mchr1. En una modalidad, el biomarcador es Mfrp. En una modalidad, el biomarcador es Mlt11. En una modalidad, el biomarcador es Mns1. En una modalidad, el biomarcador es Mogat1. En una modalidad, el biomarcador es Mphosph6. En una modalidad, el biomarcador es Mpz. En una modalidad, el biomarcador es Muc20. En una modalidad, el biomarcador es Mybpc2. En una modalidad, el biomarcador es Myf6. En una modalidad, el biomarcador es Myh1. En una modalidad, el biomarcador es Myh2. En una modalidad, el biomarcador es Myh4. En una modalidad, el biomarcador es Myocd. En una modalidad, el biomarcador es Nedd9. En una modalidad, el biomarcador es Nfil3. En una modalidad, el biomarcador es Nkg7. En una modalidad, el biomarcador es Nr1d1. En una modalidad, el biomarcador es Nr4a2. En una modalidad, el biomarcador es Nr4a3. En una modalidad, el biomarcador es Ntf4. En una modalidad, el biomarcador es Nuak1. En una modalidad, el biomarcador es Parp16. En una modalidad, el biomarcador es Pdc. En una modalidad, el biomarcador es Pde7a. En una modalidad, el biomarcador es Pfkfb2. En una modalidad, el biomarcador es Pfkfb3. En una modalidad, el biomarcador es Pgam1. En una modalidad, el biomarcador es Pfkfb3. En una modalidad, el biomarcador es Pgam1. En una modalidad, el biomarcador es Phlda1. En una modalidad, el biomarcador es Pik3ip1. En una modalidad, el biomarcador es Plk3. En una modalidad, el biomarcador es Postn. En una modalidad, el biomarcador es Ppargc1a. En una modalidad, el biomarcador es Ppp1r14c. En una modalidad, el biomarcador es Pragmin. En una modalidad, el biomarcador es Prf1. En una modalidad, el biomarcador es Ptpn14. En una modalidad, el biomarcador es Pvalb. En una modalidad, el biomarcador es Rab23. En una modalidad, el biomarcador es Rab30. En una modalidad, el biomarcador es Rbm20. En una modalidad, el biomarcador es Rcan1. En una modalidad, el biomarcador es Rell1. En una modalidad, el biomarcador es Rfx1. En una modalidad, el biomarcador es RGD1307461. En una modalidad, el biomarcador es RGD1309676. En una modalidad, el biomarcador es RGD1359290. En una modalidad, el biomarcador es RGD1564428. En una modalidad, el biomarcador es Rhpn2. En una modalidad, el biomarcador es Rn45s. En una modalidad, el biomarcador es Rnd1. En una modalidad, el biomarcador es Rp1. En una modalidad, el biomarcador es Rrad. En una modalidad, el biomarcador

es RT1-Ba. En una modalidad, el biomarcador es RT1-Bb. En una modalidad, el biomarcador es RT1-Da. En una modalidad, el biomarcador es RT1-Db1. En una modalidad, el biomarcador es Rtn4rl1. En una modalidad, el biomarcador es Scd1. En una modalidad, el biomarcador es Sdc4. En una modalidad, el biomarcador es Sec14l5.

5 En una modalidad, el biomarcador es Siglec5. En una modalidad, el biomarcador es Sik1. En una modalidad, el biomarcador es Slc18a2. En una modalidad, el biomarcador es Slc2a5. En una modalidad, el biomarcador es Slc30a4. En una modalidad, el sujeto es un humano. En una modalidad, el biomarcador es Slc4a5. En una modalidad, el biomarcador es Slpi. En una modalidad, el biomarcador es Smad7. En una modalidad,

10 el biomarcador es Snhg4. En una modalidad, el biomarcador es Spag8. En una modalidad, el biomarcador es Stc1. En una modalidad, el biomarcador es Sv2c. En una modalidad, el biomarcador es Terf2ip. En una modalidad, el biomarcador es Thrsp. En una modalidad, el biomarcador es Tmc8. En una modalidad, el biomarcador es Tmem171. En una modalidad, el biomarcador es Tmx4. En una modalidad, el

15 biomarcador es Tnfrsf12a. En una modalidad, el biomarcador es Tnni2. En una modalidad, el biomarcador es Ttc30b. En una modalidad, el biomarcador es Txnip. En una modalidad, el biomarcador es Ucp3. En una modalidad, el biomarcador es Unc5b. En una modalidad, el biomarcador es Zfp112. En una modalidad, el biomarcador es Zfp13. En una modalidad, el biomarcador es Zfp385b. En una modalidad, el

20 biomarcador es Zfp474. En una modalidad, el biomarcador es Zfyve28. En una modalidad, el biomarcador es Zic1. En una modalidad, el biomarcador es Zmynd10.

[0178] En una modalidad, el biomarcador es Abcg1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Abra, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Actn3, y el nivel del biomarcador

25 disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Actn3, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Alas2, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Alox15, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Alox15, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Angptl4, y el nivel del biomarcador

30 disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Apod, y el nivel del biomarcador está disminuido. En una modalidad, el biomarcador es Apold1, y el nivel del biomarcador

disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Arc y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Arhgap24 y aumenta el nivel del biomarcador. En una modalidad, el biomarcador es Arl4c, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Arntl, y el nivel del biomarcador

5 aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Arrdc2, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Asb5, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Atf3, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Bag2 y aumenta el nivel del biomarcador. En una modalidad, el biomarcador es Bcl11a, y el nivel del biomarcador

10 aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Bcl6, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Bdh1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Bdnf, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Best3, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Bhlhe40, y el nivel del biomarcador

15 disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Calhm1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Calml3, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Car12, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Ccl5, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Cd74, y el nivel del biomarcador

20 aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Cdc42se1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Chac1, y el nivel del biomarcador disminuye en comparación con un sujeto de control (por ejemplo, un sujeto al que no se ha administrado una población de células madre (por ejemplo, PDAC)), y el nivel del biomarcador se disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Chst5, y el nivel del

25 biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Ciart, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Cidec, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Cish y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador se cita4, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Ckap4, y el nivel del

30 biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Cldn2, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Clic6, y el nivel del

biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Cpt1a, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Csmp1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Cxcl13, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Cxcl13, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es Dbp y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Dnajb5, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Dynl1, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es Dyrk2, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es Edn1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Egr1, y el nivel del biomarcador se reduce. En una modalidad, el biomarcador es Egr3, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Elfn1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Emb, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es Enah, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Fam107b, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Fam110a, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Fam134b, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Fam167a, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Fam46a, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Fasn, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Fgfr3, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Fhl2, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Fos, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Fosb y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Fosb, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Frk, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es Fst, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Gdf15, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Gema, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es Gngt1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Gnl3, y el nivel del

biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Hba1, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Hba2, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Hbb, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Hbb-b1, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Hbegf, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Hmox1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Hpdl, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Hspa1b, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Id4, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Il2rb, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Irs1, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es Irs2, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es Junb, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Jund, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Kbtbd8, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Kcnk5, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Kctd7, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Kirrel2, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Ky, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Lamc2, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Lipg, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es LOC689064 y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Lonrf3, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Lrrc38, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es Lrrc52 y aumenta el nivel del biomarcador. En una modalidad, el biomarcador es Lrrn2, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Lsr, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Maff, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Mchr1, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Mfrp, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es M1111, y el nivel del

biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Mns1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Mogat1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Mphosph6 y aumenta el nivel del biomarcador. En una modalidad, el biomarcador es Mpz, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Muc20, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Mybpc2 y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Myf6, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Myh1, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Myh2, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Myh4, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Myocd, y el nivel de biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Nedd9, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Nfil3 y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Nkg7, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Nr1d1, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Nr4a2, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Nr4a2, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Nr4a3, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Ntf4, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Nuak1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Parp16, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Pdc, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Pde7a, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Pfkfb2, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Pfkfb3, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Pgam1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Phlda1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Pik3ip1 y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Plk3, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Postn, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es Ppargc1a, y el nivel

del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Ppp1r14c, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Pragmin, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Prf1, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Ptpn14, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Pvalb, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Pvalb, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Rab23, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Rab30, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Rbm20 y aumenta el nivel del biomarcador. En una modalidad, el biomarcador es Rcan1, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es Rell1 y aumenta el nivel del biomarcador. En una modalidad, el biomarcador es Rfx1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es RGD1307461, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es RGD1309676, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es RGD1359290, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es RGD1564428, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Rhpn2, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Rn45s, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Rnd1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Rp1, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es Rrad, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es RT1-Ba, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es RT1-Bb, y el nivel del biomarcador aumenta en comparación con un sujeto de control (por ejemplo, un sujeto que no ha recibido una población de células madre (por ejemplo, PDAC)). En una modalidad, el biomarcador es RT1-Da, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es RT1-Db1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Rtn4rl1, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Scd1, y el nivel del biomarcador disminuye. En una modalidad, el biomarcador es Scd1, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una modalidad, el biomarcador es Sdc4, y el nivel del biomarcador aumenta. En una

modalidad, el biomarcador es Sec14l5, y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Siglec5, y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Sik1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una
 modalidad, el biomarcador es Slc18a2, y el nivel del biomarcador aumenta. En una
 5 modalidad, el biomarcador es Slc2a5, y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Slc30a4, y el nivel del biomarcador aumenta. En una
 modalidad, el biomarcador es Slc4a1, y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Slc4a1, y el nivel del biomarcador aumenta. En una
 modalidad, el biomarcador es Slc4a5, y el nivel del biomarcador aumenta. En una
 10 modalidad, el biomarcador es Slpi, y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Smad7 y se aumenta el nivel del biomarcador. En una
 modalidad, el biomarcador es Snhg4, y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Spag8 y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Stc1, y el nivel del biomarcador se incrementa. En una
 15 modalidad, el biomarcador es Sv2c, y el nivel del biomarcador aumenta. En una
 modalidad, el biomarcador es Terf2ip, y el nivel del biomarcador aumenta. En una
 modalidad, el biomarcador es Thrsp, y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Tmc8 y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Tmem171, y el nivel del biomarcador aumenta. En una
 20 modalidad, el biomarcador es Tmx4, y el nivel del biomarcador aumenta. En una
 modalidad, el biomarcador es Tnfrsf12a, y el nivel del biomarcador aumenta. En una
 modalidad, el biomarcador es Tnni2, y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Ttc30b, y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Txnip, y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 25 modalidad, el biomarcador es Ucp3, y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Unc5b, y el nivel del biomarcador aumenta. En una
 modalidad, el biomarcador es Zfp112, y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Zfp13, y el nivel del biomarcador disminuye. En una
 modalidad, el biomarcador es Zfp385b, y el nivel del biomarcador aumenta. En una
 30 modalidad, el biomarcador es Zfp474, y el nivel del biomarcador aumenta. En una
 modalidad, el biomarcador es Zfyve28, y el nivel del biomarcador disminuye. En una

modalidad, el biomarcador es Zic, y el nivel del biomarcador aumenta. En una modalidad, el biomarcador es Zmynd10 y el nivel del biomarcador disminuye. En ciertas modalidades, el nivel aumentado del biomarcador es en comparación con un sujeto de control. En ciertas modalidades, el nivel disminuido del biomarcador es en comparación con un sujeto de control. En una modalidad específica, el sujeto de control es un sujeto que no ha recibido una población de células madre (por ejemplo, PDAC).

[0179] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para alterar el transcriptoma de una célula madura en un tejido de un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de PDSC, en donde la cantidad es efectiva para alterar el transcriptoma de la célula madura, en el que el transcriptoma alterado comprende uno o más transcritos encontrados en una célula más joven en el tejido de un sujeto de control. En algunas modalidades, el uno o más transcritos se identifican usando un análisis de matriz de transcripción. En algunas modalidades, el uno o más transcritos se identifican utilizando Matrices de Baja Densidad TaqMan® (TLDA) en sistemas de PCR en tiempo real 7900HT. En una modalidad específica, el transcripto es un transcripto de un biomarcador proporcionado en la presente. En algunas modalidades, el transcripto aumenta en relación con el mismo transcripto encontrado en la célula más joven. En otras modalidades, el transcripto disminuye en relación con el mismo transcripto encontrado en la célula más joven.

[0180] En algunas modalidades, uno o más transcriptos se seleccionan del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido ligero de miosina 2 (lento), MLC1F, MYBPC1, proteína de unión a miosina H, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco).), troponina T clase Ia alpha-1, troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, desmina, gelsolina (citoplasmática), beta-tubulina, p23, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, cadena pesada de ferritina (H-ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho-GDI (alfa), fosfohistidina

fosfatasa, enzima que bloquea el ARNm , similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepéptido de proteína de unión a vitamina D, proteína 1 que interactúa con proteína de quinasa C, ADNc de RIKEN 1700012G19, MYH2, TNNT1, RYR1, CASQ1, JPH1, AMPD1, PYGM y ENO3.

5 **[0181]** En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido ligero 2 de miosina (lento), MLC1F, proteína C de unión a miosina, proteína H de unión a miosina, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3
10 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, fosfohistidina fosfatasa, proteína-1 que interactúa con la proteína quinasa C, y RIKEN ADNc 1700012G19, donde una disminución en la expresión del uno o más transcritos es indicativa de envejecimiento.

15 **[0182]** En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en troponina clase Ia alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, desmina, gelsolina (citoplasmática), beta-tubulina, p23, cadena pesada de ferritina (H -ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), (Hsp20), Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa
20 (guanasa), Rho- GDI (alfa), enzima de terminación de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepéptido de la proteína que se une a la vitamina D, en donde un aumento en la expresión en uno o más transcritos es indicativo de envejecimiento.

[0183] En algunas modalidades, el uno o más transcritos seleccionan del grupo
25 que consiste en sustrato c-quinasa rico en alanina miristoilado, alfa-internexina, isoforma B de proteína 2 de unión a metil-CpG, histona H1.4, isoforma 1 de albúmina sérica, proteína de unión a nucleótido de guanina (subunidad beta1 de G(1)/G(S)/G(T), adenilato cinasa 1, fructosa-bifosfato aldolasa A, tenascina-R, isoforma 2 de clusterina, transmisión sináptica, transporte de cationes, isoforma 1 de proteína proteolípida
30 mielina, neuromodulina, proteína 2 relacionada con dihidropirimidinasa, dihidropteridina reductasa, matrin-3, alfa-enolasa, isoforma 1 de gelsolina, isoforma APP de APP714 de

proteína beta amiloide A4 (fragmento), anexina A6, isoforma tau E de proteína tau asociada a microtúbulos, proteína MAP1A de 331 kDa, proteína AH NAK asociada a diferenciación de neuroblastos, salida de ciclo celular y proteína 1 de diferenciación neuronal, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, HIST1H1D, isoforma KGA de isoforma de glutaminasa y riñón, superóxido dismutasa (Mn) (SOD2), isoforma 1 MBP y vimentina VIM.

[0184] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en proteína precursora (APP) de amiloide beta (A4), (MARCKS), proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a metilo CpG (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) polipéptido beta (GNB1), adenilato cinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR), clusterina (CLU), sinapsina 1 (SYN1), ATP sintasa, transporte de H⁺, complejo F1 mitocondrial, subunidad alfa 1, musculo cardíaco (ATP5A1), proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína 43 asociada al crecimiento (GAP43), dihidropirimidinasa tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrín 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1), gelsolina (GSN), anexina A6 (ANXA6), proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína asociada a microtubulos 1A (MAP1A), nucleoproteína AHNK, salida del ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), grupo de histonas 1, H1d (HIST1H1D), glutaminasa (GLS), superóxido dismutasa (SOD2), MBP, VIM, proteína 3 tipo ELAV3 (ELAVL3), neurogranina (NRGN), proteína 2 que potencia la expresión del receptor (REEP2), glutamato descarboxilasa 1 (GAD1), protocaderina alfa-1 (PCDHA1), proteína ácida fibrilar glial (GFAP), proteína de unión al calcio S100 (S100B), familia con similitud de secuencia 19 (tipo quimiocina (motivo CC), miembro A1 (FAM19A1), aquaporina 4 (AQP4), familia de dominio de lectina 2 tipo C, miembro L (CLEC2L), triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11 .1.), aconitasa hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11) y proteína 1 de complejo T.

[0185] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en proteína precursora de amiloide beta (A4), marcas, proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a CpG metilo

(MECP), grupos de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) (GNB1), adenilato quinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR) y clusterina (CLU).

[0186] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína asociada al crecimiento 43 (GAP43), dihidropirimidinasa tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrín 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1) y gelsolina (GSN).

[0187] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína 1A asociada a microtúbulos (MAP1A), nucleoproteína AHNK, salida de ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1) y gliceraldehído-3- fosfato deshidrogenasa (GAPDH).

[0188] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en el triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11.1), aconitasa hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11).), y la proteína 1 de complejo T.

[0189] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en miosina, cadena pesada 6, músculo cardíaco, alfa (MYH6), actina, alfa, músculo cardíaco 1 (ACTC1), troponina I tipo 3 (cardíaca) (TNNT3), péptido natriurético A (NPPA), proteína 6 de anclaje de quinasa A PRKA (AKAP6), nestina (NES), ATPasa, Na⁺, transporte de K⁺, polipéptido alfa 3 (ATP1A3), cadherina 2, tipo 1, N-cadherina (neuronal) (CDH2), placofilina 2 (PKP2), subunidad d de sintasa ATP (Atp5h), subunidad de sintasa ATP o (Atp5o), subunidad delta de sintasa ATP (Atp5d), subunidad alfa de sintasa ATP (Atp5a1), subunidad beta de sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyto), mito, subunidad beta del componente E1 del piruvato deshidrogenasa (Pdha), fosfoglicerato cinasa 1 (Pfkfb3), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hsp60), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), anión dependiente de voltaje canal-1 (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2).

[0190] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad d de la sintasa ATP (Atp5h), la subunidad o de la sintasa ATP (Atp5o), la subunidad delta de la sintasa ATP (Atp5d), la subunidad alfa de la

sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cycc), mito, la subunidad beta del componente E1 de mito piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2),

5 tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente de voltaje (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2).

[0191] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cycc), subunidad beta del componente E1 mito
10 piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente del voltaje (Vdac1), en donde una disminución en la expresión del uno o más transcritos es indicativo de envejecimiento.

[0192] En algunas modalidades, la transcripción es el factor de elongación 2 (Eef2)
15 y un aumento en la expresión de Eef2 es indicativo de envejecimiento.

[0193] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en podocina (NPHS2), nefrina (NPHS1), parentesco de o similar a IRRE (NEPH1 o KIRREL), tipo podocalyxina (PODXL), factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1), miembro menor de la familia 2 (CRB2), familia 22 portadora de soluto
20 (transportador de aniones orgánicos), miembro 8 (SLC22A8), familia 22 de portadores de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 13 (SLC22A13), aminocarboximuconato semialdehído descarboxilasa (ACMSD), ureohidrolasa agmatina (agmatinasa) (AGMAT), betaina-homocisteína S-metiltransferasa (BHMT), marco de lectura abierta 54 del cromosoma 11 (C11orf54), cadherina 6, tipo 2,
25 cadherina K (riñón fetal) (CDH6), dihidropirimidinasa (DPYS), gamma- glutamil transferasa 1 (GGT1), 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPD), proteína 12 sensible al calor (HRSP12), proteína 2 relacionada con receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP2), piruvato quinasa, hígado y RBC (PKLR), X-prolil aminopeptidasa (aminopeptidasa P) 2, unida a la membrana (XPNPEP2), uromodulina (UMOD),
30 calbindina (CALB1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/potasio/cloruro), miembro 1 (SLC12A1), familia de portadores de soluto 12

(transportador de sodio/cloruro), miembro 3 (SLC12A3), receptor sensor de calcio (CASR), aquaporina (AQP2), ATPasa, transportador de H⁺, lisosomal 38 kDa, subunidad V0 d2 (ATP6V0D2), parvalbúmina (PVALB), proteína transmembrana 213 (TMEM213), transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH), 3-hidroxiisobutirato
5 deshidrogenasa, afenopina, proteína de choque térmico (HSP) 9A , ATP sintasa, ornitina aminotransferasa, glutamato deshidrogenasa, fosfoglicerato mutasa, catalasa y glutatión (GSH).

[0194] En algunas modalidades, el transcrito se selecciona del grupo que consiste en transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH) y 3-hidroxiisobutirato
10 deshidrogenasa, en donde un aumento en la expresión de uno o más transcritos es indicativo de envejecimiento.

[0195] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en afenopina, fosfoglicerato mutasa y glutatión (GSH), donde una disminución en la expresión de uno o más transcritos es indicativa de envejecimiento.

15 **[0196]** En algunas modalidades, el aumento en la expresión de uno o más transcritos es específico del género. Por ejemplo, en algunos casos, el transcripto es ATP sintasa y la expresión de la ATP sintasa aumenta en machos envejecidos. En algunos casos, la transcripción es catalasa y la expresión de la catalasa disminuye en machos envejecidos. En otros casos, el transcripto es ATP sintasa y la expresión de la
20 ATP sintasa disminuye en hembras envejecidas. En algunas modalidades, el transcripto es ornitina aminotransferasa y la expresión de la ornitina aminotransferasa es aumentada en hembras envejecidas. En algunas modalidades, el transcripto es glutamato deshidrogenasa y la expresión del glutamato deshidrogenasa es disminuida en hembras envejecidas.

25 **[0197]** En algunas modalidades, uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en apolipoproteína B (APOB), apolipoproteína A-I (APOA1), cadena gamma de fibrinógeno (FGG), componente del complemento 2 (C2), cininógeno 1 (KNG1), cadena alfa de fibrinógeno (FGA), hidroxiaácido oxidasa (glicolato oxidasa) 1 (HAO1), retinol deshidrogenasa 16 (all-trans) (RDH16), aldolasa B, fructosa-bisfosfato
30 (ALDOB), ácido biliar CoA: aminoácido N-aciltransferasa (glicina N- choloiltransferasa) (BAAT), familia aldo-ceto reductasa 1, miembro C4 (AKR1C4), familia de portadores de

soluto 27 (transportador de ácidos grasos), miembro 5 (SLC27A5), epóxido hidrolasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa.

[0198] En algunas modalidades, uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en epóxido hidroxilasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosín oxidasa y 2,4-dienoil reductasa, donde un aumento en la expresión de uno o más transcritos es indicativo del envejecimiento

[0199] En algunas modalidades, tres o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en defensina, alfa1 (DEFA1), defensina, alfa1B (DEFA1B), defensina, alfa3 (DEFA3), defensina, alfa4 (DEFA4), catepsina G (CTSG), mieloperoxidasa (MPO), hemoglobina, beta (HBB), hemoglobina, alfa 1 (HBA1), hemoglobina, alfa 2 (HBA2), proteína de unión a calcio S100 12 (S100A12), marco abierto de lectura 59 del cromosoma 19 (C19orf59), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta, proteína de unión a ácidos grasos 5, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1, cadena ligera de miosina, regulador B (MrIcb), transgelina, similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), isoforma A2 de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína K de interacción de Huntingtin (HYPK), beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), proteína de protección (filamento de actina), tipo gelsolina (CAPG), similar a la coactosina-tipo 1 (Cotl1), calponina-1 (calponina H1, músculo liso; calponina básica) (Cnn1), vinculina (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácida (CNN3), isoforma calponina 2 (Calponina 2), subunidad beta de la proteína F-actina (Capzb), alfa-globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), homólogo-bovino de la proteína de músculo liso SM22 (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoredoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoredoxina 5 (Prdx5) y Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5).

[0200] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en proteína 5 de unión a ácidos grasos, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína A1 heterogénea nuclear, cadena ligera de miosina, regulador B, precursor de peroxirredoxina 5 y transgelina.

[0201] En algunas modalidades, uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-

FABP (C-FABP) (Fabp5), galectina -3 (LGALS3), gamma sinucleína (Snca), isoforma A de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1 (HNRPA1), isoforma A2 de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína interactiva Huntingtin K (HYPK), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), precursor de peroxirredoxina 5 (Prdx5), similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta (PDHB) y transgelina (Tagln).

[0202] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en transgelina (Tagln), proteína de terminación (filamento de actina), gelsolina (CAPG), caldesmon 1 (Cald1), beta-actina FE-3 (Actg1), similar a coactosina-tipo 1 (Cotl1), calfoonina-1 (calfonina H1, músculo liso, calponin básico) (Cnn1), vinculin (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácido (CNN3), isoforma A de calponina 2 (Calponina 2), subunidad de proteína beta protectora de actina F (Capzb), alfa globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), proteína de músculo liso SM22 homólogo-bovino (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoredoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoredoxina 5 (Prdx5) y Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5).

[0203] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en colágeno, tipo XVII, alpha 1 (COL17A1), proteína tumoral p73 (TP73), queratina 10 (KRT10), caspasa 14, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP14), filagrina (FLG), proteína rica en queratinocitos prolina (KPRP), corneodesmosina (CDSN), peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5), melan-A (MLANA), dopacromo tautomerasa (DCT), tirosinasa (TYR), molécula CD1a (CD1A), molécula CD207, langerina, (CD207), anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosómica 40S S5 (RPS5), factor de empalme pre-ARNm putativo ARN-dependiente de ATP helicasa DHX15 (DHX15), subunidad reguladora 1 de proteasoma 26 no-ATPasa, (PSMD1), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína 1 de complejo T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo de ligasa RtcB de empalme a ARNt (C22orf28), factor de empalme 9 rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), subunidad reguladora

14 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína UPF0568 C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 de proteasoma no-ATPasa 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína de choque térmico 70 kDa 1A/1B (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina
5 (CALM1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), deshidrogenasa NAD(P)H [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), clatrina cadena ligera B de clatrina
10 (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), Proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitochondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a
15 denilil ciclase 1 (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1).

[0204] En algunas modalidades, uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en citocromo c oxidasa II mitocondrialmente codificada (MTCO2),
20 subcomplejo alfa 1 deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 5 (NDUFA5), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 9 (NDUFA9), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 10 (NDUFA10) y NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 6, 13 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) (NDUFS6), donde una disminución en la expresión de uno o más transcritos es indicativo de
25 envejecimiento.

[0205] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína S5 ribosomal 40S (RPS5), helicasa de ARN DHX15 dependiente de ATP de factor de empalme pre-
30 ARNm putativo (DHX15), subunidad 1 reguladora no ATPasa del proteasoma 26S (PSMD1), proteína S29 ribosómica 40S (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2),

subunidad zeta de proteína del complex-T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo RtcB de ligasa de empalme de ARNt (C22orf28), factor 9 de empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polypéptido ligero de miosina 6 (MYL6), subunidad reguladora 7 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), UPF0568 proteína C14orf166 (C14orf166),

5 subunidad reguladora 14 no ATPasa de proteasoma 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 del complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de

10 membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), NAD (P) H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), cadena B ligera de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de la subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 del complejo AP-2

15 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNt sintetasa (GARS), proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicolpeptida N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclasa, (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y subunidad alfa de la

20 proteína 1 del complejo T (TCP1).

[0206] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato independiente de catión (IGF2R), helicasa DHX15 de ARN dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), proteína ribosómica 40S S29

25 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), anexina 5 (ANXA5), factor 9 empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), calmodulina (CALM1), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda 7 de eritrocitos (STOM), NAD(P)H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), cadena ligera B de clatrina (CLTB), proteína 1

30 soluble en ácido cerebral (BASP1), proteína ribosómica 40S (RPS6), proteína 2 que contiene dominio EH (EHD2), trombospondina-1 (THBS1), proteína 2 de 70 kDa

relacionada con el choque térmico (HSPA2), en donde un aumento en la expresión de uno o más transcritos es indicativo de envejecimiento.

[0207] En algunas modalidades, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo

- 5 reguladora 1 no ATPasa de proteasoma 26S (PSMD1), subunit zeta de proteína 1 de complejo T- (CCT6A), homólogo RtcB de ligasa de empalme a ARNt (C22orf28), subunidad 7 reguladora de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína C14orf166 UPF0568 (C14orf166), subunidad 14 reguladora de proteasoma no ATPasa 26 (PSMD14), hidroximetiltransferasa de serina, mitocondrial (SHMT2), helicasa DDX1 de
10 RNA dependiente de ATP (DDX1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio 2 de nucleótido guanina Rho (ARHGEF2), helicasa DDX3X de de ARN dependiente ATP (DDX3X), subunidad pequeña 1 de calpaína (CAPNS1), Proteína S100-A16 (S100A16), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS),
15 oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclase (CAP1), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1), en donde una disminución en la expresión de uno o más transcritos es indicativa de envejecimiento.

[0208] En una modalidad, el transcritos es uno o más transcritos seleccionados

- 20 independientemente del grupo que consiste en Abcg1, Abra, Actn3, Alas2, Alox15, Angptl4, Apod, Apold1, Arc, Arhgap24, Arl4c, Arntl, Arrdc2, Asb5, Atf3, Bag2, Bcl11a, Bcl6, Bdh1, Bdnf, Best3, Bhlhe40, Calhm1, Calml3, Car12, Ccl5, Cd74, Cdc42se1, Chac1, Chst5, Ciart, Cidec, Cish, Cited4, Ckap4, Cldn2, Clic6, Cpt1a, Csrnp1, Cxcl13, Dbp, Dnajb5, Dynll1, Dyrk2, Edn1, Egr1, Egr3, Elfn1, Emb, Enah, Fam107b, Fam110a,
25 Fam134b, Fam167a, Fam46a, Fasn, Fgfr3, Fhl2, Fos, Fosb, Frk, Fst, Gdf15, Gema, Gngt1, Gnl3, Hba1, Hba2, Hbb, Hbb-b1, Hbegf, Hmox1, Hpdl, Hspa1b, Id4, Il2rb, Irs1, Irs2, Junb, Jund, Kbtbd8, Kcnk5, Kctd7, Kirrel2, Ky, Lamc2, Lipg, LOC689064, Lonrf3, Lrrc38, Lrrc52, Lrrn2, Lsr, Maff, Mchr1, Mfrp, Mllt11, Mns1, Mogat1, Mphosph6, Mpz, Muc20, Mybpc2, Myf6, Myh1, Myh2, Myhd, Myocd, Nedd9, Nfil3, Nkg7, Nr1d1, Nr4a2,
30 Nr4a3, Ntf4, Nuak1, Parp16, Pdc, Pde7a, Pfkfb2, Pfkfb3, Pgam1, Phlda1, Pik3ip1, Plk3, Postn, Ppargc1a, Ppp1r14 c, Pragmin, Prf1, Ptfn14, Pvalb, Rab23, Rab30, Rbm20,

Rcan1, Rell1, Rfx1, RGD1307461, RGD1309676, RGD1359290, RGD1564428, Rhpn2, Rn45s, Rnd1, Rp1, Rrad, RT1-Ba, RT1-Bb, RT1- Da, RT1-Db1, Rtn4rl1, Scd1, Sdc4, Sec14l5, Siglec5, Sik1, Slc18a2, Slc2a5, Slc30a4, Slc4a1, Slc4a5, Slpi, Smad7, Snhg4, Spag8, Stc1, Sv2c, Terf2ip, Thrsp, Tmc8, Tmem171, Tmx4, Tnfrsf12a, Tnni2, Ttc30b, Txnip, Ucp3, Unc5b, Zfp112, Zfp13, Zfp385b, Zfp474, Zfyve28, Zic1 o Zmynd10. En una modalidad, el uno o más transcritos es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 o más transcritos, o cualquier rango o intervalo de los mismos. En una modalidad, el transcritos es Abcg1. En una modalidad, el transcritos es Abra. En una modalidad, el transcritos es Actn3. En una modalidad, el transcritos es Alas2. En una modalidad, el transcritos es Alox15. En una modalidad, el transcritos es Angptl4. En una modalidad, el transcritos es Apod. En una modalidad, el transcritos es Apold1. En una modalidad, el transcritos es Arc. En una modalidad, el transcritos es Arhgap24. En una modalidad, el transcritos es Arl4c. En una modalidad, el transcritos es Arntl. En una modalidad, el transcritos es Arrdc2. En una modalidad, el transcritos es Asb5. En una modalidad, el transcritos es Atf3. En una modalidad, el transcritos es Bag2. En una modalidad, el transcritos es Bcl11a. En una modalidad, el transcritos es Bcl6. En una modalidad, el transcritos es Bdh1. En una modalidad, el transcritos es Bdnf. En una modalidad, el transcritos es Best3. En una modalidad, el transcritos es Bhlhe40. En una modalidad, el transcritos es Calhm1. En una modalidad, el transcritos es Calml3. En una modalidad, el transcritos es Car12. En una modalidad, el transcritos es Ccl5. En una modalidad, el transcritos es Cd74. En una modalidad, el transcritos es Cdc42se1. En una modalidad, el transcritos es Chac1. En una modalidad, el transcritos es Chst5. En una modalidad, el transcritos es Ciart. En una modalidad, el transcritos es Cidec. En una modalidad, el transcritos es Cish. En una modalidad, el transcritos es Cited4. En una modalidad, el transcritos es Ckap4. En una modalidad, el transcritos es Cldn2. En una modalidad, el transcritos es Clic6. En una modalidad, el transcritos es Cpt1a. En una modalidad, el transcritos es Csrnp1. En una modalidad, el transcritos es Cxcl13. En una modalidad, el transcritos es Dbp. En una modalidad, el transcritos es Dnajb5. En una modalidad, el transcritos es Dynll1. En una modalidad, el transcritos es Dyrk2. En una modalidad, el transcritos es Edn1. En una modalidad, el transcritos es Egr1. En una modalidad, el transcritos es Egr3. En una modalidad, el transcritos es

Elfn1. En una modalidad, el transcripto es Emb. En una modalidad, el transcripto es Enah. En una modalidad, el transcripto es Fam107b. En una modalidad, el transcripto es Fam110a. En una modalidad, el transcripto es Fam134b. En una modalidad, el transcripto es Fam167a. En una modalidad, el transcripto es Fam46a. En una
 5 modalidad, el transcripto es Fasn. En una modalidad, el transcripto es Fgfr3. En una modalidad, el transcripto es Fhl2. En una modalidad, el transcripto es Fos. En una modalidad, el transcripto es Fosb. En una modalidad, el transcripto es Frk. En una modalidad, el transcripto es Fst. En una modalidad, el transcripto es Gdf15. En una modalidad, el transcripto es Gem. En una modalidad, el transcripto es Gngt1. En una
 10 modalidad, el transcripto es Gnl3. En una modalidad, el transcripto es Hba1. En una modalidad, el transcripto es Hba2. En una modalidad, el transcripto es Hbb. En una modalidad, el transcripto es Hbb-b1. En una modalidad, el transcripto es Hbegf. En una modalidad, el transcripto es Hmox1. En una modalidad, el transcripto es Hpdl. En una modalidad, el transcripto es Hspa1b. En una modalidad, el transcripto es Id4.. En una
 15 modalidad, el transcripto es Il2rb. En una modalidad, el transcripto es Irs1. En una modalidad, el transcripto es Irs2. En una modalidad, el transcripto es Junb. En una modalidad, el transcripto es Jund. En una modalidad, el transcripto es Kbtbd8. En una modalidad, el transcripto es Kcnk5. En una modalidad, el transcripto es Kctd7. En una modalidad, el transcripto es Kirrel2. En una modalidad, el transcripto es Ky. En una
 20 modalidad, el transcripto es Lamc2. En una modalidad, el transcripto es Lipg. En una modalidad, el transcripto es LOC689064. En una modalidad, el transcripto es Lonrf3. En una modalidad, el transcripto es Lrrc38. En una modalidad, el transcripto es Lrrc52. En una modalidad, el transcripto es Lrrn2. En una modalidad, el transcripto es Lsr. En una modalidad, el transcripto es Maff. En una modalidad, el transcripto es Mchr1. En
 25 una modalidad, el transcripto es Mfrp. En una modalidad, el transcripto es Mlt11. En una modalidad, el transcripto es Mns1. En una modalidad, el transcripto es Mogat1. En una modalidad, el transcripto es Mphosph6. En una modalidad, el transcripto es Mpz. En una modalidad, el transcripto es Muc20. En una modalidad, el transcripto es Mybpc2. En una modalidad, el transcripto es Myf6. En una modalidad, el transcripto es
 30 Myh1. En una modalidad, el transcripto es Myh2. En una modalidad, el transcripto es Myh4. En una modalidad, el transcripto es Myocd. En una modalidad, el transcripto es

Nedd9. En una modalidad, el transcripto es Nfil3. En una modalidad, el transcripto es
 Nkg7. En una modalidad, el transcripto es Nr1d1. En una modalidad, el transcripto es
 Nr4a2. En una modalidad, el transcripto es Nr4a3. En una modalidad, el transcripto es
 Ntf4. En una modalidad, el transcripto es Nuak1. En una modalidad, el transcripto es
 5 Parp16. En una modalidad, el transcripto es Pdc. En una modalidad, el transcripto es
 Pde7a. En una modalidad, el transcripto es Pfkfb2. En una modalidad, el transcripto es
 Pfkfb3. En una modalidad, el transcripto es Pgam1. En una modalidad, el transcripto es
 Phlda1. En una modalidad, el transcripto es Pik3ip1. En una modalidad, el transcripto
 es Plk3. En una modalidad, el transcripto es Postn. En una modalidad, el transcripto es
 10 Ppargc1a. En una modalidad, el transcripto es Ppp1r14c. En una modalidad, el
 transcripto es Pragmin. En una modalidad, el transcripto es Prf1. En una modalidad, el
 transcripto es Ptpn14. En una modalidad, el transcripto es Pvalb. En una modalidad, el
 transcripto es Rab23. En una modalidad, el transcripto es Rab30. En una modalidad, el
 transcripto es Rbm20. En una modalidad, el transcripto es Rcan1. En una modalidad, el
 15 transcripto es Rell1. En una modalidad, el transcripto es Rfx1. En una modalidad, el
 transcripto es RGD1307461. En una modalidad, el transcripto es RGD1309676. En una
 modalidad, el transcripto es RGD1359290. En una modalidad, el transcripto es
 RGD1564428. En una modalidad, el transcripto es Rhpn2. En una modalidad, el
 transcripto es Rn45s. En una modalidad, el transcripto es Rnd1. En una modalidad, el
 20 transcripto es Rp1. En una modalidad, el transcripto es Rrad. En una modalidad, el
 transcripto es RT1-Ba. En una modalidad, el transcripto es RT1-Bb. En una modalidad,
 el transcripto es RT1-Da. En una modalidad, el transcripto es RT1-Db1. En una
 modalidad, el transcripto es Rtn4rl1. En una modalidad, el transcripto es Scd1. En una
 modalidad, el transcripto es Sdc4. En una modalidad, el transcripto es Sec14l5. En una
 25 modalidad, el transcripto es Siglec5. En una modalidad, el transcripto es Sik1. En una
 modalidad, el transcripto es Slc18a2. En una modalidad, el transcripto es Slc2a5. En
 una modalidad, el transcripto es Slc30a4. En una modalidad, el transcripto es Slc4a1.
 En una modalidad, el transcripto es Slc4a5. En una modalidad, el transcripto es Slpi. En
 una modalidad, el transcripto es Smad7. En una modalidad, el transcripto es Snhg4. En
 30 una modalidad, el transcripto es Spag8. En una modalidad, el transcripto es Stc1. En
 una modalidad, el transcripto es Sv2c. En una modalidad, el transcripto es Terf2ip. En

una modalidad, el transcripto es Thrsp. En una modalidad, el transcripto es Tmc8. En una modalidad, el transcripto es Tmem171. En una modalidad, el transcripto es Tmx4. En una modalidad, el transcripto es Tnfrsf12a. En una modalidad, el transcripto es Tnni2. En una modalidad, el transcripto es Ttc30b. En una modalidad, el transcripto es Txnip. En una modalidad, el transcripto es Ucp3. En una modalidad, el transcripto es Unc5b. En una modalidad, el transcripto es Zfp112. En una modalidad, el transcripto es Zfp13. En una modalidad, el transcripto es Zfp385b. En una modalidad, el transcripto es Zfp474. En una modalidad, el transcripto es Zfyve28. En una modalidad, el transcripto es Zic1. En una modalidad, el transcripto es Zmynd10.

10 **[0209]** En una modalidad, el transcripto es Abcg1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Abra, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Actn3, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Actn3, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Alas2, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Alox15, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Alox15, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Angptl4,, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Apod, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Apold1, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Arc, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Arhgap24, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Arl4c, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Arntl, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Arrdc2, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Asb5, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Atf3, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Bag2, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Bcl11a, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Bcl6, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Bdh1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Bdnf, y la expresión

25

30

del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Best3, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Bhlhe40, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Calhm1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Calml3, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Car12, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Ccl5, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Cd74, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Cdc42se1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Chac1, y la expresión del transcripto disminuye en comparación con un sujeto de control (por ejemplo, un sujeto que no ha recibido una población de células madre (por ejemplo, PDAC)), y la expresión del transcripto disminuye. En una modalidad, el transcripto es Chst5, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Ciart, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Cidec, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Cish, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Cited4, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Ckap4, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Cldn2, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Clic6, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Cpt1a, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Csrnp1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Cxcl13, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Cxcl13, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Dbp, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Dnajb5, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Dynll1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Dyrk2, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Edn1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Egr1, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Egr3, y la expresión del transcripto se disminuye. En

una modalidad, el transcripto es Elfn1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Emb, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Enah, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Fam107b, y la expresión del transcripto se incrementa.

5 En una modalidad, el transcripto es Fam110a, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Fam134b, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Fam167a, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Fam46a, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Fasn, y la expresión

10 del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Fgfr3, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Fhl2, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Fos, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Fosb, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Fosb, y la expresión

15 del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Frk, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Fst, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Gdf15, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Gem, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Gngt1, y la expresión

20 del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Gnl3, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Hba1, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Hba2, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Hbb, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Hbb-b1, y la

25 expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Hbegf, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Hmox1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Hpdl, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Hspa1b, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Id4, y

30 la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Il2rb, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Irs1, y la

expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Irs2, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Junb, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Jund, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Kbtbd8, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Kcnk5, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Kctd7, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Kirrel2, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Ky, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Lamc2, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Lipg, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es LOC689064, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Lonrf3, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Lrrc38, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Lrrc52, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Lrrn2, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Lsr, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Maff, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Mchr1, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Mfrp, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Milt11, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Mns1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Mogat1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Mphosph6, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Mpz, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Muc20, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Mybpc2, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Myf6, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Myh1, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Myh2, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Myh4, y la expresión del transcripto se incrementa.

En una modalidad, el transcripto es Myocd, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Nedd9, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Nfil3, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Nkg7, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Nr1d1, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Nr4a2, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Nr4a2, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Nr4a3, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Ntf4, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Nuak1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Parp16, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Pdc, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Pde7a, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Pfkfb2, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Pfkfb3, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Pgam1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Phlda1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Pik3ip1, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Plk3, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Postn, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Ppargc1a, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Ppp1r14c, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Pragmin, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Prf1, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Ptpn14, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Pvalb, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Pvalb, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Rab23, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Rab30, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Rbm20, y la expresión del transcripto se incrementa.

En una modalidad, el transcripto es Rcan1, y la expresión del transcripto se incrementa.
 En una modalidad, el transcripto es Rell1, y la expresión del transcripto se incrementa.
 En una modalidad, el transcripto es Rfx, y la expresión del transcripto se incrementa.
 En una modalidad, el transcripto es RGD1307461, y la expresión del transcripto se
 5 disminuye. En una modalidad, el transcripto es RGD1309676, y la expresión del
 transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es RGD1359290, y la
 expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es
 RGD1564428, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el
 transcripto es Rhpn2, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad,
 10 el transcripto es Rn45s, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad,
 el transcripto es Rnd1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad,
 el transcripto es Rp1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el
 transcripto es Rrad, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el
 transcripto es RT1-Ba, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad,
 15 el transcripto es RT1-Bb, y la expresión del transcritto aumenta en comparación con un
 sujeto de control (por ejemplo, un sujeto que no ha recibido una población de células
 madre (por ejemplo, PDAC)). En una modalidad, el transcripto es RT1-Da, y la
 expresión del transcripto aumenta. En una modalidad, el transcripto es RT1-Db1, y la
 expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Rtn4rl1, y
 20 la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Scd1, y la
 expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Scd1, y la
 expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Sdc4, y la
 expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Sec14l5, y
 la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Siglec5, y
 25 la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Sik1, y la
 expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Slc18a2, y
 la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Slc2a5,
 y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es
 Slc30a4, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto
 30 es Slc4a1, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto
 es Slc4a1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el

transcripto es Slc4a5, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Slpi, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Smad7, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Snhg4, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Spag8, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Stc1, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Sv2c,, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Terf2ip, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Thrsp, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Tmc8, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Tmem171, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Tmx4, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Tnfrsf12a, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Tnni2, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Ttc30b, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Txnip, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Ucp3, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Unc5b, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Zfp112, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Zfp13, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Zfp385b, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Zfp474, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Zfyve28, y la expresión del transcripto se disminuye. En una modalidad, el transcripto es Zic, y la expresión del transcripto se incrementa. En una modalidad, el transcripto es Zmynd10, y la expresión del transcripto se disminuye. En ciertas modalidades, la expresión aumentada del transcripto es en comparación con un sujeto de control. En ciertas modalidades, la expresión disminuida del transcripto es en comparación con un sujeto de control. En una modalidad específica, el sujeto de control es un sujeto que no ha recibido una población de células madre (por ejemplo, PDAC).

[0210] En algunas modalidades, se modula una expresión génica en un sujeto después de la administración de las células madre (por ejemplo, PDSC). En una modalidad, el gen es un gen proporcionado en cualquiera de las Tablas 5-9. En una modalidad, el gen se selecciona de un gen proporcionado en la Tabla 5. En una

5 modalidad, el gen se selecciona de un gen proporcionado en la Tabla 6. En una modalidad, el gen se selecciona de un gen proporcionado en la Tabla 7. En una modalidad, el gen se selecciona de un gen proporcionado en la Tabla 8. En una modalidad, el gen se selecciona de un gen proporcionado en la Tabla 9. En una modalidad, el gen es uno o más genes seleccionados independientemente del grupo

10 que consiste en Abcg1, Abra, Actn3, Alas2, Alox15, Angptl4, Apod, Apold1, Arc, Arhgap24, Arl4c, Arntl, Arrdc2, Asb5, Atf3, Bag2, Bcl11a, Bcl6, Bdh1, Bdnf, Best3, Bhlhe40, Calhm1, Calml3, Car12, Ccl5, Cd74, Cdc42se1, Chac1, Chst5, Ciart, Cidec, Cish, Cited4, Ckap4, Cldn2, Clic6, Cpt1a, Csrnp1, Cxcl13, Dbp, Dnajb5, Dynll1, Dyrk2, Edn1, Egr1, Egr3, Elfn1, Emb, Enah, Fam107b, Fam110a, Fam134b, Fam167a,

15 Fam46a, Fasn, Fgfr3, Fhl2, Fos, Fosb, Frk, Fst, Gdf15, Gem, Gngt1, Gnl3, Hba1, Hba2, Hbb, Hbb-b1, Hbegf, Hmox1, Hpdl, Hspa1b, Id4, Il2rb, Irs1, Irs2, Junb, Jund, Kbtbd8, Kcnk5, Kctd7, Kirrel2, Ky, Lamc2, Lipg, LOC689064, Lonrf3, Lrrc38, Lrrc52, Lrrn2, Lsr, Maff, Mchr1, Mfrp, Mllt11, Mns1, Mogat1, Mphosph6, Mpz, Muc20, Mybpc2, Myf6, Myh1, Myh2, Myh4, Myocd, Nedd9, Nfil3, Nkg7, Nr1d1, Nr4a2, Nr4a3, Ntf4, Nuak1,

20 Parp16, Pdc, Pde7a, Pfkfb2, Pfkfb3, Pgam1, Phlda1, Pik3ip1, Plk3, Postn, Ppargc1a, Ppp1r14c, Pragmin, Prf1, Ptpn14, Pvalb, Rab23, Rab30, Rbm20, Rcan1, Rel1, Rfx1, RGD1307461, RGD1309676, RGD1359290, RGD1564428, Rhpn2, Rn45s, Rnd1, Rp1, Rrad, RT1-Ba, RT1-Bb, RT1-Da, RT1-Db1, Rtn4rl1, Scd1, Sdc4, Sec14l5, Siglec5, Sik1, Slc18a2, Slc2a5, Slc30a4, Slc4a1, Slc4a5, Slpi, Smad7, Snhg4, Spag8, Stc1,

25 Sv2c, Terf2ip, Thrsp, Tmc8, Tmem171, Tmx4, Tnfrsf12a, Tnni2, Ttc30b, Txnip, Ucp3, Unc5b, Zfp112, Zfp13, Zfp385b y Zfp474, Zfyve28, Zic1 o Zmynd10. En una modalidad, el uno o más genes es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 o más genes, o cualquier rango o intervalo de los mismos. En una modalidad, el gen es Abcg1. En una modalidad, el gen es Abra. En una modalidad, el gen es Actn3.

30 En una modalidad, el gen es Alas2. En una modalidad, el gen es Alox15. En una modalidad, el gen es Angptl4. En una modalidad, el gen es Apod. En una modalidad, el

gen es Apold1. En una modalidad, el gen es Arc. En una modalidad, el gen es
 Arhgap24. En una modalidad, el gen es Arl4c. En una modalidad, el gen es Arntl. En
 una modalidad, el gen es Arrdc2. En una modalidad, el gen es Asb5. En una
 modalidad, el gen es Atf3. En una modalidad, el gen es Bag2. En una modalidad, el
 5 gen es Bcl11a. En una modalidad, el gen es Bcl6. En una modalidad, el gen es Bdh1.
 En una modalidad, el gen es Bdnf. En una modalidad, el gen es Best3. En una
 modalidad, el gen es Bhlhe40. En una modalidad, el gen es Calhm1. En una
 modalidad, el gen es Calml3. En una modalidad, el gen es Car12. En una modalidad, el
 gen es Ccl5. En una modalidad, el gen es Cd74. En una modalidad, el gen es
 10 Cdc42se1. En una modalidad, el gen es Chac1. En una modalidad, el gen es Chst5. En
 una modalidad, el gen es Ciart. En una modalidad, el gen es Cidec. En una modalidad,
 el gen es Cish. En una modalidad, el gen es Cited4. En una modalidad, el gen es
 Ckap4. En una modalidad, el gen es Cldn2. En una modalidad, el gen es Clic6. En una
 modalidad, el gen es Cpt1a. En una modalidad, el gen es Csrnp1. En una modalidad, el
 15 gen es Cxcl13. En una modalidad, el gen es Dbp. En una modalidad, el gen es Dnajb5.
 En una modalidad, el gen es Dynll1. En una modalidad, el gen es Dyrk2. En una
 modalidad, el gen es Edn1. En una modalidad, el gen es Egr1. En una modalidad, el
 gen es Egr3. En una modalidad, el gen es Elfn1. En una modalidad, el gen es Emb. En
 una modalidad, el gen es Enah. En una modalidad, el gen es Fam107b. En una
 20 modalidad, el gen es Fam110a. En una modalidad, el gen es Fam134b. En una
 modalidad, el gen es Fam167a. En una modalidad, el gen es Fam46a. En una
 modalidad, el gen es Fasn. En una modalidad, el gen es Fgfr3. En una modalidad, el
 gen es Fhl2. En una modalidad, el gen es Fos. En una modalidad, el gen es Fosb. En
 una modalidad, el gen es Frk. En una modalidad, el gen es Fst. En una modalidad, el
 25 gen es Gdf15. En una modalidad, el gen es Gem. En una modalidad, el gen es Gnpt1.
 En una modalidad, el gen es Gnl3. En una modalidad, el gen es Hba1. En una
 modalidad, el gen es Hba2. En una modalidad, el gen es Hbb. En una modalidad, el
 gen es Hbb-b1. En una modalidad, el gen es Hbegf. En una modalidad, el gen es
 Hmox1. En una modalidad, el gen es Hpdl. En una modalidad, el gen es Hspa1b. En
 30 una modalidad, el gen es Id4. En una modalidad, el gen es Il2rb. En una modalidad, el
 gen es Irs1. En una modalidad, el gen es Irs2. En una modalidad, el gen es Junb. En

una modalidad, el gen es Jund. En una modalidad, el gen es Kbtbd8. En una
 modalidad, el gen es Kcnk5. En una modalidad, el gen es Kctd7. En una modalidad, el
 gen es Kirrel2. En una modalidad, el gen es Ky. En una modalidad, el gen es Lamc2.
 En una modalidad, el gen es Lipg. En una modalidad, el gen es LOC689064. En una
 5 modalidad, el gen es Lonrf3. En una modalidad, el gen es Lrrc38. En una modalidad, el
 gen es Lrrc52. En una modalidad, el gen es Lrrn2. En una modalidad, el gen es Lsr. En
 una modalidad, el gen es Maff. En una modalidad, el gen es Mchr1. En una modalidad,
 el gen es Mfrp. En una modalidad, el gen es Mlft11. En una modalidad, el gen es Mns1.
 En una modalidad, el gen es Mogat1. En una modalidad, el gen es Mphosph6. En una
 10 modalidad, el gen es Mpz. En una modalidad, el gen es Muc20. En una modalidad, el
 gen es Mybpc2. En una modalidad, el gen es Myf6. En una modalidad, el gen es Myh1.
 En una modalidad, el gen es Myh2. En una modalidad, el gen es Myh4. En una
 modalidad, el gen es Myocd. En una modalidad, el gen es Nedd9. En una modalidad, el
 gen es Nfil3. En una modalidad, el gen es Nkg7. En una modalidad, el gen es Nr1d1.
 15 En una modalidad, el gen es Nr4a2. En una modalidad, el gen es Nr4a3. En una
 modalidad, el gen es Ntf4. En una modalidad, el gen es Nuak1. En una modalidad, el
 gen es Parp16. En una modalidad, el gen es Pdc. En una modalidad, el gen es Pde7a.
 En una modalidad, el gen es Pfkfb2. En una modalidad, el gen es Pfkfb3. En una
 modalidad, el gen es Pgam1. En una modalidad, el gen es Phlda1. En una modalidad,
 20 el gen es Pik3ip1. En una modalidad, el gen es Plk3. En una modalidad, el gen es
 Postn. En una modalidad, el gen es Ppargc1a. En una modalidad, el gen es Ppp1r14c.
 En una modalidad, el gen es Pragmin. En una modalidad, el gen es Prf1. En una
 modalidad, el gen es Ptpn14. En una modalidad, el gen es Pvalb. En una modalidad, el
 gen es Rab23. En una modalidad, el gen es Rab30. En una modalidad, el gen es
 25 Rbm20. En una modalidad, el gen es Rcan1. En una modalidad, el gen es Rell1. En
 una modalidad, el gen es Rfx1. En una modalidad, el gen es RGD1307461. En una
 modalidad, el gen es RGD1309676. En una modalidad, el gen es RGD1359290. En una
 modalidad, el gen es RGD1564428. En una modalidad, el gen es Rhpn2. En una
 modalidad, el gen es Rn45s. En una modalidad, el gen es Rnd1. En una modalidad, el
 30 gen es Rp1. En una modalidad, el gen es Rrad. En una modalidad, el gen es RT1-Ba.
 En una modalidad, el gen es RT1-Bb. En una modalidad, el gen es RT1-Da. En una

modalidad, el gen es RT1-Db1. En una modalidad, el gen es Rtn4rl1. En una modalidad, el gen es Scd1. En una modalidad, el gen es Sdc4. En una modalidad, el gen es Sec14l5. En una modalidad, el gen es Siglec5. En una modalidad, el gen es Sik1. En una modalidad, el gen es Slc18a2. En una modalidad, el gen es Slc2a5. En una modalidad, el gen es Slc30a4. En una modalidad, el gen es Slc4a1. En una modalidad, el gen es Slc4a5. En una modalidad, el gen es Slpi. En una modalidad, el gen es Smad7. En una modalidad, el gen es Snhg4. En una modalidad, el gen es Spag8. En una modalidad, el gen es Stc1. En una modalidad, el gen es Sv2c. En una modalidad, el gen es Terf2ip. En una modalidad, el gen es Thrsp. En una modalidad, el gen es Tmc8. En una modalidad, el gen es Tmem171. En una modalidad, el gen es Tmx4. En una modalidad, el gen es Tnfrsf12a. En una modalidad, el gen es Tnni2. En una modalidad, el gen es Ttc30b. En una modalidad, el gen es Txnip. En una modalidad, el gen es Ucp3. En una modalidad, el gen es Unc5b. En una modalidad, el gen es Zfp112. En una modalidad, el gen es Zfp13. En una modalidad, el gen es Zfp385b. En una modalidad, el gen es Zfp474. En una modalidad, el gen es Zfyve28. En una modalidad, el gen es Zic1. En una modalidad, el gen es Zmynd10. En algunas modalidades, el gen que se modula aumenta. En otras modalidades, el gen que se modula disminuye. En ciertas modalidades, la modulación del gen se compara con el mismo sujeto antes de la administración de una población de células madre (por ejemplo, PDSC). En ciertas modalidades, la modulación del gen se compara con un sujeto de control al que no se ha administrado una población de células madre (por ejemplo, PDSC). En ciertas modalidades, la modulación del gen se compara con un sujeto más joven. En ciertas modalidades, la modulación de gen se compara con un sujeto mayor.

[0211] En una modalidad, el gen es Abcg1, y la expresión del gen aumenta. En una modalidad, el gen es Abra, y la expresión del gen aumenta. En una modalidad, el gen es Actn3, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Actn3, y la expresión del gen aumenta. En una modalidad, el gen es Alas2, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Alox15, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Alox15, y la expresión del gen aumenta. En una modalidad, el gen es Angptl4, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Apod, y

la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Apold1, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Arc, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Arhgap24, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Arl4c, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Arntl, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Arrdc2, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Asb5, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Atf3, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Bag2, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Bcl11a, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Bcl6, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Bdh1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Bdnf, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Best3, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Bhlhe40, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Calhm1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Calml3, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Car12, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Ccl5, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Cd74, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Cdc42se1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Chac1, y la expresión del gen disminuye en comparación con un sujeto de control (por ejemplo, un sujeto que no ha recibido una población de células madre (por ejemplo, PDAC)), y la expresión del transcrito disminuye. En una modalidad, el gen es Chst5, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Ciart, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Cidec, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Cish, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Cited4, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Ckap4, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Cldn2, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Clic6, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Cpt1a, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Csrnp1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Cxcl13, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Cxcl13, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Dbp, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Dnajb5, y la

expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Dynll1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Dyrk2, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Edn1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Egr1, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Egr3, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Elfn1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Emb, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Enah, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Fam107b, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Fam110a, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Fam134b, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Fam167a, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Fam46a, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Fasn, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Fgfr3, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Fhl2, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Fos, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Fosb, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Fosb, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Frk, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Fst, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Gdf15, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Gem, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Gngt1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Gnl3, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Hba1, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Hba2, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Hbb, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Hbb-b1, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Hbegf, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Hmox1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Hpdl, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Hspa1b, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Id4, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Il2rb, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Irs1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Irs2, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Junb, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen

es Jund, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Kbtbd8, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Kcnk5, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Kctd7, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Kirrel2, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Ky, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Lamc2, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Lipg, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es LOC689064, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Lonrf3, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Lrrc38, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Lrrc52, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Lrrn2, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Lsr, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Maff, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Mchr1, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Mfrp, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Mlt11, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Mns1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Mogat1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Mphosph6, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Mpz, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Muc20, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Mybpc2, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Myf6, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Myh1, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Myh2, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Myh4, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Myocd, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Nedd9, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Nfil3, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Nkg7, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Nr1d1, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Nr4a2, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Nr4a2, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Nr4a3, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Ntf4, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Nuak1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Parp16, y la expresión del gen disminuye.

