



Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSN: 0443-5117
revista.medica@imss.gob.mx
Instituto Mexicano del Seguro Social
México

La senescencia celular como denominador común de enfermedades asociadas a la edad*

Maciel-Barón, Luis Ángel; Pérez, Viviana I.; Torres, Carmen; González-Puertos, Viridiana Y.; Konigsberg, Mina; López-Diazguerrero, Norma Edith

La senescencia celular como denominador común de enfermedades asociadas a la edad*

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 55, núm. 4, 2017

Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457751260024>

La senescencia celular como denominador común de enfermedades asociadas a la edad*

Cellular senescence as a common denominator in age-related diseases

Luis Ángel Maciel-Barón
Universidad Autónoma Metropolitana, México

Redalyc: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457751260024>

Viviana I. Pérez
Oregon State University, Estados Unidos

Carmen Torres
Drexel University College of Medicine, Estados Unidos

Viridiana Y. González-Puertos
Universidad Autónoma Metropolitana, México

Mina Konigsberg
Universidad Autónoma Metropolitana, México

Norma Edith López-Diazguerrero
Universidad Autónoma Metropolitana, México
norm@xanum.uam.mx

Recepción: 20 Septiembre 2016
Aprobación: 10 Abril 2017

RESUMEN:

La senescencia celular es un fenómeno que tradicionalmente se ha caracterizado por la detención de la proliferación de células post-mitóticas como respuesta a algún tipo de daño. Ahora se sabe que las células senescentes secretan un conjunto de moléculas, entre las que se encuentran quimiocinas, citocinas, factores de crecimiento y otras que, en conjunto, han sido denominadas fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). Estas moléculas pueden tener efectos benéficos o dañinos sobre las células vecinas a ellas. Esta revisión describe dichos efectos, así como la relación del SASP con diversas enfermedades asociadas a la edad. También se analiza el rumbo que han tomado las investigaciones recientes para tratar de modular o eliminar el efecto del SASP en dichas patologías.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, Envejecimiento, Citocinas, Senescencia.

ABSTRACT:

Cellular senescence has been traditionally characterized by cell cycle arrest of post-mitotic cells as a response to a cellular damage. Now is known that senescent cells secrete a diverse array of cytokines, chemokines, growth factors and other that altogether are called senescence associated secretory phenotype (SASP), which might have beneficial or deleterious effects on neighbor cells. This review describes those effects as well as the relationship between the SASP and several age related diseases. We also analyze the direction that recent investigations are turning in order to modulate or avoid the effect of the SASP in those pathologies.

KEYWORDS: Cancer, Aging, Cytokines, Senescence.

NOTAS DE AUTOR

norm@xanum.uam.mx

INTRODUCCION

La senescencia celular (SC) es un fenómeno que tradicionalmente se ha caracterizado por la detención de la proliferación de células postmitóticas como respuesta a algún tipo de daño.¹ Fue descrita inicialmente por Hayflick y Moorhead en la década de los sesenta, cuando observaron que las células cultivadas *in vitro* cesaban su proliferación después de un número limitado de duplicaciones.² En la actualidad, a este tipo de senescencia se le conoce como senescencia replicativa (SR) y se ha hipotetizado que es un fenómeno que ocurre principalmente *in vitro*.³ Actualmente se sabe que la SR es una consecuencia del acortamiento de los telómeros después de repetidas divisiones celulares.⁴ En estudios posteriores se demostró que existen otros estímulos o estresores que pueden inducir senescencia celular, independientemente del número de duplicaciones que haya acumulado una célula. En conjunto, a este tipo de senescencia se le conoce como senescencia prematura inducida por estrés (SIPS, por sus siglas en inglés); entre los estresores más estudiados que inducen senescencia prematura se encuentran el estrés oxidante, exposición a radiación UV o g, hiperoxia, deterioro de la autofagia, inhibición del proteosoma, entre otros. Además, la sobreexpresión de algunos oncogenes, como, por ejemplo, Ras, Raf, Akt, E2F1/3, Ciclina E, mos y cdc6, puede inducir también senescencia prematura, conocida como senescencia inducida por activación de oncogenes (OIS).^{5, 6}

A la fecha no se tiene un marcador universal para detectar las células senescentes; sin embargo, este tipo de células, tanto *in vivo* como *in vitro*, presenta varias características que, en conjunto, se usan para caracterizarlas:

- Detención permanente del ciclo celular.
- Incremento en el tamaño celular.
- Presencia de daño o “cicatrices” en el ADN, DNA-SCARS (nuclear foci of DNA Segments with Chromatine Alterations Reinforcing Senescence).
- Presencia de cambios en la heterocromatina, SAHF's (Senescence-Associated Heterocromatin Foci).
- Incremento en la actividad de la enzima b-Galactosidasa, por lo que dan positivas a la tinción SA-b-Galactosidase (Senescence Associated b-Galactosidase activity).
- Secreción de un complejo patrón de citocinas y otras moléculas, conocido como SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype).¹

Es importante señalar que no todas las células senescentes expresan todos los marcadores mencionados; asimismo, no hay un marcador exclusivo para ellas (figura 1).

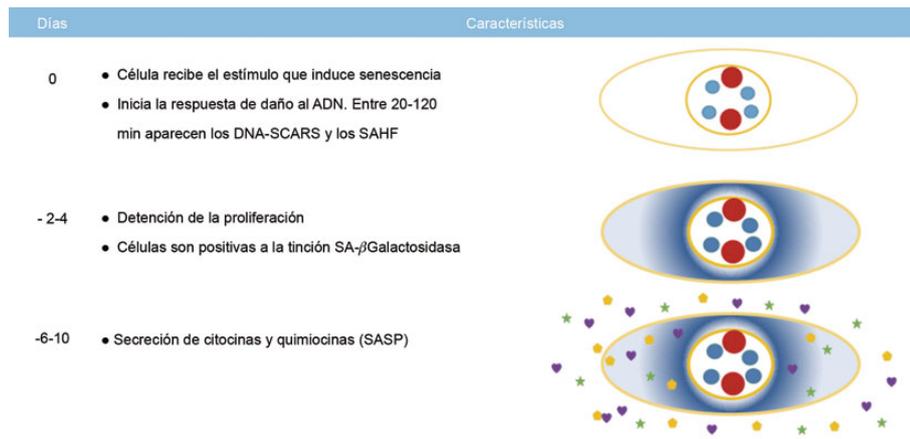


Figura 1

Características de las células senescentes y su detección en función del tiempo (en días después de la inducción). Una vez que las células reciben el estímulo que las induce a senescencia, aparecen de forma gradual los marcadores de senescencia. Los tiempos pueden variar según el tipo celular y el inductor de senescencia

En 1995 se demostró que la senescencia celular no solo ocurre *in vitro* sino también *in vivo*⁷ y se ha asociado con distintos procesos biológicos, como el envejecimiento, la promoción o supresión de tumores, la inflamación crónica e incluso se ha demostrado su implicación durante el desarrollo embrionario.⁸

¿IRREVERSIBILIDAD DE LA SENESCENCIA?

La SC fue considerada por muchos años como un evento irreversible. Principalmente esta irreversibilidad se ha asociado a cambios en la heterocromatina a partir de la formación de los SAHF. Existe evidencia de que los SAHF suprimen la expresión de la proteína Rb y de proteínas del ciclo celular. Un grupo de proteínas que forman parte de los SAHF son las proteínas grupo A de alta movilidad, las cuales al ser inactivadas, junto con p16, impiden la inducción a OIS. Sin embargo, no en todos los modelos de senescencia se ha observado formación de SAHF; se ha sugerido que su formación es precedida por el daño al ADN y que, por lo tanto, estos dos eventos se encuentran íntimamente ligados. Siendo así, en células inducidas a senescencia de forma independiente del daño al ADN no se observa la formación de SAHF, por lo que deben existir otros cambios en la cromatina y en la represión transcripcional que aún no han sido explorados y que son importantes para mantener el fenotipo senescente.

El hecho de que la detención del ciclo celular sea irreversible en las células senescentes ha sido puesto en duda en años recientes. En 2003, Beauséjour et al. lograron revertir la SR al inactivar la proteína p53 en fibroblastos humanos de la línea BJ; también demostraron que p16 juega un papel crucial en este fenómeno, ya que cuando esta se sobreexpresaba, el fenotipo senescente se mantenía, y al mantenerla en niveles bajos, se lograba revertir la SR. Paradójicamente, en el mismo trabajo les fue imposible revertir la senescencia de fibroblastos humanos WI-38, por lo que sugirieron que no es un evento universal para todas las células que senescen, además de que solo se evaluó un tipo de SC.⁹

