



El envejecimiento: ¿Podemos frenarlo? Telómeros/Telomerasa, Senescencia Celular Primera Parte

Aging: ¿Can we stop it?
Telomeres/Telomerase, Cellular Senescence
First Part

MARÍA DEL ROSARIO GARRIDO

Resumen

Todos los seres vivos sufren un declinio fisiológico sistémico después de la ontogenia, caracterizado como "envejecimiento". El proceso del envejecimiento es multifactorial, probablemente ocasionado por una miríada de factores, que interactúan y con consecuencias a todos los niveles del organismo. En las últimas dos décadas, la medicina moderna ha incrementado la esperanza de vida más de dos veces en el mundo desarrollado, creando una sociedad envejecida con una mayor predisposición a enfermedades degenerativas, con la mitad de las personas de más de 65 años padeciendo dos o más enfermedades crónicas y tomando una cantidad similar de medicamentos para tratarlas. Muchos son los procesos que conducen al envejecimiento y tan variados como la exposición al estrés celular, la inflamación crónica, la autofagia y la supervivencia y muerte celular. La aproximación clásica de focalizar una sola vía o un hecho individual puede fallar en visualizar la complejidad y la interconectividad del envejecimiento. Por lo tanto, aliviar las consecuencias inmediatas del envejecimiento: el deterioro fisiológico, es el objetivo principal de los estudios en este campo. En esta revisión, en sus dos partes (I y II), se pretende dar una visión sobre los factores principales que influyen en el envejecimiento y las posibles terapias que las últimas investigaciones nos proponen, muchas están aún en fase experimental, pero en los que los progresos tecnológicos y científicos lucen esperanzadores.

Palabras clave: Envejecimiento, telómeros, telomerasa, senescencia celular, senolíticos

Abstract

All living beings undergo systemic physiological decline following ontogeny, characterized as aging. Aging is a multifactorial process, probably caused by a myriad of interacting factors and with consequences at all levels of the organism. Modern medicine has increased life expectancy, more than twofold in the developed world over the past two centuries, yet this has created an aged society that has more predisposition to degenerative disorders, with half of people over 65 suffering from two or more chronic diseases and taking a similar number of medications to treat them. Many are the factors leading to aging, as varied as sustained exposure to cellular stress, chronic inflammation, autophagy, and cell survival and death. The classical approach of focusing on single pathways or even individual hallmarks might fail to capture the complexity and interconnectedness of aging. Therefore, alleviating the immediate consequence of aging, the physiological deterioration, is the foremost goal of aging-oriented studies in humans. In this review, (parts I and II), the aim is to give a vision of the main factors that influence aging and the possible therapies that the latest research suggests. Many are still in the experimental phase, but technological progress and scientists look hopeful.

Keywords: Aging, telomeres, telomerase, cellular senescence, senolytics

Prof. Jubilado, Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia, Cátedra de Biología. Correspondencia: mrgarrido11@hotmail.com

Orcid: [0000-0001-9662-4405](https://orcid.org/0000-0001-9662-4405)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2023.86.3.15](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2023.86.3.15)
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 20/10/2023
Aprobación: 15/11/2023

Rev. Fac. Farmacia 86 (3): 150-171, 2023

Introducción

Desde el principio de los tiempos, la Humanidad ha estado obsesionada por la inmortalidad y la eterna juventud. Muestra de ello nos la da “La epopeya de Gilgamesh” (2500-2000 A. C.), narración acadia en verso que constituye la obra épica más antigua conocida, basada en las gestas del rey Gilgamesh, de la ciudad mesopotámica de Uruk, centrada en su desesperada búsqueda de la inmortalidad. Sin ir tan atrás en la historia, la búsqueda de la inmortalidad aún cautiva el imaginario colectivo, así, la primera escena de Piratas del Caribe en Mareas Misteriosas (Rob Marshall), narra la búsqueda de la fuente de la juventud que protagonizan los personajes, capitán Jack Sparrow y capitán Barbosa, basado en un supuesto libro escrito por el español Juan Ponce de León, primer europeo del que se tiene constancia en llegar a las costas de Florida. Se dice que fue allí en busca de la fuente de la Eterna Juventud. Y qué decir del éxito de JK Rowling con la saga “Harry Potter”, cuyo primer tomo está centrado precisamente en la búsqueda de la inmortalidad.

Sin embargo, hay organismos en la naturaleza, con vidas extraordinariamente largas e incluso algunos están considerados como casi inmortales, los cuales presentan una Senescencia Insignificante, término acuñado por el biogerontólogo Caleb Finch, para denotar organismos que no exhiben evidencia de envejecimiento biológico (senescencia), tales como reducción mensurable en su capacidad reproductiva, declive funcional mensurable o tasas de mortalidad crecientes con la edad (Finch, 1990, 1994, 2009).

En 2018, las ratas topo desnudas fueron identificadas como el primer mamífero en

desafiar la ley de mortalidad de Gompertz-Makeham, que establece que la tasa de mortalidad humana es la suma de un componente dependiente de la edad, que aumenta exponencialmente con la edad y un componente independiente de la edad, y alcanzar una senescencia insignificante (Ruby y col., 2018).

Algunos ejemplos de vida máxima observada de animales que se cree que son insignificamente senescentes son: el tiburón de Groenlandia (400 años), la almeja Quahog oceánica (507 años), la Tortuga gigante de Aldabra (255 años), el pez de roca de ojos ásperos (205 años), la Hydra, observada como biológicamente inmortal y la medusa inmortal o *Turritopsis dohrnii*, la cual es capaz de regresar a un estado larvario y volver a crecer hasta convertirse en adulto. Diversos estudios han indicado una conexión entre los fenómenos relacionados con la senescencia insignificante y la estabilidad general del genoma de un organismo durante su vida (Kogan y col., 2015; Guerin, 2004).

Los humanos no tenemos tanta suerte, como especie, ahora vivimos más que nunca, pero no mucho mejor, así que cuando pensamos en vivir hasta los 100 años la mayoría piensa: “no lo quiera Dios”, respiradores, cócteles de medicamentos, quimioterapia y radiación, cirugías y gastos médicos!

La mitad de las personas de 65 años tiene dos o más enfermedades crónicas, la persona promedio de 80 años padece unas 5 enfermedades distintas y toma una cantidad similar de medicamentos para tratarlas. El sistema inmunitario se debilita con la vejez y pierde su fuerza para combatir las infecciones, además de otros cambios embarazosos e inoportunos como incontinencia o impotencia.



Estamos acostumbrados a considerar cada elemento como una alteración independiente de las demás, el enfoque de la medicina es igualmente particular, con medicamentos y operaciones para cada una de las enfermedades, ignorando por completo el origen, que es el proceso de envejecimiento en sí.

La teoría de la evolución de Darwin está basada en el concepto que la variación, al azar y hereditable, de rasgos biológicos entre individuos, causada por mutaciones, conducirá a la selección natural por reproducción preferente de aquellos individuos que encajen particularmente en un ambiente dado. Por otro lado, el proceso de envejecimiento incrementa la vulnerabilidad y conduce al final a la muerte de los organismos. Las teorías evolucionistas del envejecimiento, por lo tanto, tratan de explicar la evolución biológica y la evolución del envejecimiento mediante la interrelación entre los procesos de mutación y de selección (Ljubuncic y Reznic, 2009).

Los gerontólogos definen el envejecimiento como un conjunto de cambios deteriorantes postmaduracionales, con pérdida progresiva de las funciones corporales y una disminución en la fertilidad. Estos procesos degenerativos, de comienzo temprano y progresión lenta, implican una

disminución en la habilidad del organismo para sobrevivir.

Un concepto actual del envejecimiento lo describe como: "una colección de daños acumulativos en la estructura molecular y celular del organismo adulto, resultado de los procesos metabólicos esenciales, que una vez que progresan demasiado, incrementan la desorganización del metabolismo, llevando a la patología y a la muerte" (De Grey, 2003a,b).

TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

Se han postulado varias teorías que explican el proceso del envejecimiento desde el punto de vista evolutivo (Kirkwood, 1977; Kirkwood y Austad, 2003). La primera de ellas es **La teoría de la mortalidad extrínseca**, que postula que la muerte natural no es producto de la vejez, sino de condiciones extrínsecas del ambiente. En las especies silvestres, el envejecimiento no es un proceso frecuente, dado que la predación, los accidentes naturales, las condiciones ambientales drásticas y las infecciones acaban con los individuos en edades tempranas. Cuando la longevidad de las especies escapa del control de la naturaleza, tal y como ocurre con una población protegida como la humana o los animales domésticos, la muerte se convierte en un proceso intrínseco que se relaciona con la vejez.

De los argumentos anteriores, nacen otras tres teorías del envejecimiento. (1) la teoría de la acumulación de mutaciones, (2) la hipótesis de antagonismo pleiotrópico y (3) la teoría del soma desechable.