En una modalidad, el gen es Pdc, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Pde7a, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Pfkfb2, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Pfkfb3, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Pgam1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Phlda1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Pik3ip1, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Plk3, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Postn, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Ppargc1a, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Ppp1r14c, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Pragmin, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Prf1, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Ptpn14, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Pvalb, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Pvalb, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Rab23, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Rab30, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Rbm20, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Rcan1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Rell1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Rfx1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es RGD1307461, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es RGD1309676, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es RGD1359290, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es RGD1564428, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Rhpn2, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Rn45s, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Rnd1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Rp1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Rrad, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es RT1-Ba, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es RT1-Bb, y la expresión del gen aumenta en comparación con un sujeto de control (por ejemplo, un sujeto que no ha recibido una población de células madre (por ejemplo, PDAC)). En una modalidad, el transcripto es RT1-Da, y la expresión del transcripto aumenta. En una modalidad, el gen es RT1-Db1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Rtn4rl1,

y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Scd1, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Scd1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Sdc4, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Sec14l5, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es

5 Siglec5, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Sik1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Slc18a2, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Slc2a5, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Slc30a4, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Slc4a1, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es

10 Slc4a1, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Slc4a5, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Slpi, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Smad7, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Snhg4, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Spag8, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Stc1, y

15 la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Sv2c, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Terf2ip, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Thrsp, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Tmc8, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Tmem171, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Tmx4, y la

20 expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Tnfrsf12a, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Tnni2, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Ttc30b, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Txnip, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Ucp3, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Unc5b, y la expresión del

25 gel aumenta. En una modalidad, el gen es Zfp112, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Zfp13, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Zfp385b, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Zfp474, y la expresión del gel aumenta. En una modalidad, el gen es Zfyve28, y la expresión del gen disminuye. En una modalidad, el gen es Zic, y la expresión del gel

30 aumenta. En una modalidad, el gen es Zmynd10, y la expresión del gen disminuye. En ciertas modalidades, la expresión génica incrementada es en comparación con un

sujeto de control. En ciertas modalidades, la expresión génica disminuida es en comparación con un sujeto de control. En una modalidad específica, el sujeto de control es un sujeto que no ha recibido una población de células madre (por ejemplo, PDAC).

[0212] En algunas modalidades, se modula una expresión proteica en un sujeto

5 después de la administración de las células madre (por ejemplo, PDSC). En una modalidad, la proteína se codifica por un gen proporcionado en cualquiera Tabla 5-9. En una modalidad, la proteína se codifica por un gen proporcionado en la Tabla 5. En una modalidad, la proteína se codifica por un gen proporcionado en la Tabla 6. En una modalidad, la proteína se codifica por un gen proporcionado en la Tabla 7. En una

10 modalidad, la proteína se codifica por un gen proporcionado en Tabla 8. En una modalidad, la proteína se codifica por un gen proporcionado en Tabla 9. En una modalidad, la proteína es una o más proteínas seleccionadas independientemente del grupo que consiste en Abcg1, Abra, Actn3, Alas2, Alox15, Angptl4, Apod, Apold1, Arc, Arhgap24, Arl4c, Arntl, Arrdc2, Asb5, Atf3, Bag2, Bcl11a, Bcl6, Bdh1, Bdnf, Best3,

15 Bhlhe40, Calhm1, Calml3, Car12, Ccl5, Cd74, Cdc42se1, Chac1, Chst5, Ciart, Cidec, Cish, Cited4, Ckap4, Cldn2, Clic6, Cpt1a, Csrnp1, Cxcl13, Dbp, Dnajb5, Dynll1, Dyrk2, Edn1, Egr1, Egr3, Elfn1, Emb, Enah, Fam107b, Fam110a, Fam134b, Fam167a, Fam46a, Fasn, Fgfr3, Fhl2, Fos, Fosb, Frk, Fst, Gdf15, Gem, Gngt1, Gnl3, Hba1, Hba2, Hbb, Hbb-b1, Hbegf, Hmox1, Hpdl, Hspa1b, Id4, Il2rb, Irs1, Irs2, Junb, Jund, Kbtbd8,

20 Kcnk5, Kctd7, Kirrel2, Ky, Lamc2, Lipg, LOC689064, Lonrf3, Lrrc38, Lrrc52, Lrrn2, Lsr, Maff, Mchr1, Mfrp, Mllt11, Mns1, Mogat1, Mphosph6, Mpz, Muc20, Mybpc2, Myf6, Myh1, Myh2, Myh4, Myocd, Nedd9, Nfil3, Nkg7, Nr1d1, Nr4a2, Nr4a3, Ntf4, Nuak1, Parp16, Pdc, Pde7a, Pfkfb2, Pfkfb3, Pgam1, Phlda1, Pik3ip1, Plk3, Postn, Ppargc1a, Ppp1r14c, Pragmin, Prf1, Ptpn14, Pvalb, Rab23, Rab30, Rbm20, Rcan1, Rel1, Rfx1,

25 RGD1307461, RGD1309676, RGD1359290, RGD1564428, Rhpn2, Rn45s, Rnd1, Rp1, Rrad, RT1-Ba, RT1-Bb, RT1-Da, RT1-Db1, Rtn4rl1, Scd1, Sdc4, Sec14l5, Siglec5, Sik1, Slc18a2, Slc2a5, Slc30a4, Slc4a1, Slc4a5, Slpi, Smad7, Snhg4, Spag8, Stc1, Sv2c, Terf2ip, Thrsp, Tmc8, Tmem171, Tmx4, Tnfrsf12a, Tnni2, Ttc30b, Txnip, Ucp3, Unc5b, Zfp112, Zfp13, Zfp385b y Zfp474, Zfyve28, Zic1 o Zmynd10. En una modalidad,

30 la una o más proteínas es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 o más proteínas, o cualquier rango o intervalo de los mismos. En una

modalidad, la proteína es Abcg1. En una modalidad, la proteína es Abra. En una
 modalidad, la proteína es Actn3. En una modalidad, la proteína es Alas2. En una
 modalidad, la proteína es Alox15. En una modalidad, la proteína es Angptl4. En una
 modalidad, la proteína es Apod. En una modalidad, la proteína es Apold1. En una
 5 modalidad, la proteína es Arc. En una modalidad, la proteína es Arhgap24. En una
 modalidad, la proteína es Arl4c. En una modalidad, la proteína es Arntl. En una
 modalidad, la proteína es Arrdc2. En una modalidad, la proteína es Asb5. En una
 modalidad, la proteína es Atf3. En una modalidad, la proteína es Bag2. En una
 modalidad, la proteína es Bcl11a. En una modalidad, la proteína es Bcl6. En una
 10 modalidad, la proteína es Bdh1. En una modalidad, la proteína es Bdnf. En una
 modalidad, la proteína es Best3. En una modalidad, la proteína es Bhlhe40. En una
 modalidad, la proteína es Calhm1. En una modalidad, la proteína es Calml3. En una
 modalidad, la proteína es Car12. En una modalidad, la proteína es Ccl5. En una
 modalidad, la proteína es Cd74. En una modalidad, la proteína es Cdc42se1. En una
 15 modalidad, la proteína es Chac1. En una modalidad, la proteína es Chst5. En una
 modalidad, la proteína es Ciart. En una modalidad, la proteína es Cidec. En una
 modalidad, la proteína es Cish. En una modalidad, la proteína es Cited4. En una
 modalidad, la proteína es Ckap4. En una modalidad, la proteína es Cldn2. En una
 modalidad, la proteína es Clic6. En una modalidad, la proteína es Cpt1a. En una
 20 modalidad, la proteína es Csrnp1. En una modalidad, la proteína es Cxcl13. En una
 modalidad, la proteína es Dbp. En una modalidad, la proteína es Dnajb5. En una
 modalidad, la proteína es Dynll1. En una modalidad, la proteína es Dyrk2. En una
 modalidad, la proteína es Edn1. En una modalidad, la proteína es Egr1. En una
 modalidad, la proteína es Egr3. En una modalidad, la proteína es Elfn1. En una
 25 modalidad, la proteína es Emb. En una modalidad, la proteína es Enah. En una
 modalidad, la proteína es Fam107b. En una modalidad, la proteína es Fam110a. En
 una modalidad, la proteína es Fam134b. En una modalidad, la proteína es Fam167a.
 En una modalidad, la proteína es Fam46a. En una modalidad, la proteína es Fasn. En
 una modalidad, la proteína es Fgfr3. En una modalidad, la proteína es Fhl2. En una
 30 modalidad, la proteína es Fos. En una modalidad, la proteína es Fosb. En una
 modalidad, la proteína es Frk. En una modalidad, la proteína es Fst. En una modalidad,

la proteína es Gdf15. En una modalidad, la proteína es Gem. En una modalidad, la proteína es Gngt1. En una modalidad, la proteína es Gnl3. En una modalidad, la proteína es Hba1. En una modalidad, la proteína es Hba2. En una modalidad, la proteína es Hbb. En una modalidad, la proteína es Hbb-b1. En una modalidad, la proteína es Hbegf. En una modalidad, la proteína es Hmox1. En una modalidad, la proteína es Hpdl. En una modalidad, la proteína es Hspa1b. En una modalidad, la proteína es Id4. En una modalidad, la proteína es Il2rb. En una modalidad, la proteína es Irs1. En una modalidad, la proteína es Irs2. En una modalidad, la proteína es Junb. En una modalidad, la proteína es Jund. En una modalidad, la proteína es Kbtbd8. En una modalidad, la proteína es Kcnk5. En una modalidad, la proteína es Kctd7. En una modalidad, la proteína es Kirrel2. En una modalidad, la proteína es Ky. En una modalidad, la proteína es Lamc2. En una modalidad, la proteína es Lipg. En una modalidad, la proteína es LOC689064. En una modalidad, la proteína es Lonrf3. En una modalidad, la proteína es Lrrc38. En una modalidad, la proteína es Lrrc52. En una modalidad, la proteína es Lrrn2. En una modalidad, la proteína es Lsr. En una modalidad, la proteína es Maff. En una modalidad, la proteína es Mchr1. En una modalidad, la proteína es Mfrp. En una modalidad, la proteína es Mllt11. En una modalidad, la proteína es Mns1. En una modalidad, la proteína es Mogat1. En una modalidad, la proteína es Mphosph6. En una modalidad, la proteína es Mpz. En una modalidad, la proteína es Muc20. En una modalidad, la proteína es Mybpc2. En una modalidad, la proteína es Myf6. En una modalidad, la proteína es Myh1. En una modalidad, la proteína es Myh2. En una modalidad, la proteína es Myh4. En una modalidad, la proteína es Myocd. En una modalidad, la proteína es Nedd9. En una modalidad, la proteína es Nfil3. En una modalidad, la proteína es Nkg7. En una modalidad, la proteína es Nr1d1. En una modalidad, la proteína es Nr4a2. En una modalidad, la proteína es Nr4a3. En una modalidad, la proteína es Ntf4. En una modalidad, la proteína es Nuak1. En una modalidad, la proteína es Parp16. En una modalidad, la proteína es Pdc. En una modalidad, la proteína es Pde7a. En una modalidad, la proteína es Pfkfb2. En una modalidad, la proteína es Pfkfb3. En una modalidad, la proteína es Pgam1. En una modalidad, la proteína es Phlda1. En una modalidad, la proteína es Pik3ip1. En una modalidad, la proteína es Plk3. En una

modalidad, la proteína es Postn. En una modalidad, la proteína es Ppargc1a. En una
 modalidad, la proteína es Ppp1r14c. En una modalidad, la proteína es Pragmin. En una
 modalidad, la proteína es Prf1. En una modalidad, la proteína es Ptpn14. En una
 modalidad, la proteína es Pvalb. En una modalidad, la proteína es Rab23. En una
 5 modalidad, la proteína es Rab30. En una modalidad, la proteína es Rbm20. En una
 modalidad, la proteína es Rcan1. En una modalidad, la proteína es Rell1. En una
 modalidad, la proteína es Rfx1. En una modalidad, la proteína es RGD1307461. En una
 modalidad, la proteína es RGD1309676. En una modalidad, la proteína es
 RGD1359290. En una modalidad, la proteína es RGD1564428. En una modalidad, la
 10 proteína es Rhpn2. En una modalidad, la proteína es Rn45s. En una modalidad, la
 proteína es Rnd1. En una modalidad, la proteína es Rp1. En una modalidad, la proteína
 es Rrad. En una modalidad, la proteína es RT1-Ba. En una modalidad, la proteína es
 RT1-Bb. En una modalidad, la proteína es RT1-Da. En una modalidad, la proteína es
 RT1-Db1. En una modalidad, la proteína es Rtn4r11. En una modalidad, la proteína es
 15 Scd1. En una modalidad, la proteína es Sdc4. En una modalidad, la proteína es
 Sec14l5. En una modalidad, la proteína es Siglec5. En una modalidad, la proteína es
 Sik1. En una modalidad, la proteína es Slc18a2. En una modalidad, la proteína es
 Slc2a5. En una modalidad, la proteína es Slc30a4. En una modalidad, la proteína es
 Slc4a1. En una modalidad, la proteína es Slc4a5. En una modalidad, la proteína es
 20 Slpi. En una modalidad, la proteína es Smad7. En una modalidad, la proteína es
 Snhg4. En una modalidad, la proteína es Spag8. En una modalidad, la proteína es
 Stc1. En una modalidad, la proteína es Sv2c. En una modalidad, la proteína es Terf2ip.
 En una modalidad, la proteína es Thrsp. En una modalidad, la proteína es Tmc8. En
 una modalidad, la proteína es Tmem171. En una modalidad, la proteína es Tmx4. En
 25 una modalidad, la proteína es Tnfrsf12a. En una modalidad, la proteína es Tnni2. En
 una modalidad, la proteína es Ttc30b. En una modalidad, la proteína es Txnip. En una
 modalidad, la proteína es Ucp3. En una modalidad, la proteína es Unc5b. En una
 modalidad, la proteína es Zfp112. En una modalidad, la proteína es Zfp13. En una
 modalidad, la proteína es Zfp385b. En una modalidad, la proteína es Zfp474. En una
 30 modalidad, la proteína es Zfyve28. En una modalidad, la proteína es Zic1. En una
 modalidad, la proteína es Zmynd10. En algunas modalidades, la proteína que se

modula aumenta. En otras modalidades, la proteína que se modula disminuye. En ciertas modalidades, la modulación de la proteína se compara con el mismo sujeto antes de la administración de una población de células madre (por ejemplo, PDSC). En ciertas modalidades, la modulación de la proteína se compara con un sujeto de control al que no se ha administrado una población de células madre (por ejemplo, PDSC). En ciertas modalidades, la modulación de la proteína se compara con un sujeto más joven. En ciertas modalidades, la modulación de la proteína se compara con un sujeto mayor.

[0213] En una modalidad, la proteína es Abcg1, y la expresión de la proteína

aumenta. En una modalidad, la proteína es Abra, y la expresión de la proteína

aumenta. En una modalidad, la proteína es Actn3, y la expresión de la proteína

disminuye. En una modalidad, la proteína es Actn3, y la expresión de la proteína

aumenta. En una modalidad, la proteína es Alas2, y la expresión de la proteína

disminuye. En una modalidad, la proteína es Alox15, y la expresión de la proteína

disminuye. En una modalidad, la proteína es Alox15, y la expresión de la proteína

aumenta. En una modalidad, la proteína es Angptl4, y la expresión de la proteína

disminuye. En una modalidad, la proteína es Apod, y la expresión de la proteína

disminuye. En una modalidad, la proteína es Apold1, y la expresión de la proteína

disminuye. En una modalidad, la proteína es Arc, y la expresión de la proteína

disminuye. En una modalidad, la proteína es Arhgap24, y la expresión de la proteína

aumenta. En una modalidad, la proteína es Arl4c, y la expresión de la proteína

aumenta. En una modalidad, la proteína es Arntl, y la expresión de la proteína

aumenta. En una modalidad, la proteína es Arrdc2, y la expresión de la proteína

disminuye. En una modalidad, la proteína es Asb5, y la expresión de la proteína

aumenta. En una modalidad, la proteína es Atf3, y la expresión de la proteína aumenta.

En una modalidad, la proteína es Bag2, y la expresión de la proteína aumenta. En una

modalidad, la proteína es Bcl11a, y la expresión de la proteína aumenta. En una

modalidad, la proteína es Bcl6, y la expresión de la proteína aumenta. En una

modalidad, la proteína es Bdh1, y la expresión de la proteína aumenta. En una

modalidad, la proteína es Bdnf, y la expresión de la proteína aumenta. En una

modalidad, la proteína es Best3, y la expresión de la proteína aumenta. En una

modalidad, la proteína es Bhlhe40, y la expresión de la proteína disminuye. En una

modalidad, la proteína es Calhm1, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Calml3, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Car12, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Ccl5, y la expresión de la proteína disminuye. En una

5 modalidad, la proteína es Cd74, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Cdc42se1, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Chac1, y la expresión de la proteína disminuye en comparación con un sujeto de control (por ejemplo, un sujeto que no ha recibido una población de células madre (por ejemplo, PDAC)), y la expresión de la proteína

10 disminuye. En una modalidad, la proteína es Chst5, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Ciart, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Cidec, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Cish, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Cited4, y la expresión de la proteína

15 disminuye. En una modalidad, la proteína es Ckap4, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Cldn2, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Clic6, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Cpt1a, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Csrnp1, y la expresión de la proteína

20 aumenta. En una modalidad, la proteína es Cxcl13, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Cxcl13, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Dbp, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Dnajb5, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Dynll1, y la expresión de la proteína

25 aumenta. En una modalidad, la proteína es Dyrk2, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Edn1, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Egr1, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Egr3, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Elfn1, y la expresión de la proteína

30 aumenta. En una modalidad, la proteína es Emb, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Enah, y la expresión de la proteína

aumenta. En una modalidad, la proteína es Fam107b, y la expresión de la proteína
 aumenta. En una modalidad, la proteína es Fam110a, y la expresión de la proteína
 aumenta. En una modalidad, la proteína es Fam134b, y la expresión de la proteína
 aumenta. En una modalidad, la proteína es Fam167a, y la expresión de la proteína
 5 aumenta. En una modalidad, la proteína es Fam46a, y la expresión de la proteína
 aumenta. En una modalidad, la proteína es Fasn, y la expresión de la proteína
 disminuye. En una modalidad, la proteína es Fgfr3, y la expresión de la proteína
 aumenta. En una modalidad, la proteína es Fhl2, y la expresión de la proteína aumenta.
 En una modalidad, la proteína es Fos, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 10 modalidad, la proteína es Fosb, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Fosb, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Frk, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Fst, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Gdf15, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 15 modalidad, la proteína es Gem, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Gngt1, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Gnl3, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Hba1, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Hba2, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 20 modalidad, la proteína es Hbb, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Hbb-b1, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Hbegf, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Hmox1, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Hpdl, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 25 modalidad, la proteína es Hspa1b, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Id4, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Il2rb, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Irs1, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Irs2, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 30 modalidad, la proteína es Junb, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Jund, y la expresión de la proteína aumenta. En una

modalidad, la proteína es Kbtbd8, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Kcnk5, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Kctd7, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Kirrel2, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 5 modalidad, la proteína es Ky, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Lamc2, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Lipg, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es LOC689064, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Lonrf3, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 10 modalidad, la proteína es Lrrc38, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Lrrc52, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Lrrn2, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Lsr, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Maff, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 15 modalidad, la proteína es Mchr1, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Mfrp, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Mllt11, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Mns1, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Mogat1, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 20 modalidad, la proteína es Mphosph6, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Mpz, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Muc20, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Mybpc2, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Myf6, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 25 modalidad, la proteína es Myh1, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Myh2, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Myh4, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Myocd, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Nedd9, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 30 modalidad, la proteína es Nfil3, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Nkg7, y la expresión de la proteína disminuye. En una

modalidad, la proteína es Nr1d1, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Nr4a2, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Nr4a2, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Nr4a3, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 5 modalidad, la proteína es Ntf4, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Nuak1, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Parp16, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Pdc, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Pde7a, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 10 modalidad, la proteína es Pfkfb2, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Pfkfb3, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Pgam1, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Phlda1, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Pik3ip1, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 15 modalidad, la proteína es Plk3, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Postn, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Ppargc1a, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Ppp1r14c, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Pragmin, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 20 modalidad, la proteína es Prf1, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Ptpn14, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Pvalb, y la expresión de la proteína disminuye. En una
 modalidad, la proteína es Pvalb, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Rab23, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 25 modalidad, la proteína es Rab30, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Rbm20, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Rcan1, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Rell1, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 modalidad, la proteína es Rfx1, y la expresión de la proteína aumenta. En una
 30 modalidad, la proteína es RGD1307461, y la expresión de la proteína disminuye. En
 una modalidad, la proteína es RGD1309676, y la expresión de la proteína aumenta. En

una modalidad, la proteína es RGD1359290, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es RGD1564428, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Rhpn2, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Rn45s, y la expresión de la proteína disminuye. En una

5 modalidad, la proteína es Rnd1, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Rp1, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Rrad, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es RT1-Ba, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es RT1-Bb, y la expresión de la proteína aumenta en

10 comparación con un sujeto de control (por ejemplo, un sujeto que no ha recibido una población de células madre (por ejemplo, PDAC)). En una modalidad, la proteína es RT1-Da, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es RT1-Db1, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Rtn4rl1, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Scd1, y la

15 expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Scd1, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Sdc4, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Sec14l5, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Siglec5, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Sik1, y la

20 expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Slc18a2, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Slc2a5, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Slc30a4, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Slc4a1, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Slc4a1, y la

25 expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Slc4a5, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Slpi, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Smad7, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Snhg4, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Spag8, y la expresión de la

30 proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Stc1, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Sv2c, y la expresión de la proteína

aumenta. En una modalidad, la proteína es Terf2ip, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Thrsp, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Tmc8, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Tmem171, y la expresión de la proteína

5 aumenta. En una modalidad, la proteína es Tmx4, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Tnfrsf12a, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Tnni2, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Ttc30b, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Txnip, y la expresión de la proteína

10 disminuye. En una modalidad, la proteína es Ucp3, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Unc5b, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Zfp112, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Zfp13, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Zfp385b, y la expresión de la proteína

15 aumenta. En una modalidad, la proteína es Zfp474, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Zfyve28, y la expresión de la proteína disminuye. En una modalidad, la proteína es Zic, y la expresión de la proteína aumenta. En una modalidad, la proteína es Zmynd10, y la expresión de la proteína disminuye. En ciertas modalidades, la expresión proteica incrementada es en comparación con un

20 sujeto de control. En ciertas modalidades, la expresión proteica disminuida es en comparación con un sujeto de control. En una modalidad específica, el sujeto de control es un sujeto que no ha recibido una población de células madre (por ejemplo, PDAC).

[0214] En algunas modalidades, la célula madura es una célula somática. En algunas modalidades, la célula madura es una célula de músculo esquelético. En

25 algunas modalidades, la célula madura es una célula cerebral. En algunas modalidades, la célula madura es del cerebro. En otras modalidades, la célula madura es una célula cardíaca. En algunas modalidades, la célula madura es del corazón. En algunos casos, la célula madura es una célula de riñón. En algunas modalidades, la célula madura es del riñón. En algunas modalidades, la célula madura es una célula

30 hepática. En algunas modalidades, la célula madura es del hígado. En otras modalidades, la célula madura es un granulocito, mastocito o macrófago. En algunas

modalidades, la célula madura es de la médula ósea. En algunos casos, la célula madura es una célula de la piel. En algunas modalidades, la célula madura es de la piel.

5 [0215] En algunas modalidades, los métodos divulgados en este documento hacen referencia a un sujeto. En algunas modalidades, el sujeto tiene 10-15 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 15-20 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 20-25 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 25-30 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 30-35 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 35-40 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 40-45 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 45-50 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 50-55 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 55-60 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 60-65 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 65-70 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 70-75 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 75-80 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 80-85 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 85-90 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 90-95 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene 95-100 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene más de 100 años de edad.

20 [0216] En algunas modalidades, los métodos divulgados en este documento hacen referencia a un sujeto de control. En algunas modalidades, el sujeto de control es el mismo sujeto antes de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC). En otras modalidades, el sujeto de control es un sujeto que no ha recibido la población de células madre (por ejemplo, PDSC).

25 [0217] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el método comprende además (i) determinar el número de células madre y/o células diferenciadas en el tejido antes de la administración de la población de células madre (ej., PDSC) al sujeto, y (ii) determinar el número de células madre y/o células diferenciadas en el tejido después de la administración de la población de células madre al sujeto.

30

[0218] En algunas modalidades, el método aumenta el número de células madre en el tejido después de la administración en comparación con antes de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC). En una modalidad, el sujeto tiene un número incrementado de células madre en comparación con un sujeto que no ha recibido una administración de población de células madre (por ejemplo, PDSC). En ciertas modalidades, el aumento en el número de células madre persiste a lo largo del tiempo. En otras modalidades, el aumento en el número de células madre es el resultado de una expansión de células madre residentes en el tejido. En una modalidad, el aumento en el número de células madre es el resultado de una expansión de las células madre (por ejemplo, PDSC) en el tejido.

[0219] En otra modalidad, el número de células madre se evalúa mediante unidades formadoras de colonias de células madre.

[0220] En algunas modalidades, el número de células madre se incrementa de 10% a 100% aproximadamente. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 10%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 15%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 20%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 25%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 30%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 35%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 40%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 45%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 50%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 55%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 60%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 65%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 70%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 75%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 80%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 85%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 90%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en

aproximadamente 95%. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 100%. También se contempla cualquier rango o intervalo del mismo. En algunas modalidades, el número de células madre se incrementa de 10% a 10 veces aproximadamente. En algunas modalidades, el número de células madre se incrementa de 2 a 10 veces aproximadamente. En ciertas modalidades, el número de células madre aumenta aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces, o cualquier rango de los mismos. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 2-veces. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 3-veces. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 4-veces. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 5-veces. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 6-veces. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 7-veces. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 8-veces. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 9-veces. En una modalidad, el número de células madre aumenta en aproximadamente 10-veces. También se contempla cualquier rango o intervalo del mismo. En algunas modalidades, el número de células madre se incrementa de 10% a 10 veces aproximadamente, o cualquier rango del mismo. En algunas modalidades, el número de células madre se incrementa a una cantidad dentro de 20% aproximadamente, 10% aproximadamente, o 5% aproximadamente del número de células madre presentes en un control (por ejemplo, el sujeto antes de recibir la administración de las células madre, un sujeto que no ha recibido la administración de las células madre, o la población general, tal como se determina por un promedio o mediana).

[0221] Ciertos métodos proporcionados en la presente hacen referencia a un aumento en la proporción de células madre a células diferenciadas. En algunas modalidades, la relación de células madre a células diferenciadas se incrementa de 10% a 100% aproximadamente, por ejemplo, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%,

aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente. 40%,
aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%,
aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%,
aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%,
5 aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 100% .

[0222] En algunas modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas
aumenta en aproximadamente 10%. En algunas modalidades, la tasa de células madre
a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 15%. En algunas modalidades,
la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 20%.

10 En algunas modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en
aproximadamente 25%. En algunas modalidades, la tasa de células madre a células
diferenciadas aumenta en aproximadamente 30%. En algunas modalidades, la tasa de
células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 35%. En algunas
modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en
15 aproximadamente 40%. En algunas modalidades, la tasa de células madre a células
diferenciadas aumenta en aproximadamente 45%. En algunas modalidades, la tasa de
células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 50%. En algunas
modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en
aproximadamente 55%. En algunas modalidades, la tasa de células madre a células
20 diferenciadas aumenta en aproximadamente 60%. En algunas modalidades, la tasa de
células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 65%. En algunas
modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en
aproximadamente 70%. En algunas modalidades, la tasa de células madre a células
diferenciadas aumenta en aproximadamente 75%. En algunas modalidades, la tasa de
25 células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 80%. En algunas
modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en
aproximadamente 85%. En algunas modalidades, la tasa de células madre a células
diferenciadas aumenta en aproximadamente 90%. En algunas modalidades, la tasa de
células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 95%. En algunas
30 modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en
aproximadamente 100%. También se contempla cualquier rango o intervalo del mismo.

En algunas modalidades, la relación de células madre a células diferenciadas se incrementa de 10% a 10 veces aproximadamente . En algunas modalidades, la relación de células madre a células diferenciadas se incrementa de 2 a 10 veces aproximadamente . En algunas modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 2-veces. En algunas modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 3-veces. En algunas modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 4-veces. En algunas modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 5-veces. En algunas modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 6-veces. En algunas modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 7-veces. En algunas modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 8-veces. En algunas modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 9-veces. En algunas modalidades, la tasa de células madre a células diferenciadas aumenta en aproximadamente 10-veces. También se contempla cualquier rango o intervalo del mismo. En algunas modalidades, la relación de células madre a células diferenciadas se incrementa de 10% a 10 veces aproximadamente, o cualquier rango del mismo . En algunas modalidades, la relación de células madre a células diferenciadas se incrementa a una cantidad dentro de 20% aproximadamente, 10% aproximadamente, o 5% aproximadamente del número de relación de células madre a células diferenciadas presentes en un control (por ejemplo, el sujeto antes de recibir la administración de las células madre, un sujeto que no ha recibido la administración de las células madre, o la población general, tal como se determina por un promedio o mediana).

[0223] En algunas modalidades, el aumento en el número de células madre (o relación de células madre a células diferenciadas) da como resultado la remodelación, renovación, renovación, rejuvenecimiento, reparación y/o restauración del tejido del sujeto. En otras modalidades, el aumento en el número de células madre da como resultado la remodelación del tejido del sujeto. En algunas modalidades, el aumento en el número de células madre da como resultado la renovación del tejido del sujeto. En otras modalidades, el aumento en el número de células madre da como resultado la

renovación del tejido del sujeto. En algunas modalidades, el aumento en el número de células madre da como resultado el rejuvenecimiento del tejido del sujeto. En otras modalidades, el aumento en el número de células madre da como resultado la reparación del tejido del sujeto. En algunas modalidades, el aumento en el número de células madre da como resultado la restauración del tejido del sujeto.

[0001] En una modalidad, el método comprende además poner en contacto la población de células madre (por ejemplo, PDSC) con uno o más factores adicionales aislados de células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes. En ciertas modalidades, el uno o más factores adicionales son factores bioactivos aislados del secretoma de una célula madre. En ciertas modalidades, el uno o más factores adicionales son factores bioactivos aislados del secretoma de un PDSC. En algunas modalidades, el uno o más factores adicionales se selecciona del grupo que consiste en citoquinas, hormonas, promotores, represores, proteínas, ácidos nucleicos, virus, inmunógenos, factores angiogénicos, factores de crecimiento, factores antiapoptóticos y factores antioxidantes, o cualquier combinación de los mismos. En otra modalidad, el método comprende además cultivar y/o expandir la población de células madre (por ejemplo, PDSC) antes de la administración al sujeto. En una modalidad, el cultivo y/o expansión es in vitro. En ciertas modalidades, el cultivo y/o la expansión es in situ. En otras modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se cultiva y/o expande en presencia de células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes. En una modalidad, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se cultiva y/o expande en presencia de factores adicionales aislados de células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes. En ciertas modalidades, el uno o más factores adicionales es un factor bioactivo aislado del secretoma de una célula madre. En ciertas modalidades, el factor más común es un factor bioactivo aislado del secreto de un PDAC. En otra modalidad, el uno o más factores adicionales se selecciona del grupo que consiste en citoquinas, hormonas, promotores, represores, proteínas, ácidos nucleicos, virus, inmunógenos, factores angiogénicos, factores de crecimiento, factores antiapoptóticos y factores antioxidantes, o cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC)

se cultiva y/o expande en un dispositivo extracorpóreo. En algunas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se ha pasado al menos tres veces. En una modalidad, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se ha pasado no más de diez veces.

- 5 **[0100]** En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente caracterizar el genoma de las células madre. En una modalidad, la caracterización genómica se lleva a cabo antes de la administración de la población de células madre al sujeto. En otra modalidad, la caracterización genómica se lleva a cabo después de la administración de la población de células madre al sujeto. En algunas modalidades, la
- 10 caracterización genómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y después de la administración de la población de células madre al sujeto. En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente caracterizar el genoma de PDSC. En una modalidad, la caracterización genómica se lleva a cabo antes de la administración de la población de PDSC al sujeto. En otra
- 15 modalidad, la caracterización genómica se lleva a cabo después de la administración de la población de PDSC al sujeto. En algunas modalidades, la caracterización genómica se realiza antes de la administración de la población de PDSC al sujeto, y después de la administración de la población de PDSC al sujeto. En situaciones donde se administran células madre derivadas de donantes múltiples, la caracterización del
- 20 genoma puede facilitar la selección de las diferentes células madre que se usan para hacer que la composición se administre. Esto permite incluir en la composición una mezcla de preparaciones de células madre, donde cada preparación de células madre utilizada en la mezcla tiene un genotipo particular deseado. En algunas modalidades, las preparaciones de células madre de diferentes donantes se seleccionan sin el uso
- 25 de tipificación de HLA para determinar la compatibilidad con el receptor.
- [0101]** En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente caracterizar el proteoma de las células madre. En otras modalidades, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto. En otra modalidad, la caracterización proteómica se realiza después de la administración de la
- 30 población de células madre al sujeto. En una modalidad, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y

después de la administración de la población de células madre al sujeto. En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente caracterizar el proteoma de PDSC. En otras modalidades, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de PDSC al sujeto. En otra modalidad, la caracterización proteómica se lleva a cabo después de la administración de la población de PDSC al sujeto. En una modalidad, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de PDSC al sujeto, y después de la administración de la población de PDSC al sujeto.

[0102] En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente caracterizar el genoma de las células madre y/o células diferenciadas en el tejido. En otra modalidad, la caracterización genómica se realiza antes de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto. En una modalidad, la caracterización genómica se realiza después de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto. En algunas modalidades, la caracterización genómica se realiza antes de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto, y después de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto.

[0103] En ciertas modalidades, el método comprende adicionalmente caracterizar el proteoma de las células madre y/o células diferenciadas en el tejido. En una modalidad, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto. En otra modalidad, la caracterización proteómica se realiza después de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto. En otras modalidades, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto, y después de la administración de la población de células madre (por ejemplo, PDSC) al sujeto.

[0104] El nivel de expresión de los biomarcadores (por ejemplo, ácidos nucleicos o proteínas) proporcionado en la presente se puede usar en los métodos proporcionados en este documento. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la expresión de biomarcadores puede usarse para confirmar la identidad de una población de células madre aisladas (por ejemplo, PDSC), para identificar una población de células que

comprende al menos una pluralidad de células madre aisladas (por ejemplo, PDSC), o similares. Las poblaciones de células madre aisladas (p. ej., PDSC), cuya identidad se confirma, pueden ser clonales, por ejemplo, poblaciones de células madre aisladas (ej., PDSC) expandidas a partir de células madre aisladas únicas (ej., PDSC) o población de células madre (por ejemplo, PDSC), por ejemplo, una población de células que comprende células madre aisladas (por ejemplo, PDSC) que se expanden a partir de múltiples células madre aisladas (por ejemplo, PDSC) o una población de células que comprenden células madre aisladas (p. ej., PDSC), como se describe en este documento, y al menos otro tipo de célula.

[0105] El nivel de expresión de estos genes también se puede usar para seleccionar poblaciones de células madre aisladas (por ejemplo, PDSC). Por ejemplo, se puede seleccionar una población de células, por ejemplo, células madre expandidas clonalmente (por ejemplo, PDSC), si la expresión de uno o más de los genes proporcionados aquí es significativamente mayor en una muestra de la población de células que en una población equivalente de células madre mesenquimales derivadas de médula ósea. Dicha selección puede ser de una población a partir de una pluralidad de poblaciones aisladas de células madre placentarias, a partir de una pluralidad de poblaciones celulares, cuya identidad no se conoce, etc.

[0106] Las células madre aisladas (por ejemplo, PDSC) se pueden seleccionar sobre la base del nivel de expresión de uno o más de tales genes en comparación con el nivel de expresión en dicho uno o más genes en una célula de control (por ejemplo, célula madre, tal como una célula madre irrelevante).

[0107] Por ejemplo, PDSC aislado se puede seleccionar sobre la base del nivel de expresión de uno o más de tales genes en comparación con el nivel de expresión en dichos uno o más genes en, por ejemplo, un control de células madre mesenquimales derivado de médula ósea. En una modalidad, el nivel de expresión de dichos uno o más genes en una muestra que comprende un número equivalente de células madre mesenquimales derivadas de médula ósea se usa como control. En otra modalidad, el control, para PDSC aislado ensayado bajo ciertas condiciones, es un valor numérico que representa el nivel de expresión de dicho uno o más genes en células madre mesenquimatosas derivadas de médula ósea en dichas condiciones. Por ejemplo, en

algunas modalidades, un método para seleccionar PDSC aisladas o poblaciones de PDSC aislado sobre la base de la expresión génica de uno o más genes comprende seleccionar células que expresan uno o más genes a un nivel detectablemente más alto que una célula madre mesénquimal derivada de médula ósea, en la que dicho uno o más genes se seleccionan del grupo que consiste en ACTG2, ADARB1, AMIGO2, ARTS-1, B4GALT6, BCHE, C11orf9, CD200, COL4A1, COL4A2, CPA4, DMD, DSC3, DSG2, ELOVL2, F2RL1, FLJ10781, GATA6, GPR126, GPRC5B, HLA-G, ICAM1, IER3, IGFBP7, IL1A, IL6, IL18, KRT18, KRT8, LIPG, LRAP, MATN2, MEST, NFE2L3, NUA1, PCDH7, PDLIM3, PKP2, RTN1, SERPINB9, ST3GAL6, ST6GALNAC5, SLC12A8, TCF21, TGFB2, VTN y ZC3H12A, y en el que dicha célula madre derivada de médula ósea ha experimentado una serie de pasos en cultivo equivalentes al número de pasajes que dicho PDSC ha experimentado. En una modalidad más específica, dicha selección comprende la selección de células que expresan ACTG2, ADARB1, AMIGO2, ARTS-1, B4GALT6, BCHE, C11orf9, CD200, COL4A1, COL4A2, CPA4, DMD, DSC3, DSG2, ELOVL2, F2RL1, FLJ10781, GATA6. , GPR126, GPRC5B, HLA-G, ICAM1, IER3, IGFBP7, IL1A, IL6, IL18, KRT18, KRT8, LIPG, LRAP, MATN2, MEST, NFE2L3, NUA1, PCDH7, PDLIM3, PKP2, RTN1, SERPINB9, ST3GAL6, ST6GALNAC5 , SLC12A8, TCF21, TGFB2, VTN y ZC3H12A a un nivel detectablemente más alto que una célula madre mesenquimal derivada de médula ósea.

[0108] En algunas modalidades, el tejido es músculo. En una modalidad, el tejido es cerebro. En otra modalidad, el tejido es piel. En algunas modalidades, el tejido es médula ósea. En una modalidad, el tejido es corazón. En ciertas modalidades, el tejido es hígado. En otra modalidad, el tejido es riñón.

[0109] En algunas modalidades, los métodos descritos aquí comprenden la administración de una población de células madre a un sujeto. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de células madre. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de células madre. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de células madre.

[0110] En ciertas modalidades, aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 1×10^8 células madre por kilogramo receptor, tal como aproximadamente 1×10^6 a aproximadamente 1×10^7 células madre por kilogramo receptor. En diversas modalidades, las células madre administradas a un individuo o sujeto comprenden al menos 1×10^5 , 3×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 3×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 3×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 , 3×10^8 , 4×10^8 , 5×10^8 , 6×10^8 , 7×10^8 , 8×10^8 , 8×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 , 3×10^9 , 4×10^9 , 5×10^9 , 1×10^{10} , 5×10^{10} o 1×10^{11} o más células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 1×10^5 , 3×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 3×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 3×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 , 3×10^8 , 4×10^8 , 5×10^8 , 6×10^8 , 7×10^8 , 8×10^8 , 8×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 , 3×10^9 , 4×10^9 , 5×10^9 , 1×10^{10} , 5×10^{10} o 1×10^{11} o más células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 1×10^5 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 3×10^5 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 5×10^5 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 1×10^6 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 3×10^6 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 5×10^6 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 1×10^7 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 3×10^7 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 5×10^7 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 1×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 2×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 3×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 4×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 5×10^8 células madre. En una

modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 6×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 7×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 8×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 8×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 1×10^9 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 2×10^9 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 3×10^9 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 4×10^9 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 5×10^9 células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 1×10^{10} células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos 5×10^{10} células madre. En una modalidad, una población de células madre administradas a un sujeto comprende al menos o 1×10^{11} células madre.

[0111] En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 1×10^5 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 3×10^5 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 5×10^5 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 1×10^6 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 3×10^6 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 5×10^6 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 1×10^7 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 3×10^7 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 5×10^7 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto

comprende 1×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 2×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 3×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 4×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 5×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 6×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 7×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 8×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 8×10^8 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 1×10^9 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 2×10^9 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 3×10^9 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 4×10^9 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 5×10^9 células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 1×10^{10} células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 5×10^{10} células madre. En una modalidad, una población de células madre administrada a un sujeto comprende 1×10^{11} células madre.

[0112] En algunas modalidades, los métodos descritos en este documento comprenden la administración de una población de PDSC a un sujeto. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0113] En ciertas modalidades, aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 1×10^8 PDSC por kilogramo receptor, tal como aproximadamente 1×10^6 a aproximadamente 1×10^7 PDSC por kilogramo receptor. En diversas modalidades, PDSC administrado a

un individuo o sujeto comprende al menos 1×10^5 , 3×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 3×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 3×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 , 3×10^8 , 4×10^8 , 5×10^8 , 6×10^8 , 7×10^8 , 8×10^8 , 8×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 , 3×10^9 , 4×10^9 , 5×10^9 , 1×10^{10} , 5×10^{10} , o 1×10^{11} o más PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos

5 1×10^5 , 3×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 3×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 3×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 , 3×10^8 , 4×10^8 , 5×10^8 , 6×10^8 , 7×10^8 , 8×10^8 , 8×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 , 3×10^9 , 4×10^9 , 5×10^9 , 1×10^{10} , 5×10^{10} , o 1×10^{11} o más PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 1×10^5 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 3×10^5 PDSC. En una

10 modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 5×10^5 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 1×10^6 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 3×10^6 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 5×10^6 PDSC. En

15 una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 1×10^7 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 3×10^7 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 5×10^7 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 1×10^8 PDSC. En

20 una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 2×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 3×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 4×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 5×10^8 PDSC. En

25 una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 6×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 7×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 8×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 8×10^8 PDSC. En

30 una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 1×10^9 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto

comprende al menos 2×10^9 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 3×10^9 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 4×10^9 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 5×10^9 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 1×10^{10} PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos 5×10^{10} PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende al menos o 1×10^{11} PDSC.

[0114] En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 1×10^5 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 3×10^5 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 5×10^5 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 1×10^6 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 3×10^6 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 5×10^6 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 1×10^7 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 3×10^7 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 5×10^7 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 1×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 2×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 3×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 4×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 5×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 6×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 7×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 8×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 8×10^8 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 1×10^9 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 2×10^9 PDSC.

En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 3×10^9 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 4×10^9 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 5×10^9 PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 1×10^{10} PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende 5×10^{10} PDSC. En una modalidad, una población de PDSC administrada a un sujeto comprende o 1×10^{11} PDSC.

[0115] El PDSC también se puede administrar con uno o más segundos tipos de células madre, por ejemplo, células madre mesenquimales de médula ósea, células madre neuronales de cerebro o médula espinal, o células madre de tejido graso. Dichas segundas células madre se pueden administrar a un individuo con dicha PDSC en una relación de, por ejemplo, entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1.

[0116] Para facilitar el contacto, o la proximidad, de PDSC y las células inmunes in vivo, el PDSC se puede administrar a un individuo por cualquier ruta suficiente para poner el PDSC y las células inmunes en contacto o proximidad entre sí. Por ejemplo, el PDSC puede administrarse al individuo, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraocular, parenteral, intratecal, intraarterial, subcutánea o directamente en un órgano. El PDSC se puede formular como una composición farmacéutica como se describe en otra parte en el presente documento. En una modalidad específica, los PDSC se administran por vía subcutánea.

[0117] En algunas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administran sistémicamente. En una modalidad, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra localmente al tejido. En otras modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra por administración parenteral. En otra modalidad, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra por vía intravenosa. En algunas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra por goteo continuo o como un bolo. En una modalidad, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se prepara para administrarse en una suspensión líquida inyectable u otro medio biocompatible. En otras modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra usando un catéter. En

otra modalidad, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra usando un sistema de liberación controlada. En una modalidad, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra usando un sustrato o matriz implantable. En ciertas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra por vía intramuscular. En algunas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra por vía subcutánea. En una modalidad, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra subdérmicamente. En otra modalidad, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra intracompartimentalmente. En algunas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra por administración intraperitoneal. En otras modalidades, el método comprende además poner en contacto la población de células madre (por ejemplo, PDSC) con células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes.

[0118] En ciertas modalidades, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran en un medio biocompatible que es, o se convierte en una matriz semisólida o sólida in situ. En algunas modalidades, la matriz es un líquido inyectable que polimeriza a un gel semisólido, tal como colágeno y sus derivados, ácido poliláctico o ácido poliglicólico. En otras modalidades, la matriz es una o más capas de una matriz sólida y flexible que se implanta en su forma final, tal como matrices fibrosas impregnadas. La matriz puede ser, por ejemplo, Gelfoam® (Upjohn, Kalamazoo, MI) o una matriz biológica. En ciertas modalidades, la matriz es permanente. En otras modalidades, la matriz es degradable o biodegradable. En algunas modalidades, las células madre se incrustan en un parche de ingeniería de tejidos que contiene, por ejemplo, una matriz de colágeno. Tal parche se puede unir o entregar de otro modo a un tejido, por ejemplo, con un sellante (por ejemplo, fibrina).

[0119] En ciertas modalidades, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran como una suspensión celular en un medio líquido farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, solución salina o tampón), por ejemplo, para administración sistémica o administración local directamente en un tejido del sujeto.

[0120] Una cantidad o dosis efectiva de células madre para usar en los métodos proporcionados en la presente variará dependiendo del tipo de célula madre usado y/o

el sitio de administración (por ejemplo, intravenosamente o localmente), y tales dosis pueden ser fácilmente determinadas por un médico.

[0121] En una modalidad, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra como una dosis única. En otra modalidad, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra como dosis múltiples.

[0122] En una modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) (o población de células madre (por ejemplo, PDSC)) se administran en una dosis de entre 1×10^5 células y 1×10^{11} . En una modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran a una dosis de entre 1×10^5 células y 1×10^9 células. En ciertas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra a una dosis de entre 1×10^5 células y 1×10^7 células. En otras modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra a una dosis de entre 1×10^6 células y 1×10^7 células. En otras modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra a una dosis de entre 1×10^8 células y 1×10^9 células. En algunas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra a una dosis de aproximadamente 1×10^6 células. En algunas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra a una dosis de aproximadamente 1×10^7 células. En algunas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra a una dosis de aproximadamente 1×10^8 células. En algunas modalidades, la población de células madre (por ejemplo, PDSC) se administra a una dosis de aproximadamente 1×10^9 células.

[0123] Por ejemplo, células madre (por ejemplo, PDSC) se pueden administrar en una dosis entre aproximadamente 1×10^6 y 1×10^8 , tal como entre 1×10^7 y 5×10^7 .

Dependiendo de la cantidad de envejecimiento o lesión, se pueden usar más o menos células. Más daño puede requerir una dosis mayor de células (por ejemplo, en un sujeto más viejo), y un daño menor puede requerir una dosis más pequeña de células (por ejemplo, en un sujeto más joven). Sobre la base del peso corporal del receptor, una dosis efectiva puede estar entre 1×10^5 y 1×10^7 por kg de peso corporal, como por ejemplo 1×10^6 y 5×10^6 células por kg de peso corporal. La edad del paciente, el estado general y el estado inmunológico se pueden usar como factores para determinar la dosis administrada, y el médico lo determinará fácilmente.

[0124] En una modalidad, la población de células madre (p. Ej., PDSC) se administra cuando el sujeto tiene entre 10 y 15 años de edad, de 15 a 20 años de edad, de 20 a 25 años de edad, de 25 a 30 años de edad, de 30 a 35 años. años de edad, 35-40 años, 40-45 años, 45-50 años, 50-55 años, 55-60 años, 60-65 años, 65-70 años de edad, 70-75 años de edad, 75-80 años de edad, 80-85 años de edad, 85-90 años de edad, 90-95 años de edad, 95-100 años de edad, o más de 100 años de edad años. En algunas modalidades, la administración es la primera administración. En una modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 10 y 15 años de edad. En otra modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 15 y 20 años de edad. En otra modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 20 y 25 años de edad. En una modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 25 y 30 años de edad. En una modalidad específica, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 30 y 35 años de edad. En otra modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 35 y 40 años de edad. En una modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 40 y 45 años de edad. En una modalidad específica, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 45 y 50 años de edad. En una modalidad específica, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 50 y 55 años de edad. En una modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 60 y 65 años de edad. En otra modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 65 y 70 años de edad. En una modalidad específica, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 70 y 75 años de edad. En una modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 75 y 80 años de edad. En otra modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 80 y 85 años de edad. En una modalidad específica, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 85 y 90 años de edad. En una modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 90 y 95 años de edad. En otra modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran entre 95 y 100 años de edad. En una modalidad específica, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran después de 100 años de edad. En algunas

modalidades, las poblaciones de células madre (por ejemplo, PDSC) se administran en serie durante la vida del sujeto.

[0125] En ciertas modalidades, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran a un sujeto una vez. En otras modalidades, las células madre (p. Ej.,

5 PDSC) se administran a un sujeto más de una vez. En una modalidad específica, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran en serie en el curso de una vida del sujeto. En algunas modalidades, se administra la población de células madre (por ejemplo, PDSC).

[0126] En una modalidad, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran

10 una vez al mes, cada dos meses, cada tres meses, cada cuatro meses, dos veces al año, una vez al año. En alguna modalidad, las células madre (p. Ej., PDSC) se administran una vez cada dos años, una vez cada tres años, una vez cada cuatro años, una vez cada 5 años, una vez cada diez años, una vez cada 15 años, una vez cada 20 años, o una vez cada 25 años.

15 [0127] En ciertas modalidades, las células madre (p. Ej., PDSC) se administran durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, , 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 años o más.

[0128] En algunas modalidades, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran como una sola. En ciertas modalidades, las células madre (por ejemplo,

20 PDSC) se administran en dos o más dosis, tales como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más dosis, o cualquier intervalo de las mismas.

[0129] En algunas modalidades, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran anualmente durante dos o más años, tales como aproximadamente 2 años, aproximadamente 3 años, aproximadamente 4 años, aproximadamente 5 años,

25 aproximadamente 6 años, aproximadamente 7 años, aproximadamente 8 años , aproximadamente 9 años, aproximadamente 10 años, aproximadamente 15 años, aproximadamente 20 años, aproximadamente 25 años o más, aproximadamente 30 años, aproximadamente 35 años, aproximadamente 40 años, aproximadamente 45 años, aproximadamente 50 años, aproximadamente 55 años, aproximadamente 60

30 años , aproximadamente 65 años, aproximadamente 70 años, aproximadamente 75 años, aproximadamente 80 años, aproximadamente 85 años, aproximadamente 90

años, aproximadamente 95 años, aproximadamente 100 años, o cualquier intervalo de tiempo, o durante toda la vida del sujeto.

[0130] En otras modalidades, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran cada dos años durante cuatro o más años, tales como aproximadamente 4 años, aproximadamente 6 años, aproximadamente 8 años, aproximadamente 10 años, aproximadamente 20 años, aproximadamente 30 años, aproximadamente 40 años, aproximadamente 50 años, aproximadamente 60 años, aproximadamente 70 años, aproximadamente 80 años, aproximadamente 90 años, aproximadamente 100 años, o cualquier intervalo de tiempo, o durante toda la vida del sujeto.

[0131] En otras modalidades, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran cada cinco años durante diez o más años, tales como aproximadamente 10 años, aproximadamente 15 años, aproximadamente 20 años, aproximadamente 25 años o más, aproximadamente 30 años, aproximadamente 35 años, aproximadamente 40 años, aproximadamente 45 años, aproximadamente 50 años, aproximadamente 55 años, aproximadamente 60 años, aproximadamente 65 años, aproximadamente 70 años, aproximadamente 75 años, aproximadamente 80 años, aproximadamente 85 años, aproximadamente 90 años, aproximadamente 95 años, aproximadamente 100 años, o cualquier intervalo de los mismos, o durante toda la vida del sujeto.

[0132] En otras modalidades, las células madre (por ejemplo, PDSC) se administran cada diez años durante veinte o más años, tales como aproximadamente 20 años, aproximadamente 30 años, aproximadamente 40 años, aproximadamente 50 años, aproximadamente 60 años, aproximadamente 70 años, aproximadamente 80 años, aproximadamente 90 años, aproximadamente 100 años, o cualquier intervalo de los mismos, o durante la vida del sujeto.

[0133] En algunas modalidades, al sujeto se le administran células madre (por ejemplo, PDSC) dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce veces, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco o más veces en varios intervalos a lo largo de su vida. Las dosificaciones de las células madre (por ejemplo, PDSC) administradas en serie a un sujeto a diferentes intervalos pueden ser idénticas o no idénticas a las dosis anteriores.

[0134] En ciertas modalidades, la vía de administración para una dosis de células madre (por ejemplo, PDSC) a un sujeto es intravenosa, intramuscular, intracompartimental, o una combinación de las mismas, pero también son aceptables otras rutas descritas en este documento. Cada dosis puede administrarse o no mediante una ruta de administración idéntica. En algunas modalidades, un anticuerpo se puede administrar a través de múltiples vías de administración simultáneamente o posteriormente a otras dosis de la misma o una población diferente de células madre (por ejemplo, PDSC) proporcionadas aquí.

[0135] También se contemplan diversas combinaciones de edades, dosificación y frecuencia de administración proporcionadas aquí.

[0136] Uno o más de los métodos de administración o composiciones proporcionados en este documento se pueden usar para administrar las células madre (por ejemplo, PDSC) proporcionadas en la presente. Por ejemplo, en ciertas modalidades, las células madre (por ejemplo, PDSC) se pueden administrar al sujeto mediante un primer método de administración y/o en una primera formulación (por ejemplo, inyección directa con aguja de formulación líquida) y células madre (por ejemplo, PDSC) se puede administrar de forma concurrente o secuencial al sujeto usando un segundo método de administración y/o en una segunda formulación (por ejemplo, matriz).

[0137] En otro aspecto, se proporciona un método para recuperar, aislar, caracterizar y/o expandir células derivadas de los restos del nacimiento (por ejemplo, placenta) que retienen la pluripotencia, la diferenciación y la diversidad proteómica sintética del tejido juvenil (p. Ej., PDSC) . En una modalidad, los métodos comprenden recuperar las células. En otra modalidad, el método comprende aislar las células. En otras modalidades, el método comprende caracterizar las células. En otra modalidad, el método comprende expandir las células. Los métodos a modo de ejemplo para recuperar, aislar, caracterizar y expandir células, tales como PDSC, se proporcionan en otra parte de este documento.

[0138] En modalidades particulares, los métodos proporcionados en este documento se usan con el fin de crioconservar las células. En algunas modalidades, las células se crioconservan en una forma que se pueden apropiar en el futuro, por

ejemplo, para administrar a los sujetos. En algunas modalidades, las células son autólogas para el sujeto. En algunas modalidades, las células son alogénicas para el sujeto. Métodos ilustrativos de crioconservación y cocción de células madre placentarias se proporcionan en otra parte de este documento.

5 [0139] En algunas modalidades, los métodos proporcionados aquí restauran, recargan y/o reponen el conjunto de células madre y progenitoras (por ejemplo, aquellas células que residen en un tejido). En algunas modalidades, las células se restauran. En otras modalidades, las células (por ejemplo, aquellas células que residen en un tejido) se recargan. En otras modalidades más, las células (por ejemplo, 10 aquellas células que residen en un tejido) se reponen. Cuando las células (por ejemplo, aquellas células que residen en un tejido) se restauran, se recargan y/o se reabastecen, puede producirse, en ciertas modalidades, una mejora en la calidad del rendimiento filioanatómico general del receptor. En ciertas modalidades, las células (por ejemplo, aquellas células que residen en un tejido) son células envejecidas o 15 heridas.

[0140] En ciertas modalidades, se pueden emplear métodos adicionales para la caracterización, expansión, calificación y despliegue clínico de las células para este fin, y se describen en otra parte de este documento.

[0141] En algunas modalidades, los métodos se proporcionan en este documento 20 para la caracterización y calificación de células expandidas y no manipuladas. Esta caracterización y calificación puede ser útil para la criopreservación a largo plazo y la posterior utilización clínica. La utilización clínica puede ser cualquiera de los diversos métodos proporcionados en este documento. En ciertas modalidades, el método da como resultado la restauración del potencial regenerativo celular del receptor y/o la 25 capacidad sintética del receptor para combatir, revertir, mejorar los efectos del envejecimiento; o cualquier combinación de los mismos

[0142] La administración y entrega de células, por ejemplo, con el fin de corregir los defectos proteómicos y de otro tipo asociados con el envejecimiento, puede incluir cualquier método de administración parenteral, incluyendo infusión intravenosa, 30 administración directa intramuscular, subcutánea, intracompartimental, intraperitoneal y subdérmica. Otros métodos de administración a modo de ejemplo se proporcionan en

otro lugar de este documento. La dosis y la formulación de dichas células también pueden incluir cualquier medio convencional de suspender e inyectar dicho producto, incluidos los que se proporcionan en otra parte de este documento. En una modalidad específica, las células se administran a un sujeto que lo necesita.

5 **4.3 Células Madre Derivadas de Placenta (PDSC)**

[0143] Las células madre derivadas de placenta son células madre, que pueden obtenerse a partir de una placenta o parte de ella, que tienen la capacidad de diferenciarse en tipos de células no placentarias. En una modalidad específica, los PDSC se adhieren a un sustrato de cultivo tisular. El PDSC puede ser de origen fetal o materno (es decir, puede tener el genotipo del feto o la madre, respectivamente). En ciertas modalidades, las poblaciones de PDSC proporcionadas en este documento son de origen fetal. Las poblaciones de PDSC, o poblaciones de células que comprenden PDSC, pueden comprender PDSC que son únicamente de origen fetal o materno, o pueden comprender una población mixta de PDSC de origen tanto fetal como materno. El PDSC y las poblaciones de células que comprenden el PDSC pueden identificarse y seleccionarse por las características morfológicas, de marcador y de cultivo que se describen a continuación.

[0144] En una modalidad, la población de PDSC se ha criopreservado previamente. En otra modalidad, la población de PDSC son células de un banco de células madre placentarias. En una modalidad, la población de PDSC comprende células obtenidas de una placenta que se ha drenado de sangre de cordón umbilical. En una modalidad, la población de PDSC comprende células obtenidas de una placenta que se ha perfundido para eliminar sangre residual.

4.3.1 PDSC Superficie Celular, Marcadores Moleculares y Genéticos

[0145] Las células madre derivadas de placenta divulgadas en la presente, y las poblaciones de células madre derivadas de placenta, expresan una pluralidad de marcadores que pueden usarse para identificar y/o aislar las células madre, o poblaciones de células que comprenden las células madre. Las poblaciones PDSC y PDSC proporcionadas en este documento (es decir, dos o más PDSC) incluyen células madre y poblaciones celulares que contienen células madre obtenidas directamente de la placenta o cualquier parte de la misma (ej., amnios, corion, cotiledones placentarios

y similares) Las poblaciones de células madre placentarias también incluyen poblaciones de (es decir, dos o más) PDSC en cultivo, y una población en un contenedor, por ejemplo, una bolsa. PDSC no son, sin embargo, trofoblastos.

