

EPIGENETIK DAN PENUAAN (AGING): PELUANG INTERVENSI MOLEKULER UNTUK HIDUP SEHAT LEBIH LAMA

Dwi Lunarta Docterina Sutanti Siahaan✉, Hadyanto Lim

Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan, Indonesia

Email: rinasiahaan72@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.46880/methoda.Vol15No1.pp62-68>

ABSTRACT

Aging is a complex biological process characterized by a decline in cellular function and increased susceptibility to degenerative diseases. In recent decades, research has shown that epigenetic modifications—such as DNA methylation, histone modification, and regulation by non-coding RNAs—play a key role in the aging process. These changes influence gene expression without altering the DNA sequence and contribute to cellular damage, chronic inflammation, and tissue dysfunction. As scientific understanding advances, various epigenetic-based molecular interventions have emerged, including epigenetic reprogramming, senolytic therapies, and pharmacological and lifestyle approaches targeting epigenetic mechanisms. Although challenges remain in terms of safety, specificity, and clinical applicability, these approaches offer promising potential for extending healthspan and improving quality of life in later years.

Keyword: Epigenetic, Aging, Molecular Intervention.

ABSTRAK

Penuaan merupakan proses biologis kompleks yang ditandai dengan penurunan fungsi seluler dan meningkatnya kerentanan terhadap penyakit degeneratif. Dalam beberapa dekade terakhir, penelitian telah menunjukkan bahwa perubahan epigenetik, seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi oleh RNA non-koding, memainkan peran kunci dalam proses penuaan. Perubahan-perubahan ini dapat memengaruhi ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA, serta berkontribusi terhadap kerusakan sel, inflamasi kronik, dan disfungsi jaringan. Seiring berkembangnya ilmu pengetahuan, berbagai intervensi molekuler berbasis epigenetik mulai dikembangkan, seperti epigenetic reprogramming, penggunaan senolitik, serta pendekatan farmakologis dan gaya hidup yang menargetkan mekanisme epigenetik. Meskipun masih menghadapi tantangan dalam hal keamanan, spesifisitas, dan penerapan klinis, pendekatan ini memberikan harapan baru dalam memperpanjang healthspan (rentang sehat) dan meningkatkan kualitas hidup pada usia lanjut.

Kata Kunci: Epigenetik, Penuaan, Intervensi Molekuler.

PENDAHULUAN

Penuaan merupakan proses biologis yang bersifat universal dan kompleks, ditandai oleh penurunan progresif fungsi fisiologis dan meningkatnya kerentanan terhadap berbagai penyakit degeneratif, seperti kanker, penyakit kardiovaskular, dan gangguan neuro-degeneratif. Seiring dengan meningkatnya harapan hidup global, muncul kebutuhan untuk

tidak hanya memperpanjang usia, tetapi juga meningkatkan kualitas hidup pada usia lanjut, yang dikenal sebagai healthspan atau rentang hidup sehat (Li et al., 2021)

Selama beberapa dekade terakhir, perhatian terhadap mekanisme molekuler yang mendasari proses penuaan terus berkembang. Salah satu fokus utama adalah epigenetik. Epigenetik berasal dari kata "epi" yang berarti

"di atas" atau "di luar" dan "genetik" yang merujuk pada gen. Dengan demikian, epigenetik dapat diartikan sebagai perubahan yang terjadi di luar urutan genetik yang mempengaruhi bagaimana gen diekspresikan. Regulasi ekspresi genetik yang tidak melibatkan perubahan pada urutan DNA, namun dapat diwariskan dan bersifat reversible (Lim, 2016).

Mekanisme epigenetik, seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan ekspresi RNA non-koding, memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis seluler dan fungsi jaringan (Wang et al., 2022).

Metilasi DNA adalah proses di mana kelompok metil (-CH₃) ditambahkan ke sitosin dalam urutan DNA, yang dapat menghambat ekspresi gen. Metilasi DNA sering terjadi di daerah promotor gen, yang berfungsi sebagai pengatur utama ekspresi gen. Penelitian menunjukkan bahwa metilasi DNA yang abnormal dapat berkontribusi pada perkembangan berbagai penyakit, termasuk kanker.