La teoría de la acumulación de mutaciones se fundamenta en la observación

de que la fuerza de la selección natural declina con la edad. Se origina de las ideas de Peter Medawar (Medawar, 1952) y postula que son pocos los individuos que superan la etapa de la juventud en las poblaciones silvestres. La naturaleza invierte poco esfuerzo en mantener estos sobrevivientes, de modo que hay una disminución progresiva en la fuerza de la selección conforme aumenta la edad de un individuo. Desde que todos los organismos mueren eventualmente por diferentes causas, los genes beneficiosos en etapas tempranas de la vida, son favorecidos por la selección natural, consecuentemente, la mayor contribución para crear una nueva generación viene de los organismos jóvenes y no de los viejos, al envejecer, declina el poder de la selección natural, se acumulan gran cantidad de mutaciones en las líneas somáticas que van a tener efectos deletéreos que se manifiestan en las edades seniles (Charlesworth y col., 2000; Medawar, 2000; Kirkwood y Austad, 2003).

La teoría de la pleiotropía de George Williams (Williams, 1957), propone que hay genes que son seleccionados por la naturaleza por sus efectos positivos en la vida joven, pero que van a resultar deletéreos en etapas posteriores de la vida. Los genes con efectos opuestos según la edad son llamados genes pleiotrópicos. Tales genes se mantendrán en la población debido a sus efectos positivos en la reproducción a edades tempranas, a pesar de sus efectos negativos en edades post-reproductivas, con efectos negativos que se corresponden a los procesos de envejecimiento.

Un ejemplo de pleiotropía antagónica lo tenemos en la senescencia celular replicativa, la cual suprime la tumorigénesis deteniendo el crecimiento celular en etapas tempranas de la vida, pero que puede

promover el cáncer en etapas tardías ya que las células senescentes estimulan a otras células premalignas a proliferar y formar tumores (Krtolica y col., 2001; Cutler y Semsei, 1989).

La teoría del soma desechable se basa en el reparto óptimo de las funciones metabólicas entre el mantenimiento somático y la reproducción. El organismo invierte su energía en un adecuado mantenimiento somático hasta que el individuo se reproduce, por lo que, a partir de este momento, los mecanismos de reparación y metabolismo celular se vuelven limitados, el organismo se considera desechable y comienza el proceso de envejecimiento. Luego de la etapa reproductiva, no hay ventaja selectiva en mantener las células somáticas en perfecto estado. La longevidad dependería, entonces, de la capacidad de mantener la calidad de las células somáticas intacta (Hasty y Vijg, 2002).

El envejecimiento afecta a todos los aspectos de la biología, desde las moléculas, pasando por las células, los tejidos y los órganos. A medida que envejecemos, el cuerpo acumula cambios, desde los superficiales -canas y arrugas- hasta otros más serios como debilidad, pérdida de memoria y riesgo de enfermedades mortales como cáncer, cardiopatías, derrames cerebrales etc.

Desde hace dos o tres décadas, sin embargo, el paradigma de las enfermedades y el envejecimiento viene cambiando de un modo radical, no envejecemos porque empezamos a sufrir múltiples achaques, sino que enfermamos porque envejecemos. Hoy en día se considera al ENVEJECIMIENTO, como el **factor de riesgo principal** para el desarrollo de múltiples enfermedades crónicas (Tchkonia y col., 2013; Tchkonia y Kirkland, 2018).

La Hipótesis de la GEROCIENCIA, postula que los mecanismos fundamentales del envejecimiento son la "RAIZ" de procesos interligados tales como: inflamación de bajo grado que conduce a fibrosis, disfunciones macromoleculares, disfunción de células inmunes y progenitoras y la senescencia celular (Kirkland y Tchkonja, 2020).

Mientras que, en la primera mitad del siglo XX, el aumento de la esperanza de vida fue impulsado principalmente por la reducción de la mortalidad infantil y de adultos jóvenes, más recientemente, los mayores avances se han hecho en la lucha contra las enfermedades posteriores de la vida. Como consecuencia, los problemas de salud crónicos asociados al envejecimiento, como la sarcopenia, la osteoporosis y la enfermedad de Alzheimer, que antes eran raros, se han vuelto ahora comunes. A medida que la población mundial siga envejeciendo durante los próximos decenios, las enfermedades del envejecimiento amenazan con abrumar a nuestra infraestructura de salud, perturbar nuestra economía y, potencialmente, envenenar la relación entre generaciones (Steele, 2022).

No es de extrañar por lo tanto, que inversores de todo el mundo, entre ellos Google, hayan fundado en 2013, CALICO (*California Life Company*), compañía de biotecnología de investigación y desarrollo con el objetivo de combatir el envejecimiento y las enfermedades asociadas. En la Carta de Fundadores de 2013 de Google, se describe a CALICO como una compañía enfocada en "salud, bienestar y longevidad".

Del mismo modo, la familia real SAUDÍ, ha lanzado una ONG llamada Fundación Hevolution que proyecta gastar hasta US\$ 1.000 millones al año de su riqueza

petrolera para sostener investigación básica en la biología del envejecimiento y buscar maneras de extender los años de vida con buena salud, un concepto conocido como "el alcance de la salud". Esa inversión convertiría a los sauditas en los más grandes patrocinadores de la investigación que busca entender las causas básicas del envejecimiento, y cómo demorarlo con drogas.

Altos Labs: Creada a principios de 2021, está reuniendo a un auténtico "*Dream Team*" que incluye un equipo de científicos de primer nivel, especializados en esta área y donde se les ha ofrecido sueldos de más de 1 millón de dólares para que acepten trabajar, para conseguir un propósito de lo más ambicioso: revertir el envejecimiento celular. Ha pasado poco tiempo desde su puesta en marcha, pero ya hay una enorme ronda de financiación de 3.000 millones de dólares para intentar revolucionar la biotecnología y lograr la reprogramación celular. El sueño de la vida eterna todavía queda lejos, pero Altos Labs es uno de los intentos más serios hasta la fecha para acercarnos a ello. La página Web de Altos Labs, la define como "una nueva compañía biotecnológica, enfocada en la programación del rejuvenecimiento celular con el fin de restaurar la salud y la resiliencia celular, con el objetivo de revertir la enfermedad y transformar la medicina".

Curar el envejecimiento no significa vivir para siempre, pero supondría una reducción del sufrimiento. Así, el lector interesado puede disfrutar hoy en día de una copiosa literatura al respecto, podemos citar como ejemplos: Morir Joven a los 140 años. La muerte de la muerte. Eternos. Alarga tu esperanza de vida. La solución de los telómeros, Autofagia, entre muchos otros.

Pero, ¿cuánto podemos vivir?

La comunidad judía felicita los cumpleaños con la frase: “*ads mea veesrim*” (hasta los 120 años). Esto está basado en la supuesta longevidad de Moisés, quien llegó a Egipto a los 80 años para liberar al pueblo judío y quien después de vagar por el desierto durante 40 años, no entró en la tierra prometida, pues “se le había terminado su tiempo”. **Curiosamente, esto coincide con nuestro tiempo estimado de vida.**



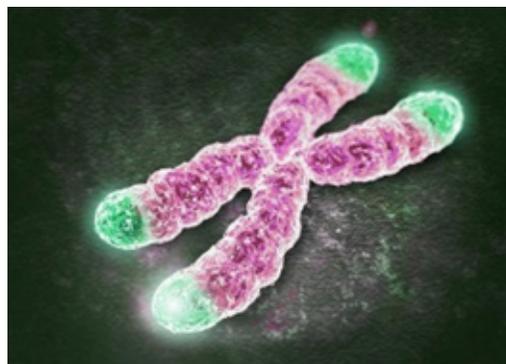
Juan Vicente Pérez Mora es un agricultor y campesino venezolano, que en 2022 se convirtió en el hombre más anciano del mundo, reconocido por *Latin American Supercentenarians* (LAS) y por el Libro Guinness de los récords. A sus 114 años, Juan Vicente Pérez ha visto de todo. Este venezolano es en la actualidad **el hombre más longevo del mundo**, con 11 hijos, 12 tataranietos, 18 bisnietos y 41 nietos, asegura su médico, goza de una excelente salud. Su secreto: una copa de aguardiente al día.

Sin embargo, Juan Vicente ostenta este récord entre los hombres, ya que entre las mujeres hay cuatro que alcanzan los 116 años, como la española María Branyas Morera y eso porque el 19 de abril del 2022 falleció la nipona Kane Tanaka, que era considerada la persona **más longeva** del

mundo hasta ese momento, con 119 años y 108 días. Y tampoco ostenta ninguno el récord de longevidad, que hasta ahora está en poder de la francesa Jeanne Calment, quien vivió 122 años y 164 días.

¿Que determina nuestro tiempo estimado de vida?

Cada cromosoma humano está formado por una cadena lineal de miles o millones de nucleótidos. En cada extremo de esta cadena aparece una **secuencia repetitiva de nucleótidos** que son las conocidas como telómeros.



1. TELÓMEROS Y TELOMERASA

Los telómeros fueron descritos por primera vez en 1930 por Hermann Müller y Barbara McClintock quienes observaron en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) y en maíz (*Zea mays*), respectivamente, que los extremos del cromosoma natural tenían propiedades y estructuras especiales que desempeñaban una función esencial en su protección. Müller, acuñó en el año 1938 el término telómero para referirse a la parte terminal, que, a manera de casquete protector ubicado en los extremos de los cromosomas, impedía que estos sufrieran daño al ser irradiados con rayos X, en experimentos realizados en células de la mosca de la fruta. Müller recibiría el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1946 (Müller, 1938).