[0146] En otras modalidades, las PDSC son células madre de tipo embrionario. En

5 una modalidad, las PDSC son células madre pluripotentes o multipotentes. En ciertas modalidades, la población de PDSC comprende células que son células multipotentes placentarias CD34⁻, CD10⁺, SH2⁺, CD90⁺. En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD10⁺, CD29⁺, CD44⁺, CD54⁺, CD90⁺, SH2⁺, SH3⁺, SH4⁺ y OCT-4⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende

10 células que son CD34⁻, CD10⁺, CD105⁺ y CD200⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺ y CD105⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, OCT-4⁺ y CD200⁺. En una

15 modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD73⁺, OCT-4⁺ y CD200⁺. En otras modalidades, la población de PDSC comprende células que son OCT-4⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺ y OCT4⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺ y CD200⁺. En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺ y CD105⁺. En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD200⁺ y OCT-4⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺ y HLA-G⁺.

20

[0147] En ciertas modalidades, la población de PDSC comprende células que son

CD73⁺, CD105⁺, HLA-G⁺. En otra modalidad, la población de PDSC comprende células

25 que son CD73⁺, CD105⁺, CD200⁺ y HLA-G⁺. En una modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻; CD38⁻; CD45⁻; CD34⁻ y CD38⁻; CD34⁻ y CD45⁻; CD38⁻ y CD45⁻; o CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En otras modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻ y HLA-G⁺.

[0148] En ciertas modalidades, la población de PDSC comprende células que son

30 CD73, CD105, CD200, HLA-G y/o OCT-4, y no expresan CD34, CD38 o CD45. En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células que también expresan

HLA-ABC (MHC-1) y HLA-DR. Estos marcadores se pueden usar para identificar PDSC y para distinguir PDSC de otros tipos de células madre. Debido a que el PDSC puede expresar CD73 y CD105, pueden tener características de células madre mesenquimales. Sin embargo, debido a que la PDSC puede expresar CD200 y HLA-G, un marcador específico del feto, se pueden distinguir de las células mesenquimatosas madre, *e.j.*, células madre mesenquimatosas derivadas de médula ósea, que no expresan ni CD200 ni HLA-G. De la misma manera, la falta de expresión de CD34, CD38 y/o CD45 identifica al PDSC como células madre no hematopoyéticas.

[0149] En ciertas modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD200⁺ o HLA-G⁺. En una modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD200⁺ y HLA-G⁺. En una modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺ y CD105⁺. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻ o CD45⁻. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD73⁺ y CD105⁺. En otra modalidad específica, dicho CD200⁺ o HLA-G⁺ la célula madre facilita la formación de cuerpos de tipo embrioide en una población de células placentarias que comprende las células madre, en condiciones que permiten la formación de cuerpos de tipo embrioide. En otra modalidad específica, dicha PDSC está aislada de las células placentarias que no son células madre (*e.j.*, dicho PDSC). En otra modalidad específica, dicha PDSC está aislada de PDSC que no muestra estos marcadores.

[0150] En algunas modalidades, un PDSC se selecciona de una pluralidad de células placentarias mediante un método que comprende seleccionar una célula placentaria CD200⁺ o HLA-G⁺, por lo que dicha célula es una PDSC. En una modalidad específica, dicha población es una población de células placentarias. En diversas modalidades, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 60% de dichas células son células madre CD200⁺, HLA-G⁺. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 70% de dichas células son células madre CD200⁺, HLA-G⁺. En otras modalidades, al

menos aproximadamente 90%, 95% o 99% de dichas células son CD200⁺, HLA-G⁺ células madre. En una modalidad específica de las poblaciones aisladas, dichas células madre también son CD73⁺ y CD105⁺. En otra modalidad específica, dichas células madre también son CD34⁻, CD38⁻ o CD45⁻. En una modalidad más específica, dichas células madre también son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD73⁺ y CD105⁺. En otra modalidad, dicha población aislada produce uno o más cuerpos de tipo embrioide cuando se cultivan en condiciones que permiten la formación de cuerpos de tipo embrioide. En otra modalidad específica, dicha población de PDSC está aislada de células placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha población de PDSC está aislada de PDSC que no muestra estos marcadores.

[0151] En algunas modalidades, una PDSC se selecciona de una pluralidad de células placentarias mediante un método que comprende seleccionar una población de células placentarias en la que al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, a al menos aproximadamente 50% al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% de dichas células son células madre CD200⁺, HLA-G⁺. En una modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar células madre que también son CD73⁺ y CD105⁺. En otra modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar células madre que también son CD34⁻, CD38⁻ o CD45⁻. En otra modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar células madre que también son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD73⁺ y CD105⁺. En otra modalidad específica, dicha selección también comprende seleccionar una población de PDSC que forma uno o más cuerpos de tipo embrioide cuando se cultiva en condiciones que permiten la formación de cuerpos de tipo embrioide.

[0152] En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺, y CD200⁺. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son HLA-G⁺. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻ o CD45⁻. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En una modalidad más específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻,

CD38⁻, CD45⁻, y HLA-G⁺. En otra modalidad específica, la célula madre aislada CD73⁺, CD105⁺, y CD200⁺ facilita la formación de uno o más cuerpos de tipo embrioide en una población de células placentarias que comprende la célula madre, cuando la población se cultiva en condiciones que permiten la formación de cuerpos de tipo embrioide. En otra modalidad específica, dicha PDSC está aislada de células placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha PDSC está aislada de PDSC que no muestra estos marcadores.

[0153] En algunas modalidades, el PDSC se selecciona de una pluralidad de células placentarias mediante un método que comprende seleccionar un CD73⁺, CD105⁺, y

CD200⁺ célula placentaria, según la cual dicha célula placentaria es una PDSC. En diversas modalidades, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 60% de dichas células son células madre CD73⁺, CD105⁺, CD200⁺. En otra modalidad, al menos

aproximadamente 70% de dichas células en dicha población de células son células madre CD73⁺, CD105⁺, CD200⁺. En otra modalidad, al menos aproximadamente 90%, 95% o 99% de dichas células en dicha población de PDSC son células madre CD73⁺, CD105⁺, CD200⁺. En una modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son HLA-G⁺. En otra modalidad específica, la población de PDSC

comprende células que son CD34⁻, CD38⁻ o CD45⁻. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En una modalidad más específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, y HLA-G⁺. En otra modalidad específica, dicha población de células produce uno o más cuerpos de tipo embrioide cuando se cultivan en condiciones que permiten la formación de cuerpos de tipo embrioide. En otra modalidad específica, dicha población de PDSC está aislada de células placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha población de PDSC está aislada de PDSC que no muestra estas características.

[0154] En otra modalidad, una población PDSC se selecciona de una pluralidad de células placentarias mediante un método que comprende seleccionar una población de células placentarias en la que al menos aproximadamente 10%, al menos

aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% de dichas células son células madre CD73⁺, CD105⁺, CD200⁺. En una modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar células madre que también son HLA-G⁺. En otra modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar células madre que también son CD34⁻, CD38⁻ o CD45⁻. En otra modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar células madre que también son CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En otra modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar células madre que también son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, y HLA-G⁺. En otra modalidad específica, dicha selección comprende adicionalmente seleccionar una población de células placentarias que produce uno o más cuerpos de tipo embrioide cuando la población se cultiva en condiciones que permiten la formación de cuerpos de tipo embrioide.

15 **[0155]** En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD200⁺ y OCT-4⁺. En una modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺ y CD105⁺. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son HLA-G⁺. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻ o CD45⁻. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En una modalidad más específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD73⁺, CD105⁺ y HLA-G⁺. En otra modalidad específica, la PDSC facilita la producción de uno o más cuerpos de tipo embrioide por una población de células placentarias que comprende la célula madre, cuando la población se cultiva en condiciones que permiten la formación de cuerpos de tipo embrioide. En otra modalidad específica, dicha PDSC está aislada de células placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha PDSC está aislada de PDSC que no muestra estos marcadores.

25 **[0156]** IEn otra modalidad, una PDSC se selecciona de una pluralidad de células placentarias mediante un método que comprende seleccionar una célula placentaria CD200⁺ y OCT-4⁺, según la cual dicha célula es una PDSC. En una modalidad

específica, dicha selección comprende seleccionar una célula placentaria que también es HLA-G⁺. En otra modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar una célula placentaria que también es CD34⁻, CD38⁻ o CD45⁻. En otra modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar una célula placentaria que también es CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En otra modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar una célula placentaria que también es CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD73⁺, CD105⁺ y HLA-G⁺. En otra modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar una PDSC que también facilita la producción de uno o más cuerpos de tipo embrioide por una población de células placentarias que comprende la célula madre, cuando la población se cultiva en condiciones que permiten la formación de cuerpos tipo embrioide.

[0157] En algunas modalidades, la población de PDSC comprende, *e.j.*, que está enriquecido para células madre CD200⁺, OCT-4⁺. En diversas modalidades, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 60% de dichas células son células madre CD200⁺, OCT-4⁺. En otra modalidad, al menos aproximadamente el 70% de dichas células son células madre CD200⁺, OCT-4⁺. En otra modalidad, al menos aproximadamente 90%, 95% o 99% de dichas células son células madre CD200⁺, OCT-4⁺. En una modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺ y CD105⁺. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son HLA-G⁺. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En una modalidad más específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD73⁺, CD105⁺ y HLA-G⁺. En otra modalidad específica, la población produce uno o más cuerpos de tipo embrioide cuando se cultivan en condiciones que permiten la formación de cuerpos de tipo embrioide. En otra modalidad específica, dicha población de PDSC está aislada de células placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha población de PDSC está aislada de PDSC que no muestra estas características.

[0158] En otra modalidad, una PDSC se selecciona de una pluralidad de células placentarias mediante un método que comprende seleccionar una población de células placentarias en la que al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente

20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, a al menos aproximadamente 50% al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% de dichas células son células madre CD200⁺, OCT-4⁺. En una

5 modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar células madre que también son CD73⁺ y CD105⁺. En otra modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar células madre que también son HLA-G⁺. En otra modalidad específica, dicha selección comprende seleccionar células madre que también son CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En otra modalidad específica, dichas células madre también

10 son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD73⁺, CD105⁺ y HLA-G⁺.

[0159] En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺ y HLA-G⁺. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻ o CD45⁻. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En otra

15 modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son OCT-4⁺. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD200⁺. En una modalidad más específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, OCT-4⁺ y CD200⁺. En otra modalidad específica, dicha PDSC facilita la formación de cuerpos tipo embrioide en una población de células placentarias

20 que comprende dicha célula madre, cuando la población se cultiva en condiciones que permiten la formación de cuerpos de tipo embrioide. En otra modalidad específica, dicha PDSC está aislada de células placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha PDSC está aislada de PDSC que no muestra estas características.

25 **[0160]** En otra modalidad, una PDSC se selecciona de una pluralidad de células placentarias, que comprende seleccionar un CD73⁺, CD105⁺ y HLA-G⁺ célula placentaria, según la cual dicha célula es una PDSC. En diversas modalidades, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente

30 50%, o al menos aproximadamente 60% de dichas células son células madre CD73⁺, CD105⁺ y HLA-G⁺. En otra modalidad, al menos aproximadamente 70% de dichas

células son CD73⁺, CD105⁺ y HLA-G⁺. En otra modalidad, al menos aproximadamente 90%, 95% o 99% de dichas células son CD73⁺, CD105⁺ y HLA-G⁺ células madre. En una modalidad específica de las poblaciones anteriores, dichas células madre son CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En otra modalidad específica, dichas células madre son CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En otra modalidad específica, dichas células madre son OCT-4⁺. En otra modalidad específica, dichas células madre son CD200⁺. En una modalidad más específica, dichas células madre son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, OCT-4⁺ y CD200⁺. En otra modalidad específica, dicha población de PDSC está aislada de células placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha población de PDSC está aislada de PDSC que no muestra estas características.

[0161] En otra modalidad, una población PDSC se selecciona de una pluralidad de células placentarias mediante un método que comprende seleccionar una población de células placentarias en donde la mayoría de dichas células son CD73⁺, CD105⁺ y HLA-G⁺. En una modalidad específica, dicha mayoría de células también son CD34⁻, CD38⁻ y/o CD45⁻. En otra modalidad específica, dicha mayoría de células también son CD200⁺. En otra modalidad específica, dicha mayoría de células también son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, OCT-4⁺ y CD200⁺.

[0162] En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺ y CD105⁺ y que facilitan la formación de uno o más cuerpos de tipo embrioide en una población de células placentarias aisladas que comprenden dicha célula madre cuando dicha población se cultiva en condiciones que permiten la formación de cuerpos de tipo embrioide. En diversas modalidades, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50% al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% , al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% de dichas células placentarias aisladas son células madre CD73⁺, CD105⁺. En una modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻ o CD45⁻. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son OCT-4⁺. En una modalidad más específica, la población de PDSC comprende células que son

OCT-4⁺, CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻. En otras modalidades específicas, dicha población se ha expandido, por ejemplo, se ha pasado al menos una vez, al menos tres veces, al menos cinco veces, al menos 10 veces, al menos 15 veces, o al menos 20 veces. En otra modalidad específica, dicha población de PDSC está aislada de células

5 placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha población de PDSC está aislada de PDSC que no muestra estas características.

[0163] En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células que son OCT-4⁺ y que facilitan la formación de uno o más cuerpos de tipo embrioide en una población de células placentarias aisladas que comprenden dicha célula madre cuando
10 se cultivan en condiciones que permiten la formación de cuerpos de tipo embrioide. En diversas modalidades, al menos 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50% al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, o al menos

15 aproximadamente 95% de dichas células placentarias aisladas son células madre OCT4⁺. En una modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD73⁻ y CD105⁺. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, y CD45⁻. En otra modalidad específica, la población de PDSC comprende células que son CD200⁺. En una modalidad más específica, la
20 población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺, CD200⁺, CD34⁻, CD38⁻, y CD45⁻. En otra modalidad específica, dicha población se ha expandido, por ejemplo, sometida a pasaje al menos una vez, al menos tres veces, al menos cinco veces, al menos 10 veces, al menos 15 veces o al menos 20 veces. En otra modalidad específica, dicha población de PDSC está aislada de células placentarias que no son
25 células madre. En otra modalidad específica, dicha población de PDSC está aislada de PDSC que no muestra estas características.

[0164] En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD10⁺, CD34⁻, CD105⁺, y CD200⁺. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos
30 aproximadamente 95% o al menos aproximadamente 99% de dicho PDSC en la población de PDSC son CD10⁺, CD34⁻, CD105⁺, CD200⁺. En una modalidad específica,

la población de PDSC comprende células que son adicionalmente CD90⁺ y CD45⁻. En una modalidad específica, dicha célula madre o población de PDSC está aislada de células placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha célula madre o población de PDSC está aislada de PDSC que no muestra estas características. En otra modalidad específica, dicha PDSC aislada es de origen no materno. En otra modalidad específica, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99% de dichas células en dicha población aislada de PDSC, son de origen no materno.

[0165] En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que son HLA-A,B,C⁻, CD45⁻, CD133⁻ y CD34⁻. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95% o al menos aproximadamente 99% de dicho PDSC en la población de PDSC son HLA-A,B,C⁻, CD45⁻, CD133⁻ y CD34⁻. En una modalidad específica, dicha célula madre o población de PDSC está aislada de células placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha población de PDSC está aislada de PDSC que no muestra estas características. En otra modalidad específica, dicha PDSC aislada es de origen no materno. En otra modalidad específica, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99% de dichas células en dicha población aislada de PDSC, son de origen no materno. En otra modalidad, el método de obtener un PDSC que es HLA-A,B,C⁻, CD45⁻, CD133⁻ y CD34⁻ comprende aislar dicha célula del perfundido placentario.

[0166] En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD10⁺, CD13⁺, CD33⁺, CD45⁻, CD117⁻ y CD133⁻. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95% o al menos aproximadamente 99% de dicho PDSC en la población de PDSC son CD10⁺, CD13⁺, CD33⁺, CD45⁻, CD117⁻ y CD133⁻. En una modalidad específica, dicha célula madre o población de PDSC está aislada de células placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha PDSC aislada es de origen no materno. En otra modalidad específica, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos

aproximadamente 99% de dichas células en dicha población aislada de PDSC, son de origen no materno. En otra modalidad específica, dicha célula madre o población de PDSC está aislada de PDSC que no muestra estas características. En otra modalidad, el método para obtener un PDSC que es CD10⁺, CD13⁺, CD33⁺, CD45⁻, CD117⁻ y

5 CD133⁻ comprende aislar dicha célula del perfundido placentario.

[0167] En otra modalidad, se proporcionan en la presente PDSC aislados que son CD10⁻, CD33⁻, CD44⁺, CD45⁻, y CD117⁻. También se proporciona una población aislada de PDSC, en la que al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95% o al menos

10 aproximadamente 99% de dicho PDSC son CD10⁻, CD33⁻, CD44⁺, CD45⁻ y CD117⁻. En una modalidad específica, dicha célula madre o población de PDSC está aislada de células placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha PDSC aislada es de origen no materno. En otra modalidad específica, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos 99% de dichas

15 células en dicha población aislada de PDSC, son de origen no materno. En otra modalidad específica, dicha célula madre o población de PDSC está aislada de PDSC que no muestra estas características. En otra modalidad, se proporciona un método para obtener un PDSC que es CD10⁻, CD33⁻, CD44⁺, CD45⁻, CD117⁻ que comprende aislar dicha célula del perfundido placentario.

20 [0168] En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD10⁻, CD13⁻, CD33⁻, CD45⁻, y CD117⁻. En algunas modalidades, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95% o al menos aproximadamente 99% de dicho PDSC de la población de PDSC son CD10⁻, CD13⁻, CD33⁻, CD45⁻, y CD117⁻. En una modalidad

25 específica, dicha célula madre o población de PDSC está aislada de células placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha PDSC aislada es de origen no materno. En otra modalidad específica, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos 99% de dichas células en dicha población aislada de PDSC, son de origen no materno. En otra

30 modalidad específica, dicha célula madre o población de PDSC está aislada de PDSC que no muestra estas características. En otra modalidad, el método para obtener un

PDSC que es CD10⁻, CD13⁻, CD33⁻, CD45⁻, y CD117⁺ comprende aislar dicha célula del perfundido placentario.

[0169] En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que son HLA A,B,C⁻, CD45⁻, CD34⁻, CD133⁻, positivo para CD10, CD13, CD38, CD44, CD90, CD105, CD200 y/o HLA-G, y/o negativo para CD117. En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células que son HLA A,B,C⁻, CD45⁻, CD34⁻, CD133⁻, y al menos aproximadamente 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95 %, 98% o aproximadamente 99% de las células madre en la población son positivas para CD10, CD13, CD38, CD44, CD90, CD105, CD200 y/o HLA-G, y/o negativas para CD117. En una modalidad específica, dicha célula madre o población de PDSC está aislada de células placentarias que no son células madre. En otra modalidad específica, dicha PDSC aislada es de origen no materno. En otra modalidad específica, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99% de dichas células en dicha población aislada de PDSC, son de origen no materno. En otra modalidad específica, dicha célula madre o población de PDSC está aislada de PDSC que no muestra estas características. En otra modalidad, el método para obtener un PDSC que es HLA-A,B,C⁻, CD45⁻, CD34⁻, CD133⁻ y positivo para CD10, CD13, CD38, CD44, CD90, CD105, CD200 y/o HLA-G, y/o negativo para CD117 comprende aislar dicha célula del perfusado placentario.

[0170] En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD200⁺ y CD10⁺, según lo determinado por la unión del anticuerpo, y CD117⁻, según lo determinado por la unión de anticuerpos y RT-PCR. En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que son CD10⁺, CD29⁻, CD54⁺, CD200⁺, HLA-G⁺, HLA clase I⁺ y β -2-microglobulina⁻. En otra modalidad, la población de PDSC comprende células que expresan al menos un marcador que es al menos dos veces mayor que para una célula madre mesenquimal. (e.j., una célula madre mesenquimal derivada de médula ósea). En otra modalidad específica, dicha PDSC aislada es de origen no materno. En otra modalidad específica, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos 99% de dichas células en dicha población aislada de PDSC, son de origen no materno.

[0171] En otra modalidad, la población de PDSC es una población aislada de PDSC, en la que una pluralidad de dichos PDSC son positivos para aldehído deshidrogenasa (ALDH), según se evalúa mediante un ensayo de actividad de aldehído deshidrogenasa. Dichos ensayos son conocidos en la técnica (*ver, p.ej.*, Bostian y Betts, *Biochem. J.* 1978, 173:787-798). En una modalidad específica, dicho ensayo ALDH usa ALDEFLUOR™ (Aldagen, Inc., Ashland, OR) como un marcador de la actividad aldehído deshidrogenasa. En una modalidad específica, dicha pluralidad está entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 25% de las células en dicha población de células. En otra modalidad, se proporciona una población de células madre de cordón umbilical, en la que una pluralidad de dichas células madre de cordón umbilical son positivas para aldehído deshidrogenasa, según se evalúa mediante un ensayo de actividad de aldehído deshidrogenasa que usa ALDEFLUOR™ como un indicador de la actividad aldehído deshidrogenasa. En una modalidad específica, dicha pluralidad está entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 25% de las células en dicha población de células. En otra modalidad, dicha población de PDSC o células madre de cordón umbilical muestra al menos tres veces, o al menos cinco veces, una actividad ALDH mayor que una población de células mesenquimáticas derivadas de médula ósea madre que tiene el mismo número de células y se cultiva bajo las mismas condiciones.

[0172] En ciertas modalidades, la PDSC, o población de PDSC, se ha pasado al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 veces, o más, o proliferado (expandido) al menos, aproximadamente o más que, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 o 40 duplicaciones de población.

[0173] En una modalidad específica del PDSC aislado o poblaciones de células que comprenden el PDSC aislado, dichas células o población se han pasado al menos, aproximadamente, o no más de 3 veces, 4 veces, 5 veces o 6 veces. En una modalidad específica del PDSC aislado o poblaciones de células que comprenden el PDSC aislado, dichas células o población se han pasado al menos, aproximadamente, o no más de 3-10 veces, 4-8 veces, o 5-7 veces. En una modalidad específica de la PDSC aislada o poblaciones de células que comprenden la PDSC aislada, dichas células o población se han proliferado para al menos, aproximadamente, o no más de, 2, 3, 4, 5

o 6 duplicaciones de población. En una modalidad específica de la PDSC aislada o poblaciones de células que comprenden la PDSC aislada, dichas células o población se han proliferado para al menos, aproximadamente, o no más de, 3-10, 4-8 o 5-7 duplicaciones de población. En una modalidad específica de la PDSC aislada o

5 poblaciones de células que comprenden la PDSC aislada, dichas células o población se han proliferado durante al menos, aproximadamente, o no más de, 6-10, 11-14, 15-30, 30-45, o 18-26, o 24-38 duplicaciones de población. En otra modalidad específica de dichas PDSC aisladas o poblaciones de células que comprenden la PDSC aislada, dichas células o población son aislados primarios. En otra modalidad específica de la

10 PDSC aislada, o poblaciones de células que comprenden la PDSC aislada, que se describen en la presente, dichas PDSC aisladas son de origen fetal (es decir, tienen el genotipo fetal).

[0174] En determinadas modalidades, dicho PDSC aislado no se diferencia durante el cultivo en medio de crecimiento, es decir, medio formulado para promover la

15 proliferación, por ejemplo, durante la proliferación en medio de crecimiento. En otra modalidad específica, dicha PDSC aislada no requiere una capa de alimentación para proliferar. En otra modalidad específica, dicha PDSC aislada no se diferencia en cultivo en ausencia de una capa de alimentación, únicamente debido a la falta de una capa de células de alimentación.

20 [0175] En ciertas modalidades de cualquiera de las poblaciones de células que comprenden el PDSC aislado descrito en la presente, la PDSC en dichas poblaciones de células está sustancialmente libre de células que tienen un genotipo materno; por ejemplo, al menos 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% del PDSC en dicha población tiene un genotipo fetal. En ciertas otras

25 modalidades de cualquiera de las poblaciones de células que comprenden la PDSC aislada descrita aquí, las poblaciones de células que comprenden dicha PDSC están sustancialmente libres de células que tienen un genotipo materno; por ejemplo, al menos 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% de las células en dicha población tienen un genotipo fetal.

30 [0176] En una modalidad específica de cualquiera de las PDSC o poblaciones de células anteriores, el cariotipo de las células, o al menos aproximadamente el 95% o

aproximadamente el 99% de las células en dicha población, es normal. En otra modalidad específica de cualquiera de las PDSC o poblaciones de células anteriores, las células, o células en la población de células, son de origen no materno.

[0177] En una modalidad específica de cualquiera de las modalidades de PDSC

5 descritas aquí, las PDSC son genéticamente estables, presentando un recuento cromosómico diploide normal y un cariotipo normal.

[0178] PDSC aislado, o poblaciones aisladas de PDSC, que llevan cualquiera de las combinaciones de marcadores anteriores, se pueden combinar en cualquier proporción.

10 En ciertas modalidades, se contempla que dos o más de las poblaciones de PDSC anteriores se pueden aislar o enriquecer para formar una población de PDSC. Por ejemplo, se proporciona una población aislada de PDSC que comprende una primera población de PDSC definida por una de las combinaciones de marcadores descritas anteriormente y una segunda población de PDSC definida por otra de las combinaciones de marcadores descritas anteriormente, en donde dichas primera y

15 segunda poblaciones se combinan en una proporción de aproximadamente 1:99, 2:98, 3:97, 4:96, 5:95, 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70 : 30, 80:20, 90:10, 95: 5, 96: 4, 97: 3, 98: 2, o 99: 1 aproximadamente. De manera similar, se pueden combinar tres, cuatro, cinco o más de las PDSC o poblaciones de PDSC descritas anteriormente.

20 [0179] En otras modalidades, también se proporcionan en la presente PDSC que se obtienen por disrupción de tejido placentario, con o sin digestión enzimática, seguido de cultivo o perfusión, como se proporciona en otra parte en el presente documento. Por ejemplo, en ciertas modalidades, se proporciona una población aislada de PDSC que se produce de acuerdo con un método que comprende perfundir una placenta de

25 mamífero que se ha drenado de sangre de cordón umbilical y se ha perfundido para eliminar sangre residual; perfundir dicha placenta con una solución de perfusión; y recoger dicha solución de perfusión, en la que dicha solución de perfusión después de la perfusión comprende una población de células placentarias que comprende PDSC; y aislar una pluralidad de dicha PDSC de dicha población de células. En una modalidad

30 específica, la solución de perfusión se pasa a través de la vena umbilical y las arterias umbilicales y se recoge después de que exuda desde la placenta. Las poblaciones de

PDSC producidas por este método típicamente comprenden una mezcla de células fetales y maternas. En otra modalidad específica, la solución de perfusión se pasa a través de la vena umbilical y se recoge de las arterias umbilicales, o se pasa a través de las arterias umbilicales y se recoge de la vena umbilical. Las poblaciones de PDSC producidas por este método típicamente son de origen exclusivamente fetal; es decir, por ejemplo, más del 90%, 95%, 99% o 99.5% de las PDSC en la población son de origen fetal.

[0180] En diversas modalidades, las PDSC, contenidas dentro de una población de células obtenidas de la perfusión de una placenta, son al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o al menos 99,5% de dicha población de células placentarias. En otra modalidad específica, las PDSC recogidas por perfusión comprenden células fetales y maternas. En otra modalidad específica, las PDSC recogidas por perfusión son al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o al menos 99.5% de células fetales.

[0181] En otra modalidad específica, se proporciona una composición que comprende una población del PDSC aislada, como se describe en la presente, recogida (aislada) por perfusión, donde dicha composición comprende al menos una porción de la solución de perfusión utilizada para aislar la PDSC.

[0182] En algunas modalidades, una población aislada de la PDSC descrita aquí que se produce de acuerdo con un método que comprende digerir tejido placentario con una enzima disruptora de tejido para obtener una población de células placentarias que comprende PDSC, y aislar una pluralidad de PDSC desde el resto de dicha células placentarias. La totalidad o parte de la placenta se puede digerir para obtener PDSC. En modalidades específicas, por ejemplo, dicho tejido placentario es una placenta completa, una membrana amniótica, corion, una combinación de amnion y corion, o una combinación de cualquiera de los anteriores. En otra modalidad específica, la enzima disruptora de tejido es tripsina o colagenasa. En diversas modalidades, las PDSC, contenidas dentro de una población de células obtenidas de la digestión de una placenta, son al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o al menos 99,5% de dicha población de células placentarias.

[0183] El perfil de genes confirma que las PDSC aisladas, y las poblaciones de PDSC aisladas, son distinguibles de otras células, por ejemplo, células madre

mesenquimatosas o células madre derivadas de médula ósea. Las PDSC descritas en este documento, pueden distinguirse de células madre mesenquimáticas basándose en la expresión de uno o más genes, cuya expresión es específica de PDSC o células madre de cordón umbilical en comparación con células madre mesenquimáticas

5 derivadas de médula ósea. En particular, como se proporciona con más detalle en otra parte de este documento, PDSC puede distinguirse de células madre mesenquimáticas en base a la expresión de uno o más genes, cuya expresión es significativamente mayor (es decir, al menos dos veces mayor) en PDSC que en células madre mesenquimatosas, en las que uno o más genes son (son) ACTG2, ADARB1, AMIGO2, 10 ARTS-1, B4GALT6, BCHE, C11orf9, CD200, COL4A1, COL4A2, CPA4, DMD, DSC3, DSG2, ELOVL2, F2RL1, FLJ10781, GATA6, GPR126, GPRC5B, HLA-G, ICAM1, IER3, IGFBP7, IL1A, IL6, IL18, KRT18, KRT8, LIPG, LRAP, MATN2, MEST, NFE2L3, NUAK1, PCDH7, PDLIM3, PKP2, RTN1, SERPINB9, ST3GAL6, ST6GALNAC5, SLC12A8, TCF21, TGFB2, VTN, ZC3H12A, o una combinación de cualquiera de los 15 anteriores, donde la expresión de estos genes es mayor en PDSC o en células madre de cordón umbilical que en células madre derivadas de médula ósea, cuando las células madre se cultivan en condiciones equivalentes. En una modalidad específica, el gen específico a PDSC o específico a células madre del cordón umbilical es CD200.

[0184] El nivel de expresión de estos genes puede usarse para confirmar la 20 identidad de una población de células placentarias, para identificar una población de células que comprende al menos una pluralidad de PDSC o similares. La población de PDSC, cuya identidad se confirma, puede ser clonal, por ejemplo, una población de PDSC expandida forma una sola PDSC, o una población mixta de células madre, por ejemplo, una población de células que comprende únicamente PDSC que se expanden 25 a partir de múltiples PDSC, o una población de células que comprende PDSC y al menos otro tipo de célula.

[0185] El nivel de expresión de estos genes se puede usar para seleccionar poblaciones de PDSC. Por ejemplo, una población de células, por ejemplo, células clonalmente expandidas, se selecciona si la expresión de uno o más de estos genes es 30 significativamente mayor en una muestra de la población de células que en una población equivalente de células madre mesenquimatosas. Tal selección puede ser de

una población a partir de una pluralidad de poblaciones de PDSC, desde una pluralidad de poblaciones de células, cuya identidad no se conoce, etc.

[0186] PDSC se puede seleccionar sobre la base del nivel de expresión de uno o más de tales genes en comparación con el nivel de expresión en dicho uno o más

5 genes en un control de células madre mesenquimatosas. En una modalidad, el nivel de expresión de dicho uno o más genes en una muestra que comprende un número equivalente de células madre mesenquimáticas se usa como control. En otra modalidad, el control, para PDSC ensayado bajo ciertas condiciones, es un valor numérico que representa el nivel de expresión de dichos uno o más genes en células
10 madre mesenquimatosas en dichas condiciones.

[0187] El PDSC de la población de PDSC muestra las características anteriores (por ejemplo, combinaciones de marcadores de superficie celular y/o perfiles de expresión génica) en cultivo primario, o durante la proliferación en medio que comprende 60% DMEM-LG (Gibco), 40% MCDB-201 (Sigma), suero de ternera fetal al 2% (FCS)
15 (Hyclone Laboratories), 1X insulina-transferrina-selenio (ITS), 1X ácido lenolénico-albúmina de suero bovino(LA-BSA), 10^{-9} M dexametasona (Sigma), 10^{-4} M ácido ascórbico 2-fosfato (Sigma), factor de crecimiento epidérmico (EGF) 10 ng/ml (R & D Systems), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-BB) 10 ng/ml (R & D Systems), y 100 U penicilina/1000 U de estreptomicina.

20 [0188] En otra modalidad específica, se proporciona una composición que comprende una población del PDSC aislada, como se describe en la presente, recogida (aislada) por perfusión, donde dicha composición comprende al menos una porción de la solución de perfusión utilizada para aislar la PDSC.

[0189] Las poblaciones de las PDSC aisladas descritas en este documento pueden
25 producirse digiriendo tejido placentario con una enzima disruptora de tejidos para obtener una población de células placentarias que comprende las PDSC, y aislar, o aislar sustancialmente, una pluralidad de las PDSC del resto de dichas células placentarias. El conjunto, o cualquier parte de la placenta se puede digerir para obtener el PDSC aislado descrito en este documento. En modalidades específicas, por ejemplo,
30 dicho tejido placentario puede ser una placenta completa (por ejemplo, que incluye un cordón umbilical), una membrana amniótica, un corion, una combinación de amnios y

corion, o una combinación de cualquiera de los anteriores. En otras modalidades específicas, la enzima disruptura de tejido es tripsina y colagenasa. En diversas modalidades, las PDSC aisladas, contenidas dentro de una población de células obtenidas a partir de la digestión de una placenta, son al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o al menos 99,5% de dicha población de células placentarias.

[0190] Las poblaciones de las PDSC aisladas descritas anteriormente, y las poblaciones de PDSC aisladas en general, pueden comprender aproximadamente, al menos, o no más de, 1×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 5×10^8 , 1×10^9 , 5×10^9 , 1×10^{10} , 5×10^{10} , 1×10^{11} o más de las PDSC aisladas. Las poblaciones de PDSC aisladas útiles en los métodos descritos en este documento comprenden al menos 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% de PDSC aisladas viables, por ejemplo, tal como se determina mediante, por ejemplo, exclusión de azul tripán.

[0191] Para cualquiera de las anteriores PDSC, o poblaciones de PDSC, las células o población de PDSC son, o pueden comprender, células que han sido pasadas al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, o 20 veces, o más, o expandidas para 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 o 40 duplicaciones de población, o más.

[0192] En una modalidad específica de cualquiera de las poblaciones de PDSC anteriores, el cariotipo de las células, o al menos aproximadamente el 95% o aproximadamente el 99% de las células en dicha población, es normal. En otra modalidad específica de cualquiera de las poblaciones de PDSC anteriores, las células, o células en la población de células, son de origen no materno.

[0193] Las PDSC aisladas, o poblaciones de PDSC aisladas, que llevan cualquiera de las combinaciones de marcadores anteriores, se pueden combinar en cualquier proporción. Cualquiera dos o más de las poblaciones de PDSC anteriores se pueden aislar, o enriquecer, para formar una población de PDSC. Por ejemplo, una PDSC aislada que comprende una primera población de PDSC definida por una de las combinaciones de marcadores descritas anteriormente puede combinarse con una segunda población de PDSC definida por otra de las combinaciones de marcadores descritas anteriormente, en donde dichas primera y segunda poblaciones se combinan

en una proporción de aproximadamente 1:99, 2:98, 3:97, 4:96, 5:95, 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70 : 30, 80:20, 90:10, 95: 5, 96: 4, 97: 3, 98: 2, o aproximadamente 99: 1. De forma similar, se pueden combinar tres, cuatro, cinco o más de las PDSC o poblaciones de PDSC descritas anteriormente.

5 [0194] En una modalidad específica de la PDSC mencionada anteriormente, la PDSC secreta constitutivamente IL-6, IL-8 y proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1).

[0195] Las poblaciones aisladas de PDSC descritas anteriormente, y las poblaciones de PDSC en general, pueden comprender aproximadamente, al menos, o
10 no más de 1×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 5×10^8 , 1×10^9 , 5×10^9 , 1×10^{10} , 5×10^{10} , 1×10^{11} o más PDSC.

[0196] En determinadas modalidades, las PDSC útiles en los métodos proporcionados en este documento, no expresa CD34, como se detecta por inmunolocalización, después de la exposición a 1 a 100 ng/ml de VEGF durante 4 a 21
15 días. En una modalidad específica, dichas PDSC son adherentes al plástico de cultivo tisular. En otra modalidad específica, dichas PDSC inducen células endoteliales a formar brotes o estructuras similares a tubos, por ejemplo, cuando se cultivan en presencia de un factor angiogénico tal como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epitelial (EGF), factor de crecimiento derivado de
20 plaquetas (PDGF) o factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), por ejemplo, en un sustrato como MATRIGEL™.

[0197] En otro aspecto, la PDSC proporcionada aquí, o una población de células, por ejemplo, una población de PDSC, o una población de células en la que al menos aproximadamente 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 98% de las células en dicha
25 población de células son PDSC, secretan uno o más, o todos, de VEGF, HGF, IL-8, MCP-3, FGF2, folistatina, G-CSF, EGF, ENA-78, GRO, IL -6, MCP-1, PDGF-BB, TIMP-2, uPAR o galectina-1, por ejemplo, en medio de cultivo en el que se cultiva la células o células. En otra modalidad, las PDSC expresan niveles aumentados de CD202b, IL-8 y/o VEGF en condiciones hipóxicas (por ejemplo, menos de aproximadamente 5% de
30 O₂) en comparación con condiciones normóxicas (por ejemplo, 20% o 21% de O₂ aproximadamente).

[0198] En otra modalidad, cualquiera de las PDSC o poblaciones de células que comprenden PDSC descritas aquí pueden provocar la formación de brotes o estructuras similares a tubos en una población de células endoteliales en contacto o en proximidad con dichas PDSC. En una modalidad específica, las PDSC se cocultivan con células endoteliales humanas, que forman brotes o estructuras similares a tubos, o soportan la formación de brotes de células endoteliales, por ejemplo, cuando se cultivan en presencia de proteínas de matriz extracelular tales como colágeno tipo I y IV, y/o factores angiogénicos tales como VEGF, EGF, PDGF o bFGF, por ejemplo, en o sobre un sustrato tal como colágeno placentario o MATRIGEL®. durante al menos 4 días. En otra modalidad, cualquiera de las poblaciones de células que comprenden PDSC, descritas aquí, secretan factores angiogénicos tales como VEGF, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), PDGF, bFGF o Interleucina-8 (IL-8) y de ese modo pueden inducir células endoteliales humanas. para formar brotes o estructuras similares a tubos cuando se cultivan en presencia de proteínas de matriz extracelular tales como colágeno tipo I y IV, por ejemplo, en o sobre un sustrato tal como colágeno placentario o MATRIGEL™.

[0199] En otra modalidad, cualquiera de las poblaciones de células anteriores que comprende PDSC secreta factores angiogénicos. En modalidades específicas, la población de células secreta VEGF, HGF, PDGF, bFGF, o IL-8. En otras modalidades específicas, la población de células que comprende PDSC secreta uno o más factores angiogénicos y por lo tanto induce a las células endoteliales humanas a migrar en un ensayo de cicatrización de heridas in vitro. En otras modalidades específicas, la población de células que comprende PDSC induce la maduración, diferenciación o proliferación de células endoteliales humanas, progenitores endoteliales, miocitos o mioblastos.

4.3.2 Crecimiento en Cultivo

[0200] El crecimiento de las PDSC descritas aquí, como para cualquier célula de mamífero, depende en parte del medio particular seleccionado para el crecimiento. En condiciones óptimas, las PDSC suelen duplicar su número en 3-5 días. Durante el cultivo, las PDSC proporcionadas aquí pueden adherirse a un sustrato en cultivo, por ejemplo, la superficie de un recipiente de cultivo tisular (por ejemplo, plástico para

platos de cultivo de tejidos, plástico revestido con fibronectina, y similares) y formar una monocapa.

[0201] En algunas modalidades, poblaciones de células placentarias aisladas que comprenden PDSC, cuando se cultivan en condiciones apropiadas, pueden formar

5 cuerpos de tipo embrioide, es decir, grupos de células tridimensionales que crecen encima de la capa de células madre adherentes. Las células dentro de los cuerpos de tipo embrioide expresan marcadores asociados con células madre muy tempranas, por ejemplo, OCT-4, Nanog, SSEA3 y SSEA4. Las células dentro de los cuerpos similares a embrioides típicamente no son adherentes al sustrato de cultivo, como lo son las
10 PDSC descritas aquí, pero permanecen unidas a las células adherentes durante el cultivo. Las células del cuerpo tipo embrioide dependen de las PDSC adherentes para la viabilidad, ya que los cuerpos de tipo embrioide no se forman en ausencia de las células madre adherentes. El PDSC adherente facilita así el crecimiento de uno o más cuerpos de tipo embrioide en una población de células placentarias que comprende las
15 PDSC adherentes. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que las células de cuerpos tipo embrioide crecen en el PDSC adherente, de forma muy similar a como las células madre embrionarias crecen en una capa de células alimentadoras. Las células mesenquimatosas madre, por ejemplo, células madre mesenquimáticas derivadas de médula ósea, no desarrollan cuerpos tipo embrioide en cultivo.

20 [0202] En ciertas modalidades, la población de PDSC son autólogas al sujeto. En algunas modalidades, la población de PDSC son alogénicas para el sujeto. En una modalidad, la población de PDSC es singénica al sujeto.

[0203] Las células madre pueden ser una composición homogénea o una población celular mixta, por ejemplo, enriquecida con un tipo particular de célula madre. Se
25 pueden obtener composiciones celulares homogéneas, por ejemplo, mediante marcadores de superficie celular característicos de células madre, o tipos particulares de células madre, junto con anticuerpos monoclonales dirigidos a los marcadores de superficie celular específicos. En algunas modalidades, la población de PDSC es una población celular homogénea. En otras modalidades, la población de PDSC es una
30 población celular mixta. En una modalidad, la población de PDSC es una población de PDSC enriquecida. En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células

PSC-100. En otra modalidad, la población de PDSC comprende una población enriquecida de células PSC-100. En algunas modalidades, la población de PDSC comprende células PDA-001. En otra modalidad, la población de PDSC comprende una población enriquecida de células PDA-001.

5 **4.3.3 Diferenciación**

[0204] Las células placentarias, útiles en los métodos proporcionados en este documento, en ciertas modalidades son diferenciables en diferentes linajes celulares comprometidos. Por ejemplo, en ciertas modalidades, las células placentarias se pueden diferenciar en células de un linaje adipogénico, condrogénico, neurogénico u osteogénico. Dicha diferenciación se puede lograr, por ejemplo, mediante cualquier método conocido en la técnica para diferenciar, por ejemplo, células madre mesenquimáticas derivadas de médula ósea en linajes celulares similares, o mediante métodos descritos en otra parte de este documento. Los métodos específicos para diferenciar células placentarias en linajes celulares particulares se describen en, por ejemplo, la patente EE.UU. Nos. 7.311.905 y 8.057.788, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

[0205] El PDSC proporcionado aquí puede mostrar la capacidad de diferenciarse en un linaje celular particular in vitro, in vivo, o in vitro e in vivo. En una modalidad específica, las PDSC proporcionadas aquí puede diferenciarse in vitro cuando se coloca en condiciones que provocan o promueven la diferenciación en un linaje celular particular, pero no se diferencian de manera detectable in vivo, por ejemplo, en un modelo de ratón NOD-SCID.

4.4 Métodos de Obtención de PDSC

4.4.1 Composición de la Colección de Células Madre

[0206] Generalmente, las células madre se obtienen de una placenta de mamífero usando una solución de fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una composición de recogida de células madre. Una composición de recogida de células madre se describe en detalle en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/754.969, titulada "Medio Mejorado para Recoger Células Placentarias y Órganos Conservantes", presentada el 29 de diciembre de 2005.

[0207] La composición de la colección de células madre puede comprender cualquier solución fisiológicamente aceptable para la recolección y/o cultivo de células madre, por ejemplo, una solución salina (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato, solución de Krebs, solución de Krebs modificada, solución de Eagle, 0.9% NaCl, etc.), un medio de cultivo (por ejemplo, DMEM, HDMEM, etc.) y similares.

[0208] La composición de la colección de células madre puede comprender uno o más componentes que tienden a preservar PDSC, es decir, evitar que el PDSC muera, o retrasar la muerte del PDSC, reducir el número de PDSC en una población de células que mueren o similares, desde el momento de la recolección hasta el momento del cultivo. Dichos componentes pueden ser, por ejemplo, un inhibidor de apoptosis (por ejemplo, un inhibidor de caspasa o un inhibidor de JNK); un vasodilatador (por ejemplo, sulfato de magnesio, un fármaco antihipertensivo, péptido natriurético auricular (ANP), adrenocorticotropina, hormona liberadora de corticotropina, nitroprusiato de sodio, hidralazina, adenosina trifosfato, adenosina, indometacina o sulfato de magnesio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, etc.); un inhibidor de la necrosis (por ejemplo, 2- (1H-indol-3-il) -3-pentilamino-maleimida, ditiocarbamato de pirrolidina o clonazepam); un inhibidor de TNF-alfa; y/o un perfluorocarbono portador de oxígeno (por ejemplo, bromuro de perfluorooctilo, bromuro de perfluorodecilo, etc.).

[0209] La composición de recolección de células madre puede comprender una o más enzimas de degradación de tejido, por ejemplo, una metaloproteasa, una serina proteasa, una proteasa neutra, una RNasa o una ADNasa o similares. Dichas enzimas incluyen, pero no se limitan a, colagenasas (por ejemplo, colagenasa I, II, III o IV, una colagenasa de *Clostridium histoliticum*, etc.); dispasa, termolisina, elastasa, tripsina, LIBERASE™, hialuronidasa y similares.

[0210] La composición de recolección de células madre puede comprender una cantidad bactericida o bacteriostáticamente efectiva de un antibiótico. En ciertas modalidades no limitantes, el antibiótico es un macrólido (por ejemplo, tobramicina), una cefalosporina (por ejemplo, cefalexina, cefradina, cefuroxima, cefprozil, cefaclor, cefixima o cefadroxilo), una claritromicina, una eritromicina, una penicilina (por ejemplo, penicilina). V) o una quinolona (por ejemplo, ofloxacina, ciprofloxacina o norfloxacina), una tetraciclina, una estreptomina, etc. En una modalidad particular, el antibiótico es

activo contra bacterias Gram (+) y/o Gram (-), por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y similares.

[0211] La composición de recogida de células madre también puede comprender uno o más de los siguientes compuestos: adenosina (aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM); D-glucosa (aproximadamente 20 mM a aproximadamente 100 mM); iones de magnesio (de 1 mM a 50 mM aproximadamente); una macromolécula de peso molecular mayor a 20,000 daltons, En una modalidad, presente en una cantidad suficiente para mantener la integridad endotelial y la viabilidad celular (p. ej., un coloide sintético o de origen natural, un polisacárido como dextrano o un polietilenglicol presente a aproximadamente 25 g/L a aproximadamente 100 g/l, o 40 g/l a 60 g/l aproximadamente); un antioxidante (por ejemplo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, glutatión, vitamina C o vitamina E presente a 25 μM a 100 μM aproximadamente); un agente reductor (por ejemplo, N-acetilcisteína presente a 0,1 mM a 5 mM aproximadamente); un agente que previene la entrada de calcio en las células (por ejemplo, verapamilo presente a 2 μM a 25 μM aproximadamente); nitroglicerina (por ejemplo, 0.05 g/l a 0.2 g/l aproximadamente); un anticoagulante, en una modalidad, presente en una cantidad suficiente para ayudar a prevenir la coagulación de sangre residual (por ejemplo, heparina o hirudina presente a una concentración de aproximadamente 1000 unidades/l a aproximadamente 100.000 unidades/l); o un compuesto que contiene amilorida (por ejemplo, amilorida, etilisopropil amilorida, hexametilen amilorida, dimetil amilorida o isobutil amilorida presente a aproximadamente 1,0 μM a aproximadamente 5 μM).

4.4.2 Recolección y manejo de la Placenta

[0212] En general, una placenta humana se recupera poco después de su expulsión después del nacimiento. En una modalidad, la placenta se recupera de un paciente después del consentimiento informado y después de que se toma un historial médico completo del paciente y se asocia con la placenta. En algunas modalidades, el historial médico continúa después del parto. Tal historial médico se puede usar para coordinar el uso posterior de la placenta o las células madre cosechadas a partir de la misma. Por ejemplo, PDSC humano se puede utilizar, a la luz de los antecedentes médicos,

para la medicina personalizada para el bebé asociado con la placenta, o para los padres, hermanos u otros parientes del bebé.

[0213] Antes de la recuperación de PDSC, se extrae la sangre del cordón umbilical y la sangre de la placenta. En ciertas modalidades, después del parto, se recupera la sangre del cordón umbilical en la placenta. La placenta puede someterse a un proceso de recuperación de sangre de cordón convencional. Típicamente, se usa una aguja o cánula, con la ayuda de la gravedad, para desangrar la placenta (véase, por ejemplo, Anderson, Patente de Estados Unidos N° 5.372.581, Hessel y col., Patente de Estados Unidos N° 5.415.665). La aguja o cánula generalmente se coloca en la vena umbilical y la placenta se puede masajear suavemente para ayudar a drenar la sangre del cordón umbilical de la placenta. Tal recuperación de sangre del cordón umbilical puede realizarse comercialmente, por ejemplo, LifeBank USA, Cedar Knolls, N.J., ViaCord, Cord Blood Registry y Cryocell. En algunas modalidades, la placenta se drena por gravedad sin manipulación adicional para minimizar la alteración del tejido durante la recuperación de la sangre del cordón umbilical.

[0214] Típicamente, una placenta se transporta desde la sala de parto o nacimiento a otra ubicación, por ejemplo, un laboratorio, para la recuperación de sangre del cordón umbilical y la recolección de células madre mediante, por ejemplo, perfusión o disociación tisular. La placenta se puede transportar en un dispositivo de transporte estéril aislado térmicamente (manteniendo la temperatura de la placenta entre 20-28 °C), por ejemplo, colocando la placenta, con cordón umbilical proximal sujeto, en una bolsa de plástico estéril con cierre hermético, que luego se coloca en un contenedor aislado. En otra modalidad, la placenta se transporta en un kit de recogida de sangre de cordón sustancialmente como se describe en la patente de EE.UU. No. 7,147,626.

La placenta puede ser entregada al laboratorio entre cuatro y veinticuatro horas después del parto. En ciertas modalidades, el cordón umbilical proximal se sujeta con pinza, tal como dentro de 4-5 cm (centímetro) de la inserción en el disco placentario antes de la recuperación de la sangre del cordón umbilical. En otras modalidades, el cordón umbilical proximal se pinza después de la recuperación de la sangre del cordón umbilical, pero antes del procesamiento adicional de la placenta.

[0215] La placenta, antes de la recolección de células madre, puede almacenarse en condiciones estériles y a temperatura ambiente o a una temperatura de 5 a 25 °C (centígrados). La placenta puede almacenarse durante un período de cuatro a veinticuatro horas, hasta cuarenta y ocho horas o más de cuarenta y ocho horas, antes de perfundir la placenta para eliminar cualquier resto de sangre del cordón umbilical. En una modalidad, la placenta se cosecha de entre aproximadamente cero horas y aproximadamente dos horas después de la expulsión. La placenta se puede almacenar en una solución anticoagulante a una temperatura de 5 a 25 °C. (centígrados). Las soluciones anticoagulantes adecuadas son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se puede usar una solución de heparina o warfarina sódica. En una modalidad, la solución anticoagulante comprende una solución de heparina (por ejemplo, 1% peso/peso en solución 1: 1000). La placenta exsanguinada se puede almacenar durante no más de 36 horas antes de que se recolecten PDSC.

[0216] La placenta de mamífero o una parte de la misma, una vez recogida y preparada generalmente como anteriormente, puede tratarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, puede perfundirse o romperse, por ejemplo, digerirse con una o más enzimas que interrumpen el tejido para obtener células madre.

4.4.3 Interrupción Física y Digestión Enzimática del Tejido Placentario

[0217] En una modalidad, las células madre se obtienen de una placenta de mamífero mediante la interrupción física de parte de todo el órgano. Por ejemplo, la placenta, o una porción de la misma, puede estar, por ejemplo, aplastada, cizallada, picada, troceada, picada, macerada o similar. Luego el tejido se puede cultivar para obtener una población de células madre. Típicamente, el tejido de la placenta se rompe usando, por ejemplo, en una composición de recogida de células madre, como se proporciona en otra parte en este documento.

[0218] La placenta se puede diseccionar en componentes antes de la disrupción física y/o la digestión enzimática y la recuperación de células madre. Las PDSC pueden obtenerse de la totalidad o una parte de la membrana amniótica, el corion, el cordón umbilical, los cotiledones placentarios o cualquier combinación de los mismos, incluso de una placenta completa. Las PDSC se pueden obtener a partir de tejido placentario

que comprende el amnios y el corion. Típicamente, las PDSC se pueden obtener mediante la interrupción de un pequeño bloque de tejido placentario, por ejemplo, un bloque de tejido placentario que es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o aproximadamente 5 1000 milímetros cúbicos en volumen. Se puede usar cualquier método de disrupción física, siempre que el método de interrupción deje una pluralidad, o incluso una mayoría, como al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% o 99% de las células en dicho órgano son viables, tal como se determina mediante, por ejemplo, exclusión con azul tripán.

10 [0219] Las células madre generalmente se pueden tomar de una placenta, o una porción de la misma, en cualquier momento dentro de los primeros tres días después de la expulsión, tal como entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 18 horas después de la expulsión.

[0220] En una modalidad específica, el tejido alterado se cultiva en un medio de 15 cultivo tisular adecuado para la proliferación de PDSC, por ejemplo, como se describe en otra parte de este documento.

[0221] En otra modalidad específica, las células madre se recogen mediante la 20 disrupción física del tejido placentario, en el que la disrupción física incluye la digestión enzimática, que se puede lograr mediante el uso de una o más enzimas que digieren los tejidos. La placenta, o una porción de la misma, también puede romperse físicamente y digerirse con una o más enzimas, y el material resultante puede sumergirse o mezclarse en una composición de recogida de células madre.

[0222] Una composición de recogida de células madre ejemplar comprende una o 25 más enzima (s) disruptiva (es) de tejido. La digestión enzimática puede usar una combinación de enzimas, por ejemplo, una combinación de una metaloproteasa de matriz y una proteasa neutra, por ejemplo, una combinación de collagenasa y dispasa. En una modalidad, la digestión enzimática del tejido placentario usa una combinación de una metaloproteasa de matriz, una proteasa neutra y una enzima mucolítica para la digestión de ácido hialurónico, como una combinación de collagenasa, dispasa e 30 hialuronidasa o una combinación de LIBERASE™ (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN) y hialuronidasa. Otras enzimas que se pueden usar para romper el

tejido placentario incluyen papaína, desoxirribonucleasas, serina proteasas, como tripsina, quimotripsina o elastasa. Las serina proteasas pueden ser inhibidas por la alfa 2 microglobulina en el suero y, por lo tanto, el medio utilizado para la digestión suele estar libre de suero. EDTA y DNasa se usan comúnmente en los procedimientos de digestión enzimática para aumentar la eficacia de la recuperación celular. El digestato se puede diluir para evitar atrapar células madre dentro del digesto viscoso.

[0223] Se puede usar cualquier combinación de enzimas de digestión tisular. Las concentraciones típicas para enzimas de digestión tisular incluyen, por ejemplo, 50-200 U/ml para colagenasa I y colagenasa IV, 1-10 U/ml para dispasa, y 10-100 U/ml para elastasa. Las proteasas se pueden usar en combinación, es decir, dos o más proteasas en la misma reacción de digestión, o se pueden usar secuencialmente para liberar PDSC. Por ejemplo, en una modalidad, una placenta, o parte de la misma, se digiere primero con una cantidad apropiada de colagenasa I a entre 1 y 2 mg/ml aproximadamente durante por ejemplo, 30 minutos, seguido de digestión con tripsina, a una concentración de aproximadamente 0.25%, por ejemplo, 10 minutos, a 37 °C. Las serina proteasas se pueden usar consecutivamente después del uso de otras enzimas.

[0224] En otra modalidad, el tejido puede romperse adicionalmente mediante la adición de un quelante, por ejemplo, etilenglicol bis (2-aminoetiléter) -N, N, N'-ácido tetraacético (EGTA) o ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) a la composición de recogida de células madre que comprende células madre, o una solución en la que el tejido se rompe y/o se digiere antes del aislamiento de las células madre con la composición de recogida de células madre.

[0225] En una modalidad, una digestión puede proceder de la siguiente manera. Aproximadamente un gramo de tejido placentario se obtiene y pica. El tejido se digiere en 10 ml de una solución que comprende aproximadamente 1 mg/ml de colagenasa 1A y aproximadamente 0,25% de tripsina a 37 °C en un agitador a aproximadamente 100 RPM. El digestato se lava tres veces con medio de cultivo, y las células lavadas se siembran en 2 matraces T-75. Las células se aíslan después por adherencia diferencial y se caracterizan para, por ejemplo, viabilidad, marcadores de superficie celular, diferenciación y similares.

[0226] Se apreciará que cuando una placenta completa, o una porción de placenta que comprende células tanto fetales como maternas (por ejemplo, donde la porción de la placenta comprende el corion o cotiledones), las PDSC recogidas comprenderán una mezcla de PDSC derivadas de fuentes fetales y maternas. Cuando una porción de la placenta que no comprende, o comprende un número insignificante de células maternas (por ejemplo, amnios), las PDSC recogidas comprenderán PDSC casi exclusivamente fetales.

[0227] Las células madre se pueden aislar del tejido alterado mediante tripsinización diferencial seguido de cultivo en uno o más recipientes de cultivo nuevos en medio de proliferación reciente, opcionalmente seguido de una segunda etapa de tripsinización diferencial.

4.4.4. Perfusión Placentaria

[0228] Las PDSC también se pueden obtener por perfusión de la placenta de mamífero. Los métodos de perfusión de placenta de mamífero para obtener células madre se describen, por ejemplo, en Hariri, publicación de solicitud de Estados Unidos N° 2002/0123141, y en la solicitud provisional estadounidense relacionada N° 60/754.969, titulada "Medio mejorado para recoger PDSC y preservar órganos". archivado el 29 de diciembre de 2005.

[0229] Las PDSC se pueden recoger por perfusión, por ejemplo, a través de la vasculatura placentaria, usando, por ejemplo, una composición de recogida de células madre como una solución de perfusión. En una modalidad, una placenta de mamífero se perfunde mediante el paso de una solución de perfusión a través de una o ambas arterias umbilicales y de la vena umbilical. El flujo de solución de perfusión a través de la placenta se puede lograr usando, por ejemplo, flujo de gravedad en la placenta. La solución de perfusión se puede forzar a través de la placenta usando una bomba, por ejemplo, una bomba peristáltica. La vena umbilical puede estar, por ejemplo, canulada con una cánula, por ejemplo, una TEFLONTM o cánula de plástico, que está conectada a un aparato de conexión estéril, tal como un tubo estéril. El aparato de conexión estéril está conectado a un colector de perfusión.

[0230] En preparación para la perfusión, la placenta puede orientarse (por ejemplo, suspenderse) de tal manera que la arteria umbilical y la vena umbilical estén ubicadas

en el punto más alto de la placenta. La placenta se puede perfundir mediante el paso de un fluido de perfusión a través de la vasculatura placentaria y el tejido circundante. La placenta también se puede perfundir mediante el paso de un fluido de perfusión en la vena umbilical y la recolección desde las arterias umbilicales, o el paso de un fluido de perfusión en las arterias umbilicales y la recolección desde la vena umbilical.

