

Trabajo inscrito en la categoría de trabajos orales del SEMINARIO SELECTO "DR. JUAN DI PRISCO"

CÉLULAS SENESCENTES: ¿CUÁL ES SU EFECTO E IMPORTANCIA?

Indira Martínez¹, Miguel López²

1. Residente del Postgrado de Dermatología y Sifilografía. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas-Venezuela
2. Adjunto del Servicio de Dermatología. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas-Venezuela

Resumen:

La senescencia es un proceso actualmente ineludible, se ve influenciado por una gran cantidad de factores externos e internos, generando células con una actividad metabólica reducida y una menor o prácticamente ausente capacidad de replicación, y con la propiedad de influenciar de forma paracrina mediante el Fenotipo Secretor Asociado a Senescencia (SASP) a células vecinas. EL SASP es un grupo de citocinas que induce al estrés metabólico y celular en el medio que los rodea perpetuando un proceso inflamatorio crónico, con la particularidad que modula y evade la muerte programada. En dermatología las células senescentes explican cambios asociados a la edad debido al recambio celular de todos los estratos de la epidermis, afectando inicialmente a las células, y los cambios se hacen evidentes con las subsecuentes replications, disminuyendo la concentración de colágeno y el número de células en los estratos granuloso y espinoso. La dermis se ve afectada por el cambio en la celularidad y por el aumento en la concentración de fibrina, disminuyendo el espesor de la piel, con menor elasticidad y vascularidad, lo que impacta negativamente en su función de barrera. Existen opciones terapéuticas ante las células senescentes mediante el bloqueo de las vías intracelulares que permiten su inmortalización, también métodos no farmacológicos asociados a la dieta. Para finalizar, las propiedades de las células senescentes las hacen tan "infectantes" que reducen la capacidad de las células cancerosas de replicarse siendo una posible terapia viable al cáncer.

Palabras clave: Células Senescentes, efectos en la dermatología, tratamiento farmacológico y no farmacológico de la senescencia

SENESCENT CELLS: WHAT IS THEIR EFFECT AND IMPORTANCE?

Summary

Senescence is an inescapable process that is influenced by large number of external and internal factor; that generate cells with reduced metabolic activity, a reduced or practically absent capacity for replication, and with the property of influencing in a paracrine way through the SASP or Senescence Associated Secretory Phenotype to neighboring cells. SASP are a group of cytokines that induce metabolic and cellular stress in the environment that surrounds them perpetuating a chronic inflammatory process, with the particularity of modulating and avoiding programmed cell death. In dermatology the senescent cells explain age-associated changes due to turnover cell of all strata of the epidermis; initially affecting cells, these changes become evident with subsequent replications, decreasing collagen concentrations and cell number in the granular and spinous layers. The dermis is affected by the change in the cellularity and by the increase in fibrin concentration, decreasing the thickness skin, with a lower degree of elasticity and vascularity, which impacts negatively its barrier function. However, there are therapeutic options against senescent cells by blocking intracellular

pathways that allow its immortalization as well as non-pharmacological methods associated with diet. Finally, the properties of senescent cells make them so "infectants" that reduce the ability of cancer cells to replicate by being a potential cancer therapy.

Keywords: Senescent Cells, dermatological effects, pharmacological and non-pharmacological treatment of senescence

Introducción

Al desarrollar el término senescencia celular es inevitable mencionar las teorías del envejecimiento que han sido propuestas para explicar el porqué avanzamos progresivamente a un final ineludible.

Entre estas teorías encontramos el acortamiento telomérico propuesto por Elizabeth Blackburn y Carol Gleider en 1985 que fue comprobado en el protozoo *Tetrahymena thermophila*, determinando la disminución del tamaño de los polos terminales de sus genes, corroborando la teoría propuesta por Leonard Hayflick en 1960, el cual establece un número limitado de replicaciones posibles de un tipo celular en condiciones ideales^{1,2}.