Más tarde, Bárbara McClintock, investigadora de la Universidad de Misuri, trabajó en los veranos de 1931 y 1932, con el genetista Lewis Stadler, que le aportó el uso de rayos X como agente mutágeno (Stadler y Roman, 1948). Empleando así, líneas de maíz mutagenizadas, identificó los cromosomas en anillo, que son estructuras de ácido desoxirribonucleico (ADN) circulares generadas por la fusión de los extremos de un único cromosoma irradiado (McClintock, 1941, 1950; Chuaire, 2006).

Analizando este resultado, McClintock hipotetizó que debía existir una estructura en los extremos de los cromosomas que los estabilizaran y demostró que, a pesar del daño al cromosoma, los extremos se podían restaurar gracias a la adquisición de nuevo telómero, concluyendo que estos jugaban un papel crucial en la integridad de los cromosomas. Muchos años después, McClintock recibiría el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1983 (Perea y Buzzi, 2018; Lama, 2020).

No fue sino hasta 30 años después, cuando comenzaron a ser desvelados los mecanismos subyacentes a la replicación del ADN, donde el trabajo de James Watson, el mismo que describió la estructura doble helicoidal del ADN, revistió una singular importancia. Watson identificó el «**problema de la replicación terminal**», consistente en la incapacidad de las células para copiar por completo los extremos del ADN lineal. Propuso además la existencia de un mecanismo de protección para prevenir el acortamiento cromosómico (Watson, 1972; Blackburn y Epel, 2017).

En la misma época, Alexsei Olovnikov, un científico ruso de la era soviética decidió comprobar si en las células humanas

los cromosomas se acortaban con el paso del tiempo, comprobando que la mayoría de las células somáticas normales que examinó perdía segmentos de sus telómeros a medida que se dividían en el cultivo. Paralelamente se encontró que los telómeros de algunos tejidos humanos normales se acortaban conforme la gente envejecía (Olovnikov, 1971; Epel y Blackburn, 2017).

La palabra telómero proviene del griego τέλος [telos] (final), y μέρος [meros] (parte). Son complejos especializados de ADN-proteína que se encuentran en los extremos de los cromosomas lineales y los protegen de la degradación y pérdida de genes esenciales. Los telómeros son típicos de células eucariotas, que tienen cromosomas lineales, pero la mayoría de las procariotas, como las bacterias, tienen cromosomas circulares y no tienen telómeros.

Los telómeros consisten en repeticiones de nucleótidos en número variable, unidas a un complejo multi-proteico denominado shelterina/telosoma. Los telómeros terminales son secuencias de ADN no codificante, que en el ser humano y el resto de los vertebrados consisten mayoritariamente en la repetición de una secuencia muy simple, la secuencia TTAGGG, suelen terminar en hebras sencillas de ADN enrolladas en los llamados bucles T, que estabilizan y cierran el telómero. Los telómeros funcionales previenen que la maquinaria de reparación del ADN reconozca la parte terminal del cromosoma como una ruptura de la doble hélice de ADN, a la cual las células responden rápidamente e intentan reparar (Steele, 2022; Cascales y Álvarez, 2010).

La replicación de los telómeros presenta un dilema especial denominado «problema

de la replicación terminal». En el proceso de la división celular, los telómeros de las células somáticas normales no pueden replicarse en su totalidad por el complejo convencional ADN polimerasa y esto se debe a la diferencia en la replicación de las dos cadenas del ADN (Cascales y Álvarez, 2010). Cada vez que una célula se divide, se pierde una pequeña cantidad de ADN del final del cromosoma. Cuando se pierde algo de los telómeros al duplicarse el ADN durante la división celular no sucede nada terrible, pero a medida que las células se dividen repetidamente y que la longitud de los telómeros disminuye, nos acercamos peligrosamente al ADN codificante (Steele, 2022).

¿Podría el encogimiento de los telómeros y la merma de capacidad proliferativa a lo largo del tiempo ser una causa del envejecimiento humano? Probablemente sí. Para Olovnikov (1971), el problema de la replicación terminal era la causa del acortamiento progresivo de los telómeros que, a su vez, actuaba como un reloj interno para determinar el número de divisiones que la célula podía experimentar a lo largo de su existencia y, por ende, para controlar el proceso de envejecimiento.

El modelo propuesto demostró tener una impresionante exactitud; en la actualidad se acepta no sólo que el acortamiento telomérico es la principal causa de la senescencia celular, sino que en realidad el reloj molecular cuenta el número de ciclos que la célula puede soportar.

Los telómeros cortos han sido asociados a enfermedades como diabetes, enfermedades cardíacas, algunos tipos de cáncer, alteración de la función inmunitaria y problemas pulmonares. Sin ir más lejos, el acortamiento de los telómeros es el

causante de nuestras canas. Las células madre de los folículos pilosos se diferencian en melanocitos, que liberan melanina, responsable del color. Con telómeros cortos en las células madre no se produce más diferenciación en melanocitos, por lo que no hay más melanina y el cabello recupera su color natural que es el blanco puro (Steele, 2022).

En la mayoría de las células somáticas derivadas de tejidos normales, la pérdida de la capacidad replicativa, que conlleva la senescencia celular, se debe a este acortamiento de los telómeros asociado con la ausencia de actividad telomerasa. Los telómeros y la telomerasa presentan un gran interés a la hora de encontrar explicación, no solo a los cambios relacionados con el envejecimiento, sino también a los relativos a la tumorigénesis (Lansdorp, 2022).

Para solucionar este problema la mayoría de las células eucariotas utilizan la telomerasa, que actúa alargando los extremos de los cromosomas con una secuencia telomérica específica. La actividad de la telomerasa fue descubierta en el ciliado *Tetrahymena*, por Greider y Blackburn (1985), quienes denominaron su actividad como "transferasa de los telómeros terminales" debido a su capacidad para alargar los "primers" teloméricos en ausencia de un molde de ADN. Pronto se demostró que la telomerasa es una ribonucleoproteína que cataliza la síntesis de novo de ADN telomérico repetitivo después de la división celular y mantiene la estabilidad cromosómica, lo que lleva a la inmortalización celular. La telomerasa utiliza un componente de ácido ribonucleico (ARN) como molde, y por lo tanto posee actividad de transcriptasa reversa (Greider y Blackburn, 1985, 1987, 1989; Cascales y Álvarez, 2010; Chuaire, 2006).

La telomerasa es el principal regulador de la longitud de los telómeros en las células de mamíferos. La mayoría de las células somáticas no poseen suficiente telomerasa y ocurre un desgaste de los telómeros, acoplado a la división celular (Harley y col., 1990). En modelos de ratones con déficit de telomerasa, se han observado finales de cromosomas carentes de terminales TTAGGG, fusiones de finales de cromosomas y pérdida de la viabilidad celular. La reintroducción de la telomerasa previene el acortamiento de los telómeros tanto en cultivos celulares como en el ratón deficiente de telomerasa (Blasco y col., 1995, 1996, 1997, 2002).

Entonces, ¿es factible rejuvenecer, o al menos ralentizar el envejecimiento reintroduciendo la telomerasa en nuestros tejidos? Como se ha mencionado, la reintroducción de telomerasa puede reelargar los telómeros cortos en el ratón deficiente en telomerasa, así como prevenir el fenotipo prematuro del envejecimiento (Sampery col., 2001), abriendo la posibilidad de una terapia génica para síndromes de envejecimiento prematuro, caracterizados por la rápida pérdida de telómeros, como la Dyskeratosis congénita (Collins y Mitchell, 2002). De manera similar, se encontró que la inducción de la subunidad catalítica de la telomerasa hTERT (*Human Telomerase Reverse Transcriptase*, hTERT), era capaz de revertir el deterioro funcional del envejecimiento en la tercera generación de un ratón mutante y que la utilización de hTERT como terapia génica en un ratón viejo retrasaba el envejecimiento y prolongaba el tiempo de vida (Bernardes de Jesús y col., 2011; Bernardes de Jesús y Blasco, 2013).

Aunque el cáncer y el envejecimiento han sido estudiados como enfermedades

independientes, evidencia creciente sugiere que el cáncer es una enfermedad asociada a la edad y que ambas entidades comparten muchas vías moleculares. En particular, los estudios antes mencionados validan la activación de la telomerasa como un blanco terapéutico potencial para las enfermedades relacionadas con la edad, y al mismo tiempo, una expresión anormal de la telomerasa, así como mutaciones en la misma, han sido asociadas con diferentes tipos de tumores en humanos (Bernardes de Jesús y Blasco, 2013).

Así, la telomerasa puede actuar como una especie de Dr. Jekyll y Mr. Hyde. Sabemos que el acortamiento de los telómeros es un proceso clave en el desarrollo del envejecimiento, pero también actúa como una barrera en la progresión de tumores (Bernardes de Jesús y col., 2012; Bernardes de Jesús y Blasco, 2013).