[0231] En una modalidad, por ejemplo, la arteria umbilical y la vena umbilical están conectadas simultáneamente, por ejemplo, a una pipeta que está conectada a través de un conector flexible a un depósito de la solución de perfusión. La solución de perfusión se pasa a la vena umbilical y la arteria. La solución de perfusión exuda y/o pasa a través de las paredes de los vasos sanguíneos hacia los tejidos circundantes de la placenta, y se recoge en un vaso abierto adecuado de la superficie de la placenta que se adjuntó al útero de la madre durante la gestación. La solución de perfusión también se puede introducir a través de la abertura del cordón umbilical y dejar fluir o filtrar por las aberturas en la pared de la placenta que se interconecta con la pared uterina materna. Las células placentarias que se recolectan mediante este método, que se pueden denominar método "pan", son típicamente una mezcla de células fetales y maternas.

[0232] En otra modalidad, la solución de perfusión se pasa a través de las venas umbilicales y se recoge de la arteria umbilical, o se pasa a través de la arteria umbilical y se recoge de las venas umbilicales. Las células placentarias recolectadas mediante este método, que se puede denominar método de "circuito cerrado", son típicamente casi exclusivamente fetales.

[0233] Se apreciará que la perfusión usando el método de la bandeja, es decir, mediante la cual se recoge el perfundido después de que ha exudado del lado materno de la placenta, da como resultado una mezcla de células fetales y maternas. Como resultado, las células recogidas por este método comprenden una población mixta de PDSC de origen tanto fetal como materno. Por el contrario, la perfusión únicamente a través de la vasculatura placentaria en el método de circuito cerrado, mediante el cual el fluido de perfusión pasa a través de uno o dos vasos placentarios y se recolecta únicamente a través del vaso restante, resulta en la recolección de una población de PDSC casi exclusivamente de origen fetal

[0234] El método de perfusión de circuito cerrado puede, en una modalidad, realizarse de la siguiente manera. Se obtiene una placenta posparto dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento. El cordón umbilical se sujeta y corta por encima de la abrazadera. El cordón umbilical se puede descartar, o se puede procesar para recuperar, por ejemplo, células de cordón umbilical madre, y/o procesar la membrana del cordón umbilical para la producción de un biomaterial. La membrana amniótica puede retenerse durante la perfusión, o puede separarse del corion, por ejemplo, usando una disección roma con los dedos. Si la membrana amniótica se separa del corion antes de la perfusión, puede descartarse o procesarse, por ejemplo, para obtener células madre mediante digestión enzimática, o para producir, por ejemplo, un biomaterial de membrana amniótica, por ejemplo, el biomaterial descrito en la publicación de solicitud de los Estados Unidos N° 2004/0048796. Después de limpiar la placenta de todos los coágulos sanguíneos visibles y la sangre residual, por ejemplo, usando una gasa estéril, los vasos del cordón umbilical se exponen, por ejemplo, cortando parcialmente la membrana del cordón umbilical para exponer una sección transversal del cordón. Los recipientes se identifican y se abren, por ejemplo, haciendo avanzar una pinza de cocodrilo cerrada a través del extremo cortado de cada recipiente. El aparato, por ejemplo, un tubo de plástico conectado a un dispositivo de perfusión o bomba peristáltica, se inserta luego en cada una de las arterias placentarias. La bomba puede ser cualquier bomba adaptable para el propósito, por ejemplo, una bomba peristáltica. A continuación, se inserta una tubería de plástico, conectada a un depósito de recogida estéril, por ejemplo, una bolsa de sangre tal como una bolsa de recogida de 250 ml, en la vena placentaria. Alternativamente, el tubo conectado a la bomba se inserta en la vena placentaria, y los tubos a un depósito (s) de recolección se insertan en una o ambas arterias placentarias. La placenta se perfunde a continuación con un volumen de solución de perfusión, por ejemplo, aproximadamente 750 mL de solución de perfusión. Las células en el perfundido se recogen luego, por ejemplo, mediante centrifugación.

[0235] En una modalidad, el cordón umbilical proximal se sujeta con pinza durante la perfusión, tal como, dentro de 4-5 cm de la inserción del cordón en el disco placentario.

[0236] La primera colección de líquido de perfusión de una placenta de mamífero durante el proceso de exanguinación generalmente se colorea con glóbulos rojos residuales de la sangre del cordón y/o sangre de la placenta. El fluido de perfusión se vuelve más incoloro a medida que avanza la perfusión y las células sanguíneas

5 residuales del cordón se eliminan por lavado de la placenta. En general, de 30 a 100 ml (ml) de líquido de perfusión es adecuado para inicialmente desangrar la placenta, pero se puede usar más o menos fluido de perfusión dependiendo de los resultados observados.

[0237] El volumen de líquido de perfusión utilizado para recolectar PDSC puede
10 variar dependiendo del número de células madre que se van a recolectar, el tamaño de la placenta, el número de colecciones que se realizarán a partir de una única placenta, etc. En diversas modalidades, el volumen de líquido de perfusión puede ser de 50 ml a 5000 ml, de 50 ml a 4000 ml, de 50 ml a 3000 ml, de 100 ml a 2000 ml, de 250 ml a 2000 ml, de 500 ml a 2000 ml o de 750 ml a 2000 ml. Normalmente, la placenta se
15 perfunde con 700-800 ml de líquido de perfusión después de la exsanguinación.

[0238] La placenta se puede perfundir una pluralidad de veces en el transcurso de varias horas o varios días. Cuando la perfusión de la placenta se realiza una pluralidad de veces, puede mantenerse o cultivarse en condiciones asépticas en un recipiente u otro recipiente adecuado y perfundirse con la composición de recogida de células
20 madre o una solución de perfusión estándar (por ejemplo, una solución salina normal tal como solución salina tamponada con fosfato ("PBS")) con o sin un anticoagulante (por ejemplo, heparina, warfarina sódica, cumarina, bishidroxicumarina) y/o con o sin un agente antimicrobiano (por ejemplo, β -mercaptoetanol (0,1 mM); antibióticos tal como estreptomina (por ejemplo, a 40-100 μ g/ml), penicilina (por ejemplo, a 40 U/ml),
25 anfotericina B (por ejemplo, a 0.5 μ g/ml). En una modalidad, una placenta aislada se mantiene o se cultiva durante un período de tiempo sin recoger el perfundido, de modo que la placenta se mantiene o se cultiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 horas, o 2 o 3 o más días antes de la perfusión y recolección del perfundido. La placenta perfundida se puede mantener
30 durante uno o más veces (s) adicionales, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o más horas, y perfundirse una

segunda vez con, por ejemplo, 700-800 ml de fluido de perfusión. La placenta se puede perfundir 1, 2, 3, 4, 5 o más veces, por ejemplo, una vez cada 1, 2, 3, 4, 5 o 6 horas. En una modalidad, la perfusión de la placenta y la recolección de la solución de perfusión, por ejemplo, la composición de recogida de células madre, se repite hasta que el número de células nucleadas recuperadas cae por debajo de 100 células/ml. Los perfundidos en diferentes momentos pueden procesarse adicionalmente individualmente para recuperar poblaciones de células dependientes del tiempo, por ejemplo, células madre. Los perfundidos de diferentes puntos de tiempo también se pueden agrupar. En una modalidad específica, las células madre se recogen en un tiempo o tiempos entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 18 horas después de la expulsión.

[0239] Sin desear estar sujetos a ninguna teoría, después de la exsanguinación y un tiempo suficiente de perfusión de la placenta, se cree que las PDSC migran a la microcirculación exsanguinada y perfundida de la placenta donde, según los métodos proporcionados en este documento, se recolectan, por ejemplo por lavado en un recipiente colector por perfusión. La perfusión de la placenta aislada no solo sirve para eliminar la sangre residual del cordón umbilical sino que también proporciona a la placenta los nutrientes adecuados, incluido el oxígeno. La placenta se puede cultivar y perfundir con una solución similar que se usó para eliminar las células sanguíneas del cordón residual, por ejemplo, sin la adición de agentes anticoagulantes.

[0240] La perfusión según los métodos proporcionados aquí puede dar como resultado la recogida de PDSC significativamente mayor que el número obtenible de una placenta de mamífero no perfundida con dicha solución, y no tratada de otra manera para obtener células madre (ej., por disrupción tisular, por ejemplo, digestión enzimática). En este contexto, "significativamente más" significa al menos un 10% más. La perfusión según los métodos proporcionados en este documento puede producir significativamente más PDSC que, por ejemplo, el número de PDSC obtenible a partir de un medio de cultivo en el que se ha cultivado una placenta, o una porción de la misma.

[0241] Las células madre se pueden aislar de la placenta mediante perfusión con una solución que comprende una o más proteasas u otras enzimas que alteran los

tejidos. En una modalidad específica, una placenta o porción de la misma (por ejemplo, membrana amniótica, amnion y corion, lóbulo o cotiledón placentario, cordón umbilical o combinación de cualquiera de los anteriores) se lleva a 25-37 °C, y se incuba con una o más enzimas que alteran los tejidos en 200 ml de un medio de cultivo durante 30 minutos. Las células del perfundido se recogen, se llevan a 4 °C, y se lavan con una mezcla de inhibidor frío que comprende EDTA 5 mM, ditioneitol 2 mM y beta-mercaptoetanol 2 mM. Las células madre se lavan después de varios minutos con una composición fría de recolección de células madre (por ejemplo, 4 °C).

4.4.5 Aislamiento, clasificación y caracterización de PDSC

[0242] Las células madre de placenta de mamífero, obtenidas por perfusión o por digestión enzimática, pueden purificarse inicialmente (es decir, aislarse de) otras células mediante centrifugación en gradiente de Ficoll®. Dicha centrifugación puede seguir cualquier protocolo estándar para velocidad de centrifugación, etc. En una modalidad, por ejemplo, las células recogidas de la placenta se recuperan del perfundido mediante centrifugación a 5000 xg durante 15 minutos a temperatura ambiente, que separa las células de, por ejemplo, desechos contaminantes. y plaquetas. En otra modalidad, el perfundido placentario se concentra a aproximadamente 200 ml, se deposita suavemente en capas sobre Ficoll, y se centrifuga a aproximadamente 1100xg durante 20 minutos a 22°C, y la capa de células de interfaz de baja densidad se recoge para su posterior procesamiento.

[0243] Los sedimentos celulares se pueden resuspender en una composición de recogida de células madre frescas, o un medio adecuado para el mantenimiento de células madre, por ejemplo, medio libre de suero IMDM que contiene 2 U/ml de heparina y 2 mM de EDTA (GibcoBRL, NY). La fracción total de células mononucleares se puede aislar, por ejemplo, usando Lymphoprep™ (Nycomed Pharma, Oslo, Noruega) de acuerdo con el procedimiento recomendado por el fabricante.

[0244] Como se usa en este documento, "aislar" PDSC significa eliminar al menos el 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de las células con las células madre normalmente asociadas en la placenta de mamífero intacta. Una célula madre de un órgano está "aislada" cuando está presente en una población de células que

comprende menos del 50% de las células con las que la célula madre está normalmente asociada en el órgano intacto.

[0245] Las células placentarias obtenidas por perfusión o digestión pueden, por ejemplo, aislarse adicionalmente, o inicialmente, por tripsinización diferencial usando, por ejemplo, una solución de tripsina al 0,05% con EDTA al 0,2% (Sigma, St. Louis, MO). La tripsinización diferencial es posible porque las PDSC típicamente se desprenden de las superficies plásticas en aproximadamente cinco minutos, mientras que otras poblaciones adherentes típicamente requieren más de 20-30 minutos de incubación. Las PDSC separadas pueden recogerse después de la tripsinización y la neutralización con tripsina, usando, por ejemplo, Solución Neutralizante de Tripsina (TNS, Cambrex). En una modalidad de aislamiento de células adherentes, se colocan alícuotas de, por ejemplo, aproximadamente $5-10 \times 10^6$ células en cada uno de varios

matraces T-75, tales como matraces T75 revestidos con fibronectina. En una modalidad de este tipo, las células se pueden cultivar con Medio de Crecimiento de Células Madre Mesenquimatosas comercialmente disponibles (MSCGM) (Cambrex), y se pueden colocar en un incubador de cultivo tisular (37 °C, 5% de CO₂). Después de 10 a 15 días, las células no adherentes se retiran de los matraces mediante lavado con PBS. El PBS luego es reemplazado por MSCGM. Los matraces pueden examinarse diariamente para detectar la presencia de diversos tipos de células adherentes y, en particular, para la identificación y expansión de grupos de células fibroblastosas.

[0246] El número y tipo de células recogidas de una placenta de mamífero se puede controlar, por ejemplo, midiendo cambios en la morfología y marcadores de superficie celular usando técnicas de detección celular estándar tales como citometría de flujo, clasificación de células, clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) de inmunocitoquímica (por ejemplo, tinción con anticuerpos específicos a tejidos o específicos a marcadores celulares), clasificación celular activada magnéticamente (MACS), mediante el examen de la morfología de las células usando microscopía óptica o confocal, y/o midiendo cambios en la expresión génica usando técnicas bien conocidas en la técnica, como PCR y perfiles de expresión génica. En modalidades específicas, la técnica es citometría de flujo. En otras modalidades específicas, la técnica es FACS. Estas técnicas también se pueden usar para identificar células que

son positivas para uno o más marcadores particulares. Por ejemplo, usando anticuerpos para CD34, se puede determinar, usando las técnicas anteriores, si una célula comprende una cantidad detectable de CD34; si es así, la célula es CD34+. Del mismo modo, si una célula produce suficiente ARN OCT-4 para ser detectable por RT-PCR, o significativamente más ARN OCT-4 que una célula adulta, la célula es Anticuerpos OCT-4+ contra marcadores de superficie celular (ej., marcadores CD como CD34) y la secuencia de genes específicos de células madre, tales como OCT-4, son bien conocidos en la técnica.

[0247] Las células placentarias, particularmente las células que se han aislado por separación de Ficoll®, adherencia diferencial o una combinación de ambas, se pueden clasificar utilizando un clasificador celular activado por fluorescencia (FACS). La clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) es un método bien conocido para separar partículas, que incluyen células, basándose en las propiedades fluorescentes de las partículas (Kamarch, Methods Enzymol 1987, 151: 150-165). La excitación por láser de las fracciones fluorescentes en las partículas individuales da como resultado una pequeña carga eléctrica que permite la separación electromagnética de partículas positivas y negativas de una mezcla. En una modalidad, los anticuerpos o ligandos específicos a marcador de superficie celular se marcan con marcadores fluorescentes distintos. Las células se procesan a través del clasificador celular, lo que permite la separación de las células en función de su capacidad para unirse a los anticuerpos utilizados. Las partículas clasificadas FACS pueden depositarse directamente en pozos individuales de placas de 96 pozos o de 384 pozos para facilitar la separación y la clonación.

[0248] En un esquema de clasificación, las células madre de la placenta se clasifican sobre la base de la expresión de los marcadores CD34, CD38, CD44, CD45, CD73, CD105, OCT-4 y/o HLA-G. Esto se puede lograr en relación con los procedimientos para seleccionar células madre en función de sus propiedades de adherencia en cultivo. Por ejemplo, se puede lograr un tallo de selección de adherencia antes o después de la clasificación sobre la base de la expresión del marcador. En una modalidad, por ejemplo, las células se ordenan primero sobre la base de su expresión de células CD34; CD34⁻ que se retienen, y las células que son CD200⁺HLA-G⁺, están

separadas de todas las demás células CD34⁻. En otra modalidad, las células de placenta se basan en su expresión de los marcadores CD200 y/o HLA-G; por ejemplo, las celdas que muestran cualquiera de estos marcadores están aisladas para su uso posterior. Las células que expresan, por ejemplo, CD200 y/o HLA-G pueden, en una modalidad específica, clasificarse adicionalmente basándose en su expresión de CD73 y/o CD105, o epítomos reconocidos por anticuerpos SH2, SH3 o SH4, o la falta de expresión de CD34, CD38 o CD45. Por ejemplo, en una modalidad, las células placentarias se clasifican por expresión, o falta de ella, de CD200, HLA-G, CD73, CD105, CD34, CD38 y CD45, y células placentarias que son CD200⁺, HLA-G⁺, CD73⁺, CD105⁺, CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻ están aisladas de otras células placentarias para su uso posterior.

[0249] Con respecto a la detección y clasificación de PDSC mediada por anticuerpos, se puede usar cualquier anticuerpo, específico para un marcador particular, en combinación con cualquier fluoróforo u otra etiqueta adecuada para la detección y clasificación de células (por ejemplo, clasificación celular activada por fluorescencia). Las combinaciones de anticuerpo/fluoróforo para marcadores específicos incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos monoclonales conjugados con isotiocianato de fluoresceína (FITC) contra HLA-G (disponible en Serotec, Raleigh, NC), CD10 (disponible en BD Immunocytometry Systems, San Jose, CA), CD44 (disponible de BD Biosciences Pharmingen, San Jose, CA), y CD105 (disponible de R & D Systems Inc., Minneapolis, MN); anticuerpos monoclonales conjugados con ficoeritrina (PE) contra CD44, CD200, CD117 y CD13 (BD Biosciences Pharmingen); ficoeritrina-Cy7 (PE Cy7) anticuerpos monoclonales conjugados contra CD33 y CD10 (BD Biosciences Pharmingen); estreptavidina conjugada con alofococianina (APC) y anticuerpos monoclonales contra CD38 (BD Biosciences Pharmingen); y CD90 biotinilado (BD Biosciences Pharmingen). Otros anticuerpos que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, CD133-APC (Miltenyi), KDR-Biotina (CD309, Abcam), CytokeratinK-Fitc (Sigma o Dako), HLA ABC-Fitc (BD), HLA DRDQDP- PE (BD), beta-2-microglobulina-PE (BD), CD80-PE (BD) y CD86-APC (BD).

[0250] Otras combinaciones de anticuerpo/etiqueta que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, CD45-PerCP (proteína de clorofila peridin); CD44-PE; CD19-PE;

CD10-F (fluoresceína); HLA-G-F y 7-amino-actinomicina-D (7-AAD); HLA-ABC-F; y similares.

[0251] Las PDSC pueden analizarse para detectar CD117 o CD133 usando, por ejemplo, estreptavidina conjugada con ficoeritrina-Cy5 (PE Cy5) y anticuerpos

5 monoclonales conjugados con biotina contra CD117 o CD133; sin embargo, al usar este sistema, las células pueden parecer positivas para CD117 o CD133, respectivamente, debido a un fondo relativamente alto.

[0252] Las PDSC se pueden marcar con un anticuerpo contra un solo marcador y detectarse y clasificarse. Las PDSC también pueden etiquetarse simultáneamente con
10 múltiples anticuerpos para diferentes marcadores.

[0253] En otra modalidad, se pueden usar perlas magnéticas para separar las células. Las células se pueden clasificar utilizando una técnica de clasificación celular activada magnéticamente (MACS), un método para separar partículas en función de su capacidad para unir perlas magnéticas (0,5-100 μm de diámetro). Se puede realizar
15 una variedad de modificaciones útiles en las microesferas magnéticas, que incluyen la adición covalente de anticuerpo que reconoce específicamente una molécula o hapteno de la superficie celular particular. Luego las perlas se mezclan con las células para permitir la unión. Las células se pasan luego a través de un campo magnético para separar las células que tienen el marcador de superficie celular específico. En una
20 modalidad, estas células se pueden aislar y volver a mezclar con perlas magnéticas acopladas a un anticuerpo contra marcadores de superficie celular adicionales. Las células se pasan de nuevo a través de un campo magnético, aislando las células que unen ambos anticuerpos. Dichas células pueden diluirse luego en platos separados, tales como platos de microtitulación para aislamiento clonal.

[0254] Las PDSC también se pueden caracterizar y/o clasificar según la morfología celular y las características de crecimiento. Por ejemplo, las PDSC se pueden caracterizar por tener y/o seleccionarse sobre la base de, por ejemplo, un aspecto fibroblastoideo en cultivo. Las PDSC también se puede caracterizar por tener, y/o seleccionarse, sobre la base de su capacidad para formar cuerpos de tipo embrioide.

25 En una modalidad, por ejemplo, las células placentarias que tienen forma fibroblastoide, expresan CD73 y CD105, y producen uno o más cuerpos de tipo

embrioide en cultivo, se aíslan de otras células placentarias. En otra modalidad, las células placentarias OCT-4 + que producen uno o más cuerpos de tipo embrioide en cultivo se aíslan de otras células placentarias.

[0255] En otra modalidad, las PDSC puede identificarse y caracterizarse mediante

5 un ensayo unitario de formación de colonias. Los ensayos unitarios formadores de colonias son comúnmente conocidos en la técnica, tales como el medio MESEN CULTTM (Stem Cell Technologies, Inc., Vancouver, Columbia Británica).

[0256] El PDSC puede evaluarse en cuanto a viabilidad, potencial de proliferación y longevidad usando técnicas estándar conocidas en la técnica, tales como ensayo de

10 exclusión de azul de tripano, ensayo de captación de diacetato de fluoresceína, ensayo de captación de yoduro de propidio (para evaluar la viabilidad); y ensayo de captación de timidina, ensayo de proliferación celular MTT (para evaluar la proliferación). La longevidad se puede determinar por métodos bien conocidos en la técnica, tal como determinando el número máximo de duplicación de población en un cultivo extendido.

15 [0257] Las PDSC también se pueden separar de otras células placentarias usando otras técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, crecimiento selectivo de células deseadas (selección positiva), destrucción selectiva de células no deseadas (selección negativa); separación basada en la aglutinabilidad celular diferencial en la población mixta como, por ejemplo, con aglutinina de soja; procedimientos de congelación-
20 descongelación; filtración; centrifugación convencional y zonal; elutriación centrífuga (centrifugación a contracorriente); unidad de separación por gravedad; distribución en contracorriente; electroforesis; y similares.

4.6 Cultivo de PDSC

4.6.1 Medios de cultivo

25 [0258] Las PDSC aisladas, o población PDSC, o células o tejido placentario a partir del cual crecen las PDSC, pueden usarse para iniciar, o sembrar, cultivos celulares. Por lo general, las células se transfieren a recipientes estériles de cultivo tisular sin revestir o recubiertos con matriz extracelular o ligandos tales como laminina, colágeno (por ejemplo, nativo o desnaturalizado), gelatina, fibronectina, ornitina, vitronectina y
30 proteína de membrana extracelular (por ejemplo, MATRIGELTM (BD Discovery Labware, Bedford, MA)).

- [0259] Las PDSC pueden cultivarse en cualquier medio, y en cualquier condición, reconocido en la técnica como aceptable para el cultivo de células madre. El medio de cultivo puede comprender suero. Las PDSC pueden cultivarse en, por ejemplo, DMEM-LG (medio esencial modificado de Dulbecco, glucosa baja)/MCDB 201 (medio basal de fibroblastos de pollo) que contiene ITS (insulina-transferrina-selenio), LA + BSA (ácido linoleico - albúmina de suero bovino), dextrosa, ácido L-ascórbico, PDGF, EGF, IGF-1 y penicilina/ estreptomicina; DMEM-HG (glucosa alta) que comprende suero bovino fetal al 10% (FBS); DMEM-HG que comprende FBS al 15%; IMDM (medio de Dulbecco modificado de Iscove) que comprende SFB al 10%, suero de caballo al 10% e hidrocortisona; M199 que comprende FBS al 10%, EGF y heparina; alfa-MEM (medio esencial mínimo) que comprende FBS al 10%, GLUTAMAX™ y gentamicina; DMEM que comprende FBS al 10%, GLUTAMAX™ y gentamicina, etc. Un medio de ejemplo es DMEM-LG/MCDB-201 que comprende FBS al 2%, ITS, LA + BSA, dextrosa, ácido L-ascórbico, PDGF, EGF y penicilina/estreptomicina.
- [0260] Otros medios que se pueden usar para cultivar PDSC incluyen DMEM (glucosa alta o baja), medio basal de Eagle, medio F10 de Ham (F10), medio F-12 de Ham (F12), medio de Dulbecco modificado de Iscove, medio de crecimiento de células madre mesenquimatosas (MSCGM), medio L-15 de Liebovitz, MCDB, DMEM/F12, RPMI 1640, DMEM avanzado (Gibco), DMEM/MCDB201 (Sigma) y CELL-GRO FREE.
- [0261] El medio de cultivo se puede suplementar con uno o más componentes que incluyen, por ejemplo, suero (por ejemplo, suero bovino fetal (FBS), tal como aproximadamente 2-15% (v/v); suero equino (caballo) (ES); suero (HS)); beta-mercaptoetanol (BME), tal como aproximadamente 0,001% (v/v); uno o más factores de crecimiento, por ejemplo, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1), factor inhibidor de la leucemia (LIF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y eritropoyetina (EPO); aminoácidos, que incluyen L-valina; y uno o más agentes antibióticos y/o antimicóticos para controlar la contaminación microbiana, tales como, por ejemplo, penicilina G, sulfato de estreptomicina, anfotericina B, gentamicina y nistatina, solos o en combinación.

[0262] El PDSC se puede cultivar en condiciones de cultivo tisular estándar, por ejemplo, en placas de cultivo tisular o placas de múltiples pozos. Las PDSC también se pueden cultivar usando un método de caída colgante. En este método, las PDSC se suspenden a aproximadamente 1×10^4 células por ml en aproximadamente 5 ml de medio, y una o más gotas del medio se colocan en el interior de la tapa de un recipiente de cultivo tisular, por ejemplo, una placa de Petri de 100 ml. Las gotas pueden ser, por ejemplo, gotas únicas o múltiples gotas de, por ejemplo, una pipeta multicanal. La tapa se invierte cuidadosamente y se coloca en la parte superior del fondo del plato, que contiene un volumen de PBS estéril líquido, por ejemplo, suficiente para mantener el contenido de humedad en la atmósfera del plato, y las células madre se cultivan.

[0263] En una modalidad, las PDSC se cultivan en presencia de un compuesto que actúa para mantener un fenotipo indiferenciado en las PDSC. En una modalidad específica, el compuesto es una 3,4-dihidropiridimol [4,5-d] pirimidina sustituida. El compuesto se puede poner en contacto con una PDSC, o población de PDSC, a una concentración de, por ejemplo, entre aproximadamente 1 μM a aproximadamente 10 μM .

4.6.2 Expansión y Proliferación de PDSC

[0264] Una vez aislada una PDSC, o una población aislada de células madre (por ejemplo, una célula madre o una población de células madre separadas de al menos el 50% de las células placentarias con las cuales la célula madre o la población de células madre se asocian normalmente in vivo), la célula madre o la población de células madre puede proliferarse y expandirse in vitro. Por ejemplo, una población de PDSC puede cultivarse en recipientes de cultivo tisular, por ejemplo, platos, matraces, placas de pozos múltiples, o similares, durante un tiempo suficiente para que las células madre proliferen hasta una confluencia del 70-90%, es decir, hasta que las células madre y su progenie ocupan del 70 al 90% del área de superficie de cultivo del recipiente de cultivo tisular.

[0265] Las PDSC se pueden sembrar en recipientes de cultivo a una densidad que permita el crecimiento celular. Por ejemplo, las células pueden sembrarse a baja densidad (por ejemplo, entre 1.000 y 5.000 células/cm² aproximadamente) a alta densidad (por ejemplo, aproximadamente 50.000 o más células/cm²). En una

modalidad, las células se cultivan entre 0 y 5 por ciento aproximadamente por volumen de CO₂ en aire. En algunas modalidades, las células se cultivan entre 2 y 25 por ciento de O₂ en aire aproximadamente, tal como entre 5 y 20 por ciento de O₂ en aire aproximadamente. Las células se pueden cultivar de 25 °C a 40 °C aproximadamente, tales como 37 °C. Las células se pueden cultivar en una incubadora. El medio de cultivo puede ser estático o agitado, por ejemplo, usando un biorreactor. El PDSC puede crecer bajo un bajo estrés oxidativo (por ejemplo, con la adición de glutatión, ácido ascórbico, catalasa, tocoferol, N-acetilcisteína o similares).

[0266] Una vez que se obtiene una confluencia del 70% -90%, las células pueden pasarse. Por ejemplo, las células pueden tratarse enzimáticamente, por ejemplo, tripsinizadas, usando técnicas bien conocidas en la técnica, para separarlas de la superficie del cultivo de tejidos. Después de eliminar las células pipeteando y contando las células, alrededor de 20,000-100,000 células madre, tales como aproximadamente 50,000 células madre, se pasan a un nuevo recipiente de cultivo que contiene medio de cultivo fresco. Típicamente, el nuevo medio es el mismo tipo de medio del que se extrajeron las células madre. Las poblaciones de PDSC que han sido pasadas al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 veces o más, también se pueden utilizar en el métodos proporcionados en la presente.

[0267] En una modalidad específica, las PDSC proporcionadas en este documento han sido pasadas al menos una vez en cultivo. En otra modalidad específica, las PDSC proporcionadas en la presente tienen un fenotipo diferente (ej., tiene uno o más marcadores de superficie celular diferentes) en comparación con el fenotipo de la PDSC cuando residen en la placenta. En aún otra modalidad específica, las PDSC proporcionadas en la presente tienen un fenotipo diferente (ej., tienen uno o más marcadores de superficie celular diferentes) después del pase en comparación con el fenotipo de las PDSC antes de pasar.

4.7 Producción de un Banco de Células Madre Placentarias

[0268] Las células madre de placentas posparto se pueden cultivar de varias formas diferentes para producir un conjunto de lotes, por ejemplo, un conjunto de dosis administrables individualmente, de PDSC. Dichos lotes pueden, por ejemplo, obtenerse a partir de células madre de perfundido placentario o de tejido placentario digerido con

enzimas. Los conjuntos de lotes de PDSC, obtenidos a partir de una pluralidad de placentas, se pueden disponer en un banco de PDSC para, por ejemplo, almacenamiento a largo plazo. En general, las células madre adherentes se obtienen a partir de un cultivo inicial de material placentario para formar un cultivo de siembra, que se expande en condiciones controladas para formar poblaciones de células a partir de cantidades aproximadamente equivalentes de duplicaciones. Se pueden derivar lotes del tejido de una sola placenta, pero se pueden derivar del tejido de una pluralidad de placentas.

[0269] En una modalidad, los lotes de células madre se obtienen de la siguiente manera. El tejido de la placenta se rompe primero, por ejemplo, picando, se digiere con una enzima adecuada, por ejemplo, colagenasa, tal como se proporciona en otra parte de este documento. El tejido de la placenta puede comprender, por ejemplo, el amnios completo, el corion completo, o ambos, a partir de una única placenta, pero puede comprender solo una parte del amnios o del corion. El tejido digerido se cultiva, por ejemplo, durante aproximadamente 1-3 semanas, tal como aproximadamente 2 semanas. Después de la eliminación de las células no adherentes, se recogen las colonias de alta densidad que se forman, por ejemplo, por tripsinización. Estas células se recogen y resuspenden en un volumen conveniente de medio de cultivo, y se definen como células de pasaje 0.

[0270] Las células de pasaje 0 se utilizan luego para sembrar cultivos de expansión. Los cultivos de expansión pueden tener cualquier disposición de aparatos de cultivo celular separados, por ejemplo, Cell Factory de NUNC™. Las células en el cultivo de Pasaje 0 se pueden subdividir en cualquier grado con el fin de sembrar cultivos de expansión con, v.g., 1×10^3 , 2×10^3 , 3×10^3 , 4×10^3 , 5×10^3 , 6×10^3 , 7×10^3 , 8×10^3 , 9×10^3 , 1×10^4 , 2×10^4 , 3×10^4 , 4×10^4 , 5×10^4 , 6×10^4 , 7×10^4 , 8×10^4 , 9×10^4 , o 10×10^4 células madre. En algunas modalidades, se utilizan de 2×10^4 a 3×10^4 células de paso 0 aproximadamente para sembrar cada cultivo de expansión. El número de cultivos de expansión puede depender del número de células de Pasaje 0, y puede ser mayor o menor en número dependiendo de la (s) placenta (s) particular (es) a partir de la cual se obtienen las células madre.

[0271] Los cultivos de expansión se hacen crecer hasta que la densidad de las células en cultivo alcanza un cierto valor, por ejemplo, aproximadamente 1×10^5 células/cm². Las células se pueden recoger y crioconservar en este punto, o pasar a nuevos cultivos de expansión como se describió anteriormente. Las células pueden pasarse, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 veces antes de su uso. Se puede mantener un registro del número acumulado de duplicaciones de población durante expansión de cultivos. Las celdas de un cultivo de Pasaje 0 se pueden ampliar para 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 o 40 duplicaciones, o hasta 60 duplicaciones. En ciertas modalidades, sin embargo, el número de duplicaciones de población, antes de dividir la población de células en dosis individuales, está entre 15 y 30 aproximadamente, tal como 20 duplicaciones aproximadamente. Las células pueden cultivarse continuamente durante todo el proceso de expansión, o pueden congelarse en uno o más puntos durante la expansión.

[0272] Las células a usar para dosis individuales pueden congelarse, por ejemplo, crioconservarse para un uso posterior. Las dosis individuales pueden comprender, por ejemplo, entre 1 millón y 100 millones aproximadamente de células por ml, y pueden comprender entre 10^6 y 10^9 células aproximadamente en total.

[0273] En una modalidad específica, del método, las células de Pasaje 0 se cultivan para un primer número de duplicaciones, por ejemplo, aproximadamente 4 duplicaciones, luego se congelan en un primer banco de células. Las células del primer banco de células se congelan y se usan para sembrar un segundo banco de células, cuyas células se expanden para un segundo número de duplicaciones, por ejemplo, alrededor de otras ocho duplicaciones. Las células en esta etapa se recogen y se congelan y se usan para sembrar nuevos cultivos de expansión que se dejan avanzar durante un tercer número de duplicaciones, por ejemplo, aproximadamente ocho duplicaciones adicionales, llevando el número acumulado de duplicaciones de células a aproximadamente 20. Las células en los puntos intermedios en el pasaje se pueden congelar en unidades de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 10 millones de células por ml, o aproximadamente 1 millón de células por ml para su uso en el cultivo de expansión posterior. Las células a aproximadamente 20 duplicaciones pueden

congelarse en dosis individuales de entre aproximadamente 1 millón y aproximadamente 100 millones de células por ml para administración o uso en la preparación de una composición que contiene células madre.

[0274] En una modalidad, por lo tanto, se proporciona un método para fabricar un

- 5 banco de células madre placentarias, que comprende: expandir las PDSC de cultivo primario a partir de una placenta posparto humana para una primera pluralidad de duplicaciones de población; crioconservar dichas PDSC para formar un Banco de Células Maestras; expandir una pluralidad de PDSC del Banco de Células Maestras para una segunda pluralidad de duplicaciones de población; criopreservar dichas PDSC
- 10 para formar un Banco de Células de Trabajo; expandir una pluralidad de PDSC del Banco de Células de Trabajo para una tercera pluralidad de duplicaciones de población; y criopreservar dichas PDSC en dosis individuales, en donde dichas dosis individuales componen colectivamente un banco de células madre placentarias. En una modalidad específica, el número total de duplicaciones de población es
- 15 aproximadamente 20. En otra modalidad específica, dicha primera pluralidad de duplicaciones de población es aproximadamente cuatro duplicaciones de población; dicha segunda pluralidad de duplicaciones de población es aproximadamente ocho duplicaciones de población; y dicha tercera pluralidad de duplicaciones de población es de aproximadamente ocho duplicaciones de población. En otra modalidad específica,
- 20 dichas PDSC de cultivo primario comprenden PDSC a partir de perfundido placentario. En otra modalidad específica, dichas PDSC de cultivo primario comprenden PDSC de tejido placentario digerido. En otra modalidad específica, dichas PDSC de cultivo primario comprenden PDSC a partir de perfundido placentario y a partir de tejido placentario digerido. En otra modalidad específica, todas éstas PDSC en dicho cultivo
- 25 primario de células madre placentarias son de la misma placenta. En otra modalidad específica, el método comprende además la etapa de seleccionar CD200⁺ o HLA-G⁺ PDSC desde dicha pluralidad de dichas PDSC desde dicho Banco de células de Trabajo para formar dosis individuales. En otra modalidad específica, dichas dosis individuales comprenden de aproximadamente 10⁴ a aproximadamente 10⁵ PDSC. En
- 30 otra modalidad específica, dichas dosis individuales comprenden de aproximadamente 10⁵ a aproximadamente 10⁶ PDSC. En otra modalidad específica, dichas dosis

individuales comprenden de aproximadamente 10^6 a aproximadamente 10^7 PDSC. En otra modalidad específica, dichas dosis individuales comprenden de aproximadamente 10^7 a aproximadamente 10^8 PDSC.

- [0275] En una modalidad, el donante a partir del cual se obtiene la placenta (por ejemplo, la madre) se analiza para detectar al menos un patógeno. Si la madre da positivo para un patógeno probado, se descarta todo el lote de la placenta. Tal prueba se puede realizar en cualquier momento durante la producción de lotes de células madre placentarias, incluyendo antes o después del establecimiento de células de Pasaje 0, o durante el cultivo de expansión. Los patógenos para los que se prueba la presencia pueden incluir, sin limitación, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, hepatitis E, virus de inmunodeficiencia humana (tipos I y II), citomegalovirus, herpesvirus y similares.

4.8 Preservación de PDSC

[0276] El PDSC puede conservarse, es decir, colocarse en condiciones que permitan un almacenamiento a largo plazo o condiciones que inhiban la muerte celular mediante, por ejemplo, apoptosis o necrosis.

- 5 [0277] Las PDSC pueden conservarse usando, por ejemplo, una composición que comprende un inhibidor de la apoptosis, un inhibidor de la necrosis y/o un perfluorocarbono transportador de oxígeno, como se describe en la solicitud provisional de Estados Unidos relacionada número 60/754.969, titulada "Medio mejorado para recoger PDSC y Preservar Órganos", presentada el 25 de diciembre de 2005. En una
- 10 modalidad, se proporciona un método para preservar una población de células madre que comprende poner en contacto dicha población de células madre con una composición de recogida de células madre que comprende un inhibidor de apoptosis y un perfluorocarbono que lleva oxígeno, donde dicho inhibidor de la apoptosis está presente en una cantidad y durante un tiempo suficiente para reducir o prevenir la
- 15 apoptosis en la población de células madre, en comparación con una población de células madre no contactadas con el inhibidor de la apoptosis. En una modalidad específica, dicho inhibidor de apoptosis es un inhibidor de la caspasa. En otra modalidad específica, dicho inhibidor de la apoptosis es un inhibidor de JNK. En una modalidad más específica, dicho inhibidor de JNK no modula la diferenciación o
- 20 proliferación de dichas células madre. En otra modalidad, dicha composición de recogida de células madre comprende dicho inhibidor de la apoptosis y dicho perfluorocarbono que lleva oxígeno en fases separadas. En otra modalidad, dicha composición de recogida de células madre comprende dicho inhibidor de la apoptosis y dicho perfluorocarbono que lleva oxígeno en una emulsión. En otra modalidad, la
- 25 composición de recogida de células madre comprende adicionalmente un emulsionante, por ejemplo, lecitina. En otra modalidad, dicho inhibidor de apoptosis y dicho perfluorocarbono están entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C en el momento de hacer contacto con las células madre. En otra modalidad más específica, dicho inhibidor de apoptosis y dicho perfluorocarbono están entre
- 30 aproximadamente 2 °C y 10 °C, o entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 5 °C, en el momento de hacer contacto con las células madre. En otra modalidad más

específica, dicho contacto se realiza durante el transporte de dicha población de células madre. En otra modalidad más específica, dicho contacto se realiza durante la congelación y descongelación de dicha población de células madre.

[0278] En otra modalidad, se proporciona un método para preservar una población

5 de PDSC que comprende poner en contacto dicha población de células madre con un inhibidor de la apoptosis y un compuesto conservador de órganos, donde dicho inhibidor de la apoptosis está presente en una cantidad y durante un tiempo suficiente para reducir o prevenir la apoptosis en la población de células madre, en comparación con una población de células madre que no hacen contacto con el inhibidor de la

10 apoptosis. En una modalidad específica, el compuesto conservador de órganos es una solución UW (descrita en la patente de EE.UU. No. 4,798,824; también conocido como ViaSpan®; ver también Southard et al., Transplantation 1990,49 (2): 251-257) o una solución descrita en Stern, Pat. U.S. No. 5,552,267. En otra modalidad, dicho compuesto conservador de órganos es almidón de hidroxietilo, ácido lactobiónico,

15 rafinosa o una combinación de los mismos. En otra modalidad, la composición de recogida de células madre comprende adicionalmente un perfluorocarbono portador de oxígeno, en dos fases o como una emulsión.

[0279] En otra modalidad del método, las PDSC se ponen en contacto con una composición de recogida de células madre que comprende un inhibidor de apoptosis y

20 un perfluorocarbono portador de oxígeno, un compuesto conservante de órganos, o una combinación de los mismos, durante la perfusión. En otra modalidad, dichas células madre se ponen en contacto durante un proceso de ruptura de tejido, por ejemplo, digestión enzimática. En otra modalidad, las PDSC se ponen en contacto con dicho compuesto de recogida de células madre después de la recogida por perfusión, o

25 después de la recogida por disrupción tisular, por ejemplo, digestión enzimática.

[0280] Típicamente, durante la recolección de células placentarias, el enriquecimiento y el aislamiento, el estrés celular debido a la hipoxia y el estrés mecánico se minimiza o elimina. En otra modalidad del método, por lo tanto, una célula madre, o población de células madre, está expuesta a un estado hipóxico durante la

30 recolección, enriquecimiento o aislamiento durante menos de seis horas durante dicha conservación, en donde una condición hipóxica es una concentración de oxígeno que

es menor que la concentración normal de oxígeno en la sangre. En una modalidad más específica, dicha población de células madre está expuesta a dicha condición hipóxica durante menos de dos horas durante dicha conservación. En otra modalidad más específica, dicha población de células madre está expuesta a dicha condición hipóxica durante menos de una hora, o menos de treinta minutos, o no está expuesta a un estado hipóxico, durante la recogida, el enriquecimiento o el aislamiento. En otra modalidad específica, dicha población de células madre no está expuesta a estrés por cizalladura durante la recolección, el enriquecimiento o el aislamiento.

[0281] Las PDSC proporcionadas en la presente pueden ser crioconservadas, por

ejemplo, en un medio de crioconservación en recipientes pequeños, por ejemplo, ampollas. El medio de crioconservación adecuado incluye, pero no se limita a, medio de cultivo que incluye, por ejemplo, medio de crecimiento o medio de congelación de células, por ejemplo medio de congelación de células comercialmente disponible, por ejemplo, C2695, C2639 o C6039 (Sigma). El medio de crioconservación puede comprender DMSO (dimetilsulfóxido), a una concentración de, por ejemplo, aproximadamente 10% (v/v). El medio de crioconservación puede comprender agentes adicionales, por ejemplo, metilcelulosa y/o glicerol. Las PDSC se pueden enfriar a aproximadamente 1 °C/min durante la crioconservación. Una temperatura de crioconservación de ejemplo es de aproximadamente -80 °C a aproximadamente -180 °C, tal como entre -125 °C y -140 °C aproximadamente. Las células crioconservadas se pueden transferir a nitrógeno líquido antes de descongelarlas para su uso. En algunas modalidades, por ejemplo, una vez que las ampollas han alcanzado aproximadamente -90°C, se transfieren a un área de almacenamiento de nitrógeno líquido. La crioconservación también se puede hacer usando un congelador de tasa controlada. Las células crioconservadas se pueden descongelar a una temperatura entre 25 °C y 40 °C, tal como a una temperatura de aproximadamente 37 °C.

4.9 Composiciones Farmacéuticas

[0282] Las poblaciones de células placentarias aisladas o poblaciones de células que comprenden las células placentarias aisladas, puede formularse en composiciones farmacéuticas para uso in vivo, por ejemplo, en los métodos proporcionados en este documento. Tales composiciones farmacéuticas comprenden una población de células

placentarias aisladas, o una población de células que comprende células placentarias aisladas, en un vehículo de Tabla farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una solución salina u otra solución fisiológicamente aceptable aceptada para la

administración in vivo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden las células placentarias aisladas descritas en este documento puede comprender cualquiera, o cualquier combinación, de las poblaciones de células placentarias aisladas, o células placentarias aisladas, descritas en otro lugar en este documento. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender células placentarias aisladas fetales, maternas o ambas, fetales y maternas. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden comprender además células placentarias aisladas obtenidas a partir de un solo individuo o placenta, o de una pluralidad de individuos o placentas.

[0283] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden comprender cualquier cantidad de células placentarias aisladas. Por ejemplo, una sola dosis unitaria de células placentarias aisladas puede comprender, en diversas modalidades, aproximadamente, al menos, o no más de 1×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 5×10^8 , 1×10^9 , 5×10^9 , 1×10^{10} , 5×10^{10} , 1×10^{11} o más células placentarias aisladas.

[0284] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento comprenden poblaciones de células que comprenden 50% de células viables o más (es decir, al menos 50% de las células en la población son funcionales o están vivas). En ciertas modalidades, al menos el 60% de las células en la población son viables. En una modalidad específica, al menos el 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de las células de la población en la composición farmacéutica son viables.

[0285] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden comprender uno o más compuestos que, por ejemplo, facilitan el injerto (por ejemplo, anticuerpos del receptor de células T, un inmunosupresor o similares); estabilizadores tales como albúmina, dextrano 40, gelatina, almidón de hidroxietilo, plaslitato y similares.

[0286] Cuando se formula como una solución inyectable, en una modalidad, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1% a 1,5% de HSA y aproximadamente 2,5% de dextrano. En una modalidad, la composición farmacéutica

comprende de aproximadamente 5×10^6 células por mililitro a aproximadamente 2×10^7 células por mililitro en una solución que comprende 5% de HSA y 10% de dextrano, que comprende opcionalmente un inmunosupresor, por ejemplo, ciclosporina A en, por ejemplo, 10 mg/kg.

- 5 [0287] En otras modalidades, la composición farmacéutica, por ejemplo, una solución, comprende una pluralidad de células, por ejemplo, células placentarias aisladas, por ejemplo, PDSC, en donde dicha composición farmacéutica comprende entre aproximadamente $1,0 \pm 0,3 \times 10^6$ células por mililitro a aproximadamente $5,0 \pm 1,5 \times 10^6$ células por mililitro. En otras modalidades, la composición farmacéutica
- 10 comprende entre aproximadamente $1,5 \times 10^6$ células por mililitro y aproximadamente $3,75 \times 10^6$ células por mililitro. En otras modalidades, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 1×10^6 células/ml a alrededor de 50×10^6 células/ml, aproximadamente 1×10^6 células/ml a aproximadamente 40×10^6 células/ml, aproximadamente 1×10^6 células/ml a aproximadamente 30×10^6 células/ml,
- 15 aproximadamente 1×10^6 células/ml hasta aproximadamente 20×10^6 células/ml, aproximadamente 1×10^6 células/ml hasta aproximadamente 15×10^6 células/ml o aproximadamente 1×10^6 células/ml hasta aproximadamente 10×10^6 células/ml. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica no comprende grumos de células visibles (es decir, no hay grumos de macrocélulas), o sustancialmente no tiene tales
- 20 grumos visibles. Como se usa en la presente, "agrupaciones de macrocélulas" significa una agregación de células visibles sin ampliación, por ejemplo, visible a simple vista, y generalmente se refiere a una agregación celular mayor que aproximadamente 150 micrómetros. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5%, 5.0%, 5.5%, 6.0%, 6.5%, 7.0%, 7.5%
- 25 8.0%, 8.5%, 9.0%, 9.5% o 10% de dextrano, por ejemplo, dextrano-40. En una modalidad específica, dicha composición comprende aproximadamente 7,5% a aproximadamente 9% de dextrano-40. En una modalidad específica, dicha composición comprende aproximadamente 5,5% de dextrano-40. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 1% a
- 30 aproximadamente 15% de albúmina de suero humano (HSA). En modalidades específicas, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1%, 2%, 3%,

- 4%, 5%, 65, 75, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% o 15 % HSA. En una modalidad específica, dichas células se han crioconservado y descongelado. En otra modalidad específica, dichas células se han filtrado a través de un filtro de 70 μ M a 100 μ M. En otra modalidad específica, dicha composición no comprende grumos de células
- 5 visibles. En otra modalidad específica, dicha composición comprende menos de aproximadamente 200 agrupaciones de células por 10^6 células, en donde dichas agrupaciones de células son visibles solo bajo un microscopio, por ejemplo, un microscopio óptico. En otra modalidad específica, dicha composición comprende menos de aproximadamente 150 agrupaciones de células por 10^6 células, en donde
- 10 dichas agrupaciones de células son visibles solo bajo un microscopio, por ejemplo, un microscopio óptico. En otra modalidad específica, dicha composición comprende menos de aproximadamente 100 agrupaciones de células por 10^6 células, en donde dichas agrupaciones de células son visibles solo bajo un microscopio, por ejemplo, un microscopio óptico.
- 15 **[0288]** En una modalidad específica, la composición farmacéutica comprende aproximadamente $1,0 \pm 0,3 \times 10^6$ células por mililitro, aproximadamente 5,5% de dextrano-40 (p/v), aproximadamente 10% de ASH (p/v), y aproximadamente 5% de DMSO (v/v)
- [0289]** En otras modalidades, la composición farmacéutica comprende una
- 20 pluralidad de células, por ejemplo, una pluralidad de células placentarias aisladas en una solución que comprende 10% de dextrano-40, en donde la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente $1,0 \pm 0,3 \times 10^6$ células por mililitro y aproximadamente $5,0 \pm 1,5 \times 10^6$ células por mililitro, y en el que dicha composición no comprende grumos de células visibles a simple vista (es decir, no comprende grumos
- 25 de macrocélulas). En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente $1,5 \times 10^6$ células por mililitro y aproximadamente $3,75 \times 10^6$ células por mililitro. En una modalidad específica, dichas células se han crioconservado y descongelado. En otra modalidad específica, dichas células se han filtrado a través de un filtro de 70 μ M a 100 μ M. En otra modalidad específica, dicha
- 30 composición comprende menos de aproximadamente 200 agrupaciones de microcélulas (es decir, agrupaciones de células visibles únicamente con aumento) por

10⁶ células. En otra modalidad específica, la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente 150 grupos de microcélulas por 10⁶ células. En otra modalidad específica, la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente 100 grupos de microcélulas por 10⁶ células. En otra modalidad específica, la composición farmacéutica comprende menos del 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, o DMSO al 2%, o menos del 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% o 0,1% de DMSO.

[0290] También se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden células, en donde dichas composiciones se producen mediante uno de los métodos descritos en este documento. Por ejemplo, en una modalidad, la composición farmacéutica comprende células, en donde la composición farmacéutica se produce mediante un método que comprende filtrar una solución que comprende PDSC, para formar una solución que contiene células filtradas; diluir la solución filtrada que contiene células con una primera solución a aproximadamente 1 a 50x10⁶, 1 a 40x10⁶, 1 a 30x10⁶, 1 a 20x10⁶, 1 a 15x10⁶, o 1 a 10x10⁶ células por mililitro, por ejemplo, antes de la criopreservación; y diluir la solución que contiene células filtradas resultante con una segunda solución que comprende dextrano, pero que no comprende albúmina de suero humano (HSA) para producir dicha composición. En ciertas modalidades, dicha dilución es a no más de aproximadamente 15x10⁶ células por mililitro. En ciertas modalidades, dicha dilución es a no más de aproximadamente 10 ± 3x10⁶ células por mililitro. En ciertas modalidades, dicha dilución es a no más de aproximadamente 7.5x10⁶ células por mililitro. En otras de éstas modalidades, si la solución que contiene células filtradas, antes de la dilución, comprende menos de aproximadamente 15x10⁶ células por mililitro, la filtración es opcional. En otras ciertas modalidades, si la solución que contiene células filtradas, antes de la dilución, comprende menos de aproximadamente 10 ± 3x10⁶ células por mililitro, la filtración es opcional. En otras formas de modalidad determinadas, si la solución que contiene células filtradas, antes de la dilución, comprende menos de aproximadamente 7,5x10⁶ células por mililitro, la filtración es opcional.

[0291] En una modalidad específica, las células se criopreservan entre dicha dilución con una primera solución de dilución y dicha dilución con dicha segunda

solución de dilución. En otra modalidad específica, la primera solución de dilución comprende dextrano y HSA. El dextrano en la primera solución de dilución o segunda solución de dilución puede ser dextrano de cualquier peso molecular, por ejemplo, dextrano que tenga un peso molecular de aproximadamente 10 kDa a

5 aproximadamente 150 kDa. En algunas modalidades, dicho dextrano en dicha primera solución de dilución o dicha segunda solución es aproximadamente 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5%, 5.0%, 5.5%, 6.0%, 6.5%, 7.0%, 7.5% 8.0 %, 8.5%, 9.0%, 9.5% o 10% de dextrano. En otra modalidad específica, el dextrano en dicha primera solución de dilución o dicha segunda solución de dilución es dextrano-40. En otra modalidad

10 específica, el dextrano en dicha primera solución de dilución y dicha segunda solución de dilución es dextrano-40. En otra modalidad específica, dicho dextrano-40 en dicha primera solución de dilución es 5,0% de dextrano-40. En otra modalidad específica, dicho dextrano-40 en dicha primera solución de dilución es 5,5% de dextrano-40. En otra modalidad específica, dicho dextrano-40 en dicha segunda solución de dilución es

15 10% de dextrano-40. En otra modalidad específica, dicha HSA en dicha solución que comprende HSA es de 1 a 15% de HSA. En otra modalidad específica, dicha HSA en dicha solución que comprende HSA es aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% o 15% HSA. En otra modalidad específica, dicha HSA en dicha solución que comprende HSA es 10% HSA. En otra modalidad

20 específica, dicha primera solución de dilución comprende HSA. En otra modalidad específica, dicha HSA en dicha primera solución de dilución es 10% de HSA. En otra modalidad específica, dicha primera solución de dilución comprende un crioprotector. En otra modalidad específica, dicho crioprotector es DMSO. En otra modalidad específica, dicho dextrano-40 en dicha segunda solución de dilución es

25 aproximadamente 10% de dextrano-40. En otra modalidad específica, dicha composición que comprende células comprende aproximadamente 7,5% a aproximadamente 9% de dextrano. En otra modalidad específica, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente $1,0 \pm 0,3 \times 10^6$ células por mililitro a aproximadamente $5,0 \pm 1,5 \times 10^6$ células por mililitro. En otra modalidad específica, la

30 composición farmacéutica comprende de aproximadamente $1,5 \times 10^6$ células por mililitro a aproximadamente $3,75 \times 10^6$ células por mililitro.

[0292] En otra modalidad, la composición farmacéutica se prepara mediante un método que comprende (a) filtrar una solución que contiene células que comprende PDSC antes de la crioconservación para producir una solución filtrada que contiene células; (b) crioconservar las células en la solución que contiene células filtradas a aproximadamente 1 a 50×10^6 , 1 a 40×10^6 , 1 a 30×10^6 , 1 a 20×10^6 , 1 a 15×10^6 o 1 a 10×10^6 células por mililitro; (c) descongelar las células; y (d) diluir la solución que contiene células filtradas de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 1:11 (v/v) con una solución de dextrano-40. En ciertas modalidades, si el número de células es menor que aproximadamente $10 \pm 3 \times 10^6$ células por mililitro antes del paso (a), la filtración es opcional. En otra modalidad específica, las células en la etapa (b) se crioconservan a aproximadamente $10 \pm 3 \times 10^6$ células por mililitro. En otra modalidad específica, las células en la etapa (b) se crioconservan en una solución que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% de dextrano-40 y HSA. En ciertas modalidades, dicha dilución en la etapa (b) es no más de aproximadamente 15×10^6 células por mililitro.

[0293] En otra modalidad, la composición farmacéutica se prepara mediante un método que comprende: (a) suspensión de PDSC en una solución de dextrano-40 al 5,5% que comprende 10% de HSA para formar una solución que contiene células; (b) filtrar la solución que contiene células a través de un filtro de 70 μ M; (c) diluir la solución que contiene células con una solución que comprende 5,5% de dextrano-40, 10% de HSA y 5% de DMSO a aproximadamente 1 a 50×10^6 , 1 a 40×10^6 , 1 a 30×10^6 , 1 a 20×10^6 , 1 a 15×10^6 , o 1 a 10×10^6 células por mililitro; (d) crioconservar las células; (e) descongelar las células; y (f) diluir la solución que contiene células de 1: 1 a 1:11 (v/v) con 10% de dextrano-40. En ciertas modalidades, dicha dilución en la etapa (c) es no más de aproximadamente 15×10^6 células por mililitro. En ciertas modalidades, dicha dilución en la etapa (c) es a no más de aproximadamente $10 \pm 3 \times 10^6$ células/ml. En ciertas modalidades, dicha dilución en la etapa (c) es no más de aproximadamente $7,5 \times 10^6$ células/ml.

[0294] En otra modalidad, la composición que comprende las células se prepara mediante un método que comprende: (a) centrifugar una pluralidad de celdas para recoger las celdas; (b) resuspender las células en dextrano-40 al 5,5%; (c) centrifugar

las células para recoger las células; (d) resuspender las células en una solución de dextrano-40 al 5,5% que comprende 10% de HSA; (e) filtrar las células a través de un filtro de 70 μ M; (f) diluir las células en 5.5% de dextrano-40, 10% HSA y 5% DMSO a aproximadamente 1 a 50×10^6 , 1 a 40×10^6 , 1 a 30×10^6 , 1 a 20×10^6 , 1 a 15×10^6 , o 1 a 10×10^6 células por mililitro; (g) crioconservar las células; (h) descongelar las células; y (i) diluir las células de 1: 1 a 1:11 (v/v) con 10% de dextrano-40. En ciertas modalidades, dicha dilución en la etapa (f) es no más de aproximadamente 15×10^6 células por mililitro. En ciertas modalidades, dicha dilución en la etapa (f) es no más de aproximadamente $10 \pm 3 \times 10^6$ células por mililitro. En ciertas modalidades, dicha dilución en la etapa (f) es de no más de aproximadamente 7.5×10^6 células por mililitro. En otras ciertas modalidades, si el número de células es menor que aproximadamente $10 \pm 3 \times 10^6$ células por mililitro, la filtración es opcional.

[0295] Las composiciones, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden las células placentarias aisladas, descritas en este documento, pueden comprender cualquiera de las células placentarias aisladas descritas en este documento.

[0296] Se pueden usar otras formulaciones inyectables, adecuadas para la administración de productos celulares.

[0297] En una modalidad, la composición farmacéutica comprende células placentarias aisladas que son sustancialmente, o completamente, de origen no materno, es decir, tienen el genotipo fetal; por ejemplo, al menos aproximadamente 90%, 95%, 98%, 99% o aproximadamente 100% son de origen no materno. Por ejemplo, en una modalidad, una composición farmacéutica comprende una población de células placentarias aisladas que son $CD200^+$ y $LA-G^-$; $CD73^+$, $CD105^+$, y $D200^+$; $CD200^+$ y $CT-4^+$; $CD73^+$, $CD105^+$ y $LA-G^-$; $CD73^+$ y $D105^+$ y facilitan la formación de uno o más cuerpos de tipo embrioide en una población de células placentarias que comprende dicha población de células placentarias aisladas cuando dicha población de células placentarias se cultiva en condiciones que permiten la formación de un cuerpo de tipo embrioide; u $OCT-4^+$ y facilitan la formación de uno o más cuerpos tipo embrioide en una población de células placentarias que comprende dicha población de células placentarias aisladas cuando dicha población de células placentarias se cultiva

en condiciones que permiten la formación de un cuerpo de tipo embrioide ; o una combinación de los anteriores, en donde al menos el 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de dichas células placentarias aisladas son de origen no materno. En otra modalidad, una composición farmacéutica comprende una población de células placentarias aisladas que son CD10⁺, CD105⁺ y CD34⁻; CD10⁺, CD105⁺, CD200⁺ y CD34⁻; CD10⁺, CD105⁺, CD200⁺, CD34⁻ y al menos uno de CD90⁺ o CD45⁻; CD10⁺, CD90⁺, CD105⁺, CD200⁺, CD34⁻ y CD45⁻; CD10⁺, CD90⁺, CD105⁺, CD200⁺, CD34⁻ y CD45⁻; CD200⁺ y HLA-G⁻; CD73⁺, CD105⁺, y CD200⁺; CD200⁺ y OCT-4⁺; CD73⁺, CD105⁺ y HLA-G⁻; CD73⁺ y CD105⁺ y facilitan la formación de uno o más cuerpos de tipo embrioide en una población de células placentarias que comprende dichas células placentarias aisladas cuando dicha población de células placentarias se cultiva en condiciones que permiten la formación de un cuerpo de tipo embrioide.; OCT-4⁺ y facilitan la formación de uno o más cuerpos de tipo embrioide en una población de células placentarias que comprende dichas células placentarias aisladas cuando dicha población de células placentarias se cultiva en condiciones que permiten la formación de un cuerpo de tipo embrioide; o uno o más de CD117⁻, CD133⁻, KDR⁻, CD80⁻, CD86⁻, HLA-A,B,C⁺, HLA-DP, DQ, DR⁻, y/o PDL1⁺; o una combinación de los anteriores, en donde al menos el 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de dichas células placentarias aisladas son de origen no materno. En una modalidad específica, la composición farmacéutica comprende adicionalmente una célula madre que no se obtiene de una placenta.