Modifikasi Histon: Histon adalah protein yang membantu mengemas DNA dalam kromatin. Modifikasi kimia pada histon, seperti asetilasi dan metilasi, dapat mempengaruhi struktur kromatin dan aksesibilitas gen. Modifikasi ini dapat meningkatkan atau menurunkan ekspresi gen tergantung pada jenis modifikasi yang terjadi.

RNA Non-koding: Molekul RNA non-koding, seperti miRNA dan lncRNA, berperan dalam regulasi ekspresi gen. miRNA dapat mengikat mRNA dan menghambat translasinya, sedangkan lncRNA dapat berinteraksi dengan DNA, RNA, atau protein untuk memodulasi ekspresi gen. Penelitian menunjukkan bahwa perubahan dalam ekspresi miRNA dapat berkontribusi pada perkembangan berbagai penyakit, termasuk kanker.

Perubahan epigenetik diketahui berkontribusi pada fenomena epigenetic drift dan ketidakseimbangan ekspresi gen yang berkaitan dengan usia. Hal ini membuka peluang bagi intervensi terapeutik berbasis epigenetik untuk menunda atau bahkan membalikkan sebagian aspek biologis dari

penuaan. Dengan menargetkan mekanisme ini, para peneliti berharap dapat mengembangkan terapi yang tidak hanya memperpanjang usia, tetapi juga mempertahankan vitalitas dan kesehatan secara fungsional pada individu yang menua (Bertucci-Richter, et al., 2024).

TINJAUAN PUSTAKA

Epigenetik adalah bagian dari biologi molekuler yang mempelajari perubahan ekspresi gen yang tidak disebabkan oleh perubahan urutan DNA, namun dapat diwariskan secara mitotik atau meiotik. Tiga mekanisme utama epigenetik meliputi metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi oleh RNA non-koding. Ketiganya berperan penting dalam pengaturan aktivitas gen selama perkembangan dan dalam menjaga stabilitas fungsi sel (Lim, 2016).

Dalam konteks penuaan, terjadi akumulasi perubahan epigenetik seiring waktu, yang dikenal sebagai epigenetic drift, perubahan acak dan progresif pada tanda epigenetik yang menyebabkan disfungsi genetik dan seluler. Salah satu indikator paling dikenal adalah epigenetic clock, yaitu prediksi usia biologis berdasarkan pola metilasi DNA pada situs-situs CpG tertentu. Ketidaksesuaian antara usia kronologis dan usia epigenetik ini telah dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit terkait usia (Bertucci-Richter, et al., 2024).

Penurunan metilasi global DNA, hipermetilasi gen supresor tumor, serta perubahan ekspresi RNA non-koding seperti miRNA dan lncRNA telah terbukti berkontribusi terhadap proses penuaan dan kerentanan terhadap penyakit. Perubahan ini dapat memengaruhi regulasi proliferasi sel, stres oksidatif, inflamasi, dan autofagi—semuanya merupakan jalur penting dalam biologi penuaan (Prabhakaran, et al., 2024).

Dengan memahami hubungan antara perubahan epigenetik dan penuaan, terbuka peluang intervensi molekuler untuk menstabilkan atau membalikkan perubahan tersebut demi memperpanjang healthspan (masa hidup sehat).

INTERVENSI MOLEKULER

Intervensi molekuler berbasis epigenetik adalah pendekatan-pendekatan terapi yang menarget mekanisme epigenetik untuk memperlambat atau memodifikasi proses penuaan. Seiring berkembangnya pemahaman mengenai peran epigenetik dalam penuaan, berbagai strategi intervensi molekuler mulai dikembangkan untuk memodulasi mekanisme ini. Tujuannya adalah memperlambat penurunan fungsi seluler atau bahkan membalikkan tanda-tanda penuaan secara biologis. Pendekatan ini meliputi reprogramming epigenetik, penggunaan agen farmakologis, serta intervensi berbasis nutrisi dan life style (gaya hidup) seperti olahraga dan kebiasaan hidup sehat.