La disfunción de los telómeros y la activación de la telomerasa han sido implicados en la progresión del cáncer humano. Se detecta un alto nivel de actividad telomerasa (AT) en aproximadamente el 90% de las muestras de cáncer humano, mientras que la mayoría de las células somáticas no muestran AT o la expresan solo en niveles muy bajos de una manera dependiente del ciclo celular. La sobreexpresión de telomerasa puede estabilizar los telómeros en células humanas normales y extender su vida replicativa al menos 20 veces. Por el contrario, la inhibición de AT en las células cancerosas conduce a una reducción de la longitud de los telómeros y a la muerte de las células tumorales. Estos hallazgos establecen un papel importante del mantenimiento de los telómeros mediado por la telomerasa en células humanas y sugieren que la regulación positiva de la telomerasa puede contribuir

activamente a la inmortalización celular y la carcinogénesis (Zhang y col., 2012)

Las células embrionarias y las células madre pluripotenciales son "inmortales" a efectos prácticos, ya que la pérdida de las repeticiones teloméricas está completamente compensada. En estas células, la expresión de telomerasa mantiene la longitud de los telómeros a fin de permitir su proliferación ilimitada. Sin embargo, los niveles de telomerasa en células somáticas están regulados hacia abajo tras la diferenciación por mecanismos que incluyen el silenciamiento transcripcional y el splicing alternativo del gen de la transcriptasa reversa, el hTERT. Al limitar los niveles de telomerasa, la mayoría de las células somáticas muestran un acortamiento progresivo de los telómeros, esto proporciona una ventaja selectiva que permite un alargamiento del tiempo de vida, disminuyendo el riesgo de transformaciones malignas. Esto tiene efectos pleiotrópicos deletéreos, ya que la limitación de la renovación celular, impuesta por la pérdida progresiva de telómeros, provoca respuestas inmunes deficientes, y la acumulación de células senescentes que contribuyen al envejecimiento.

Una excepción son las células cancerígenas, en las que sí está activa la telomerasa, y esa es de hecho una de las razones de que estas células se dividan sin parar: sus telómeros no se acortan nunca lo bastante como para frenar la división, y como resultado las células de cáncer son virtualmente inmortales (Lansdorp, 2022).

Ahora bien, los datos que poseemos provienen de modelos animales manipulados genéticamente, pero ¿qué pasa con los humanos? ¿es posible "administrar" telomerasa? La respuesta

es NO, esta estrategia no es aplicable a humanos, porque implicaría modificar el genoma desde la fase embrionaria. Lo que sí es potencialmente aplicable a humanos es la terapia génica que activa la telomerasa allí donde se desea, tras una única inyección local.

El potencial uso médico de la telomerasa siempre se ha enfrentado al miedo a un posible aumento del riesgo de cáncer. Grupos de trabajo como los Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), del Laboratorio Telómeros y Telomerasa, liderados por María Blasco, diseñaron en el 2012 una estrategia del todo innovadora: una terapia génica que reactiva el gen de la telomerasa solo durante unas pocas divisiones celulares usando los llamados vectores adeno-asociados (AAV). La enzima ejerce así su función reparadora únicamente durante un tiempo limitado y, de este modo, los riesgos asociados, la activación de la telomerasa en todo el organismo, se minimizan (Muñoz-Lorente y col., 2018). Los virus adenoasociados (AAV) son virus de ADN monocatenarios sin envoltura que se reproducen solo en presencia de un virus auxiliar (ya sea un adenovirus o un herpesvirus) (Daya y Berns, 2008).

Posteriormente se aplicó esta terapia génica sobre un animal modelo, un ratón, que reproduce el cáncer de pulmón humano y que, por tanto, tiene un riesgo ya de por sí mayor de desarrollar esta enfermedad. Los resultados fueron negativos: "La activación de la telomerasa mediante esta terapia génica no aumenta el riesgo de padecer cáncer" ni siquiera en estos ratones. Este grupo, ha mostrado también resultados prometedores en ratones con fibrosis pulmonar debido a la edad (Piñeiro-Hermida y col., 2020).



La mujer de la imagen es Elizabeth Parrish (Liz Parrish), quien tiene 52 años y dice tener una edad biológica de la mitad. Es el resultado de haberse sometido a la terapia génica basada en la telomerasa, enzima de las células que las ayuda a mantenerse vivas. El tratamiento lo ha desarrollado la misma compañía biotecnológica que dirige y fundó Parrish, *BioViva Science*, de la que puede decirse que es juez y parte después de haberse proclamado “paciente cero” de un tratamiento con el que la comunidad científica no acaba de comulgar. Y esa es la aventura a la que ha dedicado, literalmente, su vida puesto que ella es, en sus propias palabras, “conejillo de indias” de un nuevo tratamiento genético que no está aprobado en Estados Unidos aún, por lo que se tiene que desplazar a Colombia para llevarlo a cabo.

A la espera de que este tipo de terapia génica se apruebe y extienda, la posible activación de la telomerasa para retrasar enfermedades asociadas al envejecimiento ha extendido el interés de muchas empresas comerciales. En este contexto, el TA-65 (compuesto aislado de la raíz de *Astragalus membranaceus*), un débil potenciador de la actividad de la telomerasa ha probado llevar a un leve incremento de la longitud de los telómeros en ratones, pinzones

cebra y humanos, así como mejorar algunos parámetros relacionados con el envejecimiento, aunque no se ha reportado un incremento de la longevidad en estudios realizados en ratones (Bernardes de Jesús y col., 2011),

Aparte del TA-65, otros activadores de la telomerasa propuestos han sido el cicloastragenol (CAG) (Yu y col., 2018), una saponina triterpenoide obtenida de la hidrólisis del Astragalósido IV, el componente principal del *Astragalus membranaceus* y una formulación de extracto de *Centella asiática* (08AGTLF), todos ensayados en célula mononucleares periféricas humanas (Tsoukalas y col., 2019).

Es posible que una terapia segura basada en la activación de la telomerasa se pueda llevar próximamente a la clínica tanto para el tratamiento de enfermedades que actualmente no tienen curación, como para combatir los signos del envejecimiento.

2. SENESCENCIA CELULAR

La división celular es el proceso que hace que una célula dé lugar a dos hijas idénticas. Esta es la base de la proliferación celular. La senescencia consiste en la incapacidad de llevar a cabo este ciclo.

Durante muchos años, uno de los paradigmas de la biología celular fue que las células cultivadas *in vitro* podían vivir y duplicarse de manera ilimitada, siempre y cuando se suplementaran con los medios y nutrientes adecuados, esto cambió en la década de 1960, cuando Hayflick y Moorhead (1961) demostraron que las células en cultivo primario sólo tenían un número limitado de duplicaciones y no podían proliferar indefinidamente.

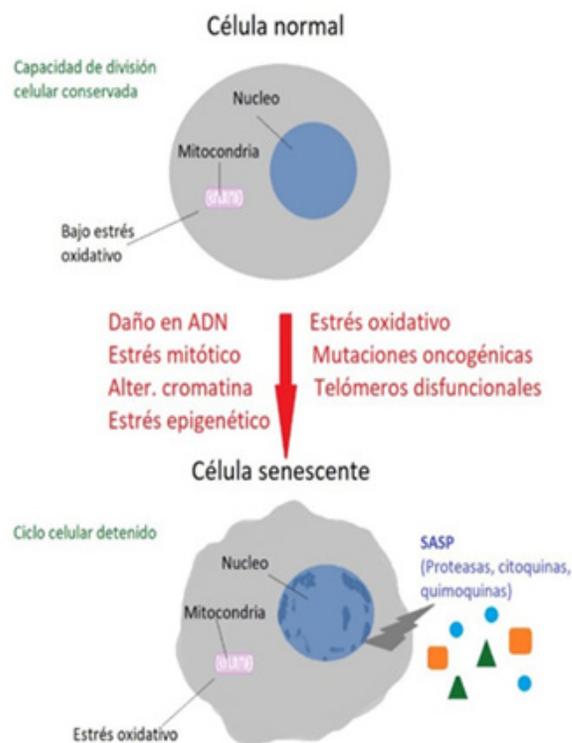
Cuando un cultivo primario cesa su proliferación celular (senescencia replicativa [SR]), se dice que ha alcanzado el límite de Hayflick (Hayflick y Moorhead, 1961; Hayflick, 1965), es un fenómeno que ocurre principalmente *in vitro* y es una consecuencia del acortamiento de los telómeros después de repetidas divisiones celulares (González-Puertos y col., 2015a,b; Maciel-Barón y col., 2017, 2018). Cada vez que una célula se divide, se pierden alrededor de 100 bases de ADN, por ejemplo, un glóbulo blanco joven en un recién nacido puede tener telómeros de 10.000 bases de longitud (unos 1700 TTAGG). A los 35 años se reducirá a 7500 bases y a los 70, el telómero promedio podría tener menos de 5.000 bases (Steele, 2022).

La senescencia replicativa no es sinónimo de muerte celular. Las células senescentes no mueren inmediatamente, la mayoría de ellas permanece viable y metabólicamente activas durante largos períodos en cultivo (Campisi, 1996).

Sin embargo, la senescencia celular no es un proceso exclusivo de las células en cultivo, el grupo de Judith Campisi en 1995, demostró la presencia de células senescentes *in vivo*, así, la senescencia no sólo sucede durante el envejecimiento, sino que ocurre de manera natural y durante toda la vida de los organismos (Campisi, 1996; Dimri y col., 1995; Rodier y Campisi, 2011)

Cuando los telómeros empiezan a ser demasiado cortos, la célula ha llegado al máximo de su capacidad proliferativa y envía señales de alerta que impiden que se siga dividiendo, deteniéndose de modo irreversible en la fase G0/G1 del ciclo celular (Blackburn, 2001).