En 2014, Maya-Mendoza et al.¹⁰ encontraron que células epiteliales de mama no transformadas (línea celular MCF10A) y sometidas a una detención prolongada en la fase S mostraban algunos marcadores de senescencia, como la sobreexpresión de p21, la tinción de SA-βGalactosidasa, la pérdida de la expresión de ciclina D1 y pRb, así como cambios morfológicos. Una vez que los inhibidores de la progresión de la fase S fueron removidos, estas células reingresaron al ciclo celular y alcanzaron tasas normales de proliferación entre 4 y 5 días después de remover los inhibidores. De manera interesante, estas células no mostraban SAHF, por lo

que es posible hipotetizar que ciertos marcadores de SC son de vital importancia para sostener dicho fenotipo. Algo similar ocurre entre los DNA-SCARS y la producción del SASP, como se discutirá más adelante.

EL FENOTIPO SECRETOR ASOCIADO A LA SENESCENCIA (SASP)

Una de las características más interesantes de las células senescentes (CS) es la compleja producción y secreción de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, metaloproteinasas y ERO que en conjunto se llaman SASP. El SASP puede modificar el microambiente celular e inducir respuestas parácrinas y autócrinas. Se han reportado entre 40 y 80 factores que son secretados por las CS en diversos tipos celulares, principalmente fibroblastos y células epiteliales, inducidas a senescencia por distintos estímulos y en células provenientes de diferentes especies.¹¹ Entre los principales factores secretados por las CS destacan las interleucinas (IL) 6, 7, 8; también MCP-2 (Monocyte Chemoattractant Protein 2), MIP-3a (Macrophage Inflammatory Protein 3a), GROa (Growth Regulated Oncogene a), HGF (Hepatocyte Growth Factor), metaloproteinasas de matriz (MMP) y proteínas IGFBP (Insuline-like Growth Factor Binding Protein).¹²

Debido a su perfil proinflamatorio, el SASP se ha relacionado con algunas enfermedades asociadas a la edad, principalmente el cáncer y enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer.¹³ El SASP puede tener efectos pleiotrópicos, ya que entre las acciones biológicas que puede inducir se encuentran la activación del sistema inmunológico para eliminar las células senescentes, el reforzamiento de la SC, la disrupción de la estructura de los tejidos, la proliferación, la angiogénesis, la diferenciación y la transición epitelio-mesénquima. La función inducida por el SASP depende del tipo de célula que reciba los estímulos y del contexto biológico que se analice.

LA SENESCENCIA COMO MECANISMO “SUPRESOR” O “PROMOTOR” DE TUMORES

Algunos de los estresores que inducen SC son también potenciales inductores de cáncer; sin embargo, la SC parece ser una respuesta contraria al cáncer, debido, principalmente, a que las células senescentes detienen su proliferación, evitando que algún daño genómico pueda ser transmitido a las células hijas. Por esta razón, la SC fue inicialmente entendida como un mecanismo supresor natural de tumores. Ahora se sabe que la senescencia puede poseer un papel dual en la vida de los organismos. En etapas tempranas es benéfica, ya que al detener el ciclo celular de células dañadas evita que se perpetúe dicho daño, por lo que funciona como mecanismo supresor de tumores; sin embargo, a largo plazo, la acumulación de las CS contribuye al deterioro asociado al envejecimiento, que también puede ser identificado como generador o inductor de varias enfermedades degenerativas, entre ellas el cáncer, debido a que el SASP puede generar la malignización de las células vecinas a las CS.¹⁴

El término cáncer se ha usado para distinguir un amplio grupo de enfermedades en las que las células de un organismo se vuelven anormales y proliferan rápidamente y sin control. La acumulación de dichas células forma tumores y las células malignas que los componen se distinguen porque adquieren la capacidad de desprenderse del tejido que los originó y pueden viajar por la sangre o linfa para invadir otros tejidos y formar nuevos tumores.¹⁵ Conjuntamente, las células cancerosas pierden la inhibición de crecimiento por contacto, por lo que modifican las interacciones intercelulares y, en consecuencia, promueven la transición del fenotipo epitelial a uno de fenotipo mesenquimal. Este proceso se denomina transición epitelio-mesénquima (TEM). A nivel molecular la TEM está asociada con la disminución en la expresión y la deslocalización de las proteínas involucradas con la estabilidad de las uniones estrechas y adherentes. Algunas de estas proteínas son la E-cadherina, la ZO-1, la ocludina y las claudinas. Por otro lado, en este proceso se presenta el aumento en la expresión de proteínas del mesénquima, como la fibronectina, las integrinas y la proteína específica de fibroblastos 1 (FSP-1). Además la TEM involucra cambios en la expresión de filamentos intermedios,