Epigenetic Reprogramming

Maksudnya adalah proses pengaturan ulang tanda-tanda epigenetik untuk mengembalikan sel ke keadaan yang lebih muda secara biologis. Konsep dan mekanisme reprogramming epigenetik adalah proses mengatur ulang lanskap epigenom sel ke status yang lebih muda. Hal ini dapat dilakukan melalui: proses reprogramming penuh (full reprogramming), yaitu melibatkan ekspresi penuh faktor Yamanaka (OSKM: Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) untuk menginduksi pluripotensi. Efektif dalam meremajakan sel tetapi berisiko tinggi terhadap kehilangan identitas sel dan tumorigenesis. OSKM adalah singkatan dari empat faktor transkripsi yang digunakan untuk melakukan reprogramming sel somatik menjadi sel pluripoten (induced pluripotent stem cells/iPSCs). Keempat faktor ini dikenal sebagai faktor Yamanaka, dinamai dari Shinya Yamanaka yang menemukan teknik ini pada tahun 2006. Fungsi utama OSKM: menghapus tanda epigenetik diferensiasi pada sel somatik, mengaktifkan kembali program genetik yang khas untuk sel punca, mendorong sel untuk kembali ke kondisi pluripoten sehingga mirip sel embrionik (Pereira et al., 2024)

Ataupun proses reprogramming parsial (partial reprogramming), yaitu menginduksi ekspresi OSKM secara sementara untuk memulihkan fungsi dan ekspresi gen terkait usia

tanpa menghapus identitas sel. Lebih aman dan relevan untuk aplikasi anti-penuaan.

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa reprogramming parsial dapat memperbaiki tanda-tanda penuaan pada tingkat jaringan tanpa menyebabkan kehilangan identitas seluler atau pembentukan tumor, menjadikannya prospek menarik untuk terapi regeneratif. Ocampo et al. (2016), menggunakan reprogramming parsial pada tikus progeria. Hasilnya peningkatan regenerasi otot, struktur jaringan yang lebih sehat, dan perpanjangan umur. Sedangkan Lu et al. (2020) melakukan aplikasi pada retina tikus, berhasil memulihkan fungsi penglihatan tanpa kehilangan identitas sel retinal. Ia menggunakan pendekatan transien OSK pada hewan, hasil menunjukkan reset epigenetic clock dan perbaikan profil metilasi DNA.

Terapi Molekuler

Terapi molekuler merupakan pendekatan yang menjanjikan dalam intervensi epigenetik untuk mencegah penuaan. Pendekatan ini melibatkan penggunaan obat atau senyawa yang dapat memodifikasi mekanisme epigenetik untuk mengembalikan atau meningkatkan fungsi gen yang terganggu.

Beberapa agen farmakologis telah dikembangkan untuk menargetkan enzim-enzim epigenetik, seperti:

- Histone Deacetylase Inhibitors (HDACi)
Inhibitor HDAC bekerja dengan menghambat enzim yang menghilangkan kelompok asetil (deasetilase) dari histon, sehingga meningkatkan aksesibilitas DNA dan meningkatkan ekspresi gen. Asetilasi histon merupakan salah satu pola regulasi epigenetik yang paling penting selama proses penuaan. Inhibitor HDAC (histone deacetylase) menunjukkan efek geroprotektif terutama melalui pembalikan proses deasetilasi kromatin yang berhubungan dengan penuaan, peningkatan asetilasi histon di dekat gen-gen yang mendukung umur panjang (pro-longevity), serta aktivasi protein-protein yang meningkatkan ketahanan terhadap stres dan umur Panjang (Wang et al., 2022)

Pemberian inhibitor HDAC tipe pan, SAHA, dapat memperbaiki fenotipe kulit seperti hilangnya lemak subkutan, peradangan, dan fibrosis pada model tikus sindrom Cockayne (CS), suatu bentuk kelainan genetik yang menyebabkan penuaan dini. ITF2357 (givinostat) mampu menekan disfungsi diastolik yang diinduksi oleh penuaan pada tikus normotensif. Inhibitor HDAC lainnya, yaitu butirrat, memberikan perlindungan terhadap atrofi otot terkait penuaan pada tikus.