En palabras del divulgador científico Andrew Steele, el final más hermoso de la vida de una célula es el proceso de apoptosis o muerte celular programada. Un conjunto de controles y equilibrios moleculares está siempre atento a cómo se comporta una célula y si algo va mal, inicia una sucesión de fenómenos autodestructivos minuciosamente orquestados. De hecho, casi todas las células frágiles se sacrifican por el cuerpo y mueren en el momento justo, pero hay otras células que no: se quedan, ya no se dividen y son células zombis envejecidas que se niegan a cometer el suicidio que deberían convirtiéndose en células senescentes (Steele, 2022).



Tomado de: <https://www.doctorfuster.com/reduciendo-las-celulas-senescentes-en-humanos/>

Las células senescentes muestran, tanto *in vivo* como *in vitro*, alteraciones morfológicas, como un aumento del tamaño con aspecto aplanado y una gran cantidad de vacuolas, la presencia de daño

o “cicatrices” en el ADN, y presencia de cambios en la heterocromatina (Rodier y Campisi, 2011). A nivel fisiológico, se ha demostrado que son metabólicamente activas, pero presentan una expresión génica perturbada, lo cual conlleva una alteración en la expresión de proteínas, asociada a los cambios morfológicos antes descritos, junto con la carencia de respuesta a estímulos mitogénicos y/o apoptóticos (Muller, 2009).

La senescencia celular es un fenómeno que tradicionalmente se ha caracterizado por la detención de la proliferación de células postmitóticas como respuesta a algún tipo de daño (González-Puertos y col., 2015 a,b; Maciel-Barón y col., 2017), el acortamiento de los telómeros es el principal de ellos, no obstante, estudios posteriores demostraron otras vías iniciadas por estímulos o estresores por las cuales las células pueden entrar en senescencia y dejar de proliferar, independientemente del número de duplicaciones. En conjunto, a este tipo de senescencia se le conoce como senescencia prematura inducida por estrés (SIPS por sus siglas en inglés: stress-induced premature senescence) (Toussaint y col., 2000); entre los estresores más estudiados que inducen senescencia prematura se encuentran el estrés oxidativo, exposición a radiación UV, deterioro de la autofagia, inhibición del proteosoma, daños al ADN, disfunción mitocondrial, y señales nutricionales, entre otros (Torres y col., 2006; Maciel-Barón y col., 2017; González-Puertos y col., 2015 a,b). Además, la sobreexpresión de algunos oncogenes puede inducir también senescencia prematura, conocida como senescencia inducida por activación de oncogenes (Serrano, 2017; Serrano y col., 1997; Maciel-Barón y col., 2017).

Así, en presencia de estos daños, especialmente daños al ADN y mutaciones acumulativas que ponen a la célula en riesgo de volverse cancerosa, la senescencia pone freno, por lo tanto, la senescencia celular existe como mecanismo anticancerígeno, dado que el cáncer está causado por células que se dividen sin control, convertir a una célula pre-cancerígena en senescente, que ya no se divide, es una forma segura de evitar que se convierta en tumor (Steele, 2022).

Una característica peculiar de las células senescentes es que aumentan la expresión de la enzima β -galactosidasa, y, aunque aún no se sabe a ciencia cierta la razón por la cual ocurre este evento, la actividad de dicha enzima se utiliza como marcador del estado senescente y, muy importante, de la secreción de un complejo patrón de citocinas y otras moléculas, conocido como SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype) (Funayama e Ishikawa, 2007; Maciel-Barón y col., 2017).

El SASP se caracteriza por un incremento en la secreción de numerosos factores involucrados en diferentes vías de señalización intracelular (González-Puertos y col., 2015 a,b). El SASP incluye familias de factores solubles e insolubles que modulan las células circundantes, ya que activan receptores de superficie de membrana y su correspondiente vía de transducción de señales, y pueden conducir a múltiples enfermedades. Los factores pueden dividirse en dos categorías principales: factores de señalización solubles o proteínicos, como las interleucinas, quimiocinas, factores de crecimiento y proteasas, y componentes insolubles o no proteínicos como las especies reactivas de oxígeno (ERO) (Coppé y col., 2010; González-Puertos y col., 2015 a,b).

Las células senescentes son metabólicamente activas, aunque no cumplen la función de una célula nueva y funcional, por lo que deben pedir ayuda, esas moléculas inflamatorias alertan al sistema inmune de su presencia a fin de ser eliminadas, pero, si la célula sobrevive y sigue segregando SASP, puede acelerar el envejecimiento en todo el cuerpo (Steele, 2022).

La inflamación y el envejecimiento prematuro del sistema inmunológico son dos fenómenos relacionados y peligrosos para la salud. Esta conexión se ha condensado en el término *inflammaging* o envejecimiento inflamatorio, término acuñado en la década de 2000 por el inmunólogo Dr. Claudio Franceschi, de la Universidad de Bolonia, para describir una condición del organismo, afectado por una inflamación leve, persistente, que no presenta síntomas visibles (latentes), pero que es capaz de producir efectos sistémicos. Esta "inflamación crónica de bajo grado" es un factor predominante, recurrente, crónico y silencioso que no se activa como consecuencia de una agresión externa para defender al organismo, sino que se autoalimenta debido al agotamiento del sistema inmunológico que provoca la producción crónica de moléculas como las citocinas proinflamatorias, que se relaciona con el proceso del envejecimiento. Estos efectos sistémicos tienen consecuencias en la salud y afectan a todas las partes del cuerpo, desde el sistema inmunológico hasta la piel, hasta el punto de ser considerados por muchos investigadores como responsables de una amplia gama de enfermedades crónico-degenerativas. De hecho, la inflamación crónica de bajo grado se considera un precursor de enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, neoplasias,

enfermedades cerebrales, enfermedades hepáticas, la disminución progresiva de la masa y fuerza muscular conocida como sarcopenia, entre otros, correlacionando el papel que juega la inflamación en el deterioro y las enfermedades asociadas a la vejez, con el síndrome de fragilidad (Franceschi y col., 2000; Chung y col., 2009).

De manera interesante, entre los principales marcadores de inflamación asociados con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la depresión, la aterosclerosis, el cáncer, la diabetes, la artritis, la osteoporosis y la insuficiencia renal, entre otras, se encuentran varios de los componentes del SASP, entre los que destacan los niveles elevados de IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), así como otras quimiocinas y citocinas.

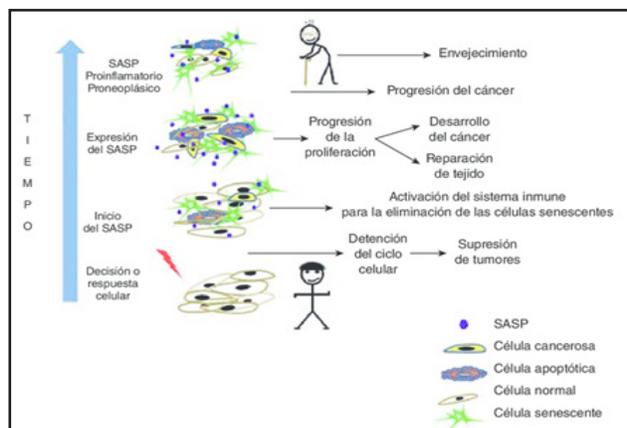
Andrew Steele destaca, que las células vigilan sus telómeros por razones distintas a la disminución en longitud, los telómeros son muy susceptibles al daño del ADN y cada vez hay más indicios de que actúan como el canario de las minas de carbón. Si hay daño en los telómeros, podría haber daño en el resto del ADN. Esto es importante en células que no se dividen o se dividen poco en órganos como el cerebro y el corazón por lo que sus telómeros no se acortan por división celular, pero si el daño se acumula gradualmente puede tener efectos similares, ya no cumplen las funciones de una célula nueva y funcional y deben pedir ayuda segregando moléculas inflamatorias que alerten al sistema inmune de su presencia pidiendo ser eliminadas.

A pesar de los efectos dañinos del SASP que contribuyen a las enfermedades durante el envejecimiento, nuevos hallazgos sugieren que el envejecimiento es un factor

de riesgo modificable, y que es viable retrasar las enfermedades relacionadas con la edad mediante la modulación de los mecanismos fundamentales de este proceso. Hasta ahora se han generado modelos de ratones modificados genéticamente que permiten diseccionar la relación causal entre la senescencia celular, el SASP y las enfermedades relacionadas con la edad, como las cardiovasculares y la diabetes (González-Puertos y col., 2015 a,b). Por ejemplo, en estudios realizados con ratones modificados genéticamente se diseñó una estrategia para eliminar específicamente las células senescentes positivas a p16INK4a, y se encontró que, al eliminar las células senescentes del tejido adiposo, musculoesquelético y del ojo se retrasaba el fenotipo de las enfermedades relacionadas con la edad (Baker y col., 2011).