queratinas, vimentina y la pérdida de expresión de E-cadherina.^{15, 16} Por todo ello es que se considera que el proceso de TEM es un evento clave para que una célula no invasiva adquiera capacidades de infiltración en tejidos circundantes, lo que podría generar la metástasis celular. Si bien se sabe que múltiples células inducen la TEM, algunas de ellas pueden sobreexpresar genes asociados con la proliferación celular e inactivar aquellos que permiten que las células que se desprenden de un epitelio activen la muerte celular por apoptosis, amplificando las posibilidades de progresión del tumor y como consecuencia, la metástasis.¹⁶

Se ha sugerido que el SASP está implicado en promover la TEM, ya que se piensa que las moléculas secretadas por las CS inducen la proliferación de células tumorales, la metástasis, y que pueden desarrollar inflamación crónica,^{1, 11} aunque esto no ha sido totalmente demostrado.

Sin embargo se sabe que una respuesta fisiológica que llega a darse en las células adyacentes a las CS puede involucrar alteraciones que beneficien los procesos de proliferación descontrolada, lo cual favorecería ciertos tipos de cáncer. Muchos factores del SASP estimulan fenotipos asociados con células de cáncer agresivas, como fibroblastos senescentes que secretan anfirregulina y oncogenes relacionados con el crecimiento alfa (GRO-alfa), que en células en cultivo estimulan la proliferación de células epiteliales premalignas. Las CS también secretan altos niveles de citocinas como IL-6 e IL-8, las cuales estimulan las células epiteliales malignas y premalignas para que invadan una membrana basal. Además, se ha reportado que células mesoteliales y fibroblastos senescentes secretan VEGF, que estimula angiogénesis, lo cual favorece la invasión y migración de células endoteliales.¹⁷ En 2016 Loaiza y Demaria argumentaron que hay tres fenómenos relacionados con la edad que pueden promover el cáncer, ya que contribuyen al deterioro en la eficacia de la respuesta de la senescencia en la detención de esta enfermedad. Esos fenómenos son la desregulación del SASP, la disminución de la función del sistema inmune y la inestabilidad genómica.¹⁸

Por otra parte, y de manera contradictoria, el SASP también puede evitar el desarrollo de cáncer, ya que se ha reportado que los queratinocitos senescentes secretan el factor antiangiogénico maspina.¹⁹ Además, se sabe que los melanocitos senescentes de humanos secretan IGFBP7, que induce senescencia en melanocitos no senescentes y apoptosis en algunas líneas celulares de melanoma. Los fibroblastos senescentes secretan IL-6, IL-8, y el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), los cuales pueden promover la supresión de tumores mediante la OIS y la SIPS.²⁰ Por otro lado, en un estudio de cáncer de próstata se encontró que la terapia de privación de andrógenos induce la SC y la secreción del SASP (IL-6, IL-8 y MMP2), y que el tratamiento con antioxidantes contribuye en la terapia contra el cáncer.²¹ La SC se puede considerar un mecanismo supresor de tumores, ya que evita la proliferación de células premalignas. Sin embargo, también es posible que pueda promover la progresión tumoral por efecto del SASP. Esto dependerá de las condiciones en las que se establezca la respuesta senescente, es decir si se promueven o no patologías.

LA PARTICIPACIÓN DE LAS CS Y EL SASP EN DIFERENTES ENFERMEDADES

Recientemente se llevó a cabo un experimento de gran impacto que confirmó que las CS contribuyen con las enfermedades en la vejez. El grupo de Van Deursen desarrollo un ratón transgénico (INK.ATTAC) en el cual es posible eliminar las células positivas a p16ink4a al administrar una droga. El experimento consistió en eliminar las CS de ratones viejos utilizando fármacos conocidos como senolíticos. Con esta manipulación se evitó el desarrollo de enfermedades asociadas al envejecimiento, como cataratas, disminución de masa muscular, pérdida de grasa subcutánea. Asimismo se observó un retraso en la aparición de tumores y la esperanza de vida de los ratones aumentó hasta en un 35%.²²