[0298] Las células placentarias aisladas en las composiciones, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas, proporcionadas en este documento, pueden comprender células placentarias derivadas de un único donante, o de múltiples donantes. Las células placentarias aisladas pueden ser completamente compatibles con HLA para un receptor pretendido, o pueden no coincidir con HLA parcial o completamente.

4.10 Matrices que Comprenden Células Placentarias Aisladas

[0299] También se proporcionan aquí composiciones que comprenden matrices, hidrogeles, armazones, y similares que comprenden una célula placentaria, o una población de células placentarias aisladas. Tales composiciones se pueden usar en lugar de, o además de, las células en suspensión líquida.

[0300] Las células placentarias aisladas descritas en este documento se pueden sembrar en una matriz natural, por ejemplo, un biomaterial placentario tal como un material de membrana amniótica. Tal material de membrana amniótica puede ser, por ejemplo, membrana amniótica disecada directamente de una placenta de mamífero; 5 membrana amniótica fija o tratada térmicamente, membrana amniótica sustancialmente seca (es decir, <20% de H₂O), membrana coriónica, membrana coriónica sustancialmente seca, membrana amniótica y coriónica sustancialmente seca, y similares. Ejemplos de biomateriales placentarios en los que se pueden sembrar células placentarias aisladas se describen en Hariri, publicación de solicitud de los 10 Estados Unidos N° 2004/0048796, cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[0301] Las células placentarias aisladas descritas en este documento se pueden suspender en una solución de hidrogel adecuada para, por ejemplo, inyección. Hidrogeles adecuados para tales composiciones incluyen péptidos de autoensamblaje, 15 tales como RAD16. En una modalidad, se puede permitir que una solución de hidrogel que comprende las células se endurezca, por ejemplo en un molde, para formar una matriz que tenga células dispersas en su interior para su implantación. Las células placentarias aisladas en dicha matriz también se pueden cultivar de modo que las células se expandan mitóticamente antes de la implantación. El hidrogel es, por 20 ejemplo, un polímero orgánico (natural o sintético) que está reticulado a través de enlaces covalentes, iónicos o de hidrógeno para crear una estructura reticular tridimensional abierta que atrapa las moléculas de agua para formar un gel. Los materiales formadores de hidrogel incluyen polisacáridos tales como alginato y sus sales, péptidos, polifosfazinas y poliacrilatos, que están reticulados iónicamente, o 25 polímeros de bloque tales como copolímeros de bloques de poli (óxido de etileno) - propilenoglicol que están reticulados por temperatura o pH, respectivamente. En algunas modalidades, el hidrogel o matriz es biodegradable.

[0302] En algunas modalidades, la formulación comprende un gel polimerizable in situ (véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 30 2002/0022676, cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad;

Anseth y col., J. Control Release 2002, 78). (1-3): 199-209; Wang y col., Biomaterials 2003, 24 (22): 3969-3980.

[0303] En algunas modalidades, los polímeros son al menos parcialmente solubles en soluciones acuosas, tales como agua, soluciones salinas tamponadas, o soluciones acuosas de alcohol, que tienen grupos laterales cargados, o una sal iónica monovalente de los mismos. Ejemplos de polímeros que tienen grupos laterales ácidos que pueden reaccionar con cationes son poli (fosfacenos), poli (ácidos acrílicos), poli (ácidos metacrílicos), copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, poli (acetato de vinilo) y polímeros sulfonados, tales como poliestireno sulfonado. También se pueden usar copolímeros que tienen grupos laterales ácidos formados por reacción de ácido acrílico o metacrílico y monómeros o polímeros de éter vinílico. Ejemplos de grupos ácidos son grupos de ácido carboxílico, grupos de ácido sulfónico, grupos de alcohol halogenados (por ejemplo, fluorados), grupos OH fenólicos y grupos OH ácidos.

[0304] En una modalidad específica, la matriz es un fieltro, que puede estar compuesto por un hilo multifilamento hecho de un material bioabsorbible, por ejemplo, copolímeros o mezclas de PGA, PLA, PCL o ácido hialurónico. El hilo se transforma en un fieltro utilizando técnicas estándar de procesamiento de textiles que consisten en rizado, corte, cardado y punzonado. En otras modalidades, las células se siembran en armazones de espuma que pueden ser estructuras compuestas. Además, el marco tridimensional se puede moldear en una forma útil, como una estructura específica en el cuerpo que se reparará, reemplazará o aumentará. Otros ejemplos de armazones que se pueden usar incluyen esterillas no tejidas, espumas porosas o péptidos autoensamblables. Las esterillas no tejidas se pueden formar usando fibras compuestas de un copolímero absorbible sintético de ácidos glicólico y láctico (por ejemplo, PGA/PLA) (VICRYL®, Ethicon, Inc., Somerville, N.J.). Espumas, compuestas de, por ejemplo, copolímero de poli (ϵ -caprolactona)/poli (ácido glicólico) (PCL/PGA), formadas por procesos tales como liofilización o liofilización (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. No. 6,355,699), también se pueden usar como andamios.

[0305] Las células placentarias aisladas descritas en la presente memoria o los cocultivos de las mismas se pueden sembrar en un armazón o andamio tridimensional e implantar in vivo. Dicho marco puede implantarse en combinación con uno o más

factores de crecimiento, células, fármacos u otros componentes que, por ejemplo, estimulan la formación de tejido.

[0306] Ejemplos de armazones que se pueden usar incluyen esterillas no tejidas, espumas porosas o péptidos autoensamblables. Las esteras no tejidas se pueden
5 formar usando fibras compuestas de un copolímero absorbible sintético de ácidos glicólico y láctico (por ejemplo, PGA/PLA) (VICRYL®, Ethicon, Inc., Somerville, N.J.). Espumas, compuestas de, por ejemplo, copolímero de poli (ε-caprolactona)/poli (ácido glicólico) (PCL/PGA), formadas por procesos tales como liofilización o liofilización (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. No. 6,355,699), también se pueden usar
10 como andamios.

[0307] En otra modalidad, las células placentarias aisladas pueden sembrarse sobre, o ponerse en contacto con, un fieltro, que puede estar, por ejemplo, compuesto por un hilo multifilamento hecho de un material bioabsorbible tal como copolímeros o mezclas de PGA, PLA, PCL o ácido hialurónico.

[0308] Las células placentarias aisladas proporcionadas aquí pueden, en otra modalidad, ser sembradas en armazones de espuma que pueden ser estructuras compuestas. Tales andamios de espuma se pueden moldear en una forma útil, tal como la de una parte de una estructura específica en el cuerpo que se va a reparar, reemplazar o aumentar. En algunas modalidades, el marco se trata, por ejemplo, con
15 ácido acético 0,1 M seguido de incubación en polilisina, PBS, y/o colágeno, antes de la inoculación de las células con el fin de mejorar la unión celular. Las superficies externas de una matriz pueden modificarse para mejorar la unión o el crecimiento de las células y la diferenciación del tejido, como el recubrimiento con plasma de la matriz o la adición de una o más proteínas (por ejemplo, colágenos, fibras elásticas, fibras
20 reticulares), glicoproteínas, glicosaminoglicanos (por ejemplo, sulfato de heparina, sulfato de condroitina-4, sulfato de condroitina-6, sulfato de dermatano, sulfato de queratina, etc.), una matriz celular y/u otros materiales tales como, entre otros, gelatina, alginatos, agar, agarosa y gomas vegetales, y similares.

[0309] En algunas modalidades, el andamio comprende, o se trata con, materiales
30 que lo hacen no trombogénico. Estos tratamientos y materiales también pueden promover y sostener el crecimiento endotelial, la migración y la deposición de la matriz

extracelular. Ejemplos de estos materiales y tratamientos incluyen, pero no se limitan a, materiales naturales tales como proteínas de membrana basal tales como laminina y colágeno Tipo IV, materiales sintéticos tales como EPTFE y siliconas de poliuretano urea segmentadas, tales como PURSPAN® (The Polymer Technology Group, Inc. , Berkeley, CA). El armazón también puede comprender agentes antitrombóticos tales como heparina; los andamios también se pueden tratar para alterar la carga superficial (por ejemplo, recubrimiento con plasma) antes de sembrar con células placentarias aisladas.

[0310] Las células placentarias (por ejemplo, PDSC) proporcionadas en este documento también pueden sembrarse sobre, o ponerse en contacto con, un material cerámico fisiológicamente aceptable que incluye, entre otros, mono-, di-, tri-, alfa-tri-, beta-tri -, y fosfato de tetracálcico, hidroxiapatita, fluoroapatitas, sulfatos de calcio, fluoruros de calcio, óxidos de calcio, carbonatos de calcio, fosfatos de magnesio y calcio, vidrios biológicamente activos tales como BIOGLASS®, y mezclas de los mismos. Los materiales cerámicos biocompatibles porosos actualmente comercialmente disponibles incluyen SURGIBONE® (CanMedica Corp., Canadá), ENDOBON® (Merck Biomaterial France, Francia), CEROS® (Mathys, AG, Bettlach, Suiza) y productos de injerto de hueso de colágeno mineralizado como HEALOS™ (DePuy, Inc., Raynham, MA) y VITOSS®, RHAKOSS™ y CORTOSS® (Orthovita, Malvern, PA). El marco puede ser una mezcla, mezcla o compuesto de materiales naturales y/o sintéticos.

[0311] En una modalidad, las células placentarias aisladas se siembran sobre, o se ponen en contacto con, un andamio adecuado a aproximadamente $0,5 \times 10^6$ a aproximadamente 8×10^6 células/ml.

4.11 Líneas de Células Placentarias Inmortalizadas

[0312] Las PDSC se puede inmortalizar condicionalmente por transfección con cualquier vector adecuado que contiene un gen promotor del crecimiento, es decir, un gen que codifique una proteína que, en condiciones apropiadas, promueva el crecimiento de la célula transfectada, de modo que la producción y/o actividad de la proteína de promoción de crecimiento es regulable por un factor externo. En una modalidad, el gen promotor del crecimiento es un oncogén tal como, pero no se limita

a, v-myc, N-myc, c-myc, p53, antígeno T grande SV40, antígeno T grande de polioma, adenovirus E1a o proteína E7 del virus del papiloma humano.

[0313] La regulación externa de la proteína promotora del crecimiento se puede lograr colocando el gen promotor del crecimiento bajo el control de un promotor

5 regulable externamente, por ejemplo, un promotor cuya actividad puede controlarse, por ejemplo, modificando la temperatura de las células transfectadas o la composición del medio en contacto con las células. En una modalidad, puede emplearse un sistema de expresión génica controlada por tetraciclina (tet) (véase Gossen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89: 5547 - 5551; Hoshimaru y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 10 1996, 93: 1518 - 1523). En ausencia de tet, un transactivador controlado por tet (tTA) dentro de este vector activa fuertemente la transcripción de phCMV * -1, un promotor mínimo de citomegalovirus humano fusionado con secuencias de operador tet. tTA es una proteína de fusión del represor (tetR) del operón de resistencia a tet derivado del transposón 10 de *Escherichia coli* y el dominio ácido de VP16 del virus del herpes 15 simple. Las concentraciones bajas, no tóxicas de tet (por ejemplo, 0,01-1,0 µg/ml) anulan casi completamente la transactivación por tTA.

[0314] En una modalidad, el vector contiene además un gen que codifica un marcador seleccionable, por ejemplo, una proteína que confiere resistencia a los fármacos. El gen de resistencia bacteriana a la neomicina bacteriana (neo^R) es uno de 20 tales marcadores que puede emplearse en los presentes métodos. Las células que llevan neo^R se pueden seleccionar por medios conocidos por los expertos en la técnica, tales como la adición de, por ejemplo, 100-200 µg/ml de G418 al medio de crecimiento.

[0315] La transfección se puede lograr mediante cualquiera de una variedad de medios conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero sin limitación,

25 infección retroviral. En general, un cultivo celular puede transfectarse mediante incubación con una mezcla de medio acondicionado recogido de la línea celular productora para el vector y DMEM/F12 que contiene suplementos de N2. Por ejemplo, un cultivo de células placentarias preparado como se describió anteriormente se puede infectar después de, por ejemplo, cinco días in vitro mediante incubación durante 30 aproximadamente 20 horas en un volumen de medio acondicionado y dos volúmenes de DMEM/F12 que contienen suplementos de N2. Las células transfectadas que llevan

un marcador seleccionable se pueden seleccionar entonces como se describió anteriormente.

[0316] Después de la transfección, los cultivos se pasan a una superficie que permite la proliferación, por ejemplo, permite que al menos 30% de las células se dupliquen en un período de 24 horas. En algunas modalidades, el sustrato es un sustrato de poliornitina/laminina, que consiste en plástico de cultivo tisular recubierto con poliornitina (10 µg/ml) y/o laminina (10 µg/ml), un sustrato de polilisina/laminina o una superficie tratada con fibronectina. A continuación, los cultivos se alimentan cada 3-4 días con medio de crecimiento, que puede completarse o no con uno o más factores potenciadores de la proliferación. Los factores potenciadores de la proliferación se pueden agregar al medio de crecimiento cuando los cultivos tienen menos del 50% de confluencia.

[0317] Las líneas celulares placentarias inmortalizadas condicionalmente pueden pasarse usando técnicas estándar, tal como por tripsinización, cuando tienen una confluencia del 80-95%. Hasta aproximadamente el vigésimo pasaje, es, en algunas modalidades, beneficioso mantener la selección (por ejemplo, mediante la adición de G418 para células que contienen un gen de resistencia a neomicina). Las células también pueden congelarse en nitrógeno líquido para almacenamiento a largo plazo.

[0318] Las líneas celulares clonales se pueden aislar a partir de una línea celular placentaria humana inmortalizada condicionalmente preparada como se describió anteriormente. En general, tales líneas celulares clonales pueden aislarse usando técnicas estándar, tales como mediante dilución límite o usando anillos de clonación, y pueden expandirse. Las líneas celulares clonales generalmente pueden alimentarse y pasarse tal como se describió anteriormente.

[0319] Las líneas de células placentarias humanas inmortalizadas condicionalmente, que pueden ser, aunque no necesariamente, clonales, pueden inducirse en general para que se diferencien suprimiendo la producción y/o la actividad de la proteína promotora del crecimiento en condiciones de cultivo que faciliten la diferenciación. Por ejemplo, si el gen que codifica la proteína promotora del crecimiento está bajo el control de un promotor regulable externamente, las condiciones, por ejemplo, la temperatura o la composición del medio, pueden modificarse para suprimir la transcripción del gen

promotor del crecimiento. Para el sistema de expresión génica controlada por tetraciclina discutido anteriormente, la diferenciación se puede lograr mediante la adición de tetraciclina para suprimir la transcripción del gen promotor del crecimiento. En general, 1 µg/ml de tetraciclina durante 4-5 días es suficiente para iniciar la diferenciación. Para promover una mayor diferenciación, se pueden incluir agentes adicionales en el medio de crecimiento.

4.12 Medios Acondicionados de PDSC

[0320] El PDSC proporcionado en este documento puede usarse para producir un medio acondicionado, es decir, un medio que comprende una o más biomoléculas secretadas o excretadas por las células madre. Tal medio acondicionado puede usarse en los diversos métodos proporcionados en este documento. En ciertas modalidades, el medio acondicionado comprende medio en el que PDSC ha crecido durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o más días. En otras modalidades, el medio acondicionado comprende medio en el que PDSC ha crecido hasta al menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% de confluencia, o hasta 100% de confluencia. Dicho medio acondicionado puede usarse para sustentar el cultivo de una población separada de PDSC o células madre de otro tipo. En otra modalidad, el medio acondicionado comprende un medio en el que PDSC se ha diferenciado en un tipo de célula adulta. En otra modalidad, el medio acondicionado comprende un medio en el que se han cultivado PDSC y no PDSC.

4.13 Ensayos

[0321] Las PDSC (u otras células) proporcionadas en este documento pueden usarse en ensayos para determinar la influencia de las condiciones de cultivo, factores ambientales, moléculas (por ejemplo, biomoléculas, moléculas inorgánicas pequeñas, etc.) y similares en la proliferación, expansión y/o proliferación de células madre. o diferenciación, en comparación con PDSC no expuesto a tales condiciones.

[0322] En una modalidad, las PDSC (u otras células) proporcionadas en este documento se analizan en busca de cambios en la proliferación, expansión o diferenciación al entrar en contacto con una molécula. En una modalidad, por ejemplo, se proporciona un método para identificar un compuesto que modula la proliferación de una pluralidad de PDSC, que comprende poner en contacto dicha pluralidad de PDSC

con dicho compuesto en condiciones que permiten la proliferación, donde si dicho compuesto causa un cambio detectable en la proliferación de dicha pluralidad de PDSC en comparación con una pluralidad de PDSC que no entran en contacto con dicho compuesto, dicho compuesto se identifica como un compuesto que modula la proliferación de PDSC. En una modalidad específica, dicho compuesto se identifica como un inhibidor de la proliferación. En otra modalidad específica, dicho compuesto se identifica como un potenciador de la proliferación.

[0323] En otra modalidad, se proporciona un método para identificar un compuesto que modula la expansión de una pluralidad de PDSC, que comprende poner en contacto dichas PDSC con dicho compuesto en condiciones que permiten la expansión, donde si dicho compuesto causa un cambio detectable en la expansión de dichas PDSC en comparación con una pluralidad de PDSC que no están en contacto con dicho compuesto, dicho compuesto se identifica como un compuesto que modula la expansión de PDSC. En una modalidad específica, dicho compuesto se identifica como un inhibidor de la expansión. En otra modalidad específica, dicho compuesto se identifica como un potenciador de la expansión.

[0324] En otra modalidad, se proporciona un método para identificar un compuesto que modula la diferenciación de un PDSC, que comprende poner en contacto dichas células madre con dicho compuesto en condiciones que permiten la diferenciación, donde si dicho compuesto causa un cambio detectable en la diferenciación de dicho PDSC en comparación con un PDSC que no está en contacto con dicho compuesto, dicho compuesto se identifica como un compuesto que modula la proliferación de PDSC. En una modalidad específica, dicho compuesto se identifica como un inhibidor de la diferenciación. En otra modalidad específica, dicho compuesto se identifica como un potenciador de la diferenciación.

4.14 Kits

[0325] En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan kits, adecuados para los métodos proporcionados en la presente, que comprenden PDSC en un recipiente separado del contenido restante del kit, y las instrucciones de uso. En ciertas modalidades, las células placentarias se proporcionan en una solución farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una solución adecuada para

administración, tal como administración intravenosa. En ciertas modalidades, las PDSC son cualquiera de las células placentarias CD10⁺, CD34⁻, CD105⁺ descritas aquí, por ejemplo, células placentarias CD10⁺, CD34⁻, CD105⁺, CD200⁺ o células placentarias CD10⁺, CD34⁻, CD45⁻, CD90⁺, CD105⁺, CD200⁺.

5 [0326] En ciertas modalidades, los kits comprenden uno o más componentes que facilitan la administración de las células placentarias al individuo. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el kit comprende componentes que facilitan la administración intravenosa u otra administración parenteral de las células placentarias al individuo. En dichas modalidades, el kit puede comprender, por ejemplo, jeringas y agujas
10 adecuadas para el suministro de células al individuo, y similares. En tales modalidades, las células placentarias pueden estar contenidas en el kit en una bolsa, o en uno o más viales. En ciertas otras modalidades, el kit comprende componentes que facilitan la administración intravenosa o intraarterial de las células placentarias al individuo. En tales modalidades, las células placentarias pueden estar contenidas, por
15 ejemplo, dentro de una botella o bolsa (por ejemplo, una bolsa de sangre o una bolsa similar capaz de contener hasta aproximadamente 1,5 l de solución que comprende las células), y el kit comprende adicionalmente tubos y agujas adecuados para la entrega de células al individuo.

[0327] Adicionalmente, el kit puede comprender uno o más compuestos que
20 reducen el dolor o la inflamación en el individuo (por ejemplo, un compuesto antiinflamatorio analgésico, esteroideo o no esteroideo o similares. El kit también puede comprender un compuesto antibacteriano o antiviral (por ejemplo, uno o más antibióticos), un compuesto para reducir la ansiedad en el individuo (por ejemplo, alaprazolam), un compuesto que reduce la respuesta inmune en el individuo (por
25 ejemplo, ciclosporina A), un antihistamínico (difenhidramina, loratadina, desloratadina, quetiapina, fexofenadina, cetirizina, prometazina, clorefeniramina, levocetirizina, cimetidina, famotidina, ranitidina, nizatidina, roxatidina, lafutidina o similares).

[0328] Adicionalmente, el kit puede comprender artículos desechables, por ejemplo, toallitas estériles, artículos de papel desechables, guantes o similares, que facilitan la
30 preparación del individuo para la administración o que reducen la probabilidad de

infección en el individuo como resultado de la administración de las células placentarias.

4.15 Modalidades Adicionales

[0329] Otras modalidades de los diversos métodos descritos en este documento se proporcionan a continuación:

[0330] En un aspecto proporcionado en este documento, se proporciona un método para mantener o aumentar la relación entre el número de células madre y el número de células diferenciadas en un tejido de un sujeto a lo largo del tiempo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en el que la relación se mantiene o aumenta a lo largo del tiempo en comparación con la relación entre el número de células madre y el número de células diferenciadas en un tejido de un sujeto de control a lo largo del tiempo. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0331] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para mantener o aumentar el número de células madre en un tejido de un sujeto a lo largo del tiempo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en donde el número de células madre en el el tejido del sujeto se mantiene o aumenta con el tiempo en comparación con el número de células madre en el mismo tejido de un sujeto de control. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0332] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para alterar el fenotipo de un residente de células madre maduras en un tejido de un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en donde la cantidad es efectiva para alterar el nicho ambiental de la célula madre madura de modo que el fenotipo de la célula madre se altera en comparación con el fenotipo de la célula madre residente en el tejido de un sujeto de control. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra

modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0333] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para alterar el

5 proteoma de una célula madura en un tejido de un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en donde la cantidad es efectiva para alterar el proteoma del célula madura, en la que el proteoma alterado comprende uno o más biomarcadores encontrados en una célula más joven en el tejido de un sujeto de control. En una modalidad, la población de células madre
10 comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC. En otras modalidades, el uno o más biomarcadores son una proteína expresada en un músculo esquelético, cerebro, corazón, hígado, riñón, médula ósea o piel. En algunas modalidades, el uno o
15 más biomarcadores son una proteína expresada en un músculo esquelético. En algunas modalidades, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el cerebro. En otras modalidades, el uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el corazón. En ciertas modalidades, el uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el hígado. En algunas modalidades, el uno o más
20 biomarcadores son una proteína expresada en el riñón. En otras modalidades, el uno o más biomarcadores son una proteína expresada en la médula ósea. En algunas modalidades, el uno o más biomarcadores son una proteína expresada en la piel.

[0334] En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para alterar el transcriptoma de una célula madura en un tejido de un sujeto que lo necesita, que

25 comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en donde la cantidad es efectiva para alterar el transcriptoma de la célula madura, en el que el transcriptoma alterado comprende uno o más transcritos encontrados en una célula más joven en el tejido de un sujeto de control. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra
30 modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una

población de PDSC. En ciertas modalidades, el uno o más transcritos se identifican usando un análisis de matriz de transcriptos.

[0335] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura es una célula somática.

5 [0336] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el sujeto de control es el mismo sujeto antes de la administración de la población de células madre. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el sujeto de control es el mismo sujeto antes de la administración de la población de células madre. En algunas modalidades de los
10 diversos métodos proporcionados en este documento, el sujeto de control es un sujeto que no ha recibido la población de células madre. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

15 [0337] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el método comprende además (i) determinar el número de células madre y/o células diferenciadas en el tejido antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y (ii) determinar el número de células madre y/o células diferenciadas en el tejido después de la administración de la población de células madre al sujeto. En
20 ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el sujeto de control es un sujeto que no ha recibido la población de células madre.

[0338] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el método aumenta el número de células madre en el tejido después de la administración en comparación con antes de la administración de la población de
25 células madre. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el sujeto tiene un número aumentado de células madre en comparación con un sujeto que no ha recibido una administración de población de células madre. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el aumento en el número de células madre persiste a lo largo del tiempo. En ciertas
30 modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el número de células madre es el resultado de una expansión de células madre residentes en el

tejido. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el aumento en el número de células madre es el resultado de una expansión de las células madre en el tejido. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el aumento en el número de células madre es el resultado de una expansión de las células madre (por ejemplo, la población de células madre, la población de PDSC) en el tejido.

[0339] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el número de células madre se evalúa mediante unidades formadoras de colonias de células madre.

[0340] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el aumento en el número de células madre da como resultado la remodelación, renovación, renovación, rejuvenecimiento, reparación y/o restauración del tejido del sujeto.

[0341] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el tejido es músculo. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el tejido es cerebro. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el tejido es piel. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el tejido es médula ósea. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el tejido es corazón. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el tejido es hígado. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el tejido es riñón.

[0342] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra sistémicamente. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra localmente al tejido. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra por administración parenteral. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra por vía intravenosa. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra por

goteo continuo o como un bolo. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se prepara para administrarse en una suspensión líquida inyectable u otro medio biocompatible. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra usando un catéter. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra usando un sistema de liberación controlada. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra usando un sustrato o matriz implantable. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra por vía intramuscular. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra por vía subdérmica. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra intracompartimentalmente. En una modalidad específica, la población de células madre es una población de PDSC.

[0343] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en el presente documento, el método comprende además poner en contacto la población de células madre con células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0344] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en el presente documento, el método comprende además poner en contacto la población de células madre con uno o más factores adicionales aislados de células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más factores adicionales se seleccionan del grupo que consiste en citoquinas, hormonas, promotores, represores, proteínas, ácidos nucleicos, virus, inmunógenos, factores angiogénicos, factores de crecimiento, factores antiapoptóticos. y factores anti-oxidativos. En una

modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

5 [0345] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el método comprende adicionalmente cultivar y/o expandir la población de células madre antes de la administración al sujeto. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el cultivo y/o la expansión es in vitro. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el cultivo y/o la expansión es in situ. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se cultiva y/o expande en presencia de células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se cultiva y/o expande en presencia de factores adicionales aislados de células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más factores adicionales se seleccionan del grupo que consiste en citoquinas, hormonas, promotores, represores, proteínas, ácidos nucleicos, virus, inmunógenos, factores angiogénicos, factores de crecimiento, factores antiapoptóticos, y factores anti-oxidativos. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se cultiva y/o expande en un dispositivo extracorpóreo. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0346] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se ha crioconservado previamente. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre ha sido sometida a pasajes al menos tres veces. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población

de células madre ha sido pasada no más de diez veces. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre son células de un banco de células madre placentarias. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, las células madre son

5 células madre de tipo embrionario. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, las células madre son células madre pluripotentes o multipotentes. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre comprende células obtenidas a partir de una placenta que se ha drenado de sangre de cordón umbilical. En algunas modalidades de

10 los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre comprende células obtenidas de una placenta que se ha perfundido para eliminar sangre residual. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población

15 de células madre consiste en una población de PDSC. En una modalidad, las células madre comprenden PDSC. En una modalidad, las células madre consisten esencialmente en PDSC. En una modalidad, las células madre consisten en PDSC. En una modalidad, las células madre son PDSC. En una modalidad específica, las células madre son PDSC. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en

20 este documento, la población de PDSC se ha crioconservado previamente. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC se ha sometido a pasajes al menos tres veces. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC ha sido sometida a pasajes no más de diez veces. En otras modalidades de los diversos

25 métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC son células de un banco de células madre placentarias. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, las PDSC son células madre de tipo embrionario. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, las PDSC son células madre pluripotentes o multipotentes. En otras modalidades de los

30 diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células obtenidas de una placenta que se ha drenado de sangre de cordón.

En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células obtenidas a partir de una placenta que se ha perfundido para eliminar sangre residual. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC consiste en células
5 obtenidas de una placenta que se ha perfundido para eliminar sangre residual. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC consiste esencialmente en células obtenidas de una placenta que se ha perfundido para eliminar sangre residual.

[0347] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este
10 documento, la población de PDSC comprende células que son células multipotentes placentarias CD34⁻, CD10⁺, SH2⁺, CD90⁺. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD10⁺, CD29⁺, CD44⁺, CD54⁺, CD90⁺, SH2⁺, SH3⁺, SH4⁺ y OCT-4⁺. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este
15 documento, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD10⁺, CD105⁺, y CD200⁺. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺ y CD105⁺. En otras modalidades de los
20 diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que son CD200⁺. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, OCT-4⁺ y CD200⁺. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células
25 que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, CD73⁺, OCT-4⁺ y CD200⁺. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que son OCT-4⁺. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺, y OCT4⁺. En ciertas modalidades de los diversos métodos
30 proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺, y CD200⁺. En otras modalidades de los diversos métodos

proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺ y CD105⁺. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que son CD200⁺ un OCT-4⁺. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este

5 documento, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺, y HLA-G⁺. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺, HLA-G⁺. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que son CD73⁺, CD105⁺, CD200⁺ y HLA-G⁺. En algunas

10 modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻ y HLA-G⁺. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células que son CD34⁻; CD38⁻; CD45⁻; CD34⁻ y CD38⁻; CD34⁻ y CD45⁻; CD38⁻ y CD45⁻; o CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻.

15 **[0348]** En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en el presente documento, el método comprende adicionalmente caracterizar el genoma de las células madre. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización genómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto. En otras modalidades de los diversos métodos

20 proporcionados en este documento, la caracterización genómica se lleva a cabo después de la administración de la población de células madre al sujeto. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización genómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y después de la administración de la población de células

25 madre al sujeto. En una modalidad, las células madre comprenden PDSC. En una modalidad, las células madre consisten esencialmente en PDSC. En una modalidad, las células madre consisten en PDSC. En una modalidad, las células madre son PDSC. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en el presente documento, el método comprende adicionalmente caracterizar el genoma de PDSC. En

30 otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización genómica se realiza antes de la administración de la población de

PDSC al sujeto. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización genómica se lleva a cabo después de la administración de la población de PDSC al sujeto. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización genómica se lleva a cabo antes de la administración de la población de PDSC al sujeto, y después de la administración de la población de PDSC al sujeto.

[0349] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en el presente documento, el método comprende adicionalmente caracterizar el proteoma de las células madre. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización proteómica se realiza después de la administración de la población de células madre al sujeto. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y después de la administración de la población de células madre al sujeto. En una modalidad, las células madre comprenden PDSC. En una modalidad, las células madre consisten esencialmente en PDSC. En una modalidad, las células madre consisten en PDSC. En una modalidad, las células madre son PDSC. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en el presente documento, el método comprende adicionalmente caracterizar el proteoma del PDSC. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de PDSC al sujeto. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización proteómica se realiza después de la administración de la población de PDSC al sujeto. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de PDSC al sujeto, y después de la administración de la población de PDSC al sujeto.

[0350] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre es autóloga para el sujeto. En otras

modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre es alogénica para el sujeto. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre es singénica para el sujeto. En ciertas modalidades de los diversos métodos

- 5 proporcionados en este documento, la población de células madre es una población celular homogénea. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre es una población celular mixta. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre es una población de células madre enriquecidas. En una
- 10 modalidad, las células madre comprenden PDSC. En una modalidad, las células madre consisten esencialmente en PDSC. En una modalidad, las células madre consisten en PDSC. En una modalidad, las células madre son PDSC. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC es autóloga al sujeto. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en
- 15 este documento, la población de PDSC es alogénica para el sujeto. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC es singénica para el sujeto. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC es una población celular homogénea. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este
- 20 documento, la población de PDSC es una población celular mixta. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC es una población de PDSC enriquecida. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre comprende células PSC-100. En otras modalidades de los diversos métodos
- 25 proporcionados en este documento, la población de PDSC comprende células PSC-100. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de PDSC es una población enriquecida de células PSC-100.
- [0351] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra a una dosis de entre 1×10^5
- 30 células y 1×10^9 células. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra a una dosis de entre

1×10^5 células y 1×10^7 células. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra a una dosis de entre 1×10^6 células y 1×10^7 células. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se

5 administra como una dosis única. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre se administra como dosis múltiples. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la población de células madre es la primera administración al sujeto. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la

10 población de células madre se administra cuando el sujeto tiene entre 10 y 15 años de edad, de 15 a 20 años de edad, de 20 a 25 años de edad, de 25 a 30 años de edad, 30-35 años, 35-40 años, 40-45 años, 45-50 años, 50-55 años, 55-60 años, 60-65 años, 65-70 años, 70-75 años, 75-80 años, 80-85 años, 85-90 años, 90-95 años, 95-100 años o más de 100 años de edad. En otras modalidades de los diversos métodos

15 proporcionados en este documento, las poblaciones de células madre se administran en serie durante la vida del sujeto. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

20 **[0352]** En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el método comprende adicionalmente caracterizar el genoma de las células madre y/o las células diferenciadas en el tejido. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, en el que la caracterización genómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto. En

25 otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización genómica se lleva a cabo después de la administración de la población de células madre al sujeto. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización genómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y después de la

30 administración de la población de células madre al sujeto. En una modalidad, la población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la

población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0353] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la

presente, el método comprende adicionalmente caracterizar el proteoma de las células madre y/o las células diferenciadas en el tejido. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la

caracterización proteómica se realiza después de la administración de la población de células madre al sujeto. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la caracterización proteómica se realiza antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y después de la administración de la población de células madre al sujeto. En una modalidad, la

población de células madre comprende una población de PDSC. En otra modalidad, la población de células madre consiste esencialmente en una población de PDSC. En una modalidad específica, la población de células madre consiste en una población de PDSC.

[0354] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en el

presente documento, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en una célula de músculo esquelético y/o una célula de músculo estriado.

[0355] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la

presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en cadena ligera de miosina 3 (MLCF3), polipéptido ligero de miosina 2 (lento), cadena ligera de miosina 1 (MLC1F), proteína de unión a miosina C (MYBPC1), proteína de unión a miosina H, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaca), troponina T clase Ia alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, desmina, gelsolina (citoplasmático), beta-tubulina, p23, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P

deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, cadena pesada

de ferritina (H-ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), proteína de choque térmico de 20 kDa (Hsp20), proteína de choque térmico de 27 kDa (Hsp27), disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho-GDI (alfa), fosfohistidina fosfatasa, enzima rematadora de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepéptido de la proteína que se une a la vitamina D, proteína-1 que interactúa con proteína-quinasa C, ADNc RIKEN 1700012G19, cadena pesada 2 de miosina (MYH2), troponina T tipo 1 (TNNT1), receptor de rianodina 1 (esquelético) (RYR1), calsequestrina 1 (contracción rápida, músculo esquelético) (CASQ1), junctofilina 1 (JPH1), adenosina monosfosfato desaminasa (AMPD1), fosforilasa glucógeno muscular (PYGM) y enolasa 3 (beta, músculo) (ENO3).

[0356] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido ligero 2 de miosina (lento), MLC1F, proteína C de unión a miosina, proteína H de unión a miosina, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, fosfohistidina fosfatasa, proteína-1 que interactúa con la proteína quinasa C, y RIKEN ADNc 1700012G19, donde una disminución en la expresión del uno o más biomarcadores es indicativa de envejecimiento. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en troponina clase la alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, desmina, gelsolina (citósólica), beta-tubulina, p23, cadena pesada de ferritina (H - ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), (Hsp20), Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho- GDI (alfa), enzima de terminación de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepéptido de proteína que se une a vitamina D, en donde un aumento en la expresión en el uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento.

[0357] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente memoria, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el cerebro.

5 [0358] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en sustrato c-quinasa rico en alanina miristoilado, alfa-internexina, isoforma B de proteína 2 de unión a metil-CpG, histona H1.4, isoforma 1 de albúmina sérica, proteína de unión a nucleótido de guanina (subunidad beta1 de G(1)/G(S)/G(T), adenilato cinasa 1, fructosa-bifosfato aldolasa A, tenascina-R, isoforma 2 de clusterina, transmisión
10 sináptica, transporte de cationes, isoforma 1 de proteína proteolípida mielina, neuromodulina, proteína 2 relacionada con dihidropirimidinasa, dihidropteridina reductasa, matrin-3, alfa-enolasa, isoforma 1 de gelsolina, isoforma APP de APP714 de proteína beta amiloide A4 (fragmento), anexina A6, isoforma tau E de proteína tau asociada a microtúbulos, proteína MAP1A de 331 kDa, proteína AH NAK asociada a
15 diferenciación de neuroblastos, salida de ciclo celular y proteína 1 de diferenciación neuronal, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, HIST1H1D, isoforma KGA de isoforma de glutaminasa y riñón, superóxido dismutasa (Mn) (SOD2), isoforma 1 de proteína básica de mielina (MBP) y vimentina (VIM).

[0359] En algunas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la
20 presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína precursora (APP) de amiloide beta (A4), sustrato de proteína cinasa C rico en alanina miristoilada (MARCKS), proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a metilo CpG (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G)
25 polipéptido beta (GNB1), adenilato cinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR), clusterina (CLU), sinapsina 1 (SYN1), ATP sintasa, transporte de H⁺, complejo F1 mitocondrial, subunidad alfa 1, musculo cardíaco (ATP5A1), proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína 43 asociada al crecimiento (GAP43), dihidropirimidinasa tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa
30 (QDPR), matrina 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1), gelsolina (GSN), anexina A6 (ANXA6), proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína asociada a

microtubulos 1A (MAP1A), nucleoproteína AHNAK, salida del ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), grupo de histonas 1, H1d (HIST1H1D), glutaminasa (GLS), superóxido dismutasa (SOD2), MBP, VIM, proteína 3 tipo ELAV3 (ELAVL3), neurogranina (NRGN), proteína 2
5 que potencia la expresión del receptor (REEP2), glutamato descarboxilasa 1 (GAD1), protocadherina alfa-1 (PCDHA1), proteína ácida fibrilar glial (GFAP), proteína de unión al calcio S100 (S100B), familia con similitud de secuencia 19 (tipo quimiocina (motivo CC), miembro A1 (FAM19A1), aquaporina 4 (AQP4), familia de dominio de lectina 2 tipo C, miembro L (CLEC2L), triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L),
10 peroxirredoxina (EC 1.11.1.), aconitasa hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11) y proteína 1 de complejo T.

[0360] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína precursora de amiloide beta (A4), marcas, proteína alfa de filamento
15 intermedio neuronal internexina (INA), proteína de unión a CpG metilo (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) (GNB1), adenilato quinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR) y clusterina (CLU).

[0361] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en
20 proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína asociada al crecimiento 43 (GAP43), dihidropirimidinas tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrinalina 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1) y gelsolina (GSN).

[0362] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en
25 proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína 1A asociada a microtúbulos (MAP1A), nucleoproteína AHNAK, salida de ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1) y gliceraldehído-3- fosfato deshidrogenasa (GAPDH).

[0363] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en el
30 triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11.1),

aconitata hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11).), y la proteína 1 de complejo T.

[0364] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente memoria, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el corazón.

[0365] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en miosina, cadena pesada 6, músculo cardíaco, alfa (MYH6), actina, alfa, músculo cardíaco 1 (ACTC1), troponina I tipo 3 (cardíaca) (TNNI3), péptido natriurético A (NPPA), proteína 6 de anclaje de quinasa A PRKA (AKAP6), nestina (NES), ATPasa, Na⁺, transporte de K⁺, polipéptido alfa 3 (ATP1A3), cadherina 2, tipo 1, N-cadherina (neuronal) (CDH2), placofilina 2 (PKP2), subunidad d de sintasa ATP (Atp5h), subunidad de sintasa ATP o (Atp5o), subunidad delta de sintasa ATP (Atp5d), subunidad alfa de sintasa ATP (Atp5a1), subunidad beta de sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyts), mito, subunidad beta del componente E1 del piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), anión dependiente de voltaje canal-1 (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2).

[0366] En algunas ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad d de la sintasa ATP (Atp5h), la subunidad o de la sintasa ATP (Atp5o), la subunidad delta de la sintasa ATP (Atp5d), la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyts), mito, la subunidad beta del componente E1 de mito piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente de voltaje (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2).

[0367] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en la

subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyts), subunidad beta del componente E1 mito piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pfkfb3), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente del voltaje (Vdac1), en donde una disminución en la expresión del uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento.

[0368] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el biomarcador es el factor de elongación 2 (Eef2) y un aumento en la expresión de Eef2 es indicativo de envejecimiento.

[0369] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el riñón.

[0370] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en podocina (NPHS2), nefrina (NPHS1), parentesco de o similar a IRRE (NEPH1 o KIRREL), tipo podocalyxina (PODXL), factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1), miembro menor de la familia 2 (CRB2), familia 22 portadora de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 8 (SLC22A8), familia 22 de portadores de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 13 (SLC22A13), aminocarboximuconato semialdehído descarboxilasa (ACMSD), ureohidrolasa agmatina (agmatinasa) (AGMAT), betaina-homocisteína S-metiltransferasa (BHMT), marco de lectura abierta 54 del cromosoma 11 (C11orf54), cadherina 6, tipo 2, cadherina K (riñón fetal) (CDH6), dihidropirimidinasa (DPYS), gamma- glutamil transferasa 1 (GGT1), 4-hidroxicinilpiruvato dioxigenasa (HPD), proteína 12 sensible al calor (HRSP12), proteína 2 relacionada con receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP2), piruvato quinasa, hígado y RBC (PKLR), X-prolil aminopeptidasa (aminopeptidasa P) 2, unida a la membrana (XPNPEP2), uromodulina (UMOD), calbindina (CALB1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/potasio/cloruro), miembro 1 (SLC12A1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/cloruro), miembro 3 (SLC12A3), receptor sensor de calcio (CASR), aquaporina (AQP2), ATPasa, transportador de H⁺, lisosomal 38 kDa, subunidad V0 d2 (ATP6V0D2), parvalbúmina (PVALB), proteína transmembrana 213 (TMEM213), transferrina, isocitrato

deshidrogenasa 1 (IDH), 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa, afenopina, proteína de choque térmico (HSP) 9A , ATP sintasa, ornitina aminotransferasa, glutamato deshidrogenasa, fosfoglicerato mutasa, catalasa y glutatión (GSH).

[0371] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este

5 documento, el biomarcador se selecciona del grupo que consiste en transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH) y 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa, en donde un aumento en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativo de un envejecimiento.

[0372] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la

10 presente memoria, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en afenopina, fosfoglicerato mutasa y glutatión (GSH), donde una disminución en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativa de envejecimiento.

[0373] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el aumento en la expresión de uno o más biomarcadores es específico de

15 género. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente memoria, el biomarcador es la ATP sintasa y la expresión de la ATP sintasa en regulada positivamente en machos envejecidos. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el biomarcador es catalasa y la expresión de la catalasa disminuye en machos envejecidos. En algunas modalidades de los diversos

20 métodos proporcionados en la presente, el biomarcador es la ATP sintasa y la expresión de la ATP sintasa está regulada por disminución en las hembras envejecidas. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el biomarcador es ornitina aminotransferasa y la expresión de la ornitina aminotransferasa aumenta en hembras envejecidas. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el biomarcador es la glutamato deshidrogenasa y la expresión de la glutamato deshidrogenasa disminuye en hembras envejecidas.

[0374] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en el hígado.

30 [0375] En algunas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en

apolipoproteína B (APOB), apolipoproteína A-I (APOA1), cadena gamma de fibrinógeno (FGG), componente del complemento 2 (C2), cininógeno 1 (KNG1), cadena alfa de fibrinógeno (FGA), hidroxilasa (glicolato oxidasa) 1 (HAO1), retinol deshidrogenasa 16 (all-trans) (RDH16), aldolasa B, fructosa-bisfosfato (ALDOB), ácido biliar CoA: aminoácido N-aciltransferasa (glicina N- choloiltransferasa) (BAAT), familia aldo-ceto reductasa 1, miembro C4 (AKR1C4), familia de portadores de soluto 27 (transportador de ácidos grasos), miembro 5 (SLC27A5), epóxido hidrolasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa.

[0376] En otras modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en epóxido hidroxilasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosín oxidasa y 2,4-dienoil reductasa, donde un aumento en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativo del envejecimiento

[0377] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en la médula ósea.

[0378] En ciertas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en defensina, alfa1 (DEFA1), defensina, alfa1B (DEFA1B), defensina, alfa3 (DEFA3), defensina, alfa4 (DEFA4), catepsina G (CTSG), mieloperoxidasa (MPO), hemoglobina, beta (HBB), hemoglobina, alfa 1 (HBA1), hemoglobina, alfa 2 (HBA2), proteína de unión a calcio S100 12 (S100A12), marco abierto de lectura 59 del cromosoma 19 (C19orf59), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta, proteína de unión a ácidos grasos 5, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1, cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), transgelina, similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), isoforma A2 de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína K de interacción de Huntingtin (HYPK), beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabb5), proteína de protección (filamento de actina), tipo gelsolina (CAPG), similar a la coactosina-tipo 1 (Cotl1), calponina-1 (calponina H1, músculo liso; calponina básica) (Cnn1), vinculina (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácida (CNN3), isoforma calponina 2 (Calponina 2),

subunidad beta de la proteína F-actina (Capzb), alfa-globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), homólogo-bovino de la proteína de músculo liso SM22 (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoredoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoredoxina 5 (Prdx5) y Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5).

5 [0379] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en proteína 5 de unión a ácidos grasos, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína nuclear heterobiomarcadora, cadena ligera de miosina, precursor B regulador de peroxirredoxina 5 y transgelina.

10 [0380] En algunas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), galectina -3 (LGALS3), gamma sinucleína (Sncl), isoforma a de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1 (HNRPA1), ribonucleoproteína nuclear
15 heterobiomarcadora A2/B1 isoforma A2 (Hnrpa2b1), proteína interactiva Huntingtin K (HYPK), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), precursor de peroxirredoxina 5 (Prdx5), similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta (PDHB) y transgelina (Tagln).

[0381] En otras modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la
20 presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en transgelina (Tagln), proteína de terminación (filamento de actina), gelsolina (CAPG), caldesmon 1 (Cald1), beta-actina FE-3 (Actg1), similar a coactosina-tipo 1 (Cotl1), calponina-1 (calponina H1, músculo liso, calponin básico) (Cnn1), vinculin (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), transgelina 2
25 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácido (CNN3), isoforma a de calponina 2 (Calponina 2), subunidad de proteína beta protectora de actina F (Capzb), alfa-globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), proteína de músculo liso SM22 homólogo-bovino (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoredoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoredoxina 5 (Prdx5) y Cu -Zn superóxido
30 dismutasa A5 (GSTA5).

[0382] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente memoria, uno o más biomarcadores son una proteína expresada en la piel.

[0383] En algunas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en

5 colágeno, tipo XVII, alfa 1 (COL17A1), proteína tumoral p73 (TP73), queratina 10 (KRT10), caspasa 14, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP14), filagrina (FLG), proteína rica en queratinocitos prolina (KPRP), corneodesmosina (CDSN), peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5), melan-A (MLANA), dopacromo tautomerasa (DCT), tirosinasa (TYR), molécula CD1a (CD1A), molécula CD207,

10 langerina, (CD207), anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QRS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosómica 40S S5 (RPS5), factor de empalme pre-ARNm putativo ARN-dependiente de ATP helicasa DHX15 (DHX15), subunidad reguladora 1 de proteasoma 26 no-ATPasa, (PSMD1), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de

15 proteína 1 de complejo T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo de ligasa RtcB de empalme a ARNt (C22orf28), factor de empalme 9 rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), subunidad reguladora 14 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína UPF0568 C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 de proteasoma no-ATPasa 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial

20 (SHMT2), proteína de choque térmico 70 kDa 1A/1B (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X),

25 subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), deshidrogenasa NAD(P)H [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), clatrina cadena ligera B de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNrRNA sintetasa (GARS), Proteína 2 que contiene el

30 dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a

denilil ciclasa 1 (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1).

[0384] En ciertas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la

5 presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en citocromo c oxidasa II mitocondrialmente codificada (MTCO2), subcomplejo alfa 1 deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 5 (NDUFA5), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 9 (NDUFA9), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 10 (NDUFA10) y NADH deshidrogenasa
10 (ubiquinona) Fe-S proteína 6, 13 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) (NDUFS6), donde una disminución en la expresión del uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento.

[0385] En otras modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en

15 anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína S5 ribosomal 40S (RPS5), helicasa de ARN DHX15 dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), subunidad 1 reguladora no ATPasa del proteasoma 26S (PSMD1), proteína S29 ribosómica 40S (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína
20 del complex-T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo RtcB de ligasa de empalme de ARNt (C22orf28), factor 9 de empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero de miosina 6 (MYL6), subunidad reguladora 7 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), UPF0568 proteína C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 no ATPasa de proteasoma 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2),
25 proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 del complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de
30 calpaína 1 (CAPNS1), NAD (P) H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), cadena B ligera de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral

1 (BASP1), miembro 3 de la subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 del complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNt sintetasa (GARS), proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicolipeptida N-

5 tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclasa, (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1).

[0386] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en

10 anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato independiente de catión (IGF2R), preprecipitado -mRNA-splicing factor ATP-dependiente RNA helicasa DHX15 (DHX15), 40S proteína ribosomal S29 (RPS29), synaptopodin-2 (SYNPO2), annexin 5 (ANXA5), serina/arginina rico en empalmes factor 9 (SRSF9), myosin light polipéptido 6 (MYL6), choque térmico 70 kDa proteína
15 1A/1B (HSPA1A), calmodulina (CALM1), anexina A4 (ANXA4), eritrocito banda 7 proteína de membrana integral (STOM), NAD (P) H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), cadena ligera de clatrina B (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), proteína ribosómica 40S (RPS6), proteína 2 que contiene dominio EH (EHD2), trombospondina-1 (THBS1), relacionada con el choque térmico 70 kDa
20 proteína 2 (HSPA2), en donde un aumento en la expresión del uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento.

[0387] En ciertas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en

25 ATPasa de proteasoma 26S (PSMD1), subunit zeta de proteína 1 de complejo T-(CCT6A), homólogo RtcB de ligasa de empalme a ARNt (C22orf28), subunidad 7 reguladora de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína C14orf166 UPF0568 (C14orf166), subunidad 14 reguladora de proteasoma no ATPasa 26 (PSMD14), hidroximetiltransferasa de serina, mitocondrial (SHMT2), helicasa DDX1 de RNA
30 dependiente de ATP (DDX1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio 2 de nucleótido guanina Rho (ARHGEF2), helicasa DDX3X de de ARN

dependiente ATP (DDX3X), subunidad pequeña 1 de calpaína (CAPNS1), Proteína S100-A16 (S100A16), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclasa (CAP1), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1), en donde una disminución en la expresión del uno o más biomarcadores es indicativa de envejecimiento.

[0388] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el uno o más transcritos son un transcripto expresado en un músculo esquelético.

[0389] En ciertas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido ligero de miosina 2 (lento), MLC1F, MYBPC1, proteína de unión a miosina H, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco).), troponina T clase Ia alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, desmina, gelsolina (citósólica), beta-tubulina, p23, triosafosfato ioterrasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, cadena pesada de ferritina (H-ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), Hsp20, Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho-GDI (alfa), fosfohistidina fosfatasa, enzima que bloquea el ARNm , similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepeptido de proteína de unión a vitamina D, proteína 1 que interactúa con proteína de quinasa C, ADNc de RIKEN 1700012G19, MYH2, TNNT1, RYR1, CASQ1, JPH1, AMPD1, PYGM y ENO3.

[0390] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en MLCF3, polipéptido ligero 2 de miosina (lento), MLC1F, proteína C de unión a miosina, proteína H de unión a miosina, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, triosafosfato

ioterrasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, fosfohistidina fosfatasa, proteína-1 que interactúa con la proteína quinasa C, y RIKEN ADNc

5 1700012G19, donde una disminución en la expresión del uno o más biomarcadores es indicativa de envejecimiento.

[0391] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en troponina clase la alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, desmina, gelsolina (citoplasmática), beta-tubulina, p23, cadena pesada de ferritina (H -ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), (Hsp20), Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho- GDI (alfa), enzima de terminación de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepeptido de la proteína que se une a la vitamina D, en donde un aumento en la

10

15 expresión en el uno o más transcritos es indicativo de envejecimiento.

[0392] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos son un transcrito expresado en un cerebro.

[0393] En algunas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos seleccionan del grupo que consiste en sustrato c-quinasa rico en alanina miristoilado, alfa-internexina, isoforma B de proteína 2 de unión a metil-CpG, histona H1.4, isoforma 1 de albúmina sérica, proteína de unión a nucleótido de guanina (subunidad beta1 de G(1)/G(S)/G(T), adenilato cinasa 1, fructosa-bifosfato aldolasa A, tenascina-R, isoforma 2 de clusterina, transmisión sináptica, transporte de cationes, isoforma 1 de proteína proteolípida mielina,

20

25 neuromodulina, proteína 2 relacionada con dihidropirimidinasa, dihidropteridina reductasa, matrin-3, alfa-enolasa, isoforma 1 de gelsolina, isoforma APP de APP714 de proteína beta amiloide A4 (fragmento), anexina A6, isoforma tau E de proteína tau asociada a microtúbulos, proteína MAP1A de 331 kDa, proteína AH NAK asociada a diferenciación de neuroblastos, salida de ciclo celular y proteína 1 de diferenciación

30 neuronal, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, HIST1H1D, isoforma KGA de

isoforma de glutaminasa y riñón, superóxido dismutasa (Mn) (SOD2), isoforma 1 MBP y VIM.

[0394] En ciertas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en proteína precursora (APP) de amiloide beta (A4), marcks, proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a metilo CpG (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) polipéptido beta (GNB1), adenilato cinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR), clusterina (CLU), sinapsina 1 (SYN1), ATP sintasa, transporte de H⁺, complejo F1 mitocondrial, subunidad alfa 1, musculo cardíaco (ATP5A1), proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína 43 asociada al crecimiento (GAP43), dihidropirimidinas tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrín 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1), gelsolina (GSN), anexina A6 (ANXA6), proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína asociada a microtubulos 1A (MAP1A), nucleoproteína AHNK, salida del ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), grupo de histonas 1, H1d (HIST1H1D), glutaminasa (GLS), superóxido dismutasa (SOD2), MBP, VIM, proteína 3 tipo ELAV3 (ELAVL3), neurogranina (NRGN), proteína 2 que potencia la expresión del receptor (REEP2), glutamato descarboxilasa 1 (GAD1), protocaderina alfa-1 (PCDHA1), proteína ácida fibrilar glial (GFAP), proteína de unión al calcio S100 (S100B), familia con similitud de secuencia 19 (tipo quimiocina (motivo CC), miembro A1 (FAM19A1), aquaporina 4 (AQP4), familia de dominio de lectina 2 tipo C, miembro L (CLEC2L), el triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11 .1.), aconitasa hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11) y proteína 1 de complejo T.

[0395] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en proteína precursora de amiloide beta (A4), marcas, proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a CpG metilo (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína

G) (GNB1), adenilato quinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR) y clusterina (CLU).

[0396] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína asociada al crecimiento 43 (GAP43), dihidropirimidinasa tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrinalina 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1) y gelsolina (GSN).

[0397] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína 1A asociada a microtúbulos (MAP1A), nucleoproteína AHNAK, salida de ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1) y gliceraldehído-3- fosfato deshidrogenasa (GAPDH).

[0398] En otras modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en el triplete de neurofilamentos de proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11.1), aconitata hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11).), y la proteína 1 de complejo T.

[0399] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el uno o más transcritos son un transcritos expresado en un corazón.

[0400] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en miosina, cadena pesada 6, músculo cardíaco, alfa (MYH6), actina, alfa, músculo cardíaco 1 (ACTC1), troponina I tipo 3 (cardíaca) (TNNT3), péptido natriurético A (NPPA), proteína 6 de anclaje de quinasa A PRKA (AKAP6), nestina (NES), ATPasa, Na⁺, transporte de K⁺, polipéptido alfa 3 (ATP1A3), cadherina 2, tipo 1, N-cadherina (neuronal) (CDH2), placofilina 2 (PKP2), subunidad d de sintasa ATP (Atp5h), subunidad de sintasa ATP o (Atp5o), subunidad delta de sintasa ATP (Atp5d), subunidad alfa de sintasa ATP (Atp5a1), subunidad beta de sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyto), mito, subunidad beta del componente E1 del piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pfkfb3), proteína de choque térmico 70 (Hsp70), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hsp60), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), anión dependiente de voltaje canal-1 (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2).

[0401] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad d de la sintasa ATP (Atp5h), la subunidad o de la sintasa ATP (Atp5o), la subunidad delta de la sintasa ATP (Atp5d), la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cycc), mito, la subunidad beta del componente E1 de mito piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente de voltaje (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2).

[0402] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cycc), subunidad beta del componente E1 mito piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente del voltaje (Vdac1), en donde una disminución en la expresión del uno o más transcritos es indicativo de envejecimiento.

[0403] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el transcritos es el factor de elongación 2 (Eef2) y un aumento en la expresión de Eef2 es indicativo de envejecimiento.

[0404] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos son un transcritos expresado en un riñón.

[0405] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en podocina (NPHS2), nefrina (NPHS1), parentesco de o similar a IRRE (NEPH1 o KIRREL), tipo podocalyxina (PODXL), factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1), miembro menor de la familia 2 (CRB2), familia 22 portadora de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 8 (SLC22A8), familia 22 de portadores de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 13 (SLC22A13), aminocarboximuconato semialdehído descarboxilasa (ACMSD), ureohidrolasa agmatina (agmatinasa) (AGMAT), betaina-

homocisteína S-metiltransferasa (BHMT), marco de lectura abierta 54 del cromosoma 11 (C11orf54), cadherina 6, tipo 2, cadherina K (riñón fetal) (CDH6), dihidropirimidinas (DPYS), gamma- glutamil transferasa 1 (GGT1), 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPD), proteína 12 sensible al calor (HRSP12), proteína 2 relacionada con receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP2), piruvato quinasa, hígado y RBC (PKLR), X-prolil aminopeptidasa (aminopeptidasa P) 2, unida a la membrana (XPNPEP2), uromodulina (UMOD), calbindina (CALB1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/potasio/cloruro), miembro 1 (SLC12A1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/cloruro), miembro 3 (SLC12A3), receptor sensor de calcio (CASR), aquaporina (AQP2), ATPasa, transportador de H⁺, lisosomal 38 kDa, subunidad V0 d2 (ATP6V0D2), parvalbúmina (PVALB), proteína transmembrana 213 (TMEM213), transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH), 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa, afenopina, proteína de choque térmico (HSP) 9A , ATP sintasa, ornitina aminotransferasa, glutamato deshidrogenasa, fosfoglicerato mutasa, catalasa y glutatión (GSH).