Así, en mamíferos, la senescencia juega un papel de gran importancia en el mantenimiento de la funcionalidad de los tejidos, especialmente como supresora de tumores, ya que limita la proliferación de células dañadas que tienen un riesgo potencial de transformación neoplásica (Campisi y col., 2007; Campisi, 2013; Funayama e Ishikawa, 2007) aunque también puede contribuir al fenotipo envejecido. Esta aparente contradicción puede ser explicada mediante el antagonismo pleiotrópico, ya mencionado, que establece que ciertos procesos que se han seleccionado por sus efectos benéficos en edades tempranas presentan efectos dañinos en edades avanzadas. Resulta claro entonces el papel multifuncional y pleiotrópico del SASP, que en gran medida dependerá del tipo celular que lo reciba y del estado en el que se encuentre, de modo que, dependiendo del contexto biológico, el SASP puede

ser benéfico, al participar en procesos de reparación y regeneración, o perjudicial, por promover enfermedades degenerativas e hiperplásicas (González-Puertos y col., 2015 a,b).



Transformación del SASP a través del tiempo. En una primera etapa las células dañadas o sometidas a ciertos tipos de estrés presentan una detención del ciclo celular que se refleja como un evento supresor de tumores, ya que impide la proliferación de las células dañadas. No obstante, las células senescentes secretan diversas moléculas, como citocinas, quimiocinas, metaloproteinasas, etc., que juntas se conocen como SASP. El SASP, además de ser un evento autocrino de perpetuación del fenotipo senescente, también atrae a células inmunitarias que destruyen las células senescentes. Sin embargo, si no se remueven dichas células, algunos componentes del SASP pueden promover la proliferación celular, ya sea para la reparación de tejidos o para el desarrollo de cáncer. Una manifestación tardía del SASP es la expresión de proteínas asociadas a la respuesta inflamatoria crónica, por lo que la acumulación de las células senescentes con niveles crónicos del SASP podría influir en la salud de los organismos generando un fenotipo de envejecimiento y fomentando diversas enfermedades.

Tomado de González-Puertos y col., 2015 a,b

Esto se advierte pocas veces en poblaciones silvestres debido al bajo índice de individuos que llegan a edad avanzada, pero es común observarlo en los humanos (Kirkwood y Austad, 2000).

Se considera que la senescencia celular es más importante que otras formas de muerte celular en la supresión de tumores en mamíferos. Por ejemplo, ratones con una apoptosis defectuosa no están

marcadamente predispuestos a neoplasias, mientras que perturbaciones, incluso sutiles en la maquinaria senescente, influencia dramáticamente la susceptibilidad al cáncer (Lecot y col., 2016).

Muchos estudios han demostrado que las células senescentes se acumulan en diversas patologías humanas escapando de los mecanismos de muerte programada y dañando los tejidos. Se han relacionado con la fibrosis pulmonar, renal y hepática, la arterioesclerosis y enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, hasta hace poco no existían terapias para reducir la acumulación de estas células nocivas que se produce con la edad y provocan enfermedades crónicas. En modelos animales de ratones, se ha observado que, eliminando estas células senescentes se prolonga la vida y mejora la salud a pesar de la edad cronológica. Es decir, se consigue **augmentar la vida en ausencia de enfermedad**. Para eliminar estas células se pueden usar diferentes estrategias, como modificar genes suicidas celulares, pero son procesos complejos solo utilizables en modelos experimentales.

Recientemente se han obtenido fármacos que pueden realizar la misma función, lo que abre un campo muy prometedor y que podría tener un gran impacto especialmente en la calidad de vida de las personas de edad avanzada, retrasando la aparición de enfermedades crónicas. Así, la "senoterapéutica" toma gran relevancia para atacar las enfermedades asociadas a la edad. La senoterapéutica incluye drogas que eliminan de modo selectivo las células senescentes, denominados "senolíticos"; drogas que eliminan el SASP conocidas como "senomórficos" y terapias no farmacológicas (Huang y col., 2022; Guo y col., 2022).

Los senolíticos son compuestos que favorecen la apoptosis, es decir, la muerte celular programada, y convencen a las células zombi de que descansen en paz, pero sin afectar a las células sanas. Lo sorprendente es que, aunque la ciencia de las células senescentes es reciente, hay compuestos senolíticos con una larga historia: en su mayoría, son poderosos antioxidantes derivados de las plantas, tales como el resveratrol, el cual ha mostrado actividad anti SASP (Menicacci y col., 2017).

Un estudio realizado en 2011 con ratones modificados genéticamente fue el primer paso para demostrar que, la eliminación de células senescentes en un animal alivia la carga de las enfermedades y de las disfunciones asociadas a la edad (Kirkland y Tchkonja, 2020). Los autores hipotetizaron que las células senescentes dependen de vías antiapoptóticas, y pro-supervivencia a fin de evitar la auto destrucción. El análisis de bases de datos de proteómica y transcriptómica, revelaron que había una regulación hacia arriba de una o más vías antiapoptóticas para las células senescentes e identificaron 46 compuestos con blancos en estas vías, con potencial capacidad senolítica (Zhu y col., 2015; Chaib y col., 2022). Los criterios de selección posteriores se basaron en tres lineamientos: 1) que atacaran varias vías apoptóticas, 2) que pudiesen ser administrados oralmente y 3) que fuesen productos naturales, sin efectos adversos o ya aprobados por la FDA (*US Food and Drug Administration*). Estos compuestos fueron: el inhibidor de tirosina kinasa, Dasatinib (D), el cual eliminaría células senescentes de progenitores de células adiposas y está aprobado y ha sido extensivamente usado desde 2006, y los flavonoides naturales, la quercetina que parece afectar células senescentes endoteliales y fisetina, ambas

presentes en frutas y alimentos (Zhu y col., 2015; Chaib y col., 2022).

De los compuestos arriba mencionados, el Dasatinib, utilizado en quimioterapia y con un buen perfil de seguridad, y la Quercetina, un flavonide natural, probaron ser más eficaces juntos pues eliminaban las células senescentes en múltiples tejidos del cuerpo y dejaban ilesas a las células normales. En un estudio realizado en 2015 se administró esta combinación a ratones de 24 meses (unos 70 años en humanos) y se demostró que tenían una mejor función cardíaca y mayor elasticidad en vasos sanguíneos (Zhu y col., 2015). Estudios posteriores avalan los resultados del Dasatinib+Quercetina en diversas enfermedades y en parámetros relacionados con la edad, incrementando la longevidad en ratones sin presentar signos de enfermedad geriátrica (Steele, 2022).

El primer ensayo clínico en humanos se publicó a principios del 2019, un pequeño estudio de seguridad farmacológica con solo 14 voluntarios, que utilizó el D+Q en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Los resultados fueron positivos, los medicamentos parecían seguros e incluso hubo una pequeña mejoría en el rendimiento físico de los pacientes (Justice y col., 2019; Steele, 2022). Este primer ensayo en humanos de senolíticos, verificó la viabilidad del reclutamiento de pacientes, evaluaciones y métodos e indicó su potencial para ensayos clínicos indicando que las intervenciones diseñadas para combatir a las células senescentes pueden aliviar las consecuencias funcionales del envejecimiento (Justice y col., 2019; Steele, 2022).

Asimismo, Hickson y col. (2019), publicaron un reporte preliminar en pacientes con enfermedad renal con

resultados positivos. Aunque promisorio, el campo de esta combinación es aún muy nuevo. Teniendo que explorar los posibles efectos adversos, dosis e intervalos de administración de los mismos (Hickson y col., 2019).

Otra de las vías exploradas en el combate a las células senescentes es la inhibición de la familia de proteínas pro-supervivencia y antiapoptóticas, Bcl-2, dada la necesidad de las células senescentes de suprimir la apoptosis para sobrevivir (Chang y col., 2016). El navitoclax, un fármaco experimental contra el cáncer es un potente inhibidor de estas proteínas, induce la apoptosis y posee potentes efectos senolíticos en modelos animales (Huang y col., 2022). Lamentablemente, el uso del navitoclax en humanos ha sido limitado, debido a efectos adversos como la trombocitopenia (He y Sharpless, 2017).

Otros potenciales senolíticos son la fisetina y la procianidina C1, flavonoides encontrados en semillas de uvas, pero también en fresas y cebollas. La fisetina actúa reduciendo los marcadores que hacen que envejecan las células de los tejidos, previniendo el contagio entre las células zombi y las sanas, especialmente en el tejido adiposo. Al igual que la combinación D+Q, la fisetina mejora la disfunción física en modelos de ratón progeroides así como en ratones viejos y puede formar parte de esta generación de senolíticos (Justice y col., 2019).

El ginsenósido, un extracto del ginseng, previene la senescencia de células de la médula ósea. El cardo mariano (*Silybum marianum*) es una planta cuyas semillas se han utilizado desde hace más de 2.000 años como hierba medicinal, principalmente para el tratamiento de enfermedades del

hígado. El principio activo de la hierba es la silimarina, el extracto de las semillas y las flores del cardo mariano evitan la aparición de células senescentes en el hígado y otros órganos como la piel (Huang y col., 2022).