Continuando las investigaciones asociadas al envejecimiento encontramos la influencia de los factores ambientales que conllevan a modificaciones en el DNA, como por ejemplo la influencia de la radiación ionizante, el estrés oxidativo, la inflamación y finalmente el "inflammaging" termino que desarrolla la importancia del efecto de la senescencia celular en el sistema inmune y como los estados inflamatorios crónicos pueden tener un efecto nocivo y negativo en la sobrevivencia del individuo y su calidad de vida³.

Durante su vida, la célula sufrirá una serie de procesos intracelulares influenciados por el microambiente y las condiciones a la que es sometida, que la direccionará a la apoptosis, a la inmortalización como célula cancerosa o como célula senescente⁴.

La célula senescente las podemos definir como una célula metabólicamente lenta, con disminución significativa de su capacidad de replicación, siendo mencionado en algunas literaturas que es prácticamente incapaz de replicarse nuevamente, pero que cuenta con un efecto paracrino que le permite modular e inducir la senescencia en grupos celulares vecinos, cambiando la celularidad

del tejido y modificando la función del mismo, siendo llamativo que estos efectos son semipermanentes, siendo posible revertirlos mediante el uso de tratamientos y métodos no farmacológicos que pueden influir en la sobrevivencia de las células senescentes⁵.

Los tejidos afectados pueden llegar a ser hipofuncionantes como vamos a desarrollar más adelante, pero, podemos mencionar brevemente un ejemplo claro de las células senescentes como agentes responsables de una patología, en este caso hablamos de la nefropatía senescente. Se han descrito casos de pacientes de edad avanzada que poseen enfermedad renal a pesar de no contar con efectos predisponentes o contribuyentes como la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus u otras alteraciones estructurales del riñón como la poliquistosis renal, siendo posiblemente asociado a las células senescentes en la actualidad, por lo que una vez afectan el parénquima renal provocan un cambio llamativo en la estructura funcional del glomérulo con una disminución del número y tamaño de los mismos, cambios similares a los descritos en las nefropatías alométricas⁶.

Previo al desarrollo teórico del presente trabajo, no encontramos información adicional sobre células senescentes a nivel nacional, por lo que la mayor parte de las referencias son internacionales.

Fundamentos teóricos del envejecimiento

- **Límite de Hayflick:** o fenómeno de Hayflick, es el número de veces que una población celular humana somática y diferenciada normal se dividirá antes de que se detenga la división celular. Sin embargo, este límite no se aplica a las células madre. El concepto del límite de Hayflick fue desarrollado por el anatomista estadounidense Leonard Hayflick en 1961, en el Instituto Wistar en Filadelfia, Pensilvania. Hayflick demostró que una población normal de células fetales humanas se dividirá entre 40 y 60 veces en cultivo celular antes de

entrar en una fase de senescencia. Este hallazgo refutó la afirmación de Alexis Carrel de que las células normales son inmortales. Cada vez que una célula sufre mitosis, los telómeros en los extremos de cada cromosoma se acortan ligeramente. La división celular cesará una vez que los telómeros se acorten a una longitud crítica. Hayflick interpretó su descubrimiento como el envejecimiento a nivel celular. El envejecimiento de las poblaciones celulares parece correlacionarse con el envejecimiento físico general de un organismo^{2,7}.

- Acortamiento Telomérico: Hallazgos demostrados por Blackburn y Gleider en 1980 en un protozoo, se extrapolaron en las células somáticas normales, donde la longitud de los telómeros se acorta con cada replicación celular. Este acortamiento progresivo se asocia con senescencia celular y apoptosis. Las células germinales, las células madres y la mayoría de las células cancerosas expresan telomerasa, una enzima que extiende la longitud de los telómeros y, cuando se expresa a niveles suficientes, puede immortalizar o extender la vida útil de una línea celular. El estado de los telómeros determina su accesibilidad a la telomerasa y también el inicio de la senescencia. Una hipótesis es que el bucle t, una gran estructura similar a un lariat, representa el estado limitado. En su trabajo fue modelado un estado de los telómeros sobre la base de la biofísica de la formación del bucle t, lo que permite desarrollar un único modelo matemático que da cuenta de dos procesos: la regulación de la longitud de los telómeros para las células positivas de la telomerasa y la senescencia celular en las células somáticas. El modelo predice la distribución de la longitud del estado estacionario para las células positivas para la telomerasa, describe la evolución temporal de la longitud de los telómeros y calcula la vida útil de una línea celular sobre la base de los niveles de TRF2 y la expresión de la telomerasa. Concluyendo que el bucle t es un modelo cuantitativamente razonable de regulación de la longitud de los telómeros y senescencia celular^{1,8}.