Inhibitor HDAC juga menunjukkan efek menguntungkan pada gangguan neurodegeneratif dengan memodulasi neuroplastisitas yang dimediasi oleh kromatin dan meningkatkan konsolidasi pembelajaran. Karena sirtuin juga merupakan salah satu kelas HDAC, mekanisme bagaimana baik STACs (sirtuin-activating compounds) maupun inhibitor HDAC dapat memperlambat proses penuaan masih perlu diteliti lebih lanjut.

Obat-obatan seperti Vorinostat dan Romidepsin telah digunakan dalam pengobatan kanker dan menunjukkan potensi dalam memperbaiki fungsi sel. Penelitian oleh Kiweler et al. (2019) menunjukkan bahwa penggunaan inhibitor HDAC dapat meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam perbaikan DNA dan mengurangi peradangan, yang dapat berkontribusi pada penuaan yang lebih sehat.

- DNA Methyltransferase inhibitors (DNMTi). Inhibitor DNMT adalah senyawa yang dirancang untuk menghambat enzim dengan menambahkan kelompok metil pada DNA. Dengan menghambat metilasi DNA, obat ini dapat mengembalikan ekspresi gen yang tereduksi, termasuk gen yang terlibat dalam perbaikan DNA dan respon stres. Obat-obatan seperti Azacitidine dan Decitabine telah digunakan dalam pengobatan kanker dan menunjukkan potensi dalam memperbaiki ekspresi gen yang tereduksi (Brueckner & Lyko, 2017). Penelitian oleh Kornicka et al. (2017) menunjukkan bahwa penggunaan inhibitor DNMT Azacitidine, dapat meningkatkan

respons sel terhadap stres oksidatif, yang berpotensi memperlambat proses penuaan.

Senolitik dan Senomorfik

Sel-sel yang mengalami penuaan (senescent cells) menunjukkan perubahan epigenetik yang signifikan dan dapat menghasilkan Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP), yang memicu inflamasi kronis dan kerusakan jaringan. Senolitik adalah agen yang secara selektif mengeliminasi sel tua, sedangkan senomorfik menekan efek negatif SASP. Intervensi ini secara tidak langsung memodulasi lanskap epigenetik dan telah menunjukkan hasil menjanjikan dalam meningkatkan fungsi jaringan pada model hewan (Zhang et al., 2023)

Senolitik secara selektif membersihkan sel-sel senesen pada individu lanjut usia dan telah dipelajari sebagai terapi potensial untuk intervensi penuaan. Strategi senolitik pertama yang diusulkan adalah kombinasi Dasatinib (D) dan Quercetin (Q), dua inhibitor pan-tirosin kinase. Satu dosis tunggal D (5 mg/kg) + Q (50 mg/kg) secara efektif menunda fenotipe penuaan, seperti kerapuhan (frailty), penyakit kardiovaskular, dan degenerasi diskus intervertebralis (IVDD) pada tikus tua, serta memperpanjang umur tikus. Hingga saat ini, D + Q telah terbukti memperpanjang healthspan (rentang waktu hidup sehat) dan memperlambat proses penuaan fisiologis maupun patologis pada berbagai jaringan atau organ, termasuk sistem kardiovaskular, sistem skeletal, otak, jaringan adiposa, paru-paru, dan otot (Wang et al., 2022)

Baru-baru ini, regulasi epigenetik telah terbukti menjadi mekanisme penting melalui mana D+Q mengeliminasi sel-sel yang menua. Pengobatan D+Q menyebabkan perubahan signifikan pada tanda-tanda epigenetik di hippocampus dan meningkatkan kemampuan kognitif tikus Wistar jantan yang telah menua. Selain itu, sel prekursor adiposa yang senesen menunjukkan hipometilasi dan peningkatan ekspresi gen ZMAT3, yang berhubungan dengan diabetes tipe 2. Pengobatan D+Q selama 3 hari mampu meningkatkan metilasi DNA pada ZMAT3, menurunkan ekspresinya, dan membalikkan tanda-tanda senesensi.