[0406] En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el transcripto se selecciona del grupo que consiste en transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH) y 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa, donde un aumento en la expresión de uno o más transcritos es indicativo de un envejecimiento.

[0407] En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, los uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en afenopina, fosfoglicerato mutasa y glutatión (GSH), donde una disminución en la expresión de uno o más transcritos es indicativa de envejecimiento.

[0408] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el aumento en la expresión de uno o más transcritos es específico del género. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en el presente documento, el transcripto es ATP sintasa y la expresión de la ATP sintasa aumenta en machos envejecidos. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en el presente documento, la transcripción es catalasa y la expresión de la catalasa disminuye en machos envejecidos. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el transcrito es ATP sintasa y la expresión de ATP

sintasa disminuye en hembras envejecidas. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el transcripto es ornitina aminotransferasa y la expresión de la ornitina aminotransferasa aumenta en las hembras envejecidas. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el transcripto es glutamato deshidrogenasa y la expresión de la glutamato deshidrogenasa disminuye en hembras envejecidas.

[0409] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos son un transcripto expresado en un hígado.

[0410] En otras modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en apolipoproteína B (APOB), apolipoproteína A-I (APOA1), cadena gamma de fibrinógeno (FGG), componente del complemento 2 (C2), cininógeno 1 (KNG1), cadena alfa de fibrinógeno (FGA), hidroxilasa oxidasa (glicolato oxidasa) 1 (HAO1), retinol deshidrogenasa 16 (all-trans) (RDH16), aldolasa B, fructosa-bisfosfato (ALDOB), ácido biliar CoA: aminoácido N-aciltransferasa (glicina N- choloiltransferasa) (BAAT), familia aldo-ceto reductasa 1, miembro C4 (AKR1C4), familia de portadores de soluto 27 (transportador de ácidos grasos), miembro 5 (SLC27A5), epóxido hidrolasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa.

[0411] En ciertas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en epóxido hidroxilasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosín oxidasa y 2,4-dienoil reductasa, donde un aumento en la expresión de uno o más transcritos es indicativo del envejecimiento

[0412] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, el uno o más transcritos son una transcripción expresada en médula ósea.

[0413] En otras modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en defensina, alfa1 (DEFA1), defensina, alfa1B (DEFA1B), defensina, alfa3 (DEFA3), defensina, alfa4 (DEFA4), catepsina G (CTSG), mieloperoxidasa (MPO), hemoglobina, beta (HBB), hemoglobina, alfa 1 (HBA1), hemoglobina, alfa 2 (HBA2), proteína de unión a calcio S100 12 (S100A12), marco abierto de lectura 59 del cromosoma 19

- (C19orf59), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta, proteína de unión a ácidos grasos 5, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1, cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), transgelina, similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), isoforma A2 de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína K de interacción de Huntingtin (HYPK), beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), proteína de protección (filamento de actina), tipo gelsolina (CAPG), similar a la coactosina-tipo 1 (Cotl1), calponina-1 (calponina H1, músculo liso; calponina básica) (Cnn1), vinculina (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácida (CNN3), isoforma calponina 2 (Calponina 2), subunidad beta de la proteína F-actina (Capzb), alfa-globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), homólogo-bovino de la proteína de músculo liso SM22 (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoredoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoredoxina 5 (Prdx5) y Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5).
- 15 **[0414]** En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, los uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en proteína 5 de unión a ácidos grasos, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína A1 heterogénea nuclear, cadena ligera de miosina, precursor B regulador de peroxirredoxina 5 y transgelina.
- 20 **[0415]** En otras modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), galectina -3 (LGALS3), gamma sinucleína (Snca), isoforma a de ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1 (HNRPA1), isoforma A2 de
- 25 ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína interactiva Huntingtin K (HYPK), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), precursor de peroxirredoxina 5 (Prdx5), similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta (PDHB) y transgelina (Tagln).
- 30 **[0416]** En algunas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en transgelina (Tagln), proteína de terminación (filamento de actina), gelsolina (CAPG),

caldesmon 1 (Cald1), beta-actina FE-3 (Actg1), similar a coactosina-tipo 1 (Cotl1), calfoonina-1 (calfonina H1, músculo liso, calponin básico) (Cnn1), vinculin (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), cadena ligera de miosina, regulador B (MrIcb) , transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácido (CNN3), isoforma a de calponina 2 (Calponina 2), subunidad de proteína beta protectora de actina F (Capzb), alfa globulina (Hba1)), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), proteína de músculo liso SM22 homólogo-bovino (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoredoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoredoxina 5 (Prdx5) y Cu -Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5).

- 10 [0417] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en el presente documento, el uno o más transcritos son un transcrito expresado en la piel.
- [0418] En otras modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en colágeno, tipo XVII, alfa 1 (COL17A1), proteína tumoral p73 (TP73), queratina 10 (KRT10),
- 15 caspasa 14, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP14), filagrina (FLG), proteína rica en queratinocitos prolina (KPRP), corneodesmosina (CDSN), peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5), melan-A (MLANA), dopacromo tautomerasa (DCT), tirosinasa (TYR), molécula CD1a (CD1A), molécula CD207, langerina, (CD207), anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-
- 20 independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosómica 40S S5 (RPS5), factor de empalme pre-ARNm putativo ARN-dependiente de ATP helicasa DHX15 (DHX15), subunidad reguladora 1 de proteasoma 26 no-ATPasa, (PSMD1), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína 1 de complejo T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo de ligasa RtcB de empalme a
- 25 ARNt (C22orf28), factor de empalme 9 rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), subunidad reguladora 14 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína UPF0568 C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 de proteasoma no-ATPasa 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína de choque térmico 70 kDa 1A/1B (HSPA1A), helicasa DDX1 de
- 30 ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos guanina Rho 2

(ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), deshidrogenasa NAD(P)H [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), clatrina cadena ligera B de clatrina (CLTB),
5 proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), Proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitochondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a
10 denilil ciclase 1 (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1).

[0419] En otras modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en citocromo
15 c oxidasa II mitocondrialmente codificada (MTCO2), subcomplejo alfa 1 deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 5 (NDUFA5), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 9 (NDUFA9), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 10 (NDUFA10) y NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 6, 13 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) (NDUFS6), donde
20 una disminución en la expresión de uno o más transcritos es indicativo de envejecimiento.

[0420] En algunas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente
25 (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína S5 ribosomal 40S (RPS5), helicasa de ARN DHX15 dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), subunidad 1 reguladora no ATPasa del proteasoma 26S (PSMD1), proteína S29 ribosómica 40S (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína del complex-T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo RtcB de ligasa de empalme de
30 ARNt (C22orf28), factor 9 de empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polypéptido ligero de miosina 6 (MYL6), subunidad reguladora 7 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7),

UPF0568 proteína C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 no ATPasa de proteasoma 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 del complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), NAD (P) H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), cadena B ligera de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de la subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 del complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNt sintetasa (GARS), proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicolpeptida N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclasa, (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1).

[0421] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato independiente de catión (IGF2R), preprecipitado -mRNA-splicing factor ATP-dependiente RNA helicasa DHX15 (DHX15), 40S proteína ribosomal S29 (RPS29), synaptopodin-2 (SYNPO2), annexin 5 (ANXA5), serina/arginina rico en empalmes factor 9 (SRSF9), myosin light polipéptido 6 (MYL6), choque térmico 70 kDa proteína 1A/1B (HSPA1A), calmodulina (CALM1), anexina A4 (ANXA4), eritrocito banda 7 proteína de membrana integral (STOM), NAD (P) H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), cadena ligera de clatrina B (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), proteína ribosómica 40S (RPS6), proteína 2 que contiene dominio EH (EHD2), trombospondina-1 (THBS1), relacionada con el choque térmico 70 kDa proteína 2 (HSPA2), en donde un aumento en la expresión de uno o más transcritos es indicativo de envejecimiento.

[0422] En algunas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el uno o más transcritos se seleccionan del grupo que consiste en twinfilin-2

(TWF2), proteína ribosomal 40S S5 (RPS5), subunidad reguladora 1 no ATPasa de proteasoma 26S (PSMD1), subunit zeta de proteína 1 de complejo T-(CCT6A), homólogo RtcB de ligasa de empalme a ARNt (C22orf28), subunidad 7 reguladora de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína C14orf166 UPF0568 (C14orf166), subunidad 14 reguladora de proteasoma no ATPasa 26 (PSMD14), hidroximetiltransferasa de serina, mitocondrial (SHMT2), helicasa DDX1 de RNA dependiente de ATP (DDX1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio 2 de nucleótido guanina Rho (ARHGEF2), helicasa DDX3X de de ARN dependiente ATP (DDX3X), subunidad pequeña 1 de calpaína (CAPNS1), Proteína S100-A16 (S100A16), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclase (CAP1), histona H2A tipo 1-A (HIS T1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1), en donde una disminución en la expresión de uno o más transcriptos es indicativa de envejecimiento.

[0423] En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura es de un músculo. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura es una célula muscular. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula muscular es una célula de músculo esquelético. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula muscular es una célula muscular estriada. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura procede de un cerebro. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura es una célula cerebral. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura es de un corazón. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura es una célula cardíaca. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura es de un riñón. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura es una célula de riñón. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento,

la célula madura es de un hígado. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura es una célula hepática. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura es de médula ósea. En ciertas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura es una célula de médula ósea. En algunas modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura es de la piel. En otras modalidades de los diversos métodos proporcionados en este documento, la célula madura es una célula de piel.

5. EJEMPLOS

5.1 EJEMPLO 1 - Detección y Cuantificación de Nichos de Células Madre:

Fase I del Proyecto en Envejecimiento

[0424] El propósito de la fase I de experimentación fue el siguiente:

1) Determinar los cambios relacionados con la edad en las células madre de músculo esquelético, hígado, piel, riñón, cerebro, tejido cardíaco y médula ósea; y

2) Para correlacionar la disminución relacionada con la edad en el músculo esquelético y las células madre del músculo cardíaco con los resultados funcionales (función ventricular a través de "eco"), así como la fuerza del músculo esquelético (resistencia utilizando un Rotarod).

[0425] Materiales y métodos:

[0426] Se adquirieron ratas Fisher 344 de un laboratorio comercial (Harlan Laboratories, Indianápolis, IN) y se les permitió aclimatarse en la instalación de alojamiento de animales durante al menos una semana antes de la experimentación. Durante la aclimatación, se proporcionó a los animales alimento para roedores estándar (24% de proteína, 58% de CHO, 18% de grasa; Teklad Global # 2018 Diet, Harlan Laboratories) y agua a voluntad en una temperatura ambiente constante y luz constante de 12 h: 12 h de ciclo oscuro.

[0427] La mañana de la experimentación, los animales fueron transportados al Laboratorio de Ciencias Moleculares y Aplicadas y fueron sometidos a una prueba de resistencia muscular usando un Rotarod (Med Associates Inc., St. Albans, VT). Se colocaron ratas en el Rotarod y luego se aplicó un régimen de velocidad progresiva (4-

40 rpm). A las ratas solo se les permitió un turno en el Rotarod y se registró el tiempo pasado en el dispositivo antes de la caída.

[0428] Después de la prueba de resistencia muscular, se permitió que los animales

se aclimataran durante aproximadamente dos horas. Posteriormente, se realizó una
5 evaluación del ecocardiograma donde los animales se anestesiaron con isoflurano, se
rasuró la cavidad torácica y se colocó una sonda específica de rata interconectada con
un ultrasonido de alta resolución (Logiq™ S7 R2 Expert, General Electric, Fairfield, CT)
sobre la cavidad torácica para registrar los datos de la función cardíaca latido por latido
durante un período de 10 segundos. Posteriormente, las ratas se colocaron de nuevo
10 en su jaula de origen y se les permitió recuperarse de la anestesia con isoflurano.

[0429] Aproximadamente 30 minutos después de la recuperación de la anestesia,
los animales se sacrificaron bajo gas de CO₂ en una cámara de inducción de 2 L
(VetEquip, Inc., Pleasanton, CA). Después de la eutanasia, se extrajo sangre entera
usando múltiples jeringas de 3 ml con agujas de calibre 23 mediante punción cardíaca.

15 Se colocó una alícuota de sangre en un tubo de K-EDTA para el aislamiento de células
mononucleares de sangre periférica (PMBC) y la posterior citometría de flujo para la
cuantificación de la célula progenitora endotelial (EPC) descrita a continuación. Se
colocó una segunda alícuota en un tubo separador de suero, se centrifugó a 3.000xg
durante cinco minutos a temperatura ambiente, y se alicuotó el suero para la
20 metabolómica.

[0430] Después de la recogida de sangre, se diseccionaron, pesaron y procesaron
diferentes tejidos (es decir, tríceps derecho, ventrículo izquierdo, hipocampo, riñón
derecho, hígado, fémur derecho) para el aislamiento de células madre descrito a
continuación. Además, se colocaron tejido de tríceps derecho y ventrículo izquierdo
25 adicional en medio OCT y se congelaron lentamente en isopentano refrigerado con
nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C hasta la criosección descrita a
continuación.

[0431] Ocho grupos de siete ratas de la misma edad (3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 y 24
meses) fueron sacrificadas para la cuantificación de células madre. Cada grupo
30 consistió en 9-10 animales.

[0432] Mediciones generales de las características de envejecimiento:

[0433] *Mediciones de masa corporal*

[0434] La **Fig. 2A** muestra un crecimiento acelerado a partir de 3-6 meses y una masa máxima de por vida a los 15 meses.

[0435] *Mediciones de masa muscular del tríceps en bruto*

5 [0436] La **Fig. 2B** muestra que las masas máximas de tríceps se lograron a los 9 meses y que las disminuciones relacionadas con la edad comenzaron a los 12 meses. Esto probablemente se deba a que la extremidad anterior no se utiliza mucho en ratas (es decir, el comer y el beber se producen con la acción de las extremidades posteriores), lo que provoca una atrofia relacionada con la edad a una velocidad mucho
10 mayor en el músculo anterior.

[0437] *Mediciones de masa muscular del gastrocnemio en bruto*

[0438] La **FIG. 2C** muestra que las masas máximas de los gemelos se alcanzaron a los 6 meses, y que el declive relacionado con la edad comenzó a los 18 meses. Nuevamente, esto se debe a que las ratas usan estos músculos rutinariamente para
15 comer y beber y, por lo tanto, la activación neuromuscular probablemente protege este músculo de la atrofia relacionada con la edad.

[0439] Medidas de células madre del músculo esquelético:

[0440] *Citometría de flujo de células satélite de músculo esquelético positivas para NCAM (CD56)*

20 [0441] Debido a que la atrofia relacionada con la edad afectó a los músculos de la extremidad anterior más que a los músculos de la extremidad posterior (ver arriba), se eligió la cuantificación de células madre en el tríceps usando citometría de flujo para ser evaluada. Se eligió NCAM (CD56) como marcador porque este es un marcador de superficie celular que se expresa en células de músculo satélite (Trapecar, J Muscle
25 Res Cell Motil. 2014, 35 (5-6): 249-257).

[0442] Después de la extracción del tríceps derecho, se pesó el músculo y se extrajo una porción (~ 200 mg) de la cabeza larga, se enjuagó en PBS helado y se colocó en 20 volúmenes de solución de digestión (1% de colagenasa II en solución salina tamponada con fosfato (PBS)). El tejido se trituró y posteriormente se incubó en
30 una plataforma oscilante (150 rpm) a 37 °C durante 30 min. La suspensión espesa resultante se pasó a través de un filtro de células de 100 µm y el efluente se recogió en

un tubo cónico de 50 mL. Los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg, el sobrenadante se extrajo por sifón y el sedimento resultante se lavó con 5 ml de PBS. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500 xg, el sedimento resultante se resuspendió en 200 µL de tampón de citometría de flujo (FC) (eBiosciences), se colocaron 50 µL de la suspensión celular resuspendida en un nuevo tubo de microcentrífuga de 1,7 mL y las muestras se resuspendieron en solución de anticuerpo primario (2 µL de NCAM IgG1 ratón anti-rata (Abcam) + 48 µL de tampón FC) a temperatura ambiente durante 60 min. Las células no se fijaron en paraformaldehído antes de la incubación primaria de anticuerpos debido a la fijación que reducía drásticamente el rendimiento celular al final del ensayo durante los experimentos piloto.

[0443] Después de la incubación del anticuerpo primario, los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió y lavó en 500 µL de tampón FC. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió en solución de anticuerpo secundario (2 µL de anticuerpo IgG1 anti-ratón conjugado con FITC (eBiosciences) + 98 µL de tampón FC) en la oscuridad a temperatura ambiente durante 60 min. Los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió y lavó en 500 µL de tampón FC. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg, los sedimentos se resuspendieron en 100 µL de tampón FC, y las células marcadas con FITC se detectaron usando un citómetro de flujo (BD Accuri C6). Específicamente, se cuantificaron 10.000 eventos utilizando una puerta predefinida y se consideró que la proporción de células que emitían una intensidad fluorescente por encima de la fluorescencia de fondo (detectada en muestras no teñidas) era células satélite de músculo NCAM positivas marcadas con FITC.

[0444] Los recuentos de células satélite de músculo esquelético NCAM (CD56) positivos (Figura 3A) estuvieron de acuerdo con Day, quien reportó que los ratones de 19-25 meses tenían la mitad de las células satélite que ratones de 3-4 meses (Dev. Biol. 2010, 340 (2): 330 - 343). La **FIG. 3B** muestra que las masas relativas máximas del tríceps (mg de músculo/g de masa corporal) se lograron a los 9 meses, y que el declive relacionado con la edad comenzó a los 12 meses. La **FIG. 3C** demuestra que puede haber una relación predictiva entre el contenido de células satélite y la masa

relativa del músculo tríceps. La **FIG. 3D** muestra datos de citometría de flujo representativos, que incluyen puerta, control negativo, ratas de 3 meses de edad y ratas de 24 meses de edad.

[0445] *Mediciones de inmunofluorescencia Pax7 de células satélite de músculo esquelético*

[0446] Además, se realizó la inmunofluorescencia de Pax7. Se cortaron secciones de tríceps de muestras conservadas en OCT con un espesor de 10 µm usando un criótodo (Criostato HM 525, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) y se adhirieron a portaobjetos de histología cargados positivamente. Una vez seccionadas todas las muestras, se produjo el procesamiento por lotes para la inmunofluorescencia de Pax7. Brevemente, las secciones se secaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se incubaron en solución de permeabilización (0,5% de Triton X-100 en PBS). Las secciones se enjuagaron en PBS y se inmunotñieron durante 60 minutos a temperatura ambiente con un cóctel de IgG de conejo anti-distrofina (1: 100; Abcam) y IgG de ratón anti-Pax7 (1:100; Developmental Studies Hybridoma Bank, Universidad de Iowa, Iowa City, IA) en PBS que contiene 5% de solución de bloqueo (Super Blocker; Thermo Fisher Scientific, Waltman, MA). A continuación, los portaobjetos se enjuagaron en PBS y se incubaron durante 60 minutos con un cóctel que contiene IgG anti-conejo de cabra (conjugado con Texas Red) (1: 100, Vector Laboratories, Burlingame, CA) y IgG anti-ratón (conjugado con FITC, Santa Cruz Biotech, Dallas, TX). A continuación, los portaobjetos se enjuagaron en PBS, se montaron con cubreobjetos de vidrio y medios DAPI (Vector Laboratories, Burlingame, CA), y se almacenaron en la oscuridad hasta la formación de imágenes.

[0447] Se obtuvo una imagen 40x de cada filtro fluorescente respectivo (membrana celular, Texas Red; célula satélite, FITC; núcleos, DAPI) utilizando un microscopio de fluorescencia (Nikon Eclipse Ti-U, Nikon Instruments, Melville, NY). Las imágenes se fusionaron utilizando el software NIS Elements (Nikon) y se cuantificó el número de células positivas para Pax-7 con núcleos por imagen de 40x.

[0448] La **FIG. 4A** muestra conteos de células satélites del músculo esquelético de Pax7-positivo durante la vida de ratas (3-24 meses), y la FIG. 4B son ejemplos de imágenes de tinción Pax7 de células satélite de músculo de ratas de 3, 9, 18 o 24

meses de edad. Los datos de inmunofluorescencia Pax7 generalmente concuerdan con los datos de citometría de flujo NCAM (CD56), pero son probablemente diferentes debido a que NCAM se usa como marcador de superficie celular para citometría de flujo, y Pax7 se usa para inmunofluorescencia.

5 [0449] *Mediciones de la fibrosis del tríceps*

[0450] Además, se estudió la fibrosis del tríceps usando tinción Trichrome TM. Se cortaron secciones de tríceps de muestras conservadas en OCT con un espesor de 10 µm usando un criótomo (Criostato HM 525, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) y se adhirieron a portaobjetos de histología cargados positivamente. Una vez que se seccionaron todas las muestras, se produjo el procesamiento por lotes para la tinción de Trichrome utilizando un kit disponible comercialmente según las instrucciones del fabricante (Abcam). Después de la tinción, se montaron las diapositivas y se obtuvieron imágenes usando imágenes de campo brillante (Nikon Eclipse Ti-U, Nikon Instruments, Melville, NY).

15 [0451] Se obtuvo una imagen 20x de tejido de tríceps teñido. Las imágenes se analizaron luego a través de ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD) donde se cuantificó el porcentaje de cada imagen que era fibrótica.

[0452] Se observó un aumento en la fibrosis tricípital a partir de los 12 meses de edad y posteriormente se estabilizó entre los 15 y los 24 meses de edad. La **FIG. 5A** muestra el contenido de colágeno del tríceps mediante tinción con TrichromeTM durante la vida de ratas (3 - 24 meses), y la FIG. 5B son ejemplos de imágenes de tinción Trichrome TM de tríceps de ratas de 3, 9, 18 o 24 meses.

[0453] *Mediciones de rendimiento muscular*

[0454] Al igual que con la calidad muscular (masa reducida con el envejecimiento, así como el contenido de células satélite), el rendimiento muscular también disminuye con el envejecimiento. A continuación, se evaluó una variable de rendimiento muscular, resistencia muscular (tiempo de Rotarod) (Figura 6). Específicamente, la resistencia muscular disminuyó después de 3 meses y nuevamente después de 12 meses.

30 [0455] Mediciones de células madre del músculo cardíaco:

[0456] *Citometría de flujo de células madre del músculo cardíaco C-kit-positivo*

[0457] Las células madre cardíacas se cuantificaron utilizando citometría de flujo. Se eligió c-kit como un marcador para células madre cardíacas porque este es un marcador de superficie celular que se expresa en células madre cardíacas (Magenta et al., Circ Res. 2013; 112:1202-1204).

5 [0458] Después de la extracción del corazón, se pesaron los corazones enteros y se disecó el ventrículo izquierdo separado del resto del corazón. El tejido se enjuagó en PBS helado y se colocó en 20 volúmenes de solución de digestión (0,13% de colagenasa II en solución salina tamponada con fosfato (PBS)). El tejido se trituró y posteriormente se incubó en una plataforma oscilante (150 rpm) a 37 °C durante 30
10 min. La suspensión espesa resultante se pasó a través de un filtro de células de 40 µm y el efluente se recogió en un tubo cónico de 50 mL. Los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg, el sobrenadante se extrajo por sifón y el sedimento resultante se lavó con 5 ml de PBS. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg, el sobrenadante se extrajo por sifón y el sedimento resultante se resuspendió
15 en 1 ml de solución de fijación (paraformaldehído al 4% en PBS) a 37 °C durante 10 min. seguido de una incubación de un minuto en hielo. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500 xg, el sedimento resultante se resuspendió en 200 µL de tampón de citometría de flujo (FC) (eBiosciences), se colocaron 50 µL de la suspensión celular resuspendida en un nuevo tubo de microcentrífuga de 1,7 mL y las muestras se resuspendieron en solución de anticuerpo primario (2 µl de IgG1 de ratón anti-rata
20 marcada con biotina (Abcam) + 48 µL de tampón FC) a temperatura ambiente durante 60 min.

[0459] Después de la incubación del anticuerpo primario, los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió y lavó en 500 µL de
25 tampón FC. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió en solución de anticuerpo secundario (2 µL de anticuerpo IgG1 anti-ratón conjugado con FITC (eBiosciences) + 98 µL de tampón FC) en la oscuridad a temperatura ambiente durante 60 min. Los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió y lavó en 500 µL de
30 tampón FC. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg, los sedimentos se resuspendieron en 100 µl de tampón FC, y las células marcadas con

FITC se detectaron usando un citómetro de flujo (BD Accuri C6). Específicamente, se cuantificaron 10.000 eventos utilizando una diferencia pre-definida y se consideró que la proporción de células que emitían una intensidad fluorescente por encima de la fluorescencia de fondo (detectada en muestras no teñidas) era células madre

5 ventriculares positivas a c-kit marcadas con FITC.

[0460] Las madre cardiacas C-kit-positivas aumentaron con el envejecimiento (Figura 7A), lo que está de acuerdo con Torella, que informó que los ratones de 20-22 meses de edad tenían más células madre cardiacas c-kit-positivas en comparación con los ratones de 4 meses (Circ Res. 2004, 94 (4): 514-524 en, por ejemplo, figura 8E).

10 Sin embargo, Torella demostró que el envejecimiento de las células madre también se aceleró en los ratones más viejos, por lo que estas células madre son menos relevantes fisiológicamente (es decir, no pueden contribuir a la reparación ventricular). La **FIG. 7B** muestra datos de citometría de flujo representativos, que incluyen diferencia, control negativo, rata de 3 meses de edad y rata de 21 meses de edad.

15

[0461] *Mediciones de funciones cardíacas*

[0462] Las funciones cardíacas, que incluyen la fracción de eyección (figura 8A), el acortamiento de fracción (acortamiento fraccional, figura 8B) y el engrosamiento de la pared del ventrículo posterior durante la contracción (figura 8C), se evaluaron usando

5 una sonda para animal pequeño para ecocardiograma. Como se muestra en los datos, todas estas funciones cardíacas disminuyeron con el envejecimiento. Nuestros resultados están de acuerdo con Hacker et al. (AJP - Heart 2006, 290 (1): H304-H311), quienes informaron que el acortamiento fraccional y la fracción de eyección disminuyeron con el envejecimiento. Además, se observó una correlación negativa
10 entre el acortamiento fraccional y el contenido de células madre cardíacas ($r = -0,39$, datos no mostrados). Esto puede ilustrar un vínculo negativo entre el contenido de células madre cardíacas y las funciones cardíacas, que es opuesto a los hallazgos de las células madre del músculo esquelético (es decir, la correlación positiva entre el contenido de células madre musculares y el rendimiento muscular). Un modelo
15 hipotético podría ser: 1. La disminución en la masa funcional del ventrículo ocurre con el envejecimiento debido a la fibrosis, lo que conduce a una disminución en el FS% y la fracción de eyección; o 2. células madre proliferan en un intento de rescatar este déficit relacionado con la edad (probablemente sin éxito debido a la "calidad/senescencia de las células madre").

20 [0463] *Mediciones de fibrosis cardíaca*

[0464] Se realizó una tinción de fibrosis a través de Trichrome TM. Se cortaron secciones de ventrículo izquierdo de muestras conservadas en OCT con un espesor de 10 μm usando un criótodo (Criostato HM 525, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) y se adhirieron a portaobjetos de histología cargados positivamente. Una vez que se
25 seccionaron todas las muestras, se produjo el procesamiento por lotes para la tinción de Trichrome utilizando un kit disponible comercialmente según las instrucciones del fabricante (Abcam). Después de la tinción, se montaron las diapositivas y se obtuvieron imágenes usando imágenes de campo brillante (Nikon Eclipse Ti-U, Nikon Instruments, Melville, NY).

[0465] Se obtuvo una imagen 10x de tejido de ventrículo teñido. Las imágenes se analizaron luego a través de ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD) donde se cuantificó el porcentaje de cada imagen que era fibrótica.

5 [0466] Se observó un aumento constante de la fibrosis del ventrículo izquierdo a partir de los 6 meses de edad y un aumento constante con el envejecimiento. La **FIG. 9A** muestra el contenido de colágeno del ventrículo durante la vida de las ratas (3-24 meses), y la FIG. 9B son ejemplos de imágenes de tinción Trichrome TM del ventrículo izquierdo de ratas de 3, 9, 18 o 24 meses de edad.

[0467] Mediciones de células madre óseas:

[0468] Las células madre de los huesos se cuantificaron mediante citometría de flujo. Se eligió CD44 como marcador para células madre de hueso porque es un marcador de superficie celular que se expresa en células madre mesenquimatosas derivadas de médula ósea (Kern et al., Células madre 2006, 24 (5): 1294-1301).

[0469] Tras la extracción del fémur derecho, se pesó el hueso, se perforaron dos agujeros en la fosa intercondilar y la cabeza del fémur, respectivamente, y se inundó a través del hueso 1 ml de PBS con sal de heparina al 1%. El efluente se pasó a través de un filtro de células de 70 µm recogido en un tubo cónico de 50 ml. Los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg, el sobrenadante se extrajo por sifón y el sedimento resultante se lavó con 5 ml de PBS. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg, el sobrenadante se extrajo por sifón y el sedimento resultante se resuspendió en 1 ml de solución de fijación (paraformaldehído al 4% en PBS) a 37 °C durante 10 min. seguido de una incubación de un minuto en hielo. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió en 500 µL de solución de permeabilización (Tween20 al 0,1% en PBS) durante 15 min. a temperatura ambiente. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500 xg, el sedimento resultante se resuspendió en 200 µL de tampón de citometría de flujo (FC) (eBiosciences), se colocaron 50 µL de la suspensión celular resuspendida en un nuevo tubo de microcentrífuga de 1,7 mL y las muestras se resuspendieron en solución de anticuerpo primario (2 µL ratón IgG2b CD44 anti-rata (Abcam, Cambridge, MA) + 48 µL de tampón FC) a temperatura ambiente durante 60 min.

[0470] Después de la incubación del anticuerpo primario, los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió y lavó en 500 µL de tampón FC. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió en solución de anticuerpo secundario (2 µL de anticuerpo IgG2b anti-ratón conjugado con PE (eBiosciences) + 98 µL de tampón FC) en la oscuridad a temperatura ambiente durante 60 min. Los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió y lavó en 500 µL de tampón FC. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg, los

sedimentos se resuspendieron en 100 µl de tampón FC, y las células marcadas con PE se detectaron usando un citómetro de flujo (BD Accuri C6). Específicamente, se cuantificaron 10.000 eventos utilizando una diferencia predefinida y se consideró que la proporción de células que emitían una intensidad fluorescente por encima de la fluorescencia de fondo (detectada en muestras no teñidas) era células madre de hueso positivas para CD44 marcadas con PE.

[0471] Los recuentos de células positivas para CD44 en la médula ósea (Figura 10A) están de acuerdo con Stolzinger, quien reportó que las células madre derivadas de médula ósea disminuyeron linealmente en función de la edad (Mech Aging y Dev 2008, 129: 163-173). La **FIG. 10C** muestra datos de citometría de flujo representativos, que incluyen **puerta**, control negativo, rata de 3 meses de edad y rata de 24 meses de edad. Por otro lado, las masas relativas del fémur aumentaron con la edad (Figura 10B). Se observó una relación negativa entre la masa relativa del fémur derecho y las células madre del hueso (Figura 10D). Se miden la morfometría ósea trabecular y cortical y los resultados funcionales en fémures (utilizando tecnología periférica animal TC) para determinar las relaciones específicas.

[0472] Mediciones de células madre cerebrales:

[0473] Las células madre del hipocampo (cerebro) se cuantificaron usando citometría de flujo. Se eligió NCAM (CD56) como marcador para células madre del hipocampo porque este es un marcador de superficie celular que se expresa en células progenitoras neuronales en el hipocampo (Schwartz et al., J Neuroscience Res. 2003, 74(6):838-851).

[0474] Después de la extracción del cerebro, los cerebros se enjuagaron en PBS helado y se colocaron en un molde cerebral específico para ratas. El hipocampo de ambos hemisferios se eliminó utilizando los puntos de referencia proporcionados por Paxinos (Paxinos, *El cerebro de la rata en coordenadas estereotáxicas*, San Diego Academic (1998)). El tejido cerebral extraído se colocó luego en 20 volúmenes de solución de digestión (papaína al 2% en solución salina tamponada con fosfato (PBS)). El tejido se trituró y posteriormente se incubó en una plataforma oscilante (150 rpm) a 37 °C durante 30 min. La suspensión espesa resultante se pasó a través de un filtro de células de 40 µm y el efluente se recogió en un tubo cónico de 50 mL. Los tubos se

centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg, el sobrenadante se extrajo por sifón y el sedimento resultante se lavó con 5 ml de PBS. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg, el sobrenadante se extrajo por sifón y el sedimento resultante se resuspendió en 1 ml de solución de fijación (paraformaldehído al 4% en PBS) a 37 °C durante 10 min. seguido de una incubación de un minuto en hielo. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500 xg, el sedimento resultante se resuspendió en 200 µL de tampón de citometría de flujo (FC) (eBiosciences), se colocaron 50 µL de la suspensión celular resuspendida en un nuevo tubo de microcentrífuga de 1,7 mL y las muestras se resuspendieron en solución de anticuerpo primario (2 µL de ratón anti-rata NCAM IgG1 (Abcam) + 48 µL de tampón FC) a temperatura ambiente durante 60 min.

[0475] Después de la incubación del anticuerpo primario, los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió y lavó en 500 µL de tampón FC. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió en solución de anticuerpo secundario (2 µL de anticuerpo IgG1 anti-ratón conjugado con FITC (eBiosciences) + 98 µL de tampón FC) en la oscuridad a temperatura ambiente durante 60 min. Los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió y lavó en 500 µL de tampón FC. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg, los sedimentos se resuspendieron en 100 µl de tampón FC, y las células marcadas con FITC se detectaron usando un citómetro de flujo (BD Accuri C6). Específicamente, se cuantificaron 10.000 eventos utilizando una puerta predefinida y se consideró que la proporción de células que emitían una intensidad fluorescente por encima de la fluorescencia de fondo (detectada en muestras no teñidas) eran neuronas NCAM positivas marcadas con FITC.

[0476] Los recuentos de células NCAM-positivas en el hipocampo (Figura 11A) están de acuerdo con Encinas quien reportó que las células del hipocampo madre disminuyeron linealmente en función de la edad (Cell Stem Cell 2011, 8 (5): 566- 579). La **FIG. 11B** muestra datos de citometría de flujo representativos, que incluyen la diferencia, control negativo, rata de 3 meses de edad y rata de 24 meses de edad.

[0477] Otras medidas de células madre:

[0478] Las células madre endoteliales circulantes, las células madre del hígado y las células madre del riñón se analizaron con más detalle. Se eligió CD31 como marcador para células madre endoteliales circulantes (Figura 12A); se eligió Tbx3 como marcador para células madre de hígado (**figura 12B**); y se eligió CD90 como marcador para células madre de riñón (**Figura 12C**).

[0479] *Mediciones de células madre endoteliales circulantes CD31-positivas*

[0480] La sangre total recogida en tubos de K-EDTA de 3 ml (descritos anteriormente) se sometió primero a gradientes de densidad Ficoll® colocando 3 ml de sangre entera y 3 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) en un tubo Falcon de 15 ml. Tres mililitros de Ficoll®-Paque PLUS (GE Healthcare, Atlanta, GA) se subvainaron utilizando una jeringa de 25 ml sin alterar la mezcla de sangre entera/PBS. A continuación, los tubos se centrifugaron a 400xg durante 20 minutos a temperatura ambiente con una lenta aceleración y desaceleración para evitar la interrupción del gradiente. Aproximadamente 1 ml de la capa de PMBC resultante se colocó en un nuevo tubo Falcon de 15 ml, se lavó con 5 ml de PBS y se centrifugó a 400xg durante 5 minutos a temperatura ambiente. El sobrenadante resultante se descartó, el sedimento de PMBC se resuspendió con 200 µL de tampón FC, se colocaron 50 µL de la suspensión celular resuspendida en un nuevo tubo de microcentrífuga de 1,7 mL y las muestras se resuspendieron en solución de anticuerpo primario (2 µL de CD31 IgG2a ratón anti-rata (Abcam) + 48 µL de tampón FC) a temperatura ambiente durante 60 min. Se usó CD31 como marcador de células madre endoteliales circulantes según el informe de Yoder e Ingram, sugiriendo que las células madre endoteliales circulantes son CD31-positivas (Yoder e Ingram, Biochim Biophys Acta 2009, 1796: 50-54).

[0481] Después de la incubación del anticuerpo primario, los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió y lavó en 500 µL de tampón FC. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió en solución de anticuerpo secundario (2 µL de anticuerpo IgG2 anti-ratón conjugado con FITC (eBiosciences) + 98 µL de tampón FC) en la oscuridad a temperatura ambiente durante 60 min. Los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió y lavó en 500 µL de

tampón FC. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg, los sedimentos se resuspendieron en 100 µl de tampón FC, y las células marcadas con FITC se detectaron usando un citómetro de flujo (BD Accuri C6). Específicamente, se cuantificaron 10.000 eventos usando una diferencia predefinida y se consideró que la proporción de células que emitían una intensidad fluorescente por encima de la fluorescencia de fondo (detectada en muestras no teñidas) era células endoteliales circulantes CD31 positivas marcadas con FITC.

[0482] La **FIG. 12A** muestra que los recuentos de células CD31 positivas circulantes aumentaron a los 9 meses, alcanzaron un pico a los 15 meses y luego disminuyeron.

[0483] *Mediciones de células madre hepáticas positivas para Tbx3*

[0484] Después de la extracción hepática, el hígado entero se pesó y se extrajo una porción del hígado (~ 200-300 mg) muy cerca de la vena central, se enjuagó con PBS helado y se colocó en 20 volúmenes de solución de digestión (0.2 % de colagenasa I en solución salina tamponada con fosfato (PBS)). El tejido se trituró y posteriormente se incubó en una plataforma oscilante (150 rpm) a 37 °C durante 30 min. La suspensión espesa resultante se pasó a través de un filtro de células de 70 µm y el efluente se recogió en un tubo cónico de 50 mL. Los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg, el sobrenadante se extrajo por sifón y el sedimento resultante se lavó con 5 ml de PBS. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg, el sobrenadante se extrajo por sifón y el sedimento resultante se resuspendió en 1 ml de solución de fijación (paraformaldehído al 4% en PBS) a 37 °C durante 10 min. seguido de una incubación de un minuto en hielo. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió en 500 µL de solución de permeabilización (Tween20 al 0,1% en PBS) durante 15 min. a temperatura ambiente. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500 xg, el sedimento resultante se resuspendió en 200 µL de tampón de citometría de flujo (FC) (eBiosciences, San Diego, CA), se colocaron 50 µL de la suspensión celular resuspendida en un nuevo tubo de microcentrífuga de 1,7 mL y las muestras se resuspendieron en solución de anticuerpo primario (2 µl de IgG1 Tbx3 anti - rata de ratón (Abcam, Cambridge, MA, EE. UU.) + 48µl de tampón FC) a temperatura ambiente durante 60 minutos. Tbx3 se usó como marcador de células madre hepáticas según los hallazgos de Wang et al.

sugiriendo que las células madre hepáticas son positivas para Tbx3 (Wang, Nature 2015, 524: 180-185).

[0485] Después de las incubaciones de anticuerpos primarios, los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió y lavó en 500 µL de tampón FC. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió en solución de anticuerpo secundario (2 µL de anticuerpo IgG1 anti-ratón conjugado con FITC (eBiosciences) + 98 µL de tampón FC) en la oscuridad a temperatura ambiente durante 60 min. Los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió y lavó en 500 µL de tampón FC. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg, los sedimentos se resuspendieron en 100 µl de tampón FC, y las células marcadas con FITC se detectaron usando un citómetro de flujo (BD Accuri C6, San Jose, CA). Específicamente, se cuantificaron 10.000 eventos usando una diferencia predefinida y se consideró que la proporción de células que emitían una intensidad fluorescente por encima de la fluorescencia de fondo (detectada en muestras no teñidas) era células madre de hígado positivas para Tbx3 marcadas con FITC.

[0486] La **FIG. 12B** muestra que los recuentos de células positivas para Tbx3 en el hígado aumentaron a los 9 meses y disminuyeron después de 15 meses.

[0487] *Mediciones de células madre de riñón CD90 positivas*

[0488] Tras la extracción del riñón derecho, se pesó el riñón entero y se extrajo una porción del riñón (~ 200-300 mg), se enjuagó en PBS helado y se colocó en 20 volúmenes de solución de digestión (colagenasa I al 0,1% en solución salina tamponada con fosfato) (PBS)). El tejido se trituró y posteriormente se incubó en una plataforma oscilante (150 rpm) a 37 °C durante 30 min. La suspensión espesa resultante se pasó a través de un filtro de células de 40 µm y el efluente se recogió en un tubo cónico de 50 mL. Los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg, el sobrenadante se extrajo por sifón y el sedimento resultante se lavó con 5 ml de PBS. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg, el sobrenadante se extrajo por sifón y el sedimento resultante se resuspendió en 1 ml de solución de fijación (paraformaldehído al 4% en PBS) a 37 °C durante 10 min. seguido de una incubación de un minuto en hielo. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min.

a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió en 500 µL de solución de permeabilización (Tween20 al 0,1% en PBS) durante 15 min. a temperatura ambiente. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500 xg, el sedimento resultante se resuspendió en 200 µL de tampón de citometría de flujo (FC) (eBiosciences), se
5 colocaron 50 µL de la suspensión celular resuspendida en un nuevo tubo de microcentrífuga de 1,7 mL y las muestras se resuspendieron en solución de anticuerpo primario (2 µL de CD90 conjugado con FITC anti-rata de ratón (Abcam, Cambridge, MA) + 48 µL de tampón FC) a temperatura ambiente durante 60 min. Se usó CD90 como marcador de células madre de riñón según el informe de Gupta sugiriendo que
10 las células madre de riñón son positivas para CD90 (Gupta y col., J Am Soc Nephrol 2006, 17: 3028-3040).

[0489] Después de la incubación del anticuerpo primario, los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 2.500xg y el sedimento resultante se resuspendió y lavó en 500 µL de tampón FC. Los tubos se centrifugaron de nuevo durante 5 min. a 2.500xg, los
15 sedimentos se resuspendieron en 100 µl de tampón FC, y las células marcadas con FITC se detectaron usando un citómetro de flujo (BD Accuri C6). Específicamente, se cuantificaron 10.000 eventos usando una diferencia predefinida y se consideró que la proporción de células que emitían una intensidad fluorescente por encima de la fluorescencia de fondo (detectada en muestras no teñidas) era células madre de
20 hígado positivas para CD90 marcadas con FITC.

[0490] La **FIG. 12C** muestra que los recuentos de células positivas para CD90 en el riñón aumentaron a los 15 meses y mantuvieron el nivel durante 24 meses.

[0491] Comparación estadística de todos los grupos de edad versus ratas de 24 meses de edad:

25 [0492] El análisis estadístico se realizó comparando los datos de cada grupo de edad individual con los datos del grupo de 24 meses de edad. Los errores estándar y los valores de prueba T se suman en las siguientes Tablas.

Tabla 1. Efectos del envejecimiento sobre la masa corporal, la masa de órganos y el rendimiento

Grupo de edad	Masa corporal (g)	Tiempo de Rotarod (sec)	Tríceps (gramos)	Rel. Tríceps (g/kg), corr. para masa corporal	Hígado (gramos)	Rel. Hígado (g/kg)	Corazón (gramos)	Corazón Rel. (g/kg)	Masa de fémur (gramos)	Masa del fémur Rel (g/kg)
Media de 3 meses	285	180	0.93	3.26	11.50	40.35	0.89	3.14	0.76	2.66
Error Estándar	10	15	0.03	0.07	0.34	0.51	0.03	0.07	0.02	0.04
Prueba T a 24 meses de edad	0.00000002	0.00000003	0.00000531	0.01933144	0.00130218	0.00282063	0.00001705	0.00235036	0.00000000	0.17626808
Media de 6 meses	399	129	1.31	3.49	13.50	35.77	1.14	2.92	0.95	2.38
Error Estándar	24	10	0.05	0.15	0.57	1.04	0.08	0.26	0.01	0.11
Prueba T a 24 meses de edad	0.15254065	0.00000016	0.85907676	0.00749284	0.22753125	0.40134465	0.75260586	0.37637449	0.00001769	0.00433028
Media a 9 meses	393	123	1.51	3.85	13.69	34.82	1.03	2.62	1.00	2.55
Error Estándar	3	7	0.06	0.15	0.26	0.47	0.02	0.04	0.01	0.03
Prueba T a 24 meses de edad	0.00528909	0.00000001	0.01321761	0.00013206	0.22725827	0.62335726	0.00476542	0.70492623	0.00003229	0.00243629
Media a 12	429	126	1.36	3.17	15.32	35.80	1.22	2.86	1.08	2.53

meses										
Error Estándar	7	13	0.04	0.12	0.23	0.67	0.03	0.10	0.03	0.06
Prueba T a 24 meses de edad	0.5251 3775	0.0000 0399	0.40311 933	0.1522 6166	0.54913 332	0.343591 78	0.21722 557	0.224113 14	0.0137 3215	0.01385 334
Media a 15 meses	474	66	1.37	2.89	16.17	34.16	1.23	2.59	1.21	2.56
Error Estándar	6	5	0.04	0.07	0.25	0.63	0.02	0.04	0.03	0.04
Prueba T a 24 meses de edad	0.0243 2816	0.0009 54985	0.28427 1597	0.6946 24978	0.11593 1819	0.867193 592	0.12719 4614	0.514888 517	0.7925 32149	0.00645 7671
Media a 18 meses	466	55	1.38	2.96	17.02	37.07	1.18	2.54	1.26	2.72
Error Estándar	14	8	0.06	0.09	0.91	3.05	0.03	0.08	0.03	0.07
Prueba T a 24 meses de edad	0.1668 25293	0.0919 45224	0.32747 4599	0.8821 62296	0.08080 0462	0.374219 078	0.70279 9447	0.376900 33	0.1887 67438	0.73127 1384
Media a 21 meses	445	69	1.34	3.00	14.51	32.56	1.14	2.57	1.27	2.85
Error Estándar	6	9	0.04	0.07	0.33	0.46	0.03	0.05	0.03	0.07
Prueba T a 24 meses de edad	0.6526 36022	0.0081 74369	0.57731 5957	0.6452 79172	0.76056 0069	0.525179 174	0.71297 4928	0.452702 354	0.1731 03302	0.24034 6164
Media a 24 meses	439	40	1.30	2.94	14.79	33.84	1.16	2.67	1.20	2.75
Error Estándar	13	4	0.05	0.10	0.80	1.81	0.03	0.12	0.03	0.04

Tabla 2. Efectos del envejecimiento en marcadores de células madre específicas de tejido

Grupo de edad	Células Musculares NCAM-positivas por 10,000 eventos diferenciados	Células óseas CD44 positivas por 10.000 eventos diferenciados	Células cerebrales (hipocampo) NCAM-positivas por 10,000 eventos diferenciados	Células positivas para c-kit cardíaco por 10.000 eventos diferenciados	Células CD90 positivas para el riñón por 10,000 eventos diferenciados	Células hepáticas Tbx3 positivas por 10,000 eventos diferenciados	Células progenitoras circulantes (CD31-positivas) por 10.000 eventos diferenciados
Media a 3 meses	2618	629	335	153	27	88	133
Error Estándar	394	97	67	27	3	11	30
Prueba T a 24 meses de edad	0,00008369	0,00006921	0,00738734	0,04797990	0,00140559	0,00174812	0,00122845
Media a 6 meses	2469	757	296	133	19	61	99
Error Estándar	401	114	27	20	4	9	19
Prueba T a 24 meses de edad	0,00015122	0,00002177	0,00001441	0,01689147	0,00058966	0,06351425	0,00038869
Media a 9 meses	1202	455	286	192	20	117	234
Error Estándar	194	67	46	60	2	18	45
Prueba T a 24 meses de edad	0,006792069	0,000128592	0,002579499	0,405614311	0,000434992	0,000697346	0,000102828
Media a 12 meses	1196	752	288	210	23	77	308

Error Estándar	382	203	27	25	3	23	49
Prueba T a 24 meses de edad	0,12497094	0,00306499	0,00002584	0,39080522	0,00110998	0,09552810	0,00000892
Media a 15 meses	1684	417	249	211	54	140	423
Error Estándar	298	59	22	17	8	16	59
Prueba T a 24 meses de edad	0,00225765	0,00018015	0,00012110	0,34719767	0,66190351	0,00001843	0,00000201
Media a 18 meses	582	336	176	326	65	73	170
Error Estándar	79	42	17	56	12	16	9
Prueba T a 24 meses de edad	0,81112539	0,00025312	0,02850855	0,28480646	0,69290446	0,05816650	0,00000000
Media a 21 meses	385	279	149	434	60	33	67
Error Estándar	94	29	15	108	10	11	8
Prueba T a 24 meses de edad	0,05737144	0,00048719	0,28283698	0,11503539	0,95858171	0,90533781	0,00003615
Media a 24 meses	606	117	130	251	59	35	19
Error Estándar	58	24	10	38	8	9	4

Tabla 3. Efectos del envejecimiento sobre la fibrosis muscular y cardíaca y las células positivas para Pax-7 muscular

Grupo de edad	# células positivas Pax-7 por imagen de 40x	% fibrótico (ventrículo)	% fibrótico (tríceps)
Media a 3 meses	8,90	9,12	9,61
Error Estándar	0,43	0,59	0,51
Prueba T a 24 meses de edad	0,00001492	0,00063030	0,00000027
Media a 6 meses	9,30	12,36	11,00
Error Estándar	0,60	1,24	1,00
Prueba T a 24 meses de edad	0,00003374	0,05884418	0,00191279
Media a 9 meses	7,67	14,27	12,78
Error Estándar	0,76	0,89	1,60
Prueba T a 24 meses de edad	0,00987616	0,25527109	0,18403839
Media a 12 meses	7,78	13,16	12,41
Error Estándar	0,57	1,77	0,50
Prueba T a 24 meses de edad	0,00218998	0,17778908	0,00117922
Media a 15 meses	8,90	13,94	15,61
Error Estándar	0,43	1,61	1,15
Prueba T a 24 meses de edad	0,00001492	0,26812054	0,60839549
Media a 18 meses	6,30	16,40	15,57
Error Estándar	0,26	1,44	0,91
Prueba T a 24 meses de edad	0,041861106	0,918810946	0,558724895
Media a 21 meses	6,11	16,14	17,37
Error Estándar	0,63	0,98	1,59
Prueba T a 24 meses de edad	0,215723553	0,811682841	0,144838643
Media a 24 meses	5,10	16,63	14,97
Error Estándar	0,48	1,72	0,44

Tabla 4. Efectos del envejecimiento en las medidas funcionales del ecocardiograma

Grupo de edad	Fracción de eyección (% de sangre bombeada)	Acortamiento fraccional (FS%)
Media a 3 meses	81,38	45,01
Error Estándar	0,62	0,62
Prueba T a 24 meses de edad	0,00160	0,00210
Media a 6 meses	80,80	44,58
Error Estándar	0,91	0,92
Prueba T a 24 meses de edad	0,00370	0,00510
Media a 9 meses	78,15	42,09
Error Estándar	2,05	1,82
Prueba T a 24 meses de edad	0,09510	0,12500
Media a 12 meses	77,83	42,07
Error Estándar	2,15	2,00
Prueba T a 24 meses de edad	0,12300	0,14000
Media a 15 meses	76,17	40,30
Error Estándar	1,83	1,59
Prueba T a 24 meses de edad	0,26100	0,32730
Media a 18 meses	74,13	38,79
Error Estándar	2,34	1,93
Prueba T a 24 meses de edad	0,69330	0,71770
Media a 21 meses	73,70	38,04
Error Estándar	1,22	1,04
Prueba T a 24 meses de edad	0,73730	0,9101
Media a 24 meses	72,84	37,79
Error Estándar	2,21	1,92

5 [0493] Análisis molecular:

[0494] Los mismos tejidos (por ejemplo, piel, riñón, hígado, cerebro, corazón, músculo, etc.) también se recogen para análisis molecular adicional.

[0495] *Preservación de muestras para ARNm:*

[0496] Estabilización de ARN: el ARN en el tejido animal recogido no está protegido hasta que el tejido se sumerge por completo en un volumen suficiente de Reactivo de Estabilización de ARN RNAlater® (Qiagen). Después de la cosecha, el tejido se coloca inmediatamente en al menos 10 volúmenes del reactivo (o aproximadamente 10 µl de reactivo por 1 mg de tejido). Se pueden usar grandes volúmenes si es necesario o deseado; mientras que volúmenes más pequeños podrían conducir a la degradación del ARN durante el almacenamiento. Los contenedores de almacenamiento utilizados son lo suficientemente amplios para que el reactivo cubra todo el tejido. Los procedimientos para la recolección de tejido y la estabilización de ARN se llevan a cabo lo más rápido posible.

[0497] El tamaño del tejido debe optimizarse para garantizar la estabilización exitosa del ARN con la estabilización del ARN RNAlater® según las instrucciones del fabricante.

[0498] Inmediatamente después del contacto, el reactivo se difunde en la capa superficial y las partes externas de los tejidos sólidos. Para asegurar una estabilización rápida y fiable del ARN (por ejemplo, en las partes internas de los tejidos sólidos), la muestra se corta en rodajas de menos de 0.5 cm de grosor. Las rebanadas pueden ser de cualquier tamaño conveniente, siempre que una dimensión de la muestra sea <0,5 cm, si las rebanadas tienen un grosor superior a 0,5 cm, es posible que el reactivo se difunda demasiado lentamente en el interior de la muestra y se produzca la degradación del ARN. Los órganos pequeños como el riñón y el bazo de la rata o la mayoría de los órganos del ratón (excepto el hígado) no requieren ser cortados y el órgano completo puede colocarse en el Reactivo de Estabilización de ARN RNAlater®.

[0499] La siguiente guía se puede usar para determinar la cantidad de reactivo de estabilización de RNA later®RNA requerido para la estabilización de RNA:

[0500] Un cubo de riñón de rata con una longitud del borde de 5 mm ($(5 \text{ mm})^3 = 125 \text{ mm}^3 = 125 \text{ µL}$) pesa 150-175 mg y requiere al menos 1.5-1.75 ml del reactivo. Un cubo

de 3 mm ((3 mm)³ = 27 mm³ = 27 µL) de la mayoría de los tejidos animales pesa 30-35 mg y requiere al menos 300-350 µL del reactivo.

[0501] Aunque pesar los tejidos es generalmente más preciso, el ARN en los tejidos no estabilizados puede degradarse durante el pesaje. En algunos casos, sin embargo, puede ser más conveniente estimar rápidamente el peso de las piezas de tejido. El peso promedio de varios órganos de ratón adultos completos y las cantidades correspondientes de reactivo de estabilización de ARN RNeasy® se proporcionan en la tabla a continuación. El ARN en tejidos con un peso de hasta 150 mg se puede estabilizar en tubos de 1.5 ml RNeasy® TissueProtect™. Para piezas de tejido que pesan más de 150 mg y menos de 500 mg, se pueden usar tubos de protección tisular RNeasy® de 5 ml.

Órgano/Tejido	Peso (mg)	Reactivo (mL)	Tubo de Protección
Riñón	180-250	1.8-2.5	5 mL
Bazo	100-160	1-1.6	1.5 mL o 5 mL
Pulmón	190-210	1.9-2.1	5 mL
Corazón	100-170	1-1.7	1.5 mL o 5 mL
Hígado	1000-1800	10-18	Utilizar otro recipiente

[0502] *Tejidos que deben conservarse:* se preservan el cerebro, el corazón y los principales vasos sanguíneos, pulmones, hígado, riñones, médula ósea, músculo esquelético y la piel. Otros tejidos que pueden conservarse incluyen la médula espinal, pulmones, ojos, tejido adiposo, páncreas, ganglios linfáticos, testículos, próstata, ovario, endometrio, glándulas tiroideas, bazo, tracto gastrointestinal y las proteínas séricas.

[0503] Descubrimiento de biomarcadores:

[0504] El cerebro, el corazón y los vasos sanguíneos principales, pulmones, hígado, riñones, médula ósea, músculo esquelético y la piel se analizan en busca de biomarcadores.

[0505] *Análisis de expresión génica:* el análisis de expresión génica se realiza mediante matrices de baja densidad TaqMan® en sistemas de PCR en tiempo real 7900HT. El protocolo general se resume a continuación:

[0506] Primero, el ADN se sintetiza a partir de muestras de ARN total usando el kit de archivo de ADNc High Capacity™ (PN 4322171). Utilizar cebadores aleatorios para generar ADNc a partir de muestras de ARN total. La muestra de ADNc se puede almacenar a -15 a -25 °C.

[0507] A continuación, se amplifica el ADNc, y se prepara una mezcla de PCR específica a la muestra. Para cada muestra de ADNc, se etiqueta un tubo de microcentrífuga de 1.5 ml. Si las muestras de ADNc se almacenaron a -15 a -25 °C, entonces las muestras se descongelan. Las muestras son sometidas a vórtex y los tubos son centrifugados. Para cada muestra, los siguientes componentes se agregan al tubo de microcentrífuga de 1.5 ml etiquetado:

Componente	Volumen (µL) por Depósito de Relleno
Muestra de ADNc (30 a 1000 ng) + agua sin ARNasa	50.0
Mezcla TaqMan® Universal PCR Master (2X)	50.0
Volumen total	100.0

[0508] Los tubos de microcentrífuga se tapan, y la solución se mezcla a fondo mediante agitación suave en vórtex. Los tubos se centrifugan para eliminar las burbujas de aire de las mezclas. Las matrices TaqMan® se cargan como se describe a continuación.

[0509] La mezcla de Reacción de PCR específica a la muestra se carga para llenar los depósitos. Cuando el empaque original (bañeras de plástico) ha alcanzado la temperatura ambiente, se retira una matriz TaqMan® de su empaque. La matriz TaqMan® se coloca en un banco de laboratorio, con la lámina hacia abajo.

[0510] Se cargan cien microlitros de la mezcla de reacción PCR específica a la muestra deseada en una micropipeta de 100 µL. La micropipeta se mantiene en una posición inclinada y coloca la punta en el puerto de llenado. La mezcla de reacción

PCR específica a la muestra se dispensa para que se filtre dentro y alrededor del depósito de llenado hacia el puerto de ventilación.

[0511] A continuación, la matriz TaqMan® se centrifuga. Las matrices TaqMan® se colocan en cubos. Se obtiene un cubo personalizado y un soporte de matriz

- 5 Sorvall/Heraeus vacíos. El cubo se coloca en un banco de laboratorio. Luego, las matrices TaqMan® se colocan en el soporte de matrices, asegurándose de que el depósito de llenado se proyecte hacia arriba fuera del soporte de la matriz y los pozos de reacción se dirijan en la misma dirección que la etiqueta "Esta salida lateral". Las matrices de balance vacías se utilizan para llenar cualquier posición restante en el
- 10 soporte de matrices. Se rellena un soporte lleno de matrices en el cubo de manera que la etiqueta "Esta salida lateral" quede frente a la cubeta, que puede tener el emblema Sorvall® en ella.

[0512] La configuración de la centrifuga se establece utilizando los siguientes parámetros de funcionamiento:

Parámetro	EASYSet (dispositivo táctil)	QUIKSet (operado por selector)
Tasa de incremento	9	3
Tasa de disminución	9	N/A
Velocidad rotacional	1,200 rpm (331xg)	1200 rpm
Tiempo de centrifugación	2x1 min	2x1 min

- 15 [0513] Los cubos se colocan en la centrífuga y se inicia la centrífuga.