Existe una gran cantidad de enfermedades que se han relacionado con la acumulación de las CS durante el envejecimiento, como la diabetes tipo 2, la aterosclerosis, las cataratas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la osteoporosis, la artritis, el cáncer, las enfermedades de la visión, la sordera, las enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares, entre otras. La contribución de las CS en estas enfermedades es

directa, aunque se desconoce si son la causa o la consecuencia. A continuación, mencionaremos algunas de ellas.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Estudios recientes han puesto de manifiesto que la SC juega un papel importante en el proceso de neuroinflamación y de enfermedades neurodegenerativas en el envejecimiento, esto debido a los factores neurotóxicos del SASP, los cuales modifican y alteran la estructura, la función y el metabolismo del cerebro.²³

Se ha encontrado que las células del cerebro, como los astrocitos, la microglía, las células endoteliales, los oligodendrocitos y las células madre neurales (NSC), pueden llegar a ser senescentes, lo que puede llevar a defectos en la función neuronal. Por ejemplo, se ha observado un aumento de astrocitos senescentes en la vejez al detectarse los marcadores p16INK4a y la metaloproteína 3 (MMP3).²² Los astrocitos normalmente están involucrados en procesos fisiológicos como la modulación de la función sináptica de las neuronas y la plasticidad, además de ser la defensa primaria ante daños al sistema nervioso central (SNC); sin embargo, cuando se vuelven senescentes se pierde la neuroprotección que confieren al cerebro. Además se ha encontrado una correlación entre el incremento de astrocitos senescentes y la aparición de enfermedades como Alzheimer y Parkinson.²⁴

SARCOPENIA

La pérdida de la masa muscular en el envejecimiento conlleva la disminución de la fuerza. Este proceso se conoce como sarcopenia. El músculo esquelético en los humanos comienza a declinar linealmente a partir de la cuarta década de la vida, y es la causa más importante del deterioro funcional y de pérdida de la independencia en la vejez, causa relacionada, además, con factores extrínsecos como deficiente nutrición y vida sedentaria, así como intrínsecos, como los cambios hormonales, la inflamación, la pérdida de proteínas de músculo, el daño oxidante y las alteraciones de factores que regulan la miogénesis.²⁵ En un estudio en 2014 se encontró evidencia de que la senescencia celular contribuye al desarrollo de sarcopenia en el envejecimiento. Las células madre musculares, conocidas como células satélite, normalmente se encuentran en estado de quiescencia hasta que existe una lesión o estrés muscular por el que se activan y se dividen para formar nuevas fibras musculares y nuevas células madre, con lo que se reconstruye el músculo. En este estudio se demostró que en ratones viejos las células satélite pierden su capacidad regenerativa debido a su estado senescente, de modo que durante el envejecimiento va disminuyendo el reemplazo de las fibras musculares dañadas y por tanto aumenta la sarcopenia.²⁶

DIABETES MELLITUS TIPO 2

Otra de las enfermedades asociadas con el envejecimiento es la diabetes tipo 2 (DM2), que se caracteriza por la elevación de los niveles de glucosa en sangre de manera crónica. Si la diabetes está mal controlada, puede dar lugar a un estado de hiperglucemia, lo cual tiene como resultado complicaciones y daños irreversibles en una amplia gama de tejidos, en particular la retina, los glomérulos del riñón, tejido neural y los vasos sanguíneos.

La homeostasis de la glucosa normalmente es mantenida por una red hormonal de glucagón e insulina. La insulina se produce y se libera de las células pancreáticas, permitiendo la rápida retirada de la glucosa de la circulación y su entrada en los tejidos periféricos, como las células del músculo y el tejido adiposo. En experimentos con ratones y humanos envejecidos, se encontró que la inflamación por moléculas como IL-6 y el estrés oxidante que proviene de las células senescentes del tejido adiposo²⁷ afectan la función de

las células pancreáticas, convirtiéndolas en células senescentes positivas a p16INK4a.²⁸ Lo anterior explica cómo la disfunción de las células pancreáticas senescentes impide la producción adecuada de insulina y su relación con la DM2. Un aspecto interesante es que esta toxicidad, debido a la glucosa circulante que se genera a nivel sistémico, puede llevar a un estrés global que afecte a varios tipos celulares como células endoteliales, fibroblastos y epiteliales, entre otras, lo cual incide en la aparición de otras patologías asociadas al envejecimiento, como daño vascular y de riñón.²⁹

ATEROESCLEROSIS

La aterosclerosis es la principal causa para la mayoría de las complicaciones cardiovasculares en el envejecimiento, como el infarto al miocardio, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca isquémica.