- Inflammaging: El inflammaging (también conocido como inflamamm-aging o inflamm-ageing) es una inflamación crónica y estéril de bajo grado que se desarrolla con la edad avanzada, en ausencia de infección manifiesta, y puede contribuir a las manifestaciones clínicas de otras patologías relacionadas con la edad. La inflamación es causada por una pérdida de control sobre la inflamación sistémica que resulta en una sobreestimulación crónica del sistema inmune innato. El control y la modulación de la respuesta del sistema inmunológico se vuelven frágiles y menos precisos con la edad, como se ve con otros sistemas corporales. Se

cree que la remodelación del sistema inmunitario en los ancianos se caracteriza por una incapacidad para controlar la inflamación sistémica. Con la edad, el número de linfocitos que se producen disminuye, y la composición y la calidad del grupo de linfocitos maduros cambian. Si bien la efectividad del sistema inmunitario adaptativo disminuye, los mecanismos inmunitarios innatos se vuelven hiperactivos y menos precisos, lo que lleva a un aumento de los fenotipos pro inflamatorios que inducen "inflamación". En conjunto, esto contribuye a una respuesta menos eficiente del sistema inmunitario a los patógenos y favorece a los fenotipos inflamatorios crónicos y sistémicos⁹⁻¹⁰.

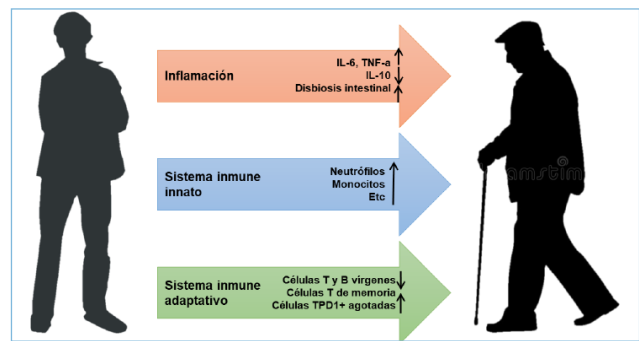


Figura 1. Remodelación del sistema inmunitario en el envejecimiento

Células Senescentes y sus características

Las células senescentes se caracterizan por su incapacidad para proliferar, resistencia a la apoptosis y secreción de factores que promueven la inflamación y el deterioro tisular. Se ha demostrado que las células senescentes se acumulan con la edad y pueden contribuir a los cambios y patologías cutáneas relacionadas con el envejecimiento. Existe una paradoja donde se busca establecer si las células senescentes son la principal causa del envejecimiento o si son el resultado del envejecimiento y solo contribuyen al deterioro con la edad avanzada¹¹⁻¹⁵.

El proceso de envejecimiento en sí mismo implica diferentes características interdependientes a nivel molecular, celular y de órganos que representa un proceso complejo de detención permanente del ciclo celular, mientras que las células permanecen metabólicamente activas, sin embargo, la identificación de marcadores de senescencia únicos, particularmente *in vivo*, todavía está bajo investigación¹⁶.

En condiciones fisiológicas, la señal de inducción de senescencia es el acortamiento y la disfunción de los telómeros (llamada senescencia replicativa). La senescencia también puede inducirse prematuramente como consecuencia de daño directo y persistente del ADN, estrés oxidativo, inactivación de supresores tumorales (como la fosfatasa y el homólogo de tensina (PTEN) y / u oncogenes (como Raf o BRAF), disfunción mitocondrial, epigenéticamente por una célula senescente primaria que produce un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP, llamada senescencia paracrina) y por quimioterapia (senescencia inducida por terapia, TIS)¹⁶⁻²³.