Selain D+Q, obat senolitik lainnya seperti ABT-263, ABT-737, digoksin, FOXO4-DRI (D-retro inverso), dan inhibitor heat shock protein (HSP) 90 yaitu 17-DMAG, memainkan peran senolitik mereka terutama melalui induksi apoptosis dan disfungsi mitokondria, namun hubungan mereka dengan epigenetik masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Wang et al., 2022)

Teknologi Rekayasa Genetik

Teknik CRISPR/dCas9 epigenetik dapat melakukan perubahan epigenetik yang spesifik dan reversibel pada gen target dengan tingkat efek samping yang lebih rendah daripada metode yang lebih lama digunakan. CRISPR/dCas9 dapat dimuat dengan domain aktivasi atau represi untuk mengatur ekspresi gen. Risiko efek off-target dari CRISPR/dCas9 jauh lebih rendah dibandingkan dengan Cas9, dan efeknya relatif efisien serta ringan. CRISPR-dCas9 dapat berfungsi sebagai alat pengeditan epigenetik dan kompleks CRISPR-dCas9-EE dapat dimanfaatkan untuk mengubah fitur epigenetik kanker yang terkait dengan berbagai ciri kanker (Li et al., 2023)

Intervensi Nutrisi dan Gaya Hidup

Pola makan seperti konsumsi asam folat, vitamin B6, B12, metionin, betaine, dan kolin dapat membantu metilasi DNA karena memerlukan siklus biokimia yang memerlukan donor metil. Metilasi DNA juga sensitif terhadap zinc, flavonoid, vitamin C, dan niacin. Akibatnya, analisis epigenetik baseline dapat digunakan untuk mengidentifikasi individu yang mendapat manfaat dari intervensi nutrisi. Kesehatan dan keseimbangan fitokimia diet adalah hasil interaksi antara alam dan manusia. Sayur-sayuran, buah-buahan, dan jus tumbuh-tumbuhan atau minuman mengandung polifenol seperti flavonoid, resveratrol, dan tea catechins. Polifenol ini melindungi jantung, neuron, kemopreventif, dan anti-inflamasi. Mekanisme manfaat fitokimia: 1) Peningkatan aktivitas antioksidan atau ekspresi protein antioksidan; 2) Pengurangan signaling stres retikulum endoplasmik; 3) Penghambatan sitokin anti-inflamasi; 4) Penghambatan faktor transkripsi yang terkait dengan penyakit metabolik; 5)

Menginduksi ekspresi gen metabolik; dan 6) Aktivasi faktor transkripsi yang mengantagonis inflamasi. Epigenom makanan ini berfungsi untuk mengatur stres, metabolisme energi, homeostasis imun, dan fisiologi tubuh (Lim, 2016)

Selain pola makan, aktivitas fisik, dan lingkungan psikososial terbukti memengaruhi regulasi epigenetik. Diet kaya polifenol (seperti kurkumin, resveratrol, sulforafan, luteolin, asam korosolid, apigenin, dll), pembatasan kalori, serta puasa intermiten telah dikaitkan dengan perubahan positif pada metilasi DNA dan ekspresi gen yang berperan dalam stres oksidatif dan inflamasi. Demikian pula, olahraga teratur diketahui meningkatkan ekspresi gen yang mendukung plastisitas sel dan perbaikan jaringan melalui mekanisme epigenetik (Divyajanani et al., 2023; Hernández-Saavedra et al., 2019; Hanjani & Vafa, 2018; Fernandes et al., 2017).