Es una enfermedad de las arterias principales en la que los elevados niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) presentan modificaciones oxidantes que se acumulan en las células endoteliales de las paredes de los vasos, atrayendo células inmunes (como macrófagos y monocitos) para formar placas. A su vez, las células endoteliales senescentes no pueden realizar tareas de señalización normales, tales como la secreción de NO para restringir la proliferación y prevenir la peroxidación de lípidos en las células del músculo liso; esto podría conducir al engrosamiento de la arteria. La progresión de la placa podría estar mediada por factores quimioatrayentes contenidos en el SASP, incluyendo la proteína quimiotrayente de monocitos 1 (MCP1) citocinas e interleucinas.³⁰ Durante la formación y expansión de placas, la proliferación y la disminución de los niveles de la enzima endotelial óxido nítrico sintasa pueden generar inductores de células endoteliales senescentes, como el estrés oxidante y el acortamiento de los telómeros. Algunos estudios han sugerido que el SASP secretado por estas células juega un papel central en dicho proceso de daño que finalmente llevan a la disfunción celular y la aterosclerosis.³¹

MODULAR EL SASP, OBJETIVO DE LAS INVESTIGACIONES ACTUALES

Con todo lo anterior, es evidente el papel pleiotrópico de la senescencia celular, ya que desempeña funciones benéficas, como la supresión de tumores, la reparación de tejidos y la activación del sistema inmunológico, y también dañinas, como la promoción de tumores, la migración celular y la inflamación crónica. Estas funciones son orquestadas principalmente por el SASP y el efecto benéfico o no benéfico depende del contexto biológico particular. Tomando esto en cuenta, muchos investigadores han optado por tratar de modular la secreción de los componentes del SASP sin afectar el papel benéfico de las células senescentes.

En 2012, Laberge et al. publicaron un trabajo en el que demostraban que los glucocorticoides, la corticosterona y el cortisol son capaces de inhibir la secreción de factores del SASP, tales como IL-6, IL-8, MCP-2, VEGF, IL-10, RANTES, entre otros, en fibroblastos humanos. La inhibición ocurrió al nivel de los mRNAs y los glucocorticoides mostraron la capacidad de inhibir la señalización de IL-1 α /NF- κ B, con lo que se evitó la expresión de ciertos componentes del SASP.³²

Un año después, en 2013, Moiseeva et al. reportaron la inhibición del SASP usando metformina, un fármaco comunmente empleado en la terapia contra la diabetes. En este caso utilizaron fibroblastos humanos IMR90 a los que indujeron a OIS por sobreexpresión de ras. La metformina tuvo efecto sobre diversos componentes del SASP, entre los que destacan CCL20, CXCL1, CXCL5, CXCL10, IL-1b, IL-6 e IL-8. En este caso, se observó también que la metformina actuaba sobre la señalización mediada por IL-1/NF- κ B.³³

Otro fármaco que ha mostrado capacidad para inhibir la secreción de diversos componentes del SASP es la rapamicina. Se han publicado recientemente dos trabajos en los que se demuestra no solo la capacidad de la rapamicina de modular el SASP, sino también la función que desempeña mTOR en la secreción de algunos

factores del SASP. En el primero de ellos, Laberge et al. demostraron que al inhibir mTOR con rapamicina disminuye significativamente la secreción de al menos 12 componentes del SASP, incluyendo IL-6 e IL-8, en diversos tipos celulares inducidos a SC por radiación, mientras que varios componentes del SASP no se vieron afectados en su secreción, sugiriendo que la rapamicina tiene efecto sobre un grupo específico de componentes del SASP. De hecho, los componentes del SASP sensibles a la rapamicina son blancos de NF- κ B. El mecanismo por el que se sugiere que la rapamicina actúa es al inhibir la traducción de IL-1 α .³⁴ En el segundo trabajo, Herranz et al. demostraron que en un modelo de OIS también la rapamicina es capaz de regular negativamente, al nivel del mRNA, algunos componentes del SASP, aunque en este caso se sugiere que la rapamicina actúa al controlar la traducción de uno de los blancos de p38MAPK, MAPKAK2, a través de 4EBP1. De manera importante, en este último trabajo demostraron también *in vivo* la disminución de factores del SASP y la atenuación de los efectos que desencadena.