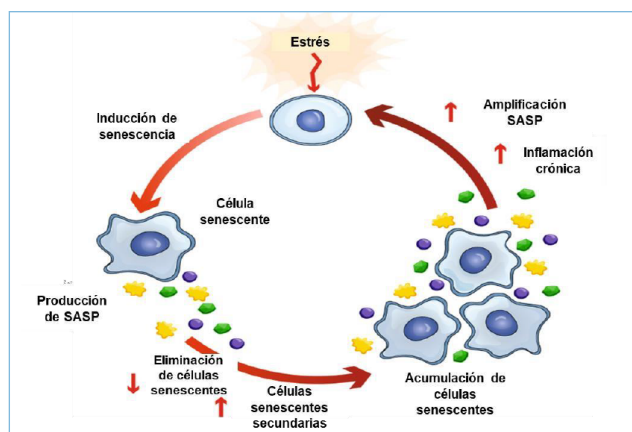


Figura 2. Retroalimentación positiva de acumulación de células senescentes.

La senescencia tiene varias funciones beneficiosas para el organismo (por ejemplo, actúa contra la tumorigénesis por la detención irreversible de la proliferación) sin embargo, cada vez hay más evidencia que sugiere que las células senescentes se acumulan en tejidos y órganos envejecidos, lo que afecta los procesos fisiológicos, incluida la regeneración, y contribuye al envejecimiento del organismo²⁴.

Efectos de las Células Senescentes en la piel

Cambios ultraestructurales asociados a la senescencia

La senescencia en las células de la piel se acompaña de los siguientes cambios ultraestructurales:

- Hipertrofia y aumento de la granularidad. En las células senescentes, se puede observar tanto un aumento de tamaño

como un aplanamiento de la forma. La activación del objetivo de mamíferos de la vía de señalización de la rapamicina (mTOR) es responsable. El aumento de tamaño hasta nueve veces se encontró en fibroblastos senescentes. El aumento del tamaño con otros marcadores de senescencia también se confirmó en queratinocitos envejecidos y en un modelo de senescencia inducida por UVB en melonocitos humanos. Los núcleos senescentes de las células de la piel también mostraron hipertrofia. El aumento del contenido granular en las células senescentes puede ser monitoreado por microscopía electrónica de transmisión como partículas intracelulares densas en electrones. El aumento de la granularidad en los fibroblastos humanos senescentes es el resultado de la formación de depósitos intracelulares, incluidas la lipofuscina en lisosomas y partículas de glucógeno²⁷⁻²⁹.

- Aumento de la masa lisosomal y tinción de beta galactosidasa asociada a la senescencia (SA-β-Gal). El aumento de la masa lisosomal en las células senescentes se asocia con la acumulación de lisosomas viejos y el aumento de la biogénesis lisosomal. La lipofuscina acumulada puede asociar al mecanismo de recambio lisosomal deteriorado²⁹⁻³².

- Acumulación de mitocondrias. Las células senescentes generalmente tienen un mayor número de mitocondrias y también muestran agrandamiento de organelos. Se observaron mitocondrias gigantes, alargadas o agrandadas en fibroblastos diploides del prepucio humano senescente, con su población duplicándose entre 90 y 94 veces. El potencial de la membrana mitocondrial se reduce, lo que se asocia con un aumento de la producción de radicales de oxígeno (ROS) y la liberación de enzimas mitocondriales, como la endonucleasa. Esto se debe principalmente a la reducción de la autofagia específica de las mitocondrias, la mitofagia, que hace que las mitocondrias viejas y disfuncionales se acumulen. La reducción de la escisión mitocondrial y la fusión excesiva, que probablemente se producen para compensar la disfunción de las mitocondrias en las células senescentes y protegerlas de la apoptosis y la mitofagia, contribuyen al agrandamiento de las mitocondrias. Las mitocondrias disfuncionales también representan una fuente importante de producción elevada de ROS en las células senescentes, otro sello distintivo importante de la senescencia³¹⁻³³.