Aunque algunos de estos compuestos son medicamentos muy específicos, en concreto los que se utilizan como terapia contra el cáncer, hay otros que podemos encontrar en el herbolario. Las investigaciones están ahora orientadas a descubrir cuál es la dosis adecuada para que estas sustancias sean efectivas.

Antes de ir a comprar en internet todos estos compuestos y tomarlos por las mañanas, se debe saber que la administración crónica de estos compuestos no funciona tan bien como cabría pensar. Curiosamente, se ha comprobado que estos compuestos senolíticos tienen mejores efectos cuando se toman en dosis altas y poco frecuentes (una vez al mes, por ejemplo), en lugar de tomarlos todos los días. Al parecer, estas dosis elevadas inducen al organismo a hacer "limpieza" y liberarse de las células zombi, pero después es necesario un periodo de descanso y adaptación de días o semanas antes de volver a tomarlos.

Entre las drogas "senomórficas" (eliminan el SASP), una de las mejores estudiadas es la metformina, la cual reduce la incidencia de enfermedades relacionadas con la edad y expande el tiempo de vida en modelos como el gusano *Caenorhabditis elegans*, ratones y pacientes con diabetes tipo 2 (Soukas y col., 2019). La metformina incrementa la eficacia anticáncer de inhibidores de quinasas dependientes de ciclina (CDKs), las cuales son enzimas que regulan el correcto desarrollo del ciclo celular mediante modulación del SASP (Moiseeva y col., 2013); asimismo inhibe la senescencia

endotelial inducida por glucosa, y dispara la eliminación de células senescentes mediada por el sistema inmune (Menéndez y col., 2011). Igualmente, se ha postulado a la metformina como un posible agente inductor de la autofagia.

Algunas hormonas también poseen efectos senomórficos, por ejemplo, la melatonina suprime la expresión de genes de SASP, mejora la actividad de células T senescentes, así como la disfunción mitocondrial en un modelo de ratón con senescencia acelerada (Yu y col., 2017).

Así, la senolisis proporciona una alternativa, aparte de cambios en el estilo de vida o intervenciones farmacológicas, en la terapia antiedad, para enlentecer el inicio de la decrepitud inducida por la edad. Sin embargo, muchos de estos compuestos no han superado aún problemas tales como estudios a largo plazo de intolerancia o toxicidad, pero ofrece esperanzas para revertir los efectos tóxicos que resultan de la acumulación de la carga abrumadora de células senescentes, durante nuestro tiempo de vida.

Está demostrado que la vejez está asociada a un declino fisiológico que finalmente conduce a la incapacitación del individuo y a un incremento en la predisposición a enfermedades. Gracias a las inversiones millonarias que a nivel mundial se están realizando en este campo, estamos cada vez más cerca de conocer los mecanismos celulares y fisiológicos que inciden sobre el envejecimiento y las enfermedades asociadas, así como las posibilidades terapéuticas en cada campo. En esta primera parte hemos abordado el problema del acortamiento de los telómeros y la importancia de un abordaje génico para combatirlo, así como

los mecanismos de senescencia celular, sus efectos y consecuencias y nos hemos introducido en los posibles fármacos para combatirla.

En la segunda parte de esta revisión nos enfrentaremos a los problemas relacionados con la autofagia y nos asomaremos a la, cada vez más desafiante posibilidad de reprogramación celular.

Referencias Bibliográficas

- Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, Kirkland JL, van Deursen JM. 2011. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 479(7372):232-236.
- Bernardes de Jesús B, Schneeberger K, Vera E, Tejera A, Harley CB, Blasco MA. 2011. The telomerase activator Ta-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. *Aging Cell* 10: 604-621.
- Bernardes de Jesús B, Kerstin Schneeberger EV, Tejera AM, Ayuso E, Bosch F, Blasco MA. 2012. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med* 4:691-704.
- Bernardes de Jesús B, Blasco MA. 2013. Telomerase at the intersection of cancer and aging. *Trends Genet* 29(9): 513-520.
- Epel E, Blackburn E. 2017. La solución de los telómeros. Aprende a vivir sano y feliz. ISBN 978-84-03-50114-0 (Penguin Random House Grupo Editorial, S.A.U).
- Blackburn EH. 2001. Switching and signaling at the telomere. *Cell* 106: 661-673.
- Blasco MA, Funk WD, Villeponteau B, Greider CW. 1995. Functional characterization and developmental regulation of mouse telomerase RNA. *Science* 269: 1267-1270.
- Blasco MA, Rizen M, Greider CW, Hanahan D. 1996. Differential regulation of telomerase activity and its RNA component during multistage tumorigenesis. *Nat Genet* 12: 200-204
- Blasco MA, Lee HW, Hande MP, Samper E, Lansdorp PM, DePinho RA, Greider CW. 1997. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell* 91(1):25-34.
- Blasco MA. 2002. Telomerase beyond telomeres. *Nat Rev Cancer* 2: 627-632.
- Campisi J. 1996. Replicative Senescence: Minireview. An Old Lives' Tale? *Cell* 84:497-500.
- Campisi J, d'Adda di Fagagna F. 2007. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8: 729-740.
- Campisi J. 2013. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol* 75:685-705.
- Cascales-Angosto M, Álvarez Gomez JA. 2010. Telómeros y telomerasa, sus implicaciones en el envejecimiento y el cáncer. *Anales de la Real Academia de Doctores* 14(1): 49-70.
- Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. 2022. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nat Med* 28(8):1556-1568.
- Chang J, Wang Y, Shao L, Laberge RM, Demaria M, Campisi J, Janakiraman K, Sharpless NE, Ding S, Feng W, Luo Y, Wang X, Aykin-Burns N, Krager K, Ponnappan U, Hauer-Jensen M, Meng A, Zhou D. 2016. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med* 22(1):78-83.
- Charlesworth B. 2000. Fisher, Medawar, Hamilton and the evolution of aging. *Genetics* 156: 927-931.
- Chuaire L. 2006. Telómeros y telomerasa: breve recuento de una historia iniciada por Hermann Müller y Barbara McClintock. *Colombia Médica* 37(4):332-335.
- Chung HY, Cesari M, Anton S, Hae, Marzetti E, Giovannini S, Young Seo A, Carter C, Pal Yu B, Leeuwenburgh C. 2009. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 8(1):18-30.
- Collins K, Mitchell JR. 2002. Telomerase in the human organism. *Oncogene* 21: 564-579.
- Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. 2010. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol* 5:99-118.
- Cutler RG, Semsei I. 1989. Development, cancer and aging: possible common mechanisms of action and regulation. *J Gerontol* 44: 25-34.
- Daya S, Berns KI. 2008. Gene Therapy Using Adeno-Associated Virus Vectors. *Clin Microbiol Rev* 21(4): 583-593.
- de Grey ADNJ. 2003a. An engineer's approach to the development of real anti-aging medicine. *Science's SAGE KE* 2, <http://sageke.sciencemag.org/cgi/content/full/sageke;2003/1/vp1>
- de Grey ADNJ. 2003b. Challenging but essential

- targets for genuine anti-ageing drugs. *Expert Opin Therap Targ* 7(1):1-5.
- Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, Medrano EE, Linskens M, Rubelj I, Pereira-Smith O. 1995. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 92(20):9363-7.
- Finch CE. 1990. *Longevity, Senescence, and the Genome*. Chicago, University of Chicago Press.
- Finch CE. 1994. *Senescencia insignificante. Longevidad, senescencia y genoma*. Chicago, IL: Prensa de la Universidad de Chicago. págs. 206-247.
- Finch CE. 2009. Update on Slow Aging and Negligible Senescence – A Mini-Review *Gerontology*. 55:307-313.
- Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. 2000. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 908:244-54.
- Funayama R, Ishikawa F. 2007. Cellular senescence and chromatin structure. *Chromosoma* 116(5):431-40.
- González-Puertos VY, Maciel-Barón LA, Barajas-Gómez BA, López-Diazguerrero NE y Königsberg M. 2015a. Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) involvement in the development of cancer, aging and age-related diseases. *Gac Med Mex* 151:460-8.
- González-Puertos VY, Maciel-Barón LA, Barajas-Gómez BA, López-Diazguerrero NE, Königsberg M. 2015b. Participación del fenotipo secretor de las células senescentes en el desarrollo del cáncer, el envejecimiento y las enfermedades asociadas a la edad. *Gac Med Mex* 151:491-500
- Greider CW, Blackburn EH. 1985. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell* 43(2 Pt 1):405-13.
- Greider CW, Blackburn EH. 1987. The telomere terminal transferase of *Tetrahymena* is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell* 51: 887-898.
- Greider CW, Blackburn EH. 1989. A telomeric sequence in the RNA of *Tetrahymena* telomerase required for telomere repeat synthesis. *Nature* 337: 331-337.
- Guerin JC. 2004. Emerging area of aging research: long-lived animals with “negligible senescence. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1019 (1): 518-520.
- Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, Li J. 2022. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther* 7(1):391.
- Harley CB, Futcher AB, Greider CW. 1990. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 345(6274):458-60.
- Hasty P, Vijg J. 2002. Genomic priorities in aging. *Science* 296(5571):1250-1.
- Hayflick L, Moorhead PS. 1961. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 25:585-621.
- Hayflick L. 1965. The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 37:614-36.
- He S, Sharpless NE. 2017. Senescence in Health and Disease. *Cell* 169(6):1000-1011.
- Hickson LaTJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, Evans TK, Giorgadze N, Hashmi SK, Herrmann SM, Jensen MD, Jia Q, Jordan KL, Kellogg TA, Khosla S, Koerber DM, Lagnado AB, Lawsoni DK, LeBrasseur NK, Lerman LO, McDonald KM, McKenzie TJ, Passos JF, Pignolo RJ, Pirtskhalava T, Saadiq IM, Schaefer KK, Textor SC, Victorelli SG, Volkman TL, Xue A, Wentworth MA, Wissler Gerdes EO, Zhua Y, Tamara Tchkonina T, Kirkland JL. 2019. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine* 47:446-456.
- Huang W, Hickson LJ, Eirin A, Kirkland JL, Lerman LO. 2022. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. *Nat Rev Nephrol* 18(10):611-627.
- Justice JN, Nambiar AM, Tchkonina T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, Prata L, Masternak MM, Kritchevsky SB, Musi N, Kirkland JL. 2019. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine* 40:554-563.
- Kirkland JL, Tchkonina TJ. 2020. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med* 288(5):518-536.
- Kirkwood TB. 1977. Evolution of ageing. *Nature* 270: 301-304.
- Kirkwood TB, Austad SN. 2000. Why do we age? *Nature* 408(6809):233-8.
- Kogan V, Molodtsov I, Menshikov LI, Shmookler Reis RJ, Fedichev P. 2015. Stability analysis of a model gene network links aging, stress resistance, and negligible senescence. *Scientific Reports* 5:13589.
- Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, Desprez P, Campisi J.