Estos trabajos recientes no solo demuestran que es posible controlar parcialmente el SASP con el uso de fármacos, sino que también han ido sumando vías de señalización y moléculas claves en el control del SASP y, aunque esto aumenta la complejidad de su estudio, también alienta el trabajo en el campo. No obstante, no hay que dejar de lado que la regulación del SASP mediante el uso de fármacos podría tener efectos secundarios, puesto que el agente en cuestión debe estar constantemente presente para generar una regulación efectiva del SASP.

Sin embargo, como ya se mencionó antes, existe otra corriente científica que propone la eliminación de las CS como mecanismo profiláctico para evitar la aparición de enfermedades asociadas al envejecimiento. Por lo que actualmente también se propone eliminar completamente las CS empleando lo que se conoce como drogas senolíticas.³⁵ El problema con este enfoque es que también se perderían las funciones benéficas de dichas células.

CONCLUSIONES

El fenómeno de la SC ha retomado nuevamente la atención de un gran número de investigadores de diversos campos de la investigación en salud. Esto debido principalmente a la asociación evidente entre la SC y diversas enfermedades asociadas a la edad. Se ha sugerido que gran parte de la contribución de las CS a diversos estados patológicos es debido al perfil proinflamatorio del SASP. El estudio de las vías de señalización involucradas en el desarrollo del fenotipo senescente es clave en la búsqueda no solo del entendimiento del fenómeno de senescencia, sino también de blancos moleculares y fármacos que los manipulen con la finalidad de mantener los efectos benéficos de las CS e inhibir sus efectos deletéreos. Hoy en día, diversos laboratorios en el mundo han probado fármacos comerciales que han sido reportados como moléculas que retrasan el proceso de envejecimiento y aumentan la esperanza de vida de algunos organismos modelo. Sin embargo, no debemos perder de vista el contexto biológico en el que se desencadena la SC.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con el número CB-2015-01-255591. El doctor Luis Ángel Maciel-Barón es becario del CONACYT.

REFERENCIAS

1. Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol.* 2011;192(4):547-56.
2. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961 Dec;25: 585-621.

3. Muller M. Cellular senescence: molecular mechanisms, in vivo significance, and redox considerations. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11(1):59-98.
4. Cristofalo VJ, Lorenzini A, Allen RG, Torres C, Tresini M. Replicative senescence: a critical review. *Mech Ageing Dev.* 2004;125(10-11):827-48.
5. Toussaint O, Medrano EE, von Zglinicki T. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes. *Exp Gerontol.* 2000;35(8): 927-45.
6. Torres C, Lewis L, Cristofalo VJ. Proteasome inhibitors shorten replicative life span and induce a senescent-like phenotype of human fibroblasts. *J Cell Physiol.* 2006;207(3):845-53.
7. Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(20):9363-7.
8. Storer M, Mas A, Robert-Moreno A, Pecoraro M, Ortells MC, Di Giacomo V, et al. Senescence is a developmental mechanism that contributes to embryonic growth and patterning. *Cell.* 2013;155(5):1119-30.
9. Beauséjour CM, Krtolica A, Galimi F, Narita M, Lowe SW, Yaswen P, et al. Reversal of human cellular senescence: roles of the p53 and p16 pathways. *EMBO J.* 2003;22(16):4212-22.
10. Maya-Mendoza A, Merchut-Maya JM, Bartkova J, Bartek J, Streuli CH, Jackson DA. Immortalised breast epithelia survive prolonged DNA replication stress and return to cycle from a senescent-like state. *Cell Death Dis.* 2014;5:e1351.
11. Freund A, Orjalo AV, Desprez PY, Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol Med.* 2010; 16(5):238-46.
12. Coppe JP, Patil CK, Rodier F, Krtolica A, Beauséjour CM, Parrinello S, et al. A human-like senescence-associated secretory phenotype is conserved in mouse cells dependent on physiological oxygen. *PLoS One.* 2010;5(2):e9188.
13. Bhat R, Crowe EP, Bitto A, Moh M, Katsetos CD, Garcia FU, et al. Astrocyte senescence as a component of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2012;7(9): e45069.
14. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Bio.* 2014;15(7):482-96.
15. Jiménez-Salazar JE, González-Nuñez L, Königsberg-Fainstein M, Gómez-Quiroz LE, Zentella-Dehesa A, Damián-Matsumura P. Estructura y función de las uniones estrechas en la transición epitelio-mesénquima (TEM) y la tumorigénesis del cáncer de mama humano. *REB.* 2012;31(2):49-59.
16. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(3):178-96.
17. Coppe JP, Kauser K, Campisi J, Beauséjour CM. Secretion of vascular endothelial growth factor by primary human fibroblasts at senescence. *J Biol Chem.* 2006;281(40):29568-74.
18. Loaiza N, Demaria M. Cellular senescence and tumor promotion: Is aging the key? *Biochim Biophys Acta.* 2016;1865(2):155-67.
19. Nickoloff BJ, Lingen MW, Chang BD, Shen M, Swift M, Curry J, et al. Tumor suppressor maspin is up-regulated during keratinocyte senescence, exerting a paracrine antiangiogenic activity. *Cancer Res.* 2004;64(9):2956-61.
20. Wajapeyee N, Serra RW, Zhu X, Mahalingam M, Green MR. Oncogenic BRAF induces senescence and apoptosis through pathways mediated by the secreted protein IGFBP7. *Cell.* 2008;132(3):363-74.
21. Kawata H, Kamiakito T, Nakaya T, Komatsubara M, Komatsu K, Morita T, et al. Stimulation of cellular senescent processes, including secretory phenotypes and anti-oxidant responses, after androgen deprivation therapy in human prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Jan;165(Pt B):219-27.
22. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonia T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature.* 2011;479(7372):232-6.
23. Magistretti PJ. Neuron-glia metabolic coupling and plasticity. *J Exp Biol.* 2006;209(Pt 12):2304-11.
24. Chinta SJ, Woods G, Rane A, Demaria M, Campisi J, Andersen JK. Cellular senescence and the aging brain. *Exp Gerontol.* 2015;683-7.