- Los núcleos senescentes pueden contener los llamados focos de heterocromatina asociados a la senescencia (SAAF), los dominios silenciosos que se ubican en H3K9me3 y la proteína 1 de heterocromatina (HP1) pueden bloquear las células en un estado senescente mediante la represión transcripcional de genes involucrados en la proliferación celular. También se observó un contenido reducido de histonas en los melanocitos senescentes de nevus, en comparación con los melanocitos no senescentes vecinos y los queratinocitos *in vivo*³³⁻³⁴.

Cambios en la expresión de los inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina (CDKI)

Las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) fosforilan y regulan varias proteínas involucradas en la progresión del ciclo celular. Los principales CDKI responsables de la detención del ciclo celular durante la senescencia están codificados en los loci CDKN2A (p16INK4A), CDKN2B (p15INK4b) y CDKN1A (p21CIP/Waf-1)²⁴.

Cambios en la resistencia a la apoptosis

Una resistencia a la apoptosis es una característica típica de las células senescentes asociada con una regulación al alza de los factores responsables de la supervivencia. Tales factores incluyen proteínas de la familia Bcl-2, efrinas, fosfoinositida 3-quinasa (PI3K), p21CIP/Waf-1 e inhibidor-2 activado por plasminógeno. El p21CIP/Waf1 protege contra la apoptosis al suprimir la activación de la quinasa c-Jun N-terminal (JNK) y las caspasas y la proteína de choque térmico 90 (HSP90) a través de la estabilización fosforilada de Akt (P-Akt). Además, los fibroblastos humanos normales senescentes podrían no regular del gen p53, o ser reclutados preferentemente para el promotor de genes para la detención del ciclo celular (p21CIP/Waf1 y GADD45), pero no los de los reguladores de la apoptosis (TNFRSF10b, TNFRSF6 y PUMA)³⁵⁻³⁷.

Cambios en el metabolismo

Los cambios metabólicos en las células senescentes generalmente se documentan por un aumento en las proporciones de AMP / ATP y ADP / ATP, que se asocia con un aumento en la señalización de la

proteína quinasa activada por 5'-adenosina monofosfato (AMPK), lo que lleva a la supresión de las vías biosintéticas y la activación de las vías catabólicas. En apoyo de esto, se encontró que 18 de los 20 genes que codifican para los complejos mitocondriales I-V estaban significativamente regulados a la baja, al comparar entre sujetos de 20 y 70 años en la sección dérmica de las biopsias de piel fotoenvejecida de la mejilla. La activación de mTOR reduce la autofagia, lo que tiene un impacto en la homeostasis de las proteínas. En consecuencia, las células del tejido dérmico de donantes jóvenes mostraron un nivel 23% más alto de mitofagia que las células envejecidas de donantes (>75 años). El p53 ha surgido como un regulador esencial de la homeostasis metabólica, generalmente, a través de una glucólisis de supresión y un aumento en el ciclo de Krebs, fosforilación oxidativa y oxidación de ácidos grasos. Sin embargo, los fibroblastos senescentes en cultivo suelen ser más glicolíticos que las células no senescentes, y la actividad de fosforilación oxidativa parece importante para prevenir la senescencia³⁸⁻⁴⁰.

Cambios celulares en la piel

Células basales: ocurren cambios en la cromatina (dado por un cambio en la concentración de melanina y cromatina en melanocitos a nivel basal) ocurre un aumento del calcio intracelular dado por una disminución y liberación progresiva del mismo. Como sabemos las células senescentes son células que metabólicamente están agotadas pero que se reúsan a continuar con el proceso de apoptosis.

Estrato espinoso: Las células "hijas" son producto de la proliferación de las células basales senescentes y conllevan a un metabolismo más lento, tienen menor citoplasma y un núcleo más grande y cromático.

Estrato granuloso: Es aquí donde se ven en mayor medida los efectos de las células senescentes, ya que en este estrato los efectos paracrinos son mayores provocando la propagación de metabolitos y citoquinas que obligan a células vecinas a progresar a la senescencia. Ya en este punto ocurre un cambio del microambiente haciéndose pro senescente.

Estrato corneo, lo que ocurre es que existen capas menos funcionantes con menor efecto de barrera⁴¹.