TANTANGAN INTERVENSI EPIGENETIK

Intervensi epigenetik dalam proses penuaan menunjukkan potensi klinis yang besar, terutama dalam memperpanjang healthspan (masa hidup sehat) dan mencegah berbagai penyakit degeneratif yang berkaitan dengan usia. Meski demikian, penerapan klinis dari terapi epigenetik masih menghadapi sejumlah tantangan. Salah satu kendala utama adalah risiko efek samping jangka panjang, termasuk potensi terjadinya tumorigenesis, karena manipulasi ekspresi gen dapat memicu pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Selain itu, spesifisitas target dari banyak obat epigenetik masih rendah, yang dapat menyebabkan efek off-target pada jaringan sehat (Griazeva et al., 2023)

Masalah lainnya adalah kurangnya metode pemantauan langsung terhadap perubahan epigenetik secara real-time pada manusia, serta kesenjangan antara hasil penelitian pra-klinis dan respons biologis pada manusia yang lebih kompleks. Selain itu, terapi yang bersifat “anti-penuaan” juga menghadapi tantangan etis dan sosial, seperti pertanyaan tentang keadilan akses, persepsi terhadap penuaan sebagai kondisi alami, dan

kemungkinan memperluas kesenjangan sosial dalam kesehatan (Santaló & Berdasco, 2022)

KESIMPULAN

Penuaan adalah proses biologis kompleks yang sangat dipengaruhi oleh regulasi epigenetik. Seiring bertambahnya usia, terjadi perubahan epigenetik yang menyebabkan penurunan fungsi sel dan jaringan, serta meningkatnya kerentanan terhadap berbagai penyakit degeneratif. Pemahaman yang semakin dalam terhadap mekanisme epigenetik telah membuka peluang untuk melakukan intervensi molekuler yang mampu memodulasi proses penuaan secara langsung.

Berbagai pendekatan, mulai dari epigenetic reprogramming, senolitik, obat-obatan epigenetik, teknik rekayasa genetik hingga intervensi gaya hidup berbasis nutrisi, telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam memperpanjang healthspan. Meskipun masih terdapat tantangan dalam hal efektivitas, keamanan, dan penerapan klinis, arah perkembangan riset ini menunjukkan potensi besar bagi masa depan terapi penuaan. Intervensi epigenetik berpotensi tidak hanya untuk memperpanjang usia hidup, tetapi juga untuk meningkatkan kualitas hidup pada usia lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Bertucci-Richter, E.M., Shealy, E.P., & Parrott, B.B. (2024). Epigenetic drift underlies epigenetic clock signals, but displays distinct responses to lifespan interventions, development, and cellular dedifferentiation. *Aging*, 16(2), 1002–1020.
<https://doi.org/10.18632/aging.205503>
- Brueckner, B., & Lyko, F. (2004). DNA methyltransferase inhibitors: old and new drugs for an epigenetic cancer therapy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(11), 551–554.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.09.004>
- Divyajanani, S., Harithpriya, K., Ganesan, K., & Ramkumar, K. M. (2023). Dietary Polyphenols Remodel DNA Methylation Patterns of NRF2 in Chronic Disease. *Nutrients*, 15(15), 3347.
<https://doi.org/10.3390/nu15153347>
- Fernandes, J., Arida, R. M., & Gomez-Pinilla, F. (2017). Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 80, 443–456.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.012>
- Griazeva, E. D., Fedoseeva, D. M., Radion, E. I., Ershov, P. V., Meshkov, I. O., Semyanikhina, A. V., Makarova, A. S., Makarov, V. V., Yudin, V. S., Keskinov, A. A., & Kraevoy, S. A. (2023). Current approaches to epigenetic therapy. *Epigenomes*, 7(4), 23.
<https://doi.org/10.3390/epigenomes7040023>
- Hernández-Saavedra, D., Moody, L., Xu, G. B., Chen, H., & Pan, Y. X. (2019). Epigenetic regulation of metabolism and inflammation by calorie restriction. *Advances in Nutrition*, 10(3), 520–536.
<https://doi.org/10.1093/advances/nmy129>
- Hanjani, N.A., & Vafa, M. (2018). Protein restriction, epigenetic diet, intermittent fasting as new approaches for preventing age-associated diseases. *International Journal of Preventive Medicine*, 9(1), 58.
https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_397_16
- Kiweler, N., Wünsch, D., Wirth, M., Mahendrarajah, N., Schneider, G., Stauber, R.H., Brenner, W., Butter, F., & Krämer, O. H. (2020). Histone deacetylase inhibitors dysregulate DNA repair proteins and antagonize metastasis-associated processes. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146, 343–356.
<https://doi.org/10.1007/s00432-019-03118-4>
- Kornicka, K., Marycz, K., Marędzia, M., Tomaszewski, K. A., & Nicpoń, J. (2017). The effects of the DNA methyltransferases inhibitor 5-Azacytidine on ageing, oxidative stress and DNA methylation of adipose derived stem cells. *Journal of cellular and molecular medicine*, 21(2), 387–401.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.12972>
- Li, T., Yang, Y., Qi, H., Cui, W., Zhang, L., Fu, X., He, X., Liu, M., Li, P., & Yu, T. (2023). CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects. *Signal Transduction Targeted Therapy*, 8(36).
<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01309-7>