25. Kim JS, Kosek DJ, Petrella JK, Cross JM, Bamman MM. Resting and load-induced levels of myogenic gene transcripts differ between older adults with demonstrable sarcopenia and young men and women. *J Appl Physiol*. 2005;99(6):2149-58.
26. Sousa-Victor P, Gutarra S, Garcia-Prat L, Rodriguez-Ubrea J, Ortet L, Ruiz-Bonilla V, et al. Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. *Nature*. 2014 Feb 20;506(7488): 316-21.
27. Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, de Alvaro C, Lorenzo M. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle. *Diabetes*. 2008;57(12):3211-21.
28. Krishnamurthy J, Ramsey MR, Ligon KL, Torrice C, Koh A, Bonner-Weir S, et al. p16INK4a induces an age-dependent decline in islet regenerative potential. *Nature*. 2006;443(7110):453-7.
29. Kim YJ, Hwang SH, Lee SY, Shin KK, Cho HH, Bae YC et al. miR-486-5p Induces Replicative Senescence of Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells and Its Expression Is Controlled by High Glucose. *Stem Cells Dev*. 2012;21(10):1749-60.
30. Rippe C, Blimline M, Magerko KA, Lawson BR, LaRocca TJ, Donato AJ, et al. MicroRNA changes in human arterial endothelial cells with senescence: relation to apoptosis, eNOS and inflammation. *Exp Gerontol*. 2012;47(1):45-51.
31. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(7):1282-92.
32. Laberge RM, Zhou L, Sarantos MR, Rodier F, Freund A, de Keizer PL, et al. Glucocorticoids suppress selected components of the senescence-associated secretory phenotype. *Aging Cell*. 2012;11(4):569-78.
33. Moiseeva O, Deschenes-Simard X, St-Germain E, Igelmann S, Huot G, Cadar AE, et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF-kappaB activation. *Aging Cell*. 2013;12(3):489-98.
34. Laberge RM, Sun Y, Orjalo AV, Patil CK, Freund A, Zhou L, et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. *Nat Cell Biol*. 2015;17(8):1049-61.
35. Kirkland JL, Tchkonja T. Clinical strategies and animal models for developing senolytic agents. *Exp Gerontol*. 2015;68:19-25.

NOTAS

- * **Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no reportaron alguno que tuviera relación con este artículo.

INFORMACIÓN ADICIONAL

PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28591504>

ENLACE ALTERNATIVO

http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/629/2180 (pdf)