2001. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: A link between cancer and aging. *Proc Natl Acad Sci* 98(21):12072-12077.
- Lama A. 2020. Telómeros y Enfermedad Cardíaca. *Revista Chilena de Cardiología* 39(1):80-81.
- Lansdorp PM. 2022. Telomeres, aging, and cancer: the big picture. *Blood* 139(6): 813-821.
- Lecot P, Alimirah F, Desprez PY, Campisi J, Wiley C. 2016. Context-dependent effects of cellular senescence in cancer development. *Br J Cancer* 114(11):1180-4.
- Ljubuncic P, Reznick AZ. 2009. The Evolutionary Theories of Aging Revisited – A Mini-Review. *Gerontology* 55:205–216.
- Maciel-Barón LÁ, Pérez VI, Torres C, González-Puertos VY, Königsberg M, López-Díazguerrero NE. 2017. Cellular senescence as a common denominator in age-related diseases. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 55(4):490-497.
- Maciel-Barón LÁ, Moreno-Blas D, Morales-Rosales SL, González-Puertos VY, López-Díazguerrero NE, Torres C, Castro-Obregón S, Königsberg M. 2018. Cellular Senescence, Neurological Function, and Redox State. *Antioxid Redox Signal* 28(18):1704-1723.
- McClintock B. 1941. The stability of broken ends of chromosomes in *Zea mays*. *Genetics* 26: 234-282.
- McClintock B. 1950. The origin and behavior of mutable loci in maize. *Proc Natl Acad Sci USA* 36(6):344–355.
- Medawar PB. 1952. An Unsolved Problem of Biology. HK Lewis, London (Reprinted in Medawar, P.B. (1981) *The Uniqueness of the Individual*. 2nd Revised Edition, Dover, New York, 28-54) London, HK Lewis, 1952.
- Menéndez JA, Cufí S, Oliveras-Ferreros C, Martín-Castillo B, Joven J, Vellon L, Vazquez-Martinet A. 2011. Metformin and the ATM DNA damage response (DDR): accelerating the onset of stress-induced senescence to boost protection against cancer. *Aging* 3:1063-1077.
- Menicacci B, Laurenzana A, Chillà A, Margheri F, Peppicelli S, Tanganelli E, Fibbi G, Giovannelli L, Del Rosso M, Mocali A. 2017. Chronic resveratrol treatment inhibits MRC5 fibroblast SASP-related protumoral effects on melanoma cells. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 72:1187-1195
- Moiseeva O, Deschênes-Simard X, St-Germain E, Igelmann S, Huot G, Cadar AE, Bourdeau V, Pollak MN, Ferbeyret G. 2013. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF- κ B activation. *Aging Cell* 12:489–498.
- Müller HJ. 1938. The remaking of chromosomes. *Collecting Net* 13: 181-198.
- Müller M. 2009. Cellular senescence: molecular mechanisms, *in vivo* significance, and redox considerations. *Antioxid Redox Signal* 11(1):59-98.
- Muñoz-Lorente MA, Martínez P, Tejera A, Whittemore K, Moisés-Silva AC, Bosch F, Blasco MA. 2018. AAV9-mediated telomerase activation does not accelerate tumorigenesis in the context of oncogenic K-Ras-induced lung cancer *PLoS Genetics* 14(8):e1007562.
- Olovnikov AM. 1971. The principle of marginotomy in the matrix synthesis of polynucleotides. *Dokl Akad Nauk SSSR* 201: 1496-1499.
- Perea JE, Buzzi AE. 2018. Telómeros: los temporizadores de la célula. *Alma Cultura y Medicina*. Editorial Alfredo Buzzi 4(1). - www.almarevista.com.
- Piñeiro-Hermida S, Autilio C, Martínez P, Bosch F, Pérez-Gil J, Blasco MA. 2020. Telomerase treatment prevents lung pro-fibrotic pathologies associated with physiological aging. *J Cell Biology* 219(10): e202002120.
- Rodier F, Campisi J. 2011. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol* 192(4):547-56.
- Ruby JG, Smith M, Buffenstein R. 2018. Las tasas de mortalidad de ratas topo desnudas desafían las leyes de Gompertz al no aumentar con la edad. Rose, M (ed.). *eLife* 7: e31157.
- Samper E, Flores JM, Blasco MA. 2001. Restoration of telomerase activity rescues chromosomal instability and premature aging in *Terc*^{-/-} mice with short telomeres. *EMBO Rep* 2: 1–8.
- Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW. 1997. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell* 88(5):593-602.
- Serrano M. 2017. Understanding Aging. *N Engl J Med*. 376(11):1083-1085
- Soukas AA, Hao H, Wu L. 2019. Metformin as anti-aging therapy: is it for everyone? *Trends Endocrinol. Metab* 30:745–755.
- Stadler LJ, Roman H. 1948. The Effect of X-Rays upon Mutation of the Gene A in Maize *Genetics* 33(3):273-303.
- Steele A. 2022. Eternos: La nueva ciencia para cumplir años sin envejecer. Editorial GeoPlaneta CIENCIA. ISBN-13:978-8408249320
- Tchkonia T, Kirkland JL. 2018. Aging, cell senescence, and chronic disease: emerging therapeutic strategies. *J Am Med Assoc* 320: 1319–20.

- Tchkonia T, Zhu Y, van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. 2013. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype : therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 123(3):966-72.
- Torres C, Lewis L, Cristofalo VJ. 2006. Proteasome inhibitors shorten replicative life span and induce a senescent-like phenotype of human fibroblasts. *J Cell Physiol*. 207(3):845-53.
- Toussaint O, Medrano EE, von Zglinicki T. 2000. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes. *Exp Gerontol* 35(8):927-45.
- Tsoukalas D, Fragkiadaki P, Docea AC, Alegakis AK, Sarandi E, Thanasoula M, Spandidos DA, Tsatsakis A, Razgonova MA, Calina D. 2019. Discovery of potent telomerase activators: Unfolding new therapeutic and anti-aging perspectives. *Molecular Medicine Reports* 20: 3701-3708.
- Watson JD. 1972. Origin of concatemeric T7 DNA. *Nat New Biol* 239: 197-201.
- Williams GC. 1957. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* 11: 398-411.
- Yu S, Wang X, Geng P, Tang X, Xiang L, Lu X, Li J, Ruan Z, Chen J, Xie G, Wang Z, Ou J, Peng Y, Luo X, Zhang X, Dong Y, Pang X, Miao H, Chen H, Liang H. 2017. Melatonin regulates PARP1 to control the senescence-associated secretory phenotype (SASP) in human fetal lung fibroblast cells. *J Pineal Res* 63(1).
- Yu Y, Zhou L, Yang Y, Liu Y. 2018. Cycloastragenol: An exciting novel candidate for age-associated diseases. *Exp Ther Med* 16:2175-2182.
- Zhang Y, Toh L, Lau P, Wang X. 2012. Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) Is a Novel Target of the Wnt/ β -Catenin Pathway in Human Cance. *J Biol Chem* 287(39): 32494-32511.
- Zhu Y, Tchkonia T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, Palmer AK, Ikeno Y, Hubbard GB, Lenburg M, O'Hara SP, LaRusso NF, Miller JD, Roos CM, Verzosa GC, LeBrasseur NK, Wren JD, Farr JN, Khosla S, Stout MB, McGowan SJ, Fuhrmann-Stroissnigg H, Gurkar AU, Zhao J, Colangelo D, Dorronsoro A, Ling YY, Barghouthy AS, Navarro DC, Sano T, Robbins PD, Niedernhofer LJ, Kirkland JL. 2015. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell* 14:644-658.