- [0514] Luego la matriz TaqMan® se sella. El sellador se coloca en un banco de laboratorio resistente, y la matriz TaqMan® se inserta en el sellador. La matriz TaqMan® está orientada en la dirección correcta sobre la placa de inserción del sellador. El extremo del depósito de llenado del TaqMan Array es el extremo más
- 20 cercano a las flechas grabadas en la base del sellador. Las arboledas traseras de la matriz, con la lámina hacia arriba, están alineadas con los pasadores de la aguja en el sellador. La matriz se coloca suavemente en la parte superior de la placa de inserción y se asegura de manera que el extremo frontal de la matriz se mantiene de forma segura en su lugar por los clips de resorte. La matriz TaqMan® se saca suavemente hasta

que se asiente firmemente en la placa de inserción. El carro a través de la base del sellador se empuja en la dirección de las flechas. La matriz TaqMan® sellada se retira agarrándola por los lados y levantándola de la placa de inserción del sellador. La matriz TaqMan® se inspecciona para un sellado adecuado. Las hendiduras del conjunto stylus se combinan con los principales canales de la matriz TaqMan®.

[0515] A continuación, los depósitos de relleno se recortan. Con tijeras, los depósitos de relleno se recortan de la matriz TaqMan®. El borde del transportador de matriz TaqMan® se usa como una guía.

[0516] Finalmente, se realiza un análisis de datos en tiempo real. Los documentos de la placa SDS almacenan datos recopilados de una ejecución que incluye nombres de muestra y detectores. En la computadora, se inicia el software SDS, y el archivo de instalación se importa a un nuevo documento de placa y se guarda el documento de placa. Para realizar la ejecución, se abre el documento de la placa en el software SDS, y se seleccionan la pestaña Instrumento del documento de la placa y luego la pestaña Tiempo Real. El "Conectado al nombre de la Placa" se verifica para mostrarse en la barra de estado. Luego se verifica que el bloque de ciclo térmico de la matriz TaqMan® esté instalado en la bandeja de instrumentos. La matriz preparada se coloca en la bandeja de instrumentos con el Pozo A1 en la esquina superior izquierda de la bandeja, la esquina con muescas en la parte superior derecha y el código de barras hacia la parte frontal del instrumento. Cuando se completa la ejecución y aparece el cuadro de diálogo Ejecución Completa, se cierra el cuadro de diálogo.

[0517] *Cuantificación de la expresión proteica:* - La cuantificación de la expresión de la proteína se realiza mediante electroforesis en gel diferencial bidimensional (2D-DIGE) (Aberdeen Proteomics, www.abdn.ac.uk/ims/proteomics). El flujo de trabajo analítico se resume a continuación:

[0518] Primero, las muestras se preparan usando protocolos estándar para el análisis de proteínas mediante 2D-DIGE y se determina la concentración de proteína. Las proteínas se precipitan y resuspenden, a una concentración de aproximadamente 6 µg/µL, en un tampón compatible para marcar.

[0519] A continuación, las muestras de proteínas individuales se marcan utilizando los tintes Cy3 o Cy5 en un protocolo de etiquetado mínimo; 50 µg de proteína se

etiquetan de acuerdo con el protocolo del fabricante. Una muestra combinada, preparada mezclando cantidades iguales de proteína para todas las muestras en el experimento, se marca con el tinte Cy2.

[0520] Después del marcado, las muestras se cargan a tiras de gel de gradiente de pH inmovilizado (IPG). Específicamente, las muestras marcadas con Cy3 y Cy5 junto con una alícuota de la muestra del grupo marcado con Cy2 se cargan en cada gel de IPG.

[0521] Las tiras de gel IPG se enfocan entonces en un instrumento IPGPhor® (GE Healthcare) antes de ser transferidas a un gel de losa de prefabricado Criterion (Bio-Rad Ltd) para la segunda etapa de electroforesis de dimensión usando tampones de equilibrio estándar. (Cash, Methods Mol Biol 2009, 519: 131 - 144).

[0522] Finalmente, los geles se escanean utilizando Ettan™ DIGE Imager (GE Healthcare) para obtener imágenes de cada gel para detectar las proteínas marcadas con Cy2, Cy3 y Cy5. Los archivos de imagen se transfieren a Progenesis SameSpots, Versión 4.2 (Dinámica no lineal) para alineación de gel, detección de puntos y análisis estadístico. El procesamiento de datos utiliza las rutinas incorporadas disponibles dentro del software Progenesis SameSpots.

[0523] *Identificación de proteínas:* - La identificación de proteínas se realiza mediante espectrometría de masas.

5.2 EJEMPLO 2 - Estudio de longevidad

[0524] Este estudio se realizó para evaluar el efecto de la administración de células madre exógenas sobre el tiempo de vida de los animales de experimentación y determinar cómo estas células afectan la calidad y la cantidad de reservorios de células madre en diversos órganos y tejidos.

[0525] Materiales y métodos

[0526] *Animales*

[0527] Ratas F344 Fisher, de 11, 17 y 21 meses de edad, se alojaron en un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad y se les suministró alimento estándar para ratas y agua a voluntad. Los animales fueron pesados y se les asignó un número de identificación. Los animales se dividieron aleatoriamente en grupos usando un

generador de números aleatorios. Todos los procedimientos fueron aprobados a través del Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales.

[0528] Se administró PDSC a las ratas por vía subcutánea o intravenosa a la edad de 11, 17 o 21 meses. En todos los datos presentados en este documento, la edad de las ratas se refiere a la edad en que se trataron las ratas, no a la edad en que se sacrificaron.

[0529] *Preparación y análisis de muestras de sangre*

[0530] Se tomaron muestras de sangre venosa de la vena safena y se recogieron en tubos de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (para el recuento de sangre entera) y Heparina de litio (para el plasma). Aproximadamente 400 μ L se recolectó en total de cada animal antes y después del período experimental. Los conteos de sangre entera (WBC) se determinaron usando un Panel de sangre VestScanII. Los tubos de heparina de litio se centrifugaron durante 10 min a 1200xg. El plasma se transfirió a un microtubo nuevo y se congeló inmediatamente a -80 °C para un análisis posterior.

[0531] *Preparación y trasplante de PSC-100*

[0532] Las células PSC-100 se descongelaron rápidamente en un baño de agua a 37 °C hasta que quedó una pequeña cantidad de material congelado. Las células se resuspendieron aproximadamente 10 veces en albúmina de suero bovino al 2,5% (BSA) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se tomó una alícuota de recuento de células para determinar las células totales obtenidas. Las células se centrifugaron luego a 500xg durante 5 minutos. Se usó un volumen apropiado de BSA al 2.5% en PBS para resuspender el sedimento celular a una concentración que proporciona una dosis de 0.5 ml por animal. Se utilizó un factor de corrección (18.74%) para explicar la lisis celular que se produce durante la inyección con una aguja de calibre 26 y se determinó experimentalmente a partir de ensayos de recuentos de células de preparación celular de muestra antes y después de pasar a través de una aguja de calibre 26. A las ratas F344 se les administró 0,5 ml de placebo (control negativo) por vía subcutánea o intravenosa (a través de la vena de la cola), 1 millón de PSC-100 (dosis baja) o 10 millones de PSC-100 (dosis alta).

[0533] *Evaluación de Rotarod*

[0534] Se utilizó un Rotarod IITC (IITC Life Science Inc., Woodlands Hills, CA) equipado con tambores de 9.5 cm de diámetro. Todos los animales completaron un período de entrenamiento en el que se realizaron repetidos combates en el rotarod hasta que se pudieron realizar 2 ensayos consecutivos exitosos de 10 segundos de duración. Aproximadamente 2 horas después de este período de entrenamiento, la prueba real se realizó con una RPM inicial de 2, aceleración constante a 30 RPM durante un período de 100 segundos. El tiempo total de prueba fue de 100 segundos. Los animales realizaron 3 ensayos consecutivos para la adquisición de datos.

[0535] *Análisis RNAseq*

[0536] La extracción de ARN de muestras de tejido se llevó a cabo usando una combinación de extracción con Trizol (Thermo Fisher Scientific Inc., San Jose, CA) seguido de purificación en columna usando una Mini Columna RNeasy® (Qiagen Inc., Valencia, CA). Las muestras se homogeneizaron en Trizol usando un cordón de acero inoxidable de 5 mm con un conjunto TissuLyser® II a 50 Hz durante un período de 3 minutos. Se aplicaron extracciones acuosas a Mini Columnas RNeasy® y se purificaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las concentraciones de muestra se determinaron usando un espectrofotómetro Nanodrop y la calidad del ARN se evaluó usando el Bioanalyzer.

[0537] Se aisló ARN Poly(A) usando el kit de New England Biolabs (Ipswich, MA), módulo de aislamiento magnético de ARNm NEBNext® Poly (A), y las bibliotecas con código de barras se hicieron usando el kit de preparación de bibliotecas de ARN Direccional NEBNext® Ultra™ para Illumina® (NEB, Ipswich, MA). Las bibliotecas se combinaron y se secuenciaron de manera única (1X75) en Illumina® NextSeq 500 utilizando el kit de alto rendimiento V2 (Illumina Inc., San Diego, CA) que produce aproximadamente 30 millones de lecturas por muestra. Los datos leídos se procesaron en BaseSpace (basespace.illumina.com). Las lecturas se alinearon con el genoma de *Rattus norvegicus* (rn5) con el alineador STAR (<https://code.google.com/p/rna-star/>) con la configuración predeterminada. La expresión del transcripto diferencial se determinó usando el paquete Cufflinks Cuffdiff (<http://cufflinks.cbcb.umd.edu/>) y las listas de resultados se generaron usando un límite de diferencia de 2 veces con una Tasa de Detección Falsa de menos de 0.05. Las listas de genes expresados diferencialmente

se ingresaron en Ingenuity Pathway Analysis (IPA) para identificar redes y determinar supuestos reguladores aguas arriba.

[0538] *Preparación del músculo esquelético*

[0539] Los músculos sóleo y plantar de la pierna izquierda se disecaron

5 rápidamente y se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido (N₂) y se almacenaron a -80 °C para análisis de ARN y proteómicos. Se diseccionaron el sóleo y el plantar de la pierna derecha, se incrustó en criomoldes y se congelaron en isopentano frío con nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C. Se extrajo el genocnemio total, se pesó y se congeló de manera rápida en N₂ líquido.

10 **[0540]** *Preparación de corteza*

[0541] El cerebro se eliminó rápidamente de las ratas sacrificadas y los hemisferios se separaron. El hemisferio derecho se utilizó para extraer el hipocampo que se congeló en N₂ líquido. El hemisferio izquierdo se colocó en un criomolde de 22 mm, se incrustó con OCT y se congeló en isopentano helado con N₂ líquido.

15 **[0542]** *Preparación de médula ósea, análisis de CFU y citometría de flujo*

[0543] Se aislaron las células de la médula ósea de rata mediante la eliminación de los extremos de los fémures y el enjuague con una aguja de calibre 21 con 5 ml de alfa-MEM con 10% de FBS para un total de tres veces. La suspensión de médula bruta se hizo pasar luego a través de un filtro de 70 µm para obtener una suspensión celular.

20 Las suspensiones celulares se centrifugaron luego a 300xg durante 5 minutos a 4 °C. El sobrenadante se aspiró y el sedimento se resuspendió en 5 ml de tampón de lisis 1x RBC (BioLegend Cat # 420301). Las células en tampón de lisis de RBC se mantuvieron en hielo y se agitaron una vez por minuto durante 5 minutos. Después de 5 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición de 25 ml de PBS. Para el ensayo
25 de la unidad formadora de colonias (UFC), las células se sedimentaron a 300xg durante 5 minutos. El sobrenadante se descartó y el sedimento se resuspendió en 20 ml de PBS y se centrifugó a 300xg durante 5 minutos. El sobrenadante se descartó y el sedimento se resuspendió en 5-10 ml de medio alfa-MEM + FBS al 10%. Las células se contaron a continuación mediante exclusión con azul de tripano usando una
30 máquina Countess (Nº Cat. C10277) y se añadieron cantidades apropiadas de medio para obtener una concentración final de 1-2 millones de células/mL. Para el ensayo

CFU, se sembraron dos diluciones, 1 millón de células en un matraz T75 y 250,000 células en un matraz T75.

[0544] Diez millones de células se eliminaron de la médula ósea preparada y se fijaron con PFA al 2% a temperatura ambiente con agitación durante 10 minutos.

- 5 Luego las células se sedimentaron por centrifugación para eliminar PFA y se lavaron dos veces con PBS. Los anticuerpos pre-conjugados se usaron para la citometría de flujo para la identificación y cuantificación de los tipos de células.

[0545] *Detección de inmunofluorescencia de células madre endógenas*

- [0546] Se usó el anticuerpo anti-Pax7 de Developmental Studies Hybridoma Bank (Iowa City, IA) para detectar células satélite. Las muestras de músculo fresco congelado se seccionaron a 10 micras a -20 °C y se fijaron en PFA al 2% durante 10 min. Después de la fijación, la recuperación del antígeno se realizó usando HistoVT™ One (70 °C durante 20 min). Los portaobjetos se lavaron luego con PBS y se bloquearon en suero de asno normal al 5% con Triton-X 100 al 0,3% durante 20 minutos. El anticuerpo anti-Pax7 a una dilución 1:20 se usó en una incubación durante la noche. Los portaobjetos se lavaron luego 3 veces 10 min cada vez con PBS y luego se incubaron con anticuerpo anti-ratón de asno N° 555 (de Abcam Inc., Cambridge, Reino Unido) durante 1 a 2 horas. Los portaobjetos se lavaron una vez y se incubaron durante 5 minutos con DAPI, seguido de lavado 3 veces en PBS. Los portaobjetos se montaron luego con Fluorsave™ (EMD Millipore, Darmstadt, Alemania) y se cubrieron con cubreobjetos # 1-½. Las imágenes se llevaron a cabo usando un microscopio de fluorescencia vertical Zeiss Axiovision y se obtuvieron imágenes usando el paquete de software Zeiss. Las imágenes se importaron a NIH ImageJ para su análisis.
- 10
15
20

- [0547] El anticuerpo anti-Ki67 de Abcam Inc. (Cambridge, Reino Unido) se usó para detectar células madre de zona subventricular. Las muestras de corteza congelada fresca se seccionaron sagitalmente a 10 micras a -20 °C y se fijaron en acetona enfriada con hielo durante 5 min. Después de la fijación, los portaobjetos se lavaron con PBS y se bloquearon en suero de asno normal al 5% con Triton-X 100 al 0,3% durante 20 minutos. Se utilizó anticuerpo anti-Ki67 a una dilución 1: 200 en una incubación durante la noche. Los portaobjetos se lavaron luego 3 veces 10 min cada vez con PBS y luego se incubaron con anticuerpo anti-conejo de asno # 555 (de
- 25
30

Abcam) durante 1 a 2 horas. Los portaobjetos se lavaron una vez y se incubaron durante 5 minutos con DAPI, seguido de lavado 3 veces en PBS. Luego las láminas fueron montadas con Fluorsave y colocadas en cubreobjetos con cubreobjetos # 1-½. Las imágenes se llevaron a cabo usando un microscopio de fluorescencia vertical Zeiss

5 Axiovision y se obtuvieron imágenes usando el paquete de software Zeiss. Las imágenes se importaron a NIH ImageJ para su análisis.

[0548] Se usó el anticuerpo anti-laminina de Developmental Studies Hybridoma Bank (Iowa City, Iowa) para detectar los límites de las fibras musculares. Las muestras de músculo fresco congelado se seccionaron a 10 micras a -20 °C y se fijaron en PFA al 2% durante 10 min. Los portaobjetos se lavaron luego con PBS y se bloquearon en suero normal de asno al 5% con Triton-X 100 al 0,3% durante 20 minutos. Se usó anticuerpo anti-Laminina a una dilución 1: 200 en una incubación durante la noche. Luego los portaobjetos se lavaron 3 veces 10 min cada vez con PBS y luego se incubaron con anticuerpo anti-ratón de asno No. 555 (de Abcam) durante 1 a 2 horas.

15 Los portaobjetos se lavaron una vez y se incubaron durante 5 minutos con DAPI, seguido de lavado 3 veces en PBS. Luego las láminas fueron montadas con Fluorsave y colocadas en cubreobjetos con cubreobjetos # 1-½. Las imágenes se llevaron a cabo usando un microscopio de fluorescencia vertical Zeiss Axiovision y se obtuvieron imágenes usando el paquete de software Zeiss. Las imágenes se importaron a NIH
20 ImageJ para su análisis.

[0549] *Análisis y cuantificación de imágenes*

[0550] Las poblaciones de células madre identificadas por Pax7 en el músculo o Ki67 en el hipocampo se cuantificaron a través de la función de conteo de partículas en el software ImageJ después del umbral apropiado. Los parámetros se ajustaron para
25 ser consistentes con las mediciones manuales independientes de recuento.

[0551] *Determinación del área transversal de la fibra muscular (CSA)*

[0552] Las imágenes de la sección de músculo anti-laminina se analizaron con NIH ImageJ y el umbral se ajustó para seleccionar las entidades de fibra. Los límites de tamaño de píxel se establecieron entre 400 y 60,000 y se realizaron recuentos de
30 partículas en los que el resultado fue el número de fibras y el respectivo CSA para cada entidad contada.

[0553] *Análisis de distribución de frecuencia CSA*

[0554] Los datos de CSA se importaron al programa GraphPad TM Prism y se utilizó un análisis de frecuencia en el que la configuración de bin fue 0.05. El archivo de salida proporcionó la cantidad de fibras para cada contenedor.

5 [0555] *Análisis estadístico*

[0556] Se utilizó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con comparaciones múltiples para determinar las diferencias significativas entre medias y se utilizó una prueba post hoc de Tukey para identificar los grupos significativamente diferentes.

[0557] Resultados

10 [0558] La masa corporal total de las ratas se mantuvo durante el envejecimiento (**Figuras 13A-13B**). Sin embargo, se observaron cambios en la composición corporal (datos no mostrados), así como el reemplazo tisular por fibrosis, lo que conduce a una disminución en la funcionalidad del tejido paralela a una disminución en el depósito de células madre.

15

[0559] *Prueba de rendimiento del músculo esquelético*

[0560] La prueba de rotarod mide la resistencia del músculo esquelético. Algunas de las funciones de la prueba incluyen equilibrio, fuerza de agarre y coordinación neuromuscular. Se usa para imitar la prueba de caminata de 2-6 minutos en humanos, la velocidad de la marcha y el equilibrio, que se han asociado con la supervivencia en adultos mayores.

[0561] Las Figs. 14A-14C (datos absolutos) y 15A-15C (datos normalizados para el simulacro del mismo grupo de edad) muestran la evaluación rotarod del final del estudio. Los animales realizaron 3 ensayos consecutivos para la adquisición de datos.

La medición se activó cuando los animales cayeron a la base y activaron el final de la medición. Los animales de 17 y 21 meses que recibieron inyecciones de PSC-100 demostraron un mejor rendimiento en comparación con los controles de la misma edad. Esto es particularmente evidente en los animales inyectados en la vena de la cola de 17 meses, que permanecieron en 60% más de revoluciones (Figuras 14A y 15A), 250% más de tiempo (Figuras 14B y 15B) y 120% de distancia mayor (Figuras 14C y 15C).

[0562] *Citometría de flujo de células madre mesenquimales (MSC)*

[0563] Las células tipo células madre mesenquimales (MSC) identificadas por citometría de flujo son negativas para la expresión de CD45 pero positivas para CD44, CD73, CD90, CD105 y CD271. Las ratas que recibieron inyecciones de PSC-100 durante 4 semanas demostraron un mayor porcentaje de células madre tipo MSC (Figuras 19 y 20A-20F). Esto fue más evidente en las ratas de 17 meses que recibieron PSC-100 por vena de la cola o inyecciones subcutáneas. En las ratas mayores de 21 meses, el aumento en las células tipo MSC fue más evidente en las ratas inyectadas en la vena de la cola.

[0564] *Cuantificación de células madre endógenas Pax7 + en el músculo*

[0565] Pax7 es un marcador expresado en la superficie de las células madre musculares (también conocidas como células satélite). Las Figs. 23A-23C y 24B demuestran que la inyección de PSC-100 en ratas de edad avanzada aumentó el porcentaje de células madre musculares Pax7 + en el músculo sóleo de ratas de 17 meses mediante inyección subcutánea y en la vena de la cola.

[0566] *Cuantificación de células madre endógenas Ki67+ en el cerebro*

[0567] Se sabe que las células madre residen en la zona subventricular del cerebro. Estas células pueden proliferar y migrar para regenerar las células cerebrales. El anticuerpo anti-Ki67 se une solo a las células en proliferación, en todos los tejidos, incluido el cerebro. Las Figs. 25A-25C y 26 demuestran que las inyecciones de PSC-100 aumentaron el número de células madre cerebrales Ki67-positivas en la zona subventricular en ratas de 11 meses y ratas de 21 meses.

[0568] *Determinación del tamaño de la fibra muscular*

[0569] La fuerza muscular está relacionada con el tamaño de la fibra muscular, que disminuye con el envejecimiento, lo que provoca la disminución de la fuerza, el equilibrio y la duración de la marcha en los humanos que envejecen. Para examinar el tamaño de la fibra muscular en ratas de edad avanzada tratadas con PSC-100, se usó el anticuerpo anti-laminina de Developmental Studies Hybridoma Bank para detectar los límites de la fibra muscular (Figuras 27A-27B).

[0570] Las Figs. 30B (músculo sóleo en ratas de 17 meses) y 31B (músculo sóleo en ratas de 21 meses) demuestran que las ratas inyectadas con PSC-100 tienen una distribución mejorada (aumentada) del tamaño de la fibra, y que las inyecciones en la vena de la cola mostraron más mejorías que las ratas inyectadas. inyecciones subcutáneas. Esta mejora en el tamaño de la fibra muscular podría traducirse en un aumento de la resistencia con el tratamiento con PSC-100 y es probable, al menos en parte, asociado con el rendimiento mejorado del rotarod que se muestra en las FIGS. 14A-14C y 15A-15C.

[0571] *Ensayo de unidad de formación de colonias (CFU)*

[0572] El ensayo CFU-F se usa para determinar el número de células similares a MSC presentes en una población de células aisladas de un tejido. Las células madre proliferan para formar colonias que luego se pueden contar, cada colonia representa una célula madre presente en la población inicial. Como se describe en los métodos, se realizó el ensayo CFU de médula ósea de fémur. La figura 32 demuestra que las inyecciones de PSC-100 aumentaron el número de colonias formadas a partir de las ratas tratadas subcutáneamente durante 11 meses, las ratas tratadas subcutáneamente durante 17 meses, las ratas tratadas por vía intravenosa durante 17 meses y las ratas tratadas por vía subcutánea durante 21 meses pero no las ratas

tratadas intravenosamente durante 11 o 21 meses. Más colonias formadas en el ensayo indican más células madre en la médula ósea del fémur. Por lo tanto, en resumen, cuatro de los seis grupos de tratamiento demostraron un aumento en esta importante población de células madre.

5 [0573] *Resultados del análisis de RNAseq*

[0574] El análisis de la expresión de ARN después de la administración de PSC-100 en las ratas F344 de edad avanzada demostró cambios significativos en los genes implicados en varias vías. Estos genes proporcionan nuevos objetivos terapéuticos potenciales para tratar diversas enfermedades, ya sea individualmente o en
10 combinación.

[0575] El análisis global de expresión de ARN demostró que el perfil de expresión génica de ratas de 21 meses tratadas por vía intravenosa con PSC-100 fue más cercano al perfil de expresión génica de animales de control simulados de 17 meses que a animales de control simulado de 21 meses (datos no mostrados).) Esto sugiere
15 que el tratamiento de PSC-100 hizo que los animales receptores de PSC-100 se parezcan a sus contrapartes más jóvenes.

[0576] El cambio de expresión génica se resume en las siguientes tablas 5-9, con un límite de 2 veces. El valor en la primera columna es el valor del logaritmo en base 2 de la relación de expresión entre ratas de control tratadas y simuladas. Por lo tanto, un
20 valor del logaritmo en base 2 significa una disminución de 2 veces, mientras que un valor de logaritmo en base 2 de 1.0 significa un aumento de 2 veces.

Tabla 5. Cambio en la expresión génica en el hipocampo de una rata de 17 meses administrada por vía subcutánea con PDSC en comparación con ratas de control de 17 meses de edad

Relación Exp Log 2	Tasa de falso descubrimiento Exp (valor q)	ID	Nombre de Entrez Gene
-1,500	1.06E-02	Alas2	5'-aminolevulinato sintasa 2
-3,140	1.06E-02	Alox15	Araquidonato 15-lipoxigenasa
1.630	1.06E-02	Cd74	Molécula CD74
2,520	1.06E-02	Clic6	Canal intracelular de cloruro 6
11,210	1.06E-02	Gngt1	Proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G), polipéptido de actividad transductora gamma 1

-1,200	1.06E-02	Hba1	Hemoglobina, alfa 1
-1,100	1.06E-02	Hba2	Hemoglobina, alfa 1
-1,530	1.06E-02	Hbb	Subunidad de hemoglobina beta
-1,310	1.06E-02	LOC689064	Subunidad de hemoglobina beta
1,820	1.06E-02	RT1-Ba	Complejo de histocompatibilidad mayor, clase II, DQ alfa 1
1,930	1.06E-02	RT1-Bb	Complejo de histocompatibilidad mayor, clase II, DQ beta 1
1,860	1.06E-02	RT1-Da	Complejo de histocompatibilidad mayor, clase II, DR alfa
1,760	1.06E-02	RT1-Db1	Complejo de histocompatibilidad mayor, clase II, DR beta 5
2,270	1.06E-02	Mfrp	Proteína relacionada con membrana rugosa
9,920	1.06E-02	Pdc	Fosoducina
1,260	4.94E-02	Ptpn14	Proteína tirosina fosfatasa, del tipo no receptor 14
1,120	1.06E-02	RGD1359290	Proteína RGD1359290 que contiene dominio ribosomal_L22
-1,100	1.06E-02	Rn45s	ARN pre ribosomal 45S
1,570	2.69E-02	Slc18a2	Familia de portadores de soluto 18 (transportador de monoaminas vesiculares), miembro 2
-2,700	2.05E-02	Slc4a1	Familia de portadores de soluto 4 (intercambiador de aniones), miembro 1 (grupo sanguíneo Diego)
2,650	1.06E-02	Slc4a5	Familia de portadores de soluto 4 (cotransportador de bicarbonato de sodio), miembro 5
-1,650	1.06E-02	Snhg4	Gen hospedero de ARN molecular pequeño 4 (codificación no proteica)
1,050	2.69E-02	Sv2c	Glicoproteína sináptica vesícula 2C
1,630	1.06E-02	Zic1	Miembro de la familia Zic 1

Tabla 6. Cambio en la expresión génica en el soleo de una rata de 17 meses administrada por vía subcutánea con PDSC en comparación con ratas de control de 17 meses de edad

Relación Log Exp	Tasa de Falso Descubrimiento Exp (valor q)	ID	Nombre del Gen Entrez
-1.470	9.34E-03	Alas2	5'-aminolevulinato sintasa 2
-4.300	9.34E-03	Alox15	Araquidonato 15-lipoxigenasa
-1.100	9.34E-03	Angptl4	Angiopoyetina tipo 4
-1.030	9.34E-03	Apod	apolipoproteína D

1.180	9.34E-03	Atf3	Factor de transcripción de activación 3
-1.760	9.34E-03	Chac1	Glutamilciclotransferasa gamma- 1 específica a Glutación Chac
-1,140	9.34E-03	Fasn	Sintasa de ácido graso
1,110	9.34E-03	Fst	Folistatina
-1.000	9.34E-03	Hba1	Hemoglobina, alfa 1
-1.050	9.34E-03	LOC689064	Subunidad de hemoglobina beta
-1.020	9.34E-03	Mpz	Proteína de mielina cero
1,260	9.34E-03	Myocd	Miocardina
1,450	9.34E-03	Nr4a3	Subfamilia del receptor nuclear 4 miembro del grupo A 3
-1,350	9.34E-03	Scd1	Estearoil-CoA desaturasa (delta-9-desaturasa)
-1,440	3.63E-02	Spag8	Antígeno asociado a esperma 8
-1,000	4.22E-02	Thrsp	Hormona tiroidea sensible
-1,390	9.34E-03	Zfyve28	Dedo de zinc, dominio FYVE que contiene 28

Tabla 7. Cambio en la expresión génica en el sóleo de una rata de 17 meses administrada por vía intravenosa con PDSC en comparación con ratas de control de 17 meses de edad

Relación log Exp	Tasa de Falso Descubrimiento Exp (valor q)	ID	Nombre del Gen Entrez
1.140	2.57E-02	Actn3	Actinina alfa 3
-4,840	2.57E-02	Alox15	Araquidonato 15-lipoxigenasa
1.610	2.57E-02	Cxcl13	Ligando 13 de quimiocina (C-X C-grupo)
1.110	2.57E-02	Fos	Homólogo del oncogén viral de osteosarcoma murino FBJ
1,500	2.57E-02	Fosb	Homólogo B de oncogén viral de osteosarcoma murino FBJ
3,530	2.57E-02	Myh4	Miosina, cadena pesada 4, músculo esquelético
3,040	2.57E-02	Nr4a2	Miembro 2 del Grupo A de la subfamilia del receptores nucleares
1,130	2.57E-02	Nr4a3	Miembro 3 del Grupo A de la subfamilia del receptores nucleares
1.770	2.57E-02	Pvalb	Parvalbúmina
-1,320	2.57E-02	Scd1	Estearoil-CoA desaturasa (delta-9-desaturasa)

Tabla 8. Cambio en la expresión génica en el soleo de una rata de 21 meses administrada por vía subcutánea con PDSC en comparación con ratas de control de 21 meses de edad

Relación Log Exp	Tasa de Falso Descubrimiento Exp (valor q)	ID	Nombre del Gen Entrez
-1.580	3.41E-03	Actn3	Actinina alfa 3
-1.520	3.41E-03	Alas2	5'-aminolevulinato sintasa 2
-4.270	3.41E-03	Alox15	Araquidonato 15-lipoxigenasa
-2.810	3.41E-03	Angptl4	Angiopoyetina tipo 4
-1.890	3.41E-03	Apold1	Dominio de la apolipoproteína L que contiene 1
-1,270	3.41E-03	Arc	Proteína asociada al citoesqueleto regulada por actividad
1,560	3.41E-03	Arntl	translocador nuclear del receptor similar a arilo hidrocarburo
1.050	3.41E-03	Asb5	Repetición de ankirina y caja SOCS que contiene 5
1.020	3.41E-03	Bcl6	Células B CLL/linfoma 6
1,570	3.41E-03	Bdnf	Factor neurotrófico derivado del cerebro
-2.460	3.41E-03	Ccl5	quimioquinas (motivo C-C) ligando 5
-1.550	3.41E-03	Chac1	Glutamilciclotransferasa gamma- 1 específica a Glutación Chac
-1.080	3.41E-03	Ciart	Represor asociado circadiano de la transcripción
-1,740	3.41E-03	Cish	Proteína que contiene SH2 inducible por citoquina
-1.080	3.41E-03	Dbp	Sitio D de la proteína de unión al promotor de la albúmina (caja D de albúmina)
1.380	3.41E-03	Dyrk2	Tirosina de doble especificidad - (Y) - quinasa regulada por fosforilación 2
-2.350	3.41E-03	Egr1	Respuesta de crecimiento temprano 1
-2.380	4.09E-02	Egr3	Respuesta de crecimiento temprano 3
1.500	3.41E-03	Fam46a	Familia con miembro A de similitud de secuencia 46
-1.550	3.41E-03	Fosb	Homólogo B de oncogén viral de osteosarcoma murino FBJ
-1.080	3.41E-03	Hba1	Hemoglobina, alfa 1
-1.250	3.41E-03	Hba2	Hemoglobina, alfa 1
-1.010	3.41E-03	Hbb	Subunidad de hemoglobina beta
-1.370	3.41E-03	Hbb-b1	Subunidad de hemoglobina beta
-1.690	3.41E-03	LOC689064	Subunidad de hemoglobina beta

1.370	3.41E-03	Hbegf	Factor de crecimiento de tipo EGF de unión a heparina
-1.640	6.08E-03	Il2rb	Subunidad beta del receptor de interleuquina 2
1,200	3.41E-03	Irs1	Sustrato receptor de insulina 1
1,340	3.41E-03	Irs2	Sustrato receptor de insulina 2
-1.060	3.41E-03	Junb	Proto-oncogeno jun B
1,110	3.41E-03	Kcnk5	Canal de potasio, subfamilia K de dominio de dos poros, miembro 5
1,010	3.93E-02	Kirrel2	parentesco de o similar a IRRE 2 (Drosophila)
1,340	3.41E-03	RGD1564428	Dedo de zinc de proteína similar a 474
1,460	3.41E-03	Lonrf3	Dominio N terminal de la peptidase LON y dedo de anillo 3
1,070	3.41E-03	Lrrc38	Repetición rica en leucina que contiene 38
1,010	3.41E-03	Lrrc52	Repetición rica en leucina que contiene 52
-2.730	3.41E-03	Mybpc2	Proteína C de unión a miosina, tipo rápido
-2,120	3.41E-03	Myh1	Miosina, cadena pesada 1, músculo esquelético, adulto
1,490	3.41E-03	Myocd	Miocardina
1.080	3.41E-03	Nedd9	Células precursoras neurales expresadas, reguladas por disminución en el desarrollo 9
2,160	3.41E-03	Nfil3	Factor nuclear, interleucina 3 regulada
-2,640	3.41E-03	Nr4a2	Miembro 2 del Grupo A de la subfamilia del receptores nucleares
1.860	3.41E-03	Nr4a3	Miembro 3 del Grupo A de la subfamilia 4 del receptores nucleares
-1.110	3.41E-03	Parp16	Miembro 16 de la familia poli (ADP-ribosa) polimerasa
-1,580	3.41E-03	Plk3	polo-quinasa 3
-2,890	3.41E-03	Prf1	Perforina 1 (proteína formadora de poros)
-3,260	3.41E-03	Pvalb	Parvalbúmina
1.240	3.41E-03	Rcan1	Regulador de la calcineurina 1
1,430	3.41E-03	Rp1	Retinitis pigmentosa 1 (autosómica dominante)
1,190	3.41E-03	Rrad	Relacionada con Ras asociada con la diabetes
-1,140	6.08E-03	Siglec5	Lectina 8 tipo Ig de unión a ácido siálico

-1,090	3.41E-03	Slc2a5	Familia de portadores de soluto 2 (transportador de glucosa/fructosa facilitado), miembro 5
1,180	3.41E-03	Slc30a4	familia de portadores de soluto 30 (transportador de zinc), miembro 4
-1,650	3.41E-03	Slpi	Inhibidor de peptidasa leucocitaria secretora
2,230	3.41E-03	Tnfrsf12a	Miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral 12A
-1,170	3.41E-03	Txnip	Proteína que interactúa con la tioredoxina
1,770	3.41E-03	Zfp474	Proteína de dedos de zinc 474

Tabla 9. Cambio en la expresión génica en el sóleo de una rata de 21 meses administrada por vía intravenosa con PDSC en comparación con ratas de control de 21 meses de edad

Relación log Exp	Tasa de Falso Descubrimiento Exp (valor q)	ID	Nombre de Gen Entrez
1,080	1.35E-03	Abcg1	Miembro de la subfamilia G del cassette de unión ATP 1
1,010	1.35E-03	Abra	Actina que se une a la proteína activadora de Rho
1,360	1.35E-03	Alox15	araquidonato 15-lipoxigenasa
-2,930	1.35E-03	Angptl4	Angiopoyetina tipo 4
-1,110	1.35E-03	Apod	Apolipoproteína D
1,020	1.35E-03	Arhgap24	Proteína 24 activadora de Rho GTPasa
1,290	1.35E-03	Arl4c	Factor de ribosilación ADP tipo GTPasa 4C
2,120	1.35E-03	Arntl	translocador nuclear del receptor similar a arilo hidrocarburo
-1,380	1.35E-03	Arrdc2	Dominio de arrestin que contiene 2
1,900	1.35E-03	Asb5	Repetición de ankirina y caja SOCS que contiene 5
1,510	1.35E-03	Atf3	factor de transcripción de activación 3
1,050	1.35E-03	Bag2	Atanogeno 2 asociado a BCL2
1,760	1.35E-03	Bcl11a	Células B CLL/linfoma 11A
1,060	1.35E-03	Bdh1	3-hidroxiacetato deshidrogenasa, tipo 1
1,500	1.35E-03	Bdnf	Factor neurotrófico derivado del cerebro

1,030	1.35E-03	Best3	bestrofina 3
-1,180	1.35E-03	Bhlhe40	miembro básico de la familia hélice-bucle-hélice e40
-1,430	1.35E-03	RGD1307461	marco abierto de lectura 18 del cromosoma 3
1,420	1.35E-03	Car12	Anhidrasa carbónica XII
1,040	1.91E-02	Calhm1	Modulador de homeostasis de calcio 1
2,330	1.35E-03	Calml3	calmodulina como 3
-2,770	1.35E-03	Ccl5	quimioquinas (motivo C-C) ligando 5
1,420	1.26E-02	Cdc42se1	Efecto Pequeño CDC42 1
-2,010	1.35E-03	Chac1	Glutamylciclotransferasa gamma- 1 específica a Glutación
1,300	1.03E-02	Chst5	Carbohidrato (N-acetilglucosamina 6-O) sulfotransferasa 6
1,130	1.35E-03	Cidec	Efecto c tipo DFFA inductor de muerte celular
-1,430	1.35E-03	Cish	Proteína que contiene SH2 inducible por citoquina
-1,070	1.35E-03	Citado4	Transactivador de interacción Cbp/p300, con dominio carboxi-terminal rico en Glu/Asp, 4
1,150	1.35E-03	Ckap4	Proteína asociada al citoesqueleto 4
1,390	8.87E-03	Cldn2	claudina 2
-1,100	1.35E-03	Cpt1a	Carnitina palmitoiltransferasa 1A (hígado)
1,330	1.35E-03	Csrnp1	Proteína nuclear rica en cisteína serina 1
-1,570	8.87E-03	Cxcl13	Ligando 13 de quimiocina (C-X C-grupo)
-1,470	1.35E-03	Dbp	Sitio D de la proteína de unión al promotor de la albúmina (caja D de albúmina)
1,120	1.35E-03	Dnajb5	Miembro B5 de la familia de proteínas de choque térmico DnaJ (Hsp40)
1,050	1.35E-03	Dynll1	dineína, cadena ligera, LC8 tipo 1
1,940	1.35E-03	Dyrk2	Tirosina de doble especificidad - (Y) -quinasa regulada por fosforilación 2
1,090	3.82E-02	Edn1	endotelina 1
-1,100	1.35E-03	Egr1	Respuesta de crecimiento temprano 1
1,020	9.61E-03	Elfn1	Repetición rica en leucina extracelular y dominio de fibronectina tipo III que contiene 1

1,050	4.59E-03	Emb	embigin
1,440	1.35E-03	Enah	Homólogo habilitado (Drosophila)
1,160	1.35E-03	Fam107b	Familia con miembro B de similitud de secuencia 107
1,760	1.35E-03	Fam110a	Familia con miembro A de similitud de secuencia 110
1,540	1.35E-03	Fam134b	Familia con miembro B de similitud de secuencia 134
1.490	9.61E-03	Fam167a	Familia con miembro A de similitud de secuencia 167
1.170	1.35E-03	RGD1309676	Familia con miembro A de similitud de secuencia 213
1.730	1.35E-03	Fam46a	Familia con miembro A de similitud de secuencia 46
1.170	1.35E-03	Fgfr3	Receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico
1,090	1.35E-03	Fhl2	Cuatro y medio dominios LIM 2
1,370	1.35E-03	Fosb	Homólogo B de oncogén viral de osteosarcoma murino
1,010	1.35E-03	Frk	Familia de tirosina cinasa Src relacionada con fyn
1,300	1.35E-03	Fst	folistatina
1,270	1.57E-02	Gdf15	Factor de diferenciación del crecimiento 15
1,360	1.35E-03	Gem	Proteína de unión a GTP sobreexpresada en el músculo esquelético
1,080	1.35E-03	Gnl3	Proteína de unión a la guanina nucleótido tipo 3 (nucleolar)
2,400	1.35E-03	Hbegf	Factor de crecimiento de tipo EGF de unión a heparina
1,010	1.35E-03	Hmox1	hemo oxigenasa 1
-1,030	1.26E-02	Hpdl	Diogenasa tipo 4-hidroxifenilpurivato
2,240	3.73E-02	Hspa1b	Miembro 1A de la familia de proteínas de choque térmico A (Hsp70)
1,200	1.35E-03	Id4	Inhibidor de la unión al ADN 4, proteína dominante negativa de hélice-bucle-hélice
-1,720	6.41E-03	Il2rb	Subunidad beta del receptor de interleuquina 2
1.400	1.35E-03	Irs1	Sustrato receptor de insulina 1
1.590	1.35E-03	Irs2	Sustrato receptor de insulina 2
1.000	1.35E-03	Jund	Proto-oncogeno jun D
1,040	1.35E-03	Kbtbd8	Repetición de kelch y dominio BTB

			(POZ) que contiene 8
1,190	1.35E-03	Kcnk5	Canal de potasio, subfamilia K de dominio de dos poros, miembro 5
-1.280	1.70E-02	Kctd7	Dominio de tetramerización del canal de potasio que contiene 7
1,040	3.17E-02	Kirrel2	parentesco de o similar a IRRE 2 (Drosophila)
-1.290	1.35E-03	Ky	Cifoescoliosis peptidasa
1,520	1.35E-03	Lamc2	Subunidad laminina gamma 2
1,300	1.35E-03	Lipg	Lipasa, endotelial
2,130	1.35E-03	RGD1564428	Dedo de zinc de proteína similar a 474
2.570	1.35E-03	Lonrf3	Dominio N terminal de la peptidase LON y dedo de anillo 3
1.230	1.35E-03	Lrrc38	Repetición rica en leucina que contiene 38
1.730	1.35E-03	Lrrc52	Repetición rica en leucina que contiene 52
-1.800	3.58E-03	Lrrn2	Repetición neuronal 2 rica en leucina
1,210	1.48E-02	Lsr	Receptor de lipoproteína estimulado por lipólisis
1,300	1.35E-03	Maff	Homólogo F del oncógeno de fibrosarcoma musculoaponeurótico aviar v-maf
-1,140	4.07E-02	Mchr1	Receptor de la hormona concentradora de melanina 1
1,920	2.52E-03	Mllt11	Leucemia mieloide/linfóide o de linaje mixto; trasladado a, 11
1,400	1.35E-03	Mns1	Meiosis nuclear estructural específica 1
1,140	3.41E-02	Mogat1	Monoacilglicerol O-aciltransferasa 1
1,140	1.35E-03	Mphosph6	Fosfoproteína de fase M 6
1,540	1.48E-02	Muc20	Mucina 20, superficie celular asociada
-2,240	1.35E-03	Mybpc2	Proteína C de unión a miosina, tipo rápido
1.010	1.35E-03	Myf6	Factor miogénico 6
-1,290	1.35E-03	Myh1	Miosina, cadena pesada 1, músculo esquelético, adulto
-1.060	1.35E-03	Myh2	Miosina, cadena pesada 2, músculo esquelético, adulto
1.130	1.35E-03	Myocd	Miocardina
1.270	1.35E-03	Nedd9	Células precursoras neurales expresadas, reguladas por disminución en el desarrollo 9

2,490	1.35E-03	Nfil3	Factor nuclear, interleucina 3 regulada
-2,740	2.88E-02	Nkg7	Proteína gránulo de células asesinas naturales 7
-1,720	2.52E-03	Nr1d1	Miembro 1 del Grupo D de la subfamilia 1 del receptores nucleares
4,000	1.35E-03	Nr4a3	Miembro 3 del Grupo A de la subfamilia 4 del receptores nucleares
-1,020	4.53E-02	Ntf4	Neurotrofina 4
1,100	1.35E-03	Nuak1	Familia NUAKE, quinasa tipo SNF1, 1
-1,030	1.35E-03	Parp16	Miembro 16 de la familia poli (ADP-ribosa) polimerasa
1,140	1.35E-03	Pde7a	fosfodiesterasa 7A
1,000	1.35E-03	Pfkfb2	6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bifosfatasa 2
-1,390	1.35E-03	Pfkfb3	6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bifosfatasa 3
1,320	1.35E-03	Pgam1	Fosfoglicerato mutasa 1
1,000	1.35E-03	Phlda1	Dominio tipo homología de pleckstrin, familia A, miembro 1
-1,460	1.35E-03	Pik3ip1	Proteína 1 que interactúa con la fosfoinositida-3-quinasa
1,090	1.35E-03	Postn	Periostina, factor específico de osteoblastos
1,010	1.35E-03	Ppargc1a	Receptor gama activado por el proliferador de peroxisoma, coactivador 1 alfa
1,210	2.47E-02	Ppp1r14c	Subunidad 14C del inhibidor regulador de la proteína fosfatasa 1
-2,460	1.35E-03	Prf1	Perforina 1 (proteína formadora de poros)
1,120	1.35E-03	Rab23	RAB23, miembro de la familia de oncogenes RAS
1,000	1.35E-03	Rab30	RAB30, miembro de la familia de oncogenes RAS
1,100	1.35E-03	Rbm20	Proteína de motivo de unión a ARN 20
2,020	1.35E-03	Rcan1	Regulador de la calcineurina 1
1,210	1.35E-03	Rel1	RELT-tipo 1
1,230	1.35E-03	Rfx1	Factor regulador X1
2,120	1.35E-03	Rhpn2	Rofilina, proteína de unión a Rho GTPasa 2
1,450	1.35E-03	Rnd1	Familia Rho GTPasa 1

1,890	1.35E-03	Rp1	Retinitis pigmentosa 1 (autosómica dominante)
1.870	1.35E-03	Rrad	Relacionada con Ras asociada con la diabetes
-1.000	6.41E-03	Rtn4rl1	Receptor de reticulón 4 tipo 1
1,390	1.35E-03	Scd1	Estearoil-CoA desaturasa (delta-9-desaturasa)
1.130	1.35E-03	Sdc4	sindecan 4
-1,060	1.35E-03	Sec14l5	Unión de lípidos tipo SEC14 5
1,030	1.35E-03	Pragmina	homólogo de pragma de rata de Rnd2
1,050	1.35E-03	Sik1	Quinasa inducible por sal 1
-1,780	1.35E-03	Slc2a5	Familia de portadores de soluto 2 (transportador de glucosa/fructosa facilitado), miembro 5
1.740	1.35E-03	Slc30a4	familia de portadores de soluto 30 (transportador de zinc), miembro 4
1.230	4.59E-03	Slc4a1	Familia de portadores de soluto 4 (intercambiador de aniones), miembro 1 (grupo sanguíneo Diego)
1.000	1.35E-03	Smad7	Miembro de la familia SMAD 7
-1,120	2.73E-02	Spag8	Antígeno asociado a esperma 8
1.160	2.73E-02	Stc1	Estanniocalcina 1
1,020	1.35E-03	Terf2ip	factor 2 de unión a repetición telomérica, proteína interactuante
-1,420	1.77E-02	Tmc8	Canal de transmembrana tipo 8
1,990	1.35E-03	Tmem171	Proteína de transmembrana 171
1,060	1.35E-03	Tmx4	Proteína de transmembrana relacionada con tioredoxina 4
3,280	1.35E-03	Tnfrsf12a	Miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral 12A
-1.010	1.35E-03	Tnni2	Troponina I tipo 2 (esquelético, rápido)
-1,150	1.35E-03	Ttc30b	Dominio de repetición tetratricopeptido 30B
-1,200	1.35E-03	Txnip	Proteína que interactúa con la tioredoxina
-1.370	1.35E-03	Ucp3	Proteína de desacoplamiento 3 (mitocondrial, portador de protones)
1,230	1.35E-03	Unc5b	Receptor B unc-5 netrína
-1,360	1.35E-03	Zfyve28	Dedo de zinc, dominio FYVE que contiene 28
-1,060	2.52E-03	Zmynd10	dedo de zinc, tipo MYND que contiene 10

-1,010	2.52E-03	Zfp112	Proteína de dedos de zinc 112
-1,260	1.35E-03	Zfp13	Proteína de dedos de zinc 205
1.010	1.35E-03	Zfp385b	Proteína de dedos de zinc 385B
2,590	1.35E-03	Zfp474	Dedos de Zinc de Proteína 474

[0577] Los cambios en la expresión génica de las ratas tratadas en comparación con las ratas de control pueden guiar el desarrollo terapéutico nuevo para tratar diversas enfermedades. Por ejemplo, como se muestra en la Tabla 7, el gen Alox15

5 está significativamente reducido, mientras que el gen Myh4 y el gen Nr4a2 están drásticamente aumentados en ratas de 17 meses administradas por vía intravenosa con PSC-100 en comparación con controles de 17 meses.

[0578] Alox15 codifica araquidonato 15-lipoxigenasa, una proteína asociada a la enfermedad arterial, leucomalacia y muerte apoptótica de las células sinoviales.

10 [0579] Myh4 codifica la cadena pesada de miosina. La expresión incrementada de Myh4 en los animales tratados por vía intravenosa en comparación con los controles simulados es indicativa de un mantenimiento muscular mejorado mediante el tratamiento de PSC-100 y puede explicar el aumento del rendimiento de los animales tratados en la prueba de rotarod.

15 [0580] Nr4a2 codifica un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas tiroideas y esteroides. Esta proteína puede actuar como un factor de transcripción para la expresión aumentada de otros genes. Las mutaciones en Nr4a2 se han asociado con trastornos relacionados con la disfunción dopaminérgica, que incluyen la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y la depresión maníaca. La desregulación

20 de este gen puede estar asociada con la artritis reumatoide. Alternativamente se han descrito variantes de transcritos empalmados, pero su validez biológica no ha sido determinada.

[0581] Un ejemplo de rutas en las que la expresión génica modificada puede impactar se ilustra en la FIG. 36.

* * * * *

25 [0582] Las modalidades particulares de esta invención se describen en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Después de leer la descripción anterior, las variaciones de las modalidades

descritas pueden ser evidentes para los individuos que trabajan en la técnica, y se espera que los expertos en la materia puedan emplear tales variaciones según sea apropiado. Por consiguiente, se pretende que la invención se ponga en práctica de forma diferente a la descrita específicamente en este documento, y que la invención

5 incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto enumerados en las reivindicaciones adjuntas según lo permitido por la ley aplicable. Por otra parte, cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en todas las variaciones posibles de los mismos está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto.

10 **[0583]** Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, números de acceso y otras referencias citadas en la presente se incorporan aquí como referencia en su totalidad como si cada publicación individual o solicitud de patente se indicara específica e individualmente para ser incorporada como referencia. Las publicaciones discutidas en este documento se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de
15 presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anteceder a dicha publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que pueden necesitar confirmación independiente.

20

REIVINDICACIONES

1. Un método, en donde:

- 5 (i) el método es un método para mantener o aumentar la relación entre el número de células madre y el número de células diferenciadas en un tejido de un sujeto a lo largo del tiempo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en donde la relación se mantiene o aumenta a lo largo del tiempo en comparación con la relación entre el número de células madre y el número de células diferenciadas en un tejido de un sujeto de control a lo largo del tiempo.
- 10 (ii) el método es un método para mantener o aumentar el número de células madre en un tejido de un sujeto a lo largo del tiempo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en donde el número de células madre en el el tejido del sujeto se mantiene o aumenta con el tiempo en comparación con el número de
- 15 células madre en el mismo tejido de un sujeto de control;
- 20 (iii) el método es un método para alterar el fenotipo de un residente de células madre maduras en un tejido de un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en donde la cantidad es efectiva para alterar el nicho ambiental de la célula madre madura de modo que el fenotipo de la célula madre se altera en comparación con el fenotipo de la célula madre residente en el tejido de un sujeto de control.
- 25 (iv) el método es un método para alterar el proteoma de una célula madura en un tejido de un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en donde la cantidad es efectiva para alterar el proteoma del célula madura, en la que el proteoma alterado comprende uno o más biomarcadores encontrados en una célula más joven en el tejido de un sujeto de control; o

- (v) el método es un método para alterar el transcriptoma de una célula madura en un tejido de un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre, en donde la cantidad es efectiva para alterar el transcriptoma de la célula madura, en el que el transcriptoma alterado comprende uno o más transcritos encontrados en una célula más joven en el tejido de un sujeto de control.
- 5
2. El método de la reivindicación 1, en el que:
- (i) el tejido se selecciona del grupo que consiste en músculo, cerebro, corazón, riñón, hígado, médula ósea y piel; o
- 10 (ii) la célula madura es una célula somática;
- en donde opcionalmente la célula madura se selecciona del grupo que consiste en una célula muscular, una célula cerebral, una célula cardíaca, una célula hepática, una célula renal, una célula de médula ósea y una célula cutánea; y
- 15 en el que opcionalmente la célula muscular es una célula de músculo esquelético o una célula de músculo estriado.
3. El método de la reivindicación 1 a 2, en el que el sujeto de control es el mismo sujeto antes de la administración de la población de células madre o un sujeto que no ha recibido la población de células madre.
- 20 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:
- (i) la población de células madre se administra sistémicamente, localmente al tejido, por vía parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, subdérmica, intracompartimental, por goteo continuo o como un bolo;
- (ii) la población de células madre se prepara para administrarse en una suspensión líquida inyectable u otro medio biocompatible;
- 25

- (iii) la población de células madre se administra usando un catéter, un sistema de liberación controlada o un sustrato o matriz implantable;
 - (iv) la población de células madre se administra a una dosis de entre 1×10^5 células y 1×10^9 células, entre 1×10^5 células y 1×10^7 células, o entre 1×10^6 células y 1×10^7 células;
 - (v) la población de células madre se administra como una sola dosis o múltiples dosis;
 - (vi) la población de células madre es la primera administración al sujeto;
 - (vii) la población de células madre se administra cuando el sujeto tiene entre 10 y 15 años de edad, 15 a 20 años de edad, 20 a 25 años de edad, 25 a 30 años de edad, 30 a 35 años de edad, 35-40 años, 40-45 años, 45-50 años, 50-55 años, 55-60 años, 60-65 años, 65-70 años, 70 -75 años, 75-80 años, 80-85 años, 85-90 años, 90-95 años, 95-100 años o más de 100 años; o
 - (viii) la población de células madre se administra en serie durante la vida del sujeto.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la población de células madre:
- (i) comprende una población de células madre seleccionadas del grupo que consiste en: células madre embrionarias, células madre adultas y células madre pluripotentes inducidas;
 - (ii) consiste esencialmente en una población de células madre seleccionadas del grupo que consiste en: células madre embrionarias, células madre adultas y células madre pluripotentes inducidas; o

- (iii) consiste en una población de células madre seleccionadas del grupo que consiste en: células madre embrionarias, células madre adultas y células madre pluripotentes inducidas.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la población de células madre:

- (i) comprende una población de células madre seleccionadas del grupo que consiste en: células madre mesenquimales de médula ósea, células madre mesenquimales derivadas de membrana amniótica, células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo, células madre de dientes deciduos exfoliados humanos, células madre derivadas de músculo esquelético, células madre hematológicas, células madre cutáneas, células madre de la sangre del cordón umbilical, células madre limbares, células madre hematopoyéticas, células madre neurales, células madre derivadas del corazón, células madre intestinales, células madre endoteliales, células madre epiteliales, células madre adultas olfativas, células madre de cresta neural, células madre testiculares, células madre derivadas de placenta y células madre derivadas de líquido amniótico;

- (ii) consiste esencialmente en una población de células madre seleccionadas del grupo que consiste en: células madre mesenquimales de médula ósea, células madre mesenquimales derivadas de membrana amniótica, células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo, células madre de dientes deciduos exfoliados humanos, células madre derivadas de músculo esquelético, células madre hematológicas, células madre cutáneas, células madre de la sangre del cordón umbilical, células madre limbares, células madre hematopoyéticas, células madre neurales, células madre derivadas del corazón, células madre intestinales, células madre endoteliales, células madre epiteliales, células madre adultas olfativas, células madre de cresta neural, células madre testiculares, células madre derivadas de placenta y células madre derivadas de líquido amniótico; o

- (iii) consiste en una población de células madre seleccionadas del grupo que consiste en: células madre mesenquimales de médula ósea, células madre mesenquimales derivadas de membrana amniótica, células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo, células madre de dientes deciduos exfoliados humanos, células madre derivadas de músculo esquelético, células madre hematológicas, células madre cutáneas, células madre de la sangre del cordón umbilical, células madre limbares, células madre hematopoyéticas, células madre neurales, células madre derivadas del corazón, células madre intestinales, células madre endoteliales, células madre epiteliales, células madre adultas olfativas, células madre de cresta neural, células madre testiculares, células madre derivadas de placenta y células madre derivadas de líquido amniótico;
- en el que opcionalmente la población de células madre no comprende una o más células madre seleccionadas del grupo que consiste en: células madre mesenquimales de médula ósea, células madre mesenquimales derivadas de membrana amniótica, células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo, células madre de dientes deciduos exfoliados humanos, células madre derivadas de músculo esquelético, células madre hematológicas, células madre cutáneas, células madre de la sangre del cordón umbilical, células madre limbares, células madre hematopoyéticas, células madre neurales, células madre derivadas del corazón, células madre intestinales, células madre endoteliales, células madre epiteliales, células madre adultas olfativas, células madre de cresta neural, células madre testiculares, células madre derivadas de placenta y células madre derivadas de líquido amniótico;
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la población de células madre (i) comprende células madre derivadas de placenta (PDSC), (ii) consiste esencialmente en PDSC, o (iii) consiste en PDSC.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:
- (i) la población de células madre ha sido previamente criopreservada;

- (ii) la población de células madre ha sido pasada al menos tres veces;
- (iii) la población de células madre ha sido pasada no más de diez veces;
- (iv) la población de células madre son células de un banco de células madre placentarias;
- 5 (v) las células madre son células madre de tipo embrionario;
- (vi) las células madre son células madre pluripotentes o multipotentes;
- (vii) la población de células madre comprende células obtenidas de una placenta que se ha drenado de sangre de cordón umbilical; o
- 10 (viii) la población de células madre comprende células obtenidas de una placenta que se ha perfundido para eliminar la sangre residual.
- 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde:
 - (i) la población de células madre es autóloga al sujeto;
 - (ii) la población de células madre es alogénica para el sujeto;
 - (iii) la población de células madre es singénica para el sujeto;
 - 15 en donde opcionalmente la población de células madre es una población celular homogénea o una población celular mixta;
 - (iv) la población de células madre es una población de células madre enriquecidas;
 - (v) la población de células madre comprende células PSC-100;
 - 20 en donde opcionalmente la población de células madre es una población enriquecida de células PSC-100; o
 - (vi) la población de células madre se obtiene de múltiples donantes;

en donde opcionalmente la población de células madre se obtiene de múltiples donantes sin el uso de tipificación de HLA.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde:

- 5 (i) la población de células madre comprende células que son células multipotentes placentarias $CD34^{-}$, $CD10^{+}$, $SH2^{+}$ y $CD90^{+}$;
- (ii) la población de células madre comprende células que son $CD34^{-}$, $CD38^{-}$, $CD45^{-}$, $CD10^{+}$, $CD29^{+}$, $CD44^{+}$, $CD54^{+}$, $CD90^{+}$, $SH2^{+}$, $SH3^{+}$, $SH4^{+}$ y $OCT-4^{+}$;
- 10 (iii) la población de células madre comprende células que son $CD34^{-}$, $CD10^{+}$, $CD105^{+}$, y $CD200^{+}$;
- (iv) la población de células madre comprende células que son $CD73^{+}$;
- (v) la población de células madre comprende células que son $CD73^{+}$ y $CD105^{+}$;
- (vi) la población de células madre comprende células que son $CD200^{+}$;
- 15 (vii) la población de células madre comprende células que son $CD34^{-}$, $CD38^{-}$, $CD45^{-}$, $OCT-4^{+}$, y $CD200^{+}$;
- (viii) la población de células madre comprende células que son $CD34^{-}$, $CD38^{-}$, $CD45^{-}$, $CD73^{+}$, $OCT-4^{+}$, y $CD200^{+}$;
- (ix) la población de células madre comprende células que son $OCT-4^{+}$;
- 20 (x) la población de células madre comprende células que son $CD73^{+}$, $CD105^{+}$, y $OCT-4^{+}$;
- (xi) la población de células madre comprende células que son $CD73^{+}$, $CD105^{+}$, y $CD200^{+}$;

- (xii) la población de células madre comprende células que son CD200⁺ y OCT-4⁺;
- (xiii) la población de células madre comprende células que son CD73⁺, CD105⁺, y HLA-G⁺;
- 5 (xiv) la población de células madre comprende células que son CD73⁺, CD105⁺, CD200⁺, y HLA-G⁺;
- (xv) la población de células madre comprende células que son CD34⁻, CD38⁻, CD45⁻, y HLA-G⁺; o
- 10 (xvi) la población de células madre comprende células que son CD34⁻; CD38⁻; CD45⁻; CD34⁻ y CD38⁻; CD34⁻ y CD45⁻; CD38⁻ y CD45⁻; y CD34⁻, CD38⁻ y CD45⁻.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el método comprende además
- 15 (i) determinar el número de células madre y/o células diferenciadas en el tejido antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y
- (ii) determinar el número de células madre y/o células diferenciadas en el tejido después de la administración de la población de células madre al sujeto;
- en donde opcionalmente
- 20 (A) el método aumenta el número de células madre en el tejido después de la administración en comparación con antes de la administración de la población de células madre; o
- (B) el sujeto tiene un mayor número de células madre en comparación con un sujeto que no ha recibido una administración de la población de células madre;
- 25 y en donde opcionalmente

- (1) el aumento en el número de células madre persiste con el tiempo;
- (2) el aumento en el número de células madre es el resultado de una expansión de células madre residentes en el tejido o el resultado de una expansión de las células madre en el tejido; o
- (3) el aumento en el número de células madre resulta en la remodelación, renovación, rejuvenecimiento, reparación y/o restauración del tejido del sujeto;
- 10 y en el que el número de células madre se evalúa mediante unidades formadoras de colonias de células madre.
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el método comprende además poner en contacto la población de células madre con
- 15 (i) células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes; o
- (ii) uno o más factores adicionales aislados de células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes;
- 20 en donde opcionalmente el uno o más factores adicionales se seleccionan del grupo que consiste en citoquinas, hormonas, promotores, represores, proteínas, ácidos nucleicos, virus, inmunógenos, factores angiogénicos, factores de crecimiento, factores antiapoptóticos y factores antioxidantes.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el método comprende adicionalmente cultivar y/o expandir la población de células madre antes de la administración al sujeto, en donde
- 25 (i) el cultivo y/o expansión es in vitro o in situ;

- (ii) la población de células madre se cultiva y/o expande en un dispositivo extracorpóreo; o
- (iii) la población de células madre se cultiva y/o expande en presencia de
- 5 (A) células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes; o
- (B) factores adicionales aislados de células madre jóvenes, células progenitoras jóvenes o células precursoras jóvenes;
- 10 en donde opcionalmente el uno o más factores adicionales se seleccionan del grupo que consiste en citoquinas, hormonas, promotores, represores, proteínas, ácidos nucleicos, virus, inmunógenos, factores angiogénicos, factores de crecimiento, factores antiapoptóticos y factores antioxidantes.
14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el método comprende adicionalmente
- 15 (i) caracterizar el genoma de las células madre, en donde se lleva a cabo la caracterización genómica
- (A) antes de la administración de la población de células madre al sujeto;
- (B) después de la administración de la población de células madre al
- 20 sujeto; o
- (C) antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y después de la administración de la población de células madre al sujeto;
- (ii) caracterizar el proteoma de las células madre, en el que se lleva a cabo la
- 25 caracterización del proteoma

- (A) antes de la administración de la población de células madre al sujeto;
- (B) después de la administración de la población de células madre al sujeto; o
- 5 (C) antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y después de la administración de la población de células madre al sujeto;
- (iii) caracterizar el genoma de las células madre y/o células diferenciadas en el tejido, en donde se lleva a cabo la caracterización genómica
- 10 (A) antes de la administración de la población de células madre al sujeto;
- (B) después de la administración de la población de células madre al sujeto; o
- 15 (C) antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y después de la administración de la población de células madre al sujeto; o
- (iv) caracterizar el proteoma de las células madre y/o células diferenciadas en el tejido, en donde se lleva a cabo la caracterización del proteoma
- 20 (A) antes de la administración de la población de células madre al sujeto;
- (B) después de la administración de la población de células madre al sujeto; o
- 25 (C) antes de la administración de la población de células madre al sujeto, y después de la administración de la población de células madre al sujeto;

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el uno o más biomarcadores son proteínas expresadas en una célula de músculo esquelético, una célula muscular estriada, una célula cerebral, una célula cardíaca, una célula renal, una célula hepática, una célula de médula ósea, o una célula cutánea.

16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que uno o más biomarcadores se seleccionan del grupo que consiste en

- (i) cadena ligera de miosina 3 (MLCF3), polipéptido ligero de miosina 2 (lento), cadena ligera de miosina 1 (MLC1F), proteína de unión a miosina C (MYBPC1), proteína de unión a miosina H, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaca), troponina T clase la alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/ alfa, capZ beta, desmina, gelsolina (citoplasmático), beta-tubulina, p23, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, cadena pesada de ferritina (H-ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), proteína de choque térmico de 20 kDa (Hsp20), proteína de choque térmico de 27 kDa (Hsp27), disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho-GDI (alfa), fosfohistidina fosfatasa, enzima rematadora de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepeptido de la proteína que se une a la vitamina D, proteína-1 que interactúa con proteína-quinasa C, ADNc RIKEN 1700012G19, cadena pesada 2 de miosina (MYH2), troponina T tipo 1 (TNNT1), receptor de rianodina 1 (esquelético) (RYR1), calsequestrina 1 (contracción rápida, músculo esquelético) (CASQ1), junctofilina 1 (JPH1), adenosina monosfosfato desaminasa (AMPD1), fosforilasa glucógeno muscular (PYGM) y enolasa 3 (beta, músculo) (ENO3);
- (ii) MLCF3, polipéptido ligero 2 de miosina (lento), MLC1F, proteína C de unión a miosina, proteína H de unión a miosina, alfa actina (fragmento),

- actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, fosfohistidina fosfatasa, proteína-1 que interactúa con la proteína quinasa C, y RIKEN ADNc 1700012G19, donde una disminución en la expresión del uno o más biomarcadores es indicativa de envejecimiento.
- (iii) troponina T clase I alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, desmina, gelsolina (citoplasmática), beta-tubulina, p23, cadena pesada de ferritina (H - ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), (Hsp20), Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho- GDI (alfa), enzima de terminación de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepeptido de la proteína que se une a la vitamina D, en donde un aumento en la expresión en el uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento.
- (iv) sustrato c-quinasa rico en alanina miristoilado, alfa-internexina, isoforma B de proteína 2 de unión a metil-CpG, histona H1.4, isoforma 1 de albúmina sérica, proteína de unión a nucleótido de guanina (subunidad beta1 de G(1)/G(S)/G(T), adenilato cinasa 1, fructosa-bifosfato aldolasa A, tenascina-R, isoforma 2 de clusterina, transmisión sináptica, transporte de cationes, isoforma 1 de proteína proteolípida mielina, neuromodulina, proteína 2 relacionada con dihidropirimidinasa, dihidropteridina reductasa, matrin-3, alfa-enolasa, isoforma 1 de gelsolina, isoforma APP de APP714 de proteína beta amiloide A4 (fragmento), anexina A6, isoforma tau E de proteína tau asociada a microtúbulos, proteína MAP1A de 331 kDa, proteína AH NAK asociada a diferenciación de neuroblastos, salida de ciclo celular y proteína 1 de diferenciación neuronal, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, HIST1H1D, isoforma KGA de isoforma de

- glutaminasa y riñón, superóxido dismutasa (Mn) (SOD2), isoforma 1 de proteína básica de mielina (MBP) y vimentina (VIM);
- (v) proteína precursora (APP) de amiloide beta (A4), sustrato de proteína cinasa C rico en alanina miristoilada (MARCKS), proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a metilo CpG (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) polipéptido beta (GNB1), adenilato cinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR), clusterina (CLU), sinapsina 1 (SYN1), ATP sintasa, transporte de H⁺, complejo F1 mitocondrial, subunidad alfa 1, musculo cardíaco (ATP5A1), proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína 43 asociada al crecimiento (GAP43), dihidropirimidinasa tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrinxina 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1), gelsolina (GSN), anexina A6 (ANXA6), proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína asociada a microtubulos 1A (MAP1A), nucleoproteína AHNK, salida del ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), grupo de histonas 1, H1d (HIST1H1D), glutaminasa (GLS), superóxido dismutasa (SOD2), MBP, VIM, proteína 3 tipo ELAV3 (ELAVL3), neurogranina (NRGN), proteína 2 que potencia la expresión del receptor (REEP2), glutamato descarboxilasa 1 (GAD1), protocadherina alfa-1 (PCDHA1), proteína ácida fibrilar glial (GFAP), proteína de unión al calcio S100 (S100B), familia con similitud de secuencia 19 (tipo quimiocina (motivo CC), miembro A1 (FAM19A1), aquaporina 4 (AQP4), familia de dominio de lectina 2 tipo C, miembro L (CLEC2L), triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11 .1.), aconitasa hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11) y proteína 1 de complejo T.
- (vi) proteína precursora de amiloide beta (A4) (APP), marcas, proteína alfa de filamento intermedio neuronal internexina (INA), proteína de unión CpG de metilo (MECP), agrupación de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) (GNB1),

adenilato quinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA),
tenascina R (TNR) y clusterina (CLU).

(vii) proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína asociada al crecimiento 43
(GAP43), dihidropirimidinasa tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina
5 reductasa (QDPR), matrín 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1) y
gelsolina (GSN).

(viii) proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína 1A asociada a
microtúbulos (MAP1A), nucleoproteína AHNAK, salida del ciclo celular y
diferenciación neuronal 1 (CEND1) y gliceraldehído-3-fosfato
10 deshidrogenasa (GAPDH);

(ix) proteína L de triple neurofilamento (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11.1.),
aconitato hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11), y proteína 1 del
complejo T;

(x) miosina, cadena pesada 6, músculo cardíaco, alfa (MYH6), actina, alfa,
15 músculo cardíaco 1 (ACTC1), troponina I tipo 3 (cardíaca) (TNNI3),
péptido natriurético A (NPPA), proteína 6 de anclaje de quinasa A PRKA
(AKAP6), nestina (NES), ATPasa, Na⁺, transporte de K⁺, polipéptido alfa
3 (ATP1A3), cadherina 2, tipo 1, N-cadherina (neuronal) (CDH2),
placofilina 2 (PKP2), subunidad d de sintasa ATP (Atp5h), subunidad de
20 sintasa ATP o (Atp5o), subunidad delta de sintasa ATP (Atp5d),
subunidad alfa de sintasa ATP (Atp5a1), subunidad beta de sintasa
ATP (Atp5b), citocromo c (Cytc), mito, subunidad beta del componente E1
del piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1),
proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60
25 kDa (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1
(Tpm1), anión dependiente de voltaje canal-1 (Vdac1) y factor de
elongación 2 (Eef2).

(xi) subunidad d de la sintasa ATP (Atp5h), la subunidad o de la sintasa ATP
(Atp5o), la subunidad delta de la sintasa ATP (Atp5d), la subunidad alfa
30 de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b),
citocromo c (Cytc), mito, la subunidad beta del componente E1 de mito

piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente de voltaje (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2).

en donde opcionalmente el biomarcador es el factor de elongación 2 (Eef2) y un aumento en la expresión de Eef2 es indicativo de envejecimiento.

(xii) subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyts), subunidad beta del componente E1 mito piruvato deshidrogenasa (Pdhb), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente del voltaje (Vdac1), en donde una disminución en la expresión del uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento;

(xiii) podocina (NPHS2), nefrina (NPHS1), parentesco de o similar a IRRE (NEPH1 o KIRREL), tipo podocalyxina (PODXL), factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1), miembro menor de la familia 2 (CRB2), familia 22 portadora de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 8 (SLC22A8), familia 22 de portadores de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 13 (SLC22A13), aminocarboximuconato semialdehído descarboxilasa (ACMSD), ureohidrolasa agmatina (agmatinasa) (AGMAT), betaina-homocisteína S-metiltransferasa (BHMT), marco de lectura abierta 54 del cromosoma 11 (C11orf54), cadherina 6, tipo 2, cadherina K (riñón fetal) (CDH6), dihidropirimidinasa (DPYS), gamma- glutamil transferasa 1 (GGT1), 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPD), proteína 12 sensible al calor (HRSP12), proteína 2 relacionada con receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP2), piruvato quinasa, hígado y RBC (PKLR), X-prolil aminopeptidasa (aminopeptidasa P) 2, unida a la membrana (XPNPEP2), uromodulina (UMOD), calbindina (CALB1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de

- sodio/potasio/cloruro), miembro 1 (SLC12A1), familia de portadores de soluto 12 (transportador de sodio/cloruro), miembro 3 (SLC12A3), receptor sensor de calcio (CASR), aquaporina (AQP2), ATPasa, transportador de H⁺, lisosomal 38 kDa, subunidad V0 d2 (ATP6V0D2), parvalbúmina (PVALB), proteína transmembrana 213 (TMEM213), transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH), 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa, afenopina, proteína de choque térmico (HSP) 9A, ATP sintasa, ornitina aminotransferasa, glutamato deshidrogenasa, fosfoglicerato mutasa, catalasa y glutatión (GSH).
- (xiv) transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH) y 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa, en donde un aumento en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento.
- (xv) afenopina, fosfoglicerato mutasa y glutatión (GSH), en donde una disminución en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativa de envejecimiento;
- (xvi) apolipoproteína B (APOB), apolipoproteína A-I (APOA1), cadena gamma de fibrinógeno (FGG), componente del complemento 2 (C2), cininógeno 1 (KNG1), cadena alfa de fibrinógeno (FGA), hidroxiaácido oxidasa (glicolato oxidasa) 1 (HAO1), retinol deshidrogenasa 16 (all-trans) (RDH16), aldolasa B, fructosa-bisfosfato (ALDOB), ácido biliar CoA: aminoácido N-aciltransferasa (glicina N- choloiltransferasa) (BAAT), familia aldo-ceto reductasa 1, miembro C4 (AKR1C4), familia de portadores de soluto 27 (transportador de ácidos grasos), miembro 5 (SLC27A5), epóxido hidrolasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa;
- (xvii) epóxido hidroxilasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosín oxidasa y 2,4-dienoil reductasa, donde un aumento en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativo del envejecimiento;
- (xviii) defensina, alfa1 (DEFA1), defensina, alfa1B (DEFA1B), defensina, alfa3 (DEFA3), defensina, alfa4 (DEFA4), catepsina G (CTSG), mieloperoxidasa (MPO), hemoglobina, beta (HBB), hemoglobina, alfa 1

(HBA1), hemoglobina, alfa 2 (HBA2), proteína de unión a calcio S100 12 (S100A12), marco abierto de lectura 59 del cromosoma 19 (C19orf59), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta, proteína de unión a ácidos grasos 5, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína hetebiomarcador nuclear A1, cadena ligera de miosina, regulador B (MrIcb), transgelina, similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), isoforma A2 de ribonucleoproteína hetero nuclear A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína K de interacción de Huntingtin (HYPK), beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), proteína de protección (filamento de actina), tipo gelsolina (CAPG), similar a la coactosina-tipo 1 (Cotl1), calponina-1 (calponina H1, músculo liso; calponina básica) (Cnn1), vinculina (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácida (CNN3), isoforma calponina 2 (Calponina 2), subunidad beta de la proteína F-actina (Capzb), alfa-globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), homólogo-bovino de la proteína de músculo liso SM22 (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxideroxina 2 (Prdx2), precursor de peroxiderodoxina 5 (Prdx5) y Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5);

(xix) proteína 5 de unión a ácidos grasos, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína del heterobiomarcador nuclear A1, cadena ligera de miosina, regulador B, precursor de peroxirredoxina 5 y transgelina;

(xx) beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), galectina -3 (LGALS3), gamma sinucleína (Sncg), isoforma a de ribonucleoproteína del heterobiomarcador nuclear A1 (HNRPA1), isoforma A2 de ribonucleoproteína del heterobiomarcador nuclear A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína interactiva Huntingtin K (HYPK), cadena ligera de miosina, regulador B (MrIcb), precursor de peroxirredoxina 5 (Prdx5), similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta (PDHB) y transgelina (Tagln);

- (xxi) transgelina (Tagln), proteína de recubrimiento (filamento de actina), gelsolina (CAPG), caldesmon 1 (Cald1), beta-actina FE-3 (Actg1), similar a coactosina-tipo 1 (Cotl1), calfoonina-1 (calfonina H1, músculo liso, calponin básico) (Cnn1), vinculin (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb) , transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácido (CNN3), isoforma a de calponina 2 (Calponina 2), subunidad de proteína beta protectora de actina F (Capzb), alfa globulina (Hba1)), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), proteína de músculo liso SM22 homólogo-bovino (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoredoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoredoxina 5 (Prdx5) y Cu -Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5).
- (xxii) colágeno, tipo XVII, alpha 1 (COL17A1), proteína tumoral p73 (TP73), queratina 10 (KRT10), caspasa 14, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP14), filagrina (FLG), proteína rica en queratinocitos prolina (KPRP), corneodesmosina (CDSN), peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5), melan-A (MLANA), dopacromo tautomerasa (DCT), tirosinasa (TYR), molécula CD1a (CD1A), molécula CD207, langerina, (CD207), anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosómica 40S S5 (RPS5), factor de empalme pre-ARNm putativo ARN-dependiente de ATP helicasa DHX15 (DHX15), subunidad reguladora 1 de proteasoma 26 no-ATPasa, (PSMD1), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína 1 de complejo T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo de ligasa RtcB de empalme a ARNt (C22orf28), factor de empalme 9 rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), subunidad reguladora 14 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína UPF0568 C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 de proteasoma no-ATPasa 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína de choque térmico 70 kDa 1A/1B

(HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), deshidrogenasa NAD(P)H [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16), clatrina cadena ligera B de clatrina (CLTB), proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), Proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonuclease, mitochondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a denilil ciclase 1 (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1).

(xxiii) citocromo c oxidasa II mitocondrialmente codificada (MTCO2), subcomplejo alfa 1 deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 5 (NDUFA5), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 9 (NDUFA9), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 10 (NDUFA10) y NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 6, 13 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) (NDUFS6), donde una disminución en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento;

(xxiv) anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína S5 ribosomal 40S (RPS5), helicasa de ARN DHX15 dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), subunidad 1 reguladora no ATPasa del proteasoma 26S (PSMD1), proteína S29 ribosómica 40S (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína del complex-T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo RtcB de ligasa de

empalme de ARNt (C22orf28), factor 9 de empalme rico en
 serina/arginina (SRSF9), polypéptido ligero de miosina 6 (MYL6),
 subunidad reguladora 7 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), UPF0568
 proteína C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 no ATPasa de
 5 proteasoma 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial
 (SHMT2), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), helicasa
 DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1),
 subunidad alfa-2 del complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de
 nucleótidos de guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína
 10 de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X
 de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína
 1 (CAPNS1), NAD (P) H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), proteína
 S100-A16 (S100A16), cadena B ligera de clatrina (CLTB), proteína
 soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de la subfamilia C de
 15 homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 del complejo AP-2
 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNt sintetasa (GARS),
 proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2), oligoribonucleasa,
 mitocondrial (REXO2), trombospondina-1 (THBS1), glicolipeptida N-
 tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclase,
 20 (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico
 (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y subunidad alfa de la
 proteína 1 del complejo T (TCP1);
 (xxv) anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-
 fosfato independiente de catión (IGF2R), helicasa DHX15 de ARN
 25 dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15),
 proteína ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2),
 anexina 5 (ANXA5), factor 9 empalme rico en serina/arginina (SRSF9),
 polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), proteína 1A/1B de choque térmico
 70 kDa (HSPA1A), calmodulina (CALM1), anexina A4 (ANXA4), proteína
 30 de membrana integral de banda 7 de eritrocitos (STOM), NAD(P)H
 deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), cadena ligera B de clatrina (CLTB),

proteína 1 soluble en ácido cerebral (BASP1), proteína ribosómica 40S (RPS6), proteína 2 que contiene dominio EH (EHD2), trombospondina-1 (THBS1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), en donde un aumento en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativo de envejecimiento.

5 (xxvi) twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosomal 40S S5 (RPS5), subunidad reguladora 1 no ATPasa de proteasoma 26S (PSMD1), subunit zeta de proteína 1 de complejo T-(CCT6A), homólogo RtcB de ligasa de empalme a ARNt (C22orf28), subunidad 7 reguladora de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína C14orf166 UPF0568 (C14orf166),

10 subunidad 14 reguladora de proteasoma no ATPasa 26 (PSMD14), hidroximetiltransferasa de serina, mitocondrial (SHMT2), helicasa DDX1 de RNA dependiente de ATP (DDX1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio 2 de nucleótido guanina Rho (ARHGEF2),

15 helicasa DDX3X de de ARN dependiente ATP (DDX3X), subunidad pequeña 1 de calpaína (CAPNS1), Proteína S100-A16 (S100A16), miembro 3 de subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2 (AP2A1), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), glicilpeptido N-

20 tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil ciclasa (CAP1), histona H2A tipo 1-A (HIS T1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1), en donde una disminución en la expresión de uno o más biomarcadores es indicativa de envejecimiento; o

(xxv) Abcg1, Abra, Actn3, Alas2, Alox15, Angptl4, Apod, Apold1, Arc, Arhgap24,

25 Arl4c, Arntl, Arrdc2, Asb5, Atf3, Bag2, Bcl11a, Bcl6, Bdh1, Bdnf, Best3, Bhlhe40, Calhm1, Calml3, Car12, Ccl5, Cd74, Cdc42se1, Chac1, Chst5, Ciart, Cidec, Cish, Cited4, Ckap4, Cldn2, Clic6, Cpt1a, Csrnp1, Cxcl13, Dbp, Dnajb5, Dynll1, Dyrk2, Edn1, Egr1, Egr3, Elfn1, Emb, Enah, Fam107b, Fam110a, Fam134b, Fam167a, Fam46a, Fasn, Fgfr3, Fhl2,

30 Fos, Fosb, Frk, Fst, Gdf15, Gem, Gngt1, Gnl3, Hba1, Hba2, Hbb, Hbb-b1, Hbegf, Hmox1, Hpdl, Hspa1b, Id4, Il2rb, Irs1, Irs2, Junb, Jund, Kbtbd8,

5 Kcnk5, Kctd7, Kirrel2, Ky, Lamc2, Lipg, LOC689064, Lonrf3, Lrrc38,
 Lrrc52, Lrrn2, Lsr, Maff, Mchr1, Mfrp, Milt11, Mns1, Mogat1, Mphosph6,
 Mpz, Muc20, Mybpc2, Myf6, Myh1, Myh2, Myh4, Myocd, Nedd9, Nfil3,
 Nkg7, Nr1d1, Nr4a2, Nr4a3, Ntf4, Nuak1, Parp16, Pdc, Pde7a, Pfkfb2,
 Pfkfb3, Pgam1, Phlda1, Pik3ip1, Plk3, Postn, Ppargc1a, Ppp1r14c,
 Pragmin, Prf1, Ptpn14, Pvalb, Rab23, Rab30, Rbm20, Rcan1, Rell1, Rfx1,
 RGD1307461, RGD1309676, RGD1359290, RGD1564428, Rhpn2,
 Rn45s, Rnd1, Rp1, Rrad, RT1-Ba, RT1-Bb, RT1-Da, RT1-Db1, Rtn4rl1,
 Scd1, Sdc4, Sec14l5, Siglec5, Sik1, Slc18a2, Slc2a5, Slc30a4, Slc4a1,
 10 Slc4a5, Slpi, Smad7, Snhg4, Spag8, Stc1, Sv2c, Terf2ip, Thrsp, Tmc8,
 Tmem171, Tmx4, Tnfrsf12a, Tnni2, Ttc30b, Txnip, Txnip, Ucp3, Unc5b,
 Zfp112, Zfp13, Zfp385b, Zfp474, Zfyve28, Zic1 y Zmynd10.

17. El metodo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde
 - 15 (i) el aumento en la expresión de uno o más biomarcadores es específico de género.
 - (ii) el biomarcador es ATP sintasa y la expresión de la ATP sintasa aumenta en machos envejecidos;
 - (iii) el biomarcador es catalasa y la expresión de la catalasa se disminuye en machos envejecidos.
 - 20 (iv) el biomarcador es la ATP sintasa y la expresión de la ATP sintasa disminuye en las hembras envejecidas.
 - (v) el biomarcador es la ornitina aminotransferasa y la expresión de la ornitina aminotransferasa aumenta hembras envejecidas; o
 - 25 (vi) el biomarcador es glutamato deshidrogenasa y la expresión del glutamato deshidrogenasa disminuye en hembras envejecidas.
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el uno o más transcritos son
 - (i) identificados usando un análisis de matriz de transcritos;
 - 30 (ii) expresados en el músculo esquelético, el cerebro, el corazón, el riñón, el hígado, la médula ósea o la piel; o
 - (iii) seleccionados del grupo que consiste en:

5 (A) cadena ligera de miosina 3 (MLCF3), polipéptido ligero de miosina 2 (lento), cadena ligera de miosina 1 (MLC1F), proteína de unión a miosina C (MYBPC1), proteína de unión a miosina H, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaca), troponina T clase Ia alfa-1, troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/ alfa, capZ beta, desmina, gelsolina (citoplasmático)), beta-tubulina, p23, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va), creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, cadena pesada de ferritina (H-ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), proteína de choque térmico de 20 kDa (Hsp20), proteína de choque térmico de 27 kDa (Hsp27), disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho-GDI (alfa), fosfohistidina fosfatasa, enzima rematadora de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepeptido de la proteína que se une a la vitamina D, proteína-1 que interactúa con proteína-quinasa C, ADNc RIKEN 1700012G19, cadena pesada 2 de miosina (MYH2), troponina T tipo 1 (TNNT1), receptor de rianodina 1 (esquelético) (RYR1), calsequestrina 1 (contracción rápida, músculo esquelético) (CASQ1), junctofilina 1 (JPH1), adenosina monofosfato desaminasa (AMPD1), fosforilasa glucógeno muscular (PYGM) y enolasa 3 (beta, músculo) (ENO3);

10

15

20

25 (B) MLCF3, polipéptido ligero 2 de miosina (lento), MLC1F, proteína C de unión a miosina, proteína H de unión a miosina, alfa actina (fragmento), actina (músculo esquelético), actina alfa (cardíaco), troponina T clase IIa beta-1, troponina T beta/alfa, capZ beta, triosafosfato isomerasa 1, glicosilasa I, glioxalasa I, enolasa 3 (músculo beta), glicerol 3-P deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa 3 (NAD +), citocromo c oxidasa (polipéptido Va),

30

creatina quinasa (forma muscular), Cu/Zn superóxido dismutasa, fosfohistidina fosfatasa, proteína-1 que interactúa con la proteína de la quinasa C, y RIKEN ADNc 1700012G19, donde una disminución en la expresión del uno o más transcritos es

5

(C) troponina T clase I alfa-1, troponina T clase II beta-1, desmina, gelsolina (citósolica), beta-tubulina, p23, cadena pesada de ferritina (H-ferritina), aldehído deshidrogenasa (mitocondrial), glutatión transferasa (omega 1), (Hsp20), Hsp20, disulfuro isomerasa ER60 (ERp57), proteína 14-3-3, guanina desaminasa (guanasa), Rho-GDI (alfa), enzima de terminación de ARNm, similar a la proteína apobec2, galectina 1, albúmina, prepeptido de la proteína que se une a la vitamina D, en donde un aumento en la expresión en el uno o más transcritos es indicativo de envejecimiento;

10

(D) sustrato c-quinasa rico en alanina miristoilado, alfa-internexina, isoforma B de proteína 2 de unión a metil-CpG, histona H1.4, isoforma 1 de albúmina sérica, proteína de unión a nucleótido de guanina (subunidad beta1 de G(1)/G(S)/G(T), adenilato cinasa 1, fructosa-bifosfato aldolasa A, tenascina-R, isoforma 2 de clusterina, transmisión sináptica, transporte de cationes, isoforma 1 de proteína proteolípida mielina, neuromodulina, proteína 2 relacionada con dihidropirimidinasa, dihidropteridina reductasa, matrin-3, alfa-enolasa, isoforma 1 de gelsolina, isoforma APP de APP714 de proteína beta amiloide A4 (fragmento), anexina A6, isoforma tau E de proteína tau asociada a microtúbulos, proteína MAP1A de 331 kDa, proteína AH NAK asociada a diferenciación de neuroblastos, salida de ciclo celular y proteína 1 de diferenciación neuronal, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, HIST1H1D, isoforma KGA de isoforma de glutaminasa y riñón, superóxido dismutasa (Mn) (SOD2), isoforma 1 de proteína básica de mielina (MBP) y vimentina (VIM);

15

20

25

30

- 5 (E) proteína precursora (APP) de amiloide beta (A4), sustrato de proteína cinasa C rico en alanina miristoilada (MARCKS), proteína de filamento intermedio neuronal internexina alfa (INA), proteína de unión a metilo CpG (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E), albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) polipéptido beta (GNB1), adenilato cinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR), clusterina (CLU), sinapsina 1 (SYN1), ATP sintasa, transporte de H⁺, complejo F1 mitocondrial, subunidad alfa 1, musculo cardíaco (ATP5A1), proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína 43 asociada al crecimiento (GAP43), dihidropirimidinasa tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrín 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1), gelsolina (GSN), anexina A6 (ANXA6), proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína asociada a microtubulos 1A (MAP1A), nucleoproteína AHNK, salida del ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), grupo de histonas 1, H1d (HIST1H1D), glutaminasa (GLS), superóxido dismutasa (SOD2), MBP, VIM, proteína 3 tipo ELAV3 (ELAVL3), neurogranina (NRGN), proteína 2 que potencia la expresión del receptor (REEP2), glutamato descarboxilasa 1 (GAD1), protocaderina alfa-1 (PCDHA1), proteína ácida fibrilar glial (GFAP), proteína de unión al calcio S100 (S100B), familia con similitud de secuencia 19 (tipo quimiocina (motivo CC), miembro A1 (FAM19A1), aquaporina 4 (AQP4), familia de dominio de lectina 2 tipo C, miembro L (CLEC2L), triplete de neurofilamentos de la proteína L (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11 .1.), aconitasa hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11) y proteína 1 de complejo T.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30 (F) proteína precursora de amiloide beta (A4) (APP), marcas, proteína alfa de filamento intermedio neuronal internexina (INA), proteína de unión a CpG metilo (MECP), grupo de histonas 1 H1e (HIST1H1E),

- albúmina (ALB), proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G) (GNB1), adenilato quinasa 1 (AK1), aldosa A fructosa-bifosfato (ALDOA), tenascina R (TNR) y clusterina (CLU).
- (G) proteína proteolípida 1 (PLP1), proteína asociada al crecimiento 43 (GAP43), dihidropirimidinasa tipo 2 (DPYSL2), quinoide dihidropteridina reductasa (QDPR), matrinxina 3 (MATR3), enolasa 1 (alfa) (ENO1) y gelsolina (GSN).
- (H) proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), proteína 1A asociada a microtúbulos (MAP1A), nucleoproteína AHNK, salida del ciclo celular y diferenciación neuronal 1 (CEND1) y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH);
- (I) proteína L de triple neurofilamento (NF-L), peroxirredoxina (EC 1.11.1.), aconitato hidratasa (EC 4.2.1.3), enolasa 2 (EC 4.2.1.11), y proteína 1 del complejo T;
- (J) miosina, cadena pesada 6, músculo cardíaco, alfa (MYH6), actina, alfa, músculo cardíaco 1 (ACTC1), troponina I tipo 3 (cardíaca) (TNNI3), péptido natriurético A (NPPA), proteína 6 de anclaje de quinasa A PRKA (AKAP6), nestina (NES), ATPasa, Na⁺, transporte de K⁺, polipéptido alfa 3 (ATP1A3), cadherina 2, tipo 1, N-cadherina (neuronal) (CDH2), placofilina 2 (PKP2), subunidad d de sintasa ATP (Atp5h), subunidad de sintasa ATP o (Atp5o), subunidad delta de sintasa ATP (Atp5d), subunidad alfa de sintasa ATP (Atp5a1), subunidad beta de sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyto), mito, subunidad beta del componente E1 del piruvato deshidrogenasa (Pdha), fosfoglicerato cinasa 1 (Pfkfb3), proteína de choque térmico 70 (Hsp70), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hsp60), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), anión dependiente de voltaje canal-1 (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2).
- (K) subunidad d de la sintasa ATP (Atp5h), la subunidad o de la sintasa ATP (Atp5o), la subunidad delta de la sintasa ATP (Atp5d),

la subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyts), mito, la subunidad beta del componente E1 de mito piruvato deshidrogenasa (Pdhd), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), proteína de choque térmico de 60 kDa (Hspd1), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente de voltaje (Vdac1) y factor de elongación 2 (Eef2).

en donde opcionalmente el biomarcador es el factor de elongación 2 (Eef2) y un aumento en la expresión de Eef2 es indicativo de envejecimiento.

(L) subunidad alfa de la sintasa ATP (Atp5a1), la subunidad beta de la sintasa ATP (Atp5b), citocromo c (Cyts), subunidad beta del componente E1 mito piruvato deshidrogenasa (Pdhd), fosfoglicerato cinasa 1 (Pgk1), proteína de choque térmico 70 (Hspa9), desmina (Desm), troponina T2 (Tnnt2), tropomiosina alfa 1 (Tpm1), canal-1 de anión dependiente del voltaje (Vdac1), en donde una disminución en la expresión del uno o más transcritos es indicativo de envejecimiento;

(M) podocina (NPHS2), nefrina (NPHS1), parentesco de o similar a IRRE (NEPH1 o KIRREL), tipo podocalyxina (PODXL), factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1), miembro menor de la familia 2 (CRB2), familia 22 portadora de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 8 (SLC22A8), familia 22 de portadores de soluto (transportador de aniones orgánicos), miembro 13 (SLC22A13), aminocarboximuconato semialdehído descarboxilasa (ACMSD), ureohidrolasa agmatina (agmatinasa) (AGMAT), betaina-homocisteína S-metiltransferasa (BHMT), marco de lectura abierta 54 del cromosoma 11 (C11orf54), cadherina 6, tipo 2, cadherina K (riñón fetal) (CDH6), dihidropirimidinasa (DPYS), gamma- glutamil transferasa 1 (GGT1), 4-hidroxifenilpiruvato

5 dioxigenasa (HPD), proteína 12 sensible al calor (HRSP12),
 proteína 2 relacionada con receptor de lipoproteína de baja
 densidad (LRP2), piruvato quinasa, hígado y RBC (PKLR), X-prolil
 aminopeptidasa (aminopeptidasa P) 2, unida a la membrana
 (XPNPEP2), uromodulina (UMOD), calbindina (CALB1), familia de
 10 portadores de soluto 12 (transportador de sodio/potasio/cloruro),
 miembro 1 (SLC12A1), familia de portadores de soluto 12
 (transportador de sodio/cloruro), miembro 3 (SLC12A3), receptor
 sensor de calcio (CASR), aquaporina (AQP2), ATPasa,
 transportador de H⁺, lisosomal 38 kDa, subunidad V0 d2
 (ATP6V0D2), parvalbúmina (PVALB), proteína transmembrana 213
 (TMEM213), transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH), 3-
 hidroxiiisobutirato deshidrogenasa, afenopina, proteína de choque
 15 térmico (HSP) 9A , ATP sintasa, ornitina aminotransferasa,
 glutamato deshidrogenasa, fosfoglicerato mutasa, catalasa y
 glutatión (GSH).
 (N) transferrina, isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH) y 3-
 hidroxiiisobutirato deshidrogenasa, en donde un aumento en la
 expresión de uno o más transcritos es indicativo de
 20 envejecimiento;
 (O) afenopina, fosfoglicerato mutasa y glutatión (GSH), en donde una
 disminución en la expresión de uno o más transcritos es indicativa
 de envejecimiento;
 (P) apolipoproteína B (APOB), apolipoproteína A-I (APOA1), cadena
 25 gamma de fibrinógeno (FGG), componente del complemento 2
 (C2), cininógeno 1 (KNG1), cadena alfa de fibrinógeno (FGA),
 hidroxiaácido oxidasa (glicolato oxidasa) 1 (HAO1), retinol
 deshidrogenasa 16 (all-trans) (RDH16), aldolasa B, fructosa-
 bisfosfato (ALDOB), ácido biliar CoA: aminoácido N-aciltransferasa
 30 (glicina N- choloiltransferasa) (BAAT), familia aldo-ceto reductasa
 1, miembro C4 (AKR1C4), familia de portadores de soluto 27

(transportador de ácidos grasos), miembro 5 (SLC27A5), epóxido hidrolasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosina oxidasa y 2,4-dienoil reductasa;

(Q) epóxido hidroxilasa, 3-cetoacil-CoA tiolasa A, sarcosín oxidasa y 2,4-dienoil reductasa, donde un aumento en la expresión de uno o más transcriptos es indicativo del envejecimiento;

(R) defensina, alfa1 (DEFA1), defensina, alfa1B (DEFA1B), defensina, alfa3 (DEFA3), defensina, alfa4 (DEFA4), catepsina G (CTSG), mieloperoxidasa (MPO), hemoglobina, beta (HBB), hemoglobina, alfa 1 (HBA1), hemoglobina, alfa 2 (HBA2), proteína de unión a calcio S100 12 (S100A12), marco abierto de lectura 59 del cromosoma 19 (C19orf59), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta, proteína de unión a ácidos grasos 5, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína heterobiomarcador nuclear A1, cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), transgelina, similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), isoforma A2 de ribonucleoproteína heterobiomarcador nuclear A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína K de interacción de Huntingtin (HYPK), beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1, calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), proteína de protección (filamento de actina), tipo gelsolina (CAPG), similar a la coactosina-tipo 1 (Cotl1), calponina-1 (calponina H1, músculo liso; calponina básica) (Cnn1), vinculina (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácida (CNN3), isoforma calponina 2 (Calponina 2), subunidad beta de la proteína F-actina (Capzb), alfa-globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), homólogo-bovino de la proteína de músculo liso SM22 (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxideroxina 2 (Prdx2), precursor de peroxiderodoxina 5 (Prdx5) y Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5);

- 5
- (S) proteína 5 de unión a ácidos grasos, galectina-3, c-sinucleína, ribonucleoproteína heterobiomarcador nuclear A1, cadena ligera de miosina, regulador B, precursor de peroxirredoxina 5 y transgelina;
- (T) beta-actina FE-3 (Actg1), caldesmon 1 (Cald1), calponina-1 (Cnn1), E-FABP (C-FABP) (Fabp5), galectina -3 (LGALS3), gamma sinucleína (Sncl), isoforma a de la ribonucleoproteína hetero nuclear A1 (HNRPA1), isoforma A2 de la ribonucleoproteína hetero nuclear A2/B1 (Hnrpa2b1), proteína interactiva Huntingtin K (HYPK), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), precursor de peroxirredoxina 5 (Prdx5), similar a la purina-nucleósido fosforilasa (punA), piruvato deshidrogenasa (lipoamida) beta (PDHB) y transgelina (Tagln);
- 10
- (U) transgelina (Tagln), proteína de recubrimiento (filamento de actina), gelsolina (CAPG), caldesmon 1 (Cald1), beta-actina FE-3 (Actg1), similar a coactosina-tipo 1 (Cotl1), calfoonina-1 (calfonina H1, músculo liso, calponin básico) (Cnn1), vinculin (VCL), VIM, beta-tropomiosina (TPM2), cadena ligera de miosina, regulador B (Mrlcb), transgelina 2 (Tagln2), tropomiosina 1, isoforma alfa c (TPM1), calponina 3, ácido (CNN3), isoforma a de calponina 2 (Calponina 2), subunidad de proteína beta protectora de actina F (Capzb), alfa globulina (Hba1), alfa-actina (aa 40-375) (Acta2), proteína de músculo liso SM22 homólogo-bovino (fragmentos) (Tagln2), tioredoxina 2 (Txn1), peroxidoredoxina 2 (Prdx2), precursor de peroxidoredoxina 5 (Prdx5) y Cu-Zn superóxido dismutasa A5 (GSTA5).
- 15
- (V) colágeno, tipo XVII, alpha 1 (COL17A1), proteína tumoral p73 (TP73), queratina 10 (KRT10), caspasa 14, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis (CASP14), filagrina (FLG), proteína rica en queratinocitos prolina (KPRP), corneodesmosina (CDSN), peptidasa 5 relacionada con calicreína (KLK5), melan-A (MLANA), dopacromo tautomerasa (DCT), tirosinasa (TYR), molécula CD1a (
- 20
- 25
- 30

CD1A), molécula CD207, langerina, (CD207), anexina A6
 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato
 catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína
 ribosómica 40S S5 (RPS5), factor de empalme pre-ARNm putativo
 5 ARN-dependiente de ATP helicasa DHX15 (DHX15), subunidad
 reguladora 1 de proteasoma 26 no-ATPasa, (PSMD1), proteína
 ribosómica 40S S29 (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2),
 subunidad zeta de proteína 1 de complejo T (CCT6A), anexina 5
 (ANXA5), homólogo de ligasa RtcB de empalme a ARNt
 10 (C22orf28), factor de empalme 9 rico en serina/arginina (SRSF9),
 polipéptido ligero 6 de miosina (MYL6), subunidad reguladora 14
 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína UPF0568 C14orf166
 (C14orf166), subunidad reguladora 14 de proteasoma no-ATPasa
 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial
 15 (SHMT2), proteína de choque térmico 70 kDa 1A/1B (HSPA1A),
 helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina
 (CALM1), subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de
 intercambio de nucleótidos guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4
 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7
 20 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X),
 subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), deshidrogenasa
 NAD(P)H [quinona] 1 (NQO1), proteína S100-A16 (S100A16),
 clatrina cadena ligera B de clatrina (CLTB), proteína soluble en
 ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de subfamilia C de
 25 homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de complejo AP-2
 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-ARNRNA
 sintetasa (GARS), Proteína 2 que contiene el dominio EH (EHD2),
 oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), trombospondina-1
 (THBS1), glicilpeptido N-tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1),
 30 proteína 1 asociada a denilil ciclase 1 (CAP1), proteína 2 de 70
 kDa relacionada con el choque térmico (HSPA2), histona H2A tipo

1-A (HIST1H2AA) y la subunidad alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1).

- (W) citocromo c oxidasa II mitocondrialmente codificada (MTCO2), subcomplejo alfa 1 deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 5 (NDUFA5), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 9 (NDUFA9), subcomplejo alfa 1 de deshidrogenasa NADH (ubiquinona), 10 (NDUFA10) y NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 6, 13 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) (NDUFS6), donde una disminución en la expresión de uno o más transcritos es indicativo de envejecimiento;
- (X) anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-6-fosfato catión-independiente (IGF2R), twinfilin-2 (TWF2), proteína S5 ribosomal 40S (RPS5), helicasa de ARN DHX15 dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm putativo (DHX15), subunidad 1 reguladora no ATPasa del proteasoma 26S (PSMD1), proteína S29 ribosómica 40S (RPS29), sinaptopodina-2 (SYNPO2), subunidad zeta de proteína del complejo-T (CCT6A), anexina 5 (ANXA5), homólogo RtcB de ligasa de empalme de ARNt (C22orf28), factor 9 de empalme rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero de miosina 6 (MYL6), subunidad reguladora 7 de proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), UPF0568 proteína C14orf166 (C14orf166), subunidad reguladora 14 no ATPasa de proteasoma 26 (PSMD14), serina hidroximetiltransferasa, mitocondrial (SHMT2), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A), helicasa DDX1 de ARN dependiente de ATP (DDX1), calmodulina (CALM1), subunidad alfa-2 del complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rho 2 (ARHGEF2), anexina A4 (ANXA4), proteína de membrana integral de banda de eritrocitos 7 (STOM), helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP (DDX3X), subunidad pequeña de calpaína 1 (CAPNS1), NAD (P) H deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1),

proteína S100-A16 (S100A16), cadena B ligera de clatrina (CLTB),
 proteína soluble en ácido cerebral 1 (BASP1), miembro 3 de la
 subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 del
 complejo AP-2 (AP2A1), proteína ribosómica 40S (RPS6), glicil-
 5 ARNt sintetasa (GARS), proteína 2 que contiene el dominio EH
 (EHD2), oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2),
 trombospondina-1 (THBS1), glicolpeptida N-
 tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil
 ciclasa, (CAP1), proteína 2 de 70 kDa relacionada con el choque
 10 térmico (HSPA2), histona H2A tipo 1-A (HIST1H2AA) y subunidad
 alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1);
 (Y) anexina A6 (ANXA6), glutaminil-ARNt sintetasa (QARS), manosa-
 6-fosfato independiente de catión (IGF2R), helicasa DHX15 de
 ARN dependiente de ATP de factor de empalme pre-ARNm
 15 putativo (DHX15), proteína ribosómica 40S S29 (RPS29),
 sinaptopodina-2 (SYNPO2), anexina 5 (ANXA5), factor 9 empalme
 rico en serina/arginina (SRSF9), polipéptido ligero 6 de miosina
 (MYL6), proteína 1A/1B de choque térmico 70 kDa (HSPA1A),
 calmodulina (CALM1), anexina A4 (ANXA4), proteína de
 20 membrana integral de banda 7 de eritrocitos (STOM), NAD(P)H
 deshidrogenasa [quinona] 1 (NQO1), cadena ligera B de clatrina
 (CLTB), proteína 1 soluble en ácido cerebral (BASP1), proteína
 ribosómica 40S (RPS6), proteína 2 que contiene dominio EH
 (EHD2), trombospondina-1 (THBS1), proteína 2 de 70 kDa
 25 relacionada con el choque térmico (HSPA2), en donde un aumento
 en la expresión de uno o más transcritos es indicativo de
 envejecimiento.
 (Z) twinfilin-2 (TWF2), proteína ribosomal 40S S5 (RPS5), subunidad
 reguladora 1 no ATPasa de proteasoma 26S (PSMD1), subunit
 30 zeta de proteína 1 de complejo T-(CCT6A), homólogo RtcB de
 ligasa de empalme a ARNt (C22orf28), subunidad 7 reguladora de

proteína fosfatasa 1 (PPP1R7), proteína C14orf166 UPF0568
 (C14orf166), subunidad 14 reguladora de proteasoma no ATPasa
 26 (PSMD14), hidroximetiltransferasa de serina, mitocondrial
 (SHMT2), helicasa DDX1 de RNA dependiente de ATP (DDX1),
 5 subunidad alfa-2 de complejo AP-2 (AP2A2), factor de intercambio
 2 de nucleótido guanina Rho (ARHGEF2), helicasa DDX3X de de
 ARN dependiente ATP (DDX3X), subunidad pequeña 1 de
 calpaína (CAPNS1), Proteína S100-A16 (S100A16), miembro 3 de
 subfamilia C de homólogos DnaJ (DNAJC3), subunidad alfa-1 de
 10 complejo AP-2 (AP2A1), glicil-ARNRNA sintetasa (GARS),
 oligoribonucleasa, mitocondrial (REXO2), glicilpeptido N-
 tetradecanoiltransferasa 1 (NMT1), proteína 1 asociada a adenilil
 ciclasa (CAP1), histona H2A tipo 1-A (HIS T1H2AA) y la subunidad
 alfa de la proteína 1 del complejo T (TCP1), en donde una
 15 disminución en la expresión de uno o más transcritos es indicativa
 de envejecimiento; o
 (AA) Abcg1, Abra, Actn3, Alas2, Alox15, Angptl4, Apod, Apold1, Arc,
 Arhgap24, Arl4c, Arntl, Arrdc2, Asb5, Atf3, Bag2, Bcl11a, Bcl6,
 Bdh1, Bdnf, Best3, Bhlhe40, Calhm1, Calml3, Car12, Ccl5, Cd74,
 20 Cdc42se1, Chac1, Chst5, Ciart, Cidec, Cish, Cited4, Ckap4, Cldn2,
 Clic6, Cpt1a, Csrnp1, Cxcl13, Dbp, Dnajb5, Dynll1, Dyrk2, Edn1,
 Egr1, Egr3, Elfn1, Emb, Enah, Fam107b, Fam110a, Fam134b,
 Fam167a, Fam46a, Fasn, Fgfr3, Fhl2, Fos, Fosb, Frk, Fst, Gdf15,
 Gem, Gngt1, Gnl3, Hba1, Hba2, Hbb, Hbb-b1, Hbegf, Hmox1,
 25 Hpd1, Hspa1b, Id4, Il2rb, Irs1, Irs2, Junb, Jund, Kbtbd8, Kcnk5,
 Kctd7, Kirrel2, Ky, Lamc2, Lipg, LOC689064, Lonrf3, Lrrc38,
 Lrrc52, Lrrn2, Lsr, Maff, Mchr1, Mfrp, Milt11, Mns1, Mogat1,
 Mphosph6, Mpz, Muc20, Mybpc2, Myf6, Myh1, Myh2, Myh4,
 Myocd, Nedd9, Nfil3, Nkg7, Nr1d1, Nr4a2, Nr4a3, Ntf4, Nuak1,
 30 Parp16, Pdc, Pde7a, Pfkfb2, Pfkfb3, Pgam1, Phlda1, Pik3ip1, Plk3,
 Postn, Ppargc1a, Ppp1r14c, Pragmin, Prf1, Ptpn14, Pvalb, Rab23,

5

Rab30, Rbm20, Rcan1, Rel1, Rfx1, RGD1307461, RGD1309676,
RGD1359290, RGD1564428, Rhpn2, Rn45s, Rnd1, Rp1, Rrad,
RT1-Ba, RT1-Bb, RT1-Da, RT1-Db1, Rtn4rl1, Scd1, Sdc4,
Sec14l5, Siglec5, Sik1, Slc18a2, Slc2a5, Slc30a4, Slc4a1, Slc4a5,
Slpi, Smad7, Snhg4, Spag8, Stc1, Sv2c, Terf2ip, Thrsp, Tmc8,
Tmem171, Tmx4, Tnfrsf12a, Tnni2, Ttc30b, Txnip, Txnip, Ucp3,
Unc5b, Zfp112, Zfp13, Zfp385b, Zfp474, Zfyve28, Zic1 y Zmynd10.

10

RESUMEN

La presente invención se refiere, en parte, al uso de células madre, tales como células madre derivadas de placenta (PDSC), para reducir los efectos del envejecimiento, por ejemplo, restaurar el motor regenerativo y prolongar la vida de los sujetos maduros. Se proporcionan en la presente, por ejemplo, métodos para 5 mantener o aumentar la relación entre el número de células madre y el número de células diferenciadas en un tejido de un sujeto a lo largo del tiempo, que comprenden administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre (p. ej. , PDSC), en donde la relación se mantiene o aumenta con el tiempo en comparación con 10 la relación entre el número de células madre y el número de células diferenciadas en un tejido de un sujeto de control a lo largo del tiempo. Además, se proporcionan métodos para mantener o aumentar el número de células madre en un tejido de un sujeto a lo largo del tiempo, que comprenden administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células madre (por ejemplo, PDSC), donde el número de células 15 madre en el el tejido del sujeto se mantiene o aumenta con el tiempo en comparación con el número de células madre en el mismo tejido de un sujeto de control. También se proporcionan en este documento métodos para alterar el fenotipo o proteoma de un residente de células madre en envejecimiento en un tejido de un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una población de células 20 madre (por ejemplo, PDSC), en donde la cantidad es efectiva para alterar el nicho ambiental de la célula madre envejecida de modo que el fenotipo o proteoma de la célula madre se altere en comparación con el fenotipo de la célula madre residente en el tejido de un sujeto de control.

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SMITH, Timothy L.
Celularity, Inc.
33 Technology Drive
Warren, New Jersey 07059
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 24 November 2017 (24.11.2017)	
Applicant's or agent's file reference P1008PC00	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2016/034773	International filing date (<i>day/month/year</i>) 27 May 2016 (27.05.2016)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
		☐ the common representative
Name and Address HUMAN LONGEVITY, INC. 4570 Executive Dr. San Diego, CA 92121 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
		E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address CELULARITY, INC. 33 Technology Drive Warren, New Jersey 07059 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		

3. Further observations, if necessary:
--

4. A copy of this notification has been sent to:		☐	the International Preliminary Examining Authority
☒	the receiving Office	☒	the designated Offices concerned
☐	the International Searching Authority	☐	the elected Offices concerned
☐	the Authority(ies) specified for supplementary search	☐	other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Roslik-Milliquet Ana e-mail pct.team4@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: TAMERA M. WEISSER
JONES DAY
250 VESEY STREET
NEW YORK, NY 10281-1047

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

25 AUG 2016

Applicant's or agent's file reference
13555-006-228

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 16/34773

International filing date (day/month/year)

27 May 2016 (27.05.2016)

Priority date (day/month/year)

28 May 2015 (28.05.2015)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A01N 63/00, C12N 5/071, C12N 5/00 (2016.01)
CPC - A61K 35/12, A61K 38/00

Applicant HUMAN LONGEVITY, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1 bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Date of completion of this opinion

19 July 2016

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 16/34773

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a)).
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 16/34773

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 4-18

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 4-18 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 4-18 are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 4-18

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 16/34773

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	None	YES
	Claims	1-3	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-3	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-3 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by US 2010/0260727 A1 to Hare et al. (hereinafter Hare).

Regarding Claim 1, Hare discloses a method, wherein:

(ii) the method is a method of maintaining or increasing the number of stem cells in a tissue of a subject over time, comprising administering to the subject an effective amount of a population of stem cells, wherein the number of stem cells in the tissue of the subject is maintained or increased over time as compared to the number of stem cells in the same tissue of a control subject (para [0006] "a method of treating heart disease and heart disorders in a patient comprises isolating stem cells from a patient or donor; purifying the stem cells and obtaining mesenchymal stem cells; administering to a patient's cardiac tissue, mesenchymal stem cells in a concentration effective to repair damaged cardiac tissue; and, treating heart disease and heart disorders."; para [0012] "the mesenchymal cells recruit endogenous cardiac stem cells, reconstitute myocardial stem cell niches"; para [0074] "Briefly, the results described herein show that injections of MSCs (mesenchymal stem cells) into pig hearts caused massive proliferation of CSCs (cardiac stem cells)"; para [0187] "it was tested whether alphaMSCs interact with endogenous c-kit-pos cardiac stem cells (CSCs). Endogenous c-kit-pos CSCs were rare 1-3 days after transplantation, but dramatically increased in the alphaMSCs treated pigs by 2 weeks (FIGS. 2G, 2H). The number of c-kit cells increased by 50-fold in the infarct zone of the treated animals and was also elevated, though less dramatically, in border and remote zones of MSC treated animals (FIGS. 9A-9D).... There was a 25-fold increase in the number of these cardiac lineage committed c-kit cells in the border zones of the MSCs treated animals, compared to animals receiving injection of non-cellular vehicle alone, and to untreated control animals.").

Regarding Claim 2, Hare discloses the method of claim 1, and further discloses (i) the tissue is selected from the group consisting of muscle, brain, heart, kidney, liver, bone marrow, and skin (para [0074] "Briefly, the results described herein show that injections of MSCs (mesenchymal stem cells) into pig hearts caused massive proliferation of CSCs (cardiac stem cells)").

Regarding Claim 3, Hare discloses the method of claims 1 and 2, and further discloses the control subject is the same subject before administration of the population of stem cells or a subject that has not received the population of stem cells (para [0187] "it was tested whether alphaMSCs interact with endogenous c-kit-pos cardiac stem cells (CSCs). Endogenous c-kit-pos CSCs were rare 1-3 days after transplantation, but dramatically increased in the MSCs treated pigs by 2 weeks (FIGS. 2G, 2H).... There was a 25-fold increase in the number of these cardiac lineage committed c-kit cells in the border zones of the alphaMSCs treated animals, compared to animals receiving injection of non-cellular vehicle alone, and to untreated control animals.").

Claims 1-3 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 13555-006-228	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 16/34773	International filing date (<i>day/month/year</i>) 27 May 2016 (27.05.2016)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 28 May 2015 (28.05.2015)
Applicant HUMAN LONGEVITY, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PLACENTAL-DERIVED STEM CELLS TO RESTORE THE REGENERATIVE ENGINE, CORRECT PROTEOMIC DEFECTS AND EXTEND LIFESPAN

5. With regard to the **abstract**,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/34773

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-18
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/34773

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to the use of stem cells, such as placental-derived stem cells (PDSC), to reduce the effects of aging by, restoring the regenerative engine and extending the lifespan of aging subjects. Provided are methods for maintaining or increasing the ratio of the number of stem cells to the number of differentiated cells in a tissue of a subject over time, comprising administering to the subject an effective amount of a population of stem cells. Further provided are methods of maintaining or increasing the number of stem cells in a tissue of a subject over time, comprising administering to the subject an effective amount of a population of stem cells. Also provided herein are methods of altering the phenotype or proteome of an aging stem cell resident in a tissue of a subject, comprising administering to the subject an effective amount of a population of stem cells.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/34773

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 63/00, C12N 5/071, C12N 5/00 (2016.01) CPC - A61K 35/12, A61K 38/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A01N 63/00, C12N 5/071, C12N 5/00 (2016.01) CPC - A61K 35/12, A61K 38/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/93.7; 435/366, 435/325 Keyword limited, search terms below Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Scholar, Google Patents. increase, maintain, ratio, stem cells, tissue, in vivo, administer, inject, placental stem cell, placenta derived stem cell, muscle, skin heart, brain, kidney, bone marrow, regenerate, replenish, progenitor cell, aging stem cell, somatic cell, de-differentiation, pluripotent stem cell, stem cell niche, signa		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/0260727 A1 (HARE et al.) 14 October 2010 (14.10.2010). para [0006], [0012], [0074], [0012]	1-3
A	US 2013/0022582 A1 (FERRER et al.) 24 January 2013 (24.01.2013) Abstract	1-3
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 July 2016		Date of mailing of the international search report 25 AUG 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774



(51) International Patent Classification:

A01N 63/00 (2006.01) C12N 5/00 (2006.01)
C12N 5/071 (2010.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2016/034773

(22) International Filing Date:

27 May 2016 (27.05.2016)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

62/167,786 28 May 2015 (28.05.2015) US

(71) Applicant: HUMAN LONGEVITY, INC. [US/US]; 4570
Executive Dr., San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventor: HARIRI, Robert, J.; 341 Mendham Road,
Bernardsville, NJ 07924 (US).

(74) Agents: WEISSER, Tamera M. et al.; Jones Day, 250
Vesey Street, New York, NY 10281-1047 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PLACENTAL-DERIVED STEM CELLS TO RESTORE THE REGENERATIVE ENGINE, CORRECT PROTEOMIC DEFECTS AND EXTEND LIFESPAN

(57) Abstract: The present invention relates to the use of stem cells, such as placental-derived stem cells (PDSC), to reduce the effects of aging by, restoring the regenerative engine and extending the lifespan of aging subjects. Provided are methods for maintaining or increasing the ratio of the number of stem cells to the number of differentiated cells in a tissue of a subject over time, comprising administering to the subject an effective amount of a population of stem cells. Further provided are methods of maintaining or increasing the number of stem cells in a tissue of a subject over time, comprising administering to the subject an effective amount of a population of stem cells. Also provided herein are methods of altering the phenotype or proteome of an aging stem cell resident in a tissue of a subject, comprising administering to the subject an effective amount of a population of stem cells.