- Li, Z., Zhang, Z., Ren, Y., Wang, Y., Fang, J., Yue, H., Ma, S., & Guan, F. (2021). Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology*, 22(2), 165-187. <https://doi.org/10.1007/s10522-021-09910-5>
- Lim, H. (2016). *Stem cell epigenetik*. Sof Media
- Lu, Y., Brommer, B., Tian, X., Krishnan, A., Meer, M., Wang, C., Vera, D.L., Zeng, Q., Yu, D., Bonkowski, M.S., Yang, J.H., Zhou, S., Hoffmann, E.M., Karg, M.M., Schultz, M.B., Kane, A.E., Davidsohn, N., Korobkina, E., Chwalek, K., ...Sinclair, D.A. (2020). Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature*, 588(7836), 124-129. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2975-4>
- Ocampo A., Reddy P., Martinez-Redondo P., Platero-Luengo A., Hatanaka F., Hishida T., Li M., Lam D., Kurita M., Beyret E., Araoka T., Vazquez-Ferrer E., Donoso D., Roman J.L., Xu J., Rodriguez Esteban C., Nuñez G., Nuñez Delicado E., Campistol J.M., ...Izpisua Belmonte J.C. (2016). In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming. *Cell*, 167(7), 1719-1733. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.052>
- Pereira, B., Correia, F.P., Alves, I.A., Costa, M., Gameiro, M., Martins, A.P., & Saraiva, J.A. (2024). Epigenetic reprogramming as a key to reverse ageing and increase longevity. *Ageing Research Reviews*, 95. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102204>
- Prabhakaran, R., Thamarai, R., Sivasamy, S., Dhandayuthapani, S., Batra, J., Kamaraj, C., Karthik, K., Shah, M.A., & Mallik, S. (2024). Epigenetic frontiers: miRNAs, long non-coding RNAs and nanomaterials are pioneering to cancer therapy. *Epigenetics & Chromatin*, 17(31). <https://doi.org/10.1186/s13072-024-00554-6>
- Santaló, J., & Berdasco, M. (2022). Ethical implications of epigenetics in the era of personalized medicine. *Clinical Epigenetic Journal*, 14(44). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01211-8>
- Wang, K., Liu, H., Hu, Q., Wang, L., Liu, J., Zheng, Z., Zhang, W., Ren, J., Zhu, F., & Liu, G. (2022). Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(374). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01211-8>
- Zhang, L., Pitcher, L.E., Prahalad, V., Niedernhofer, L.J., & Robbins, P.D. (2023). Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics. *The FEBS Journal*, 290, 1362-1383. <https://doi.org/10.1111/febs.16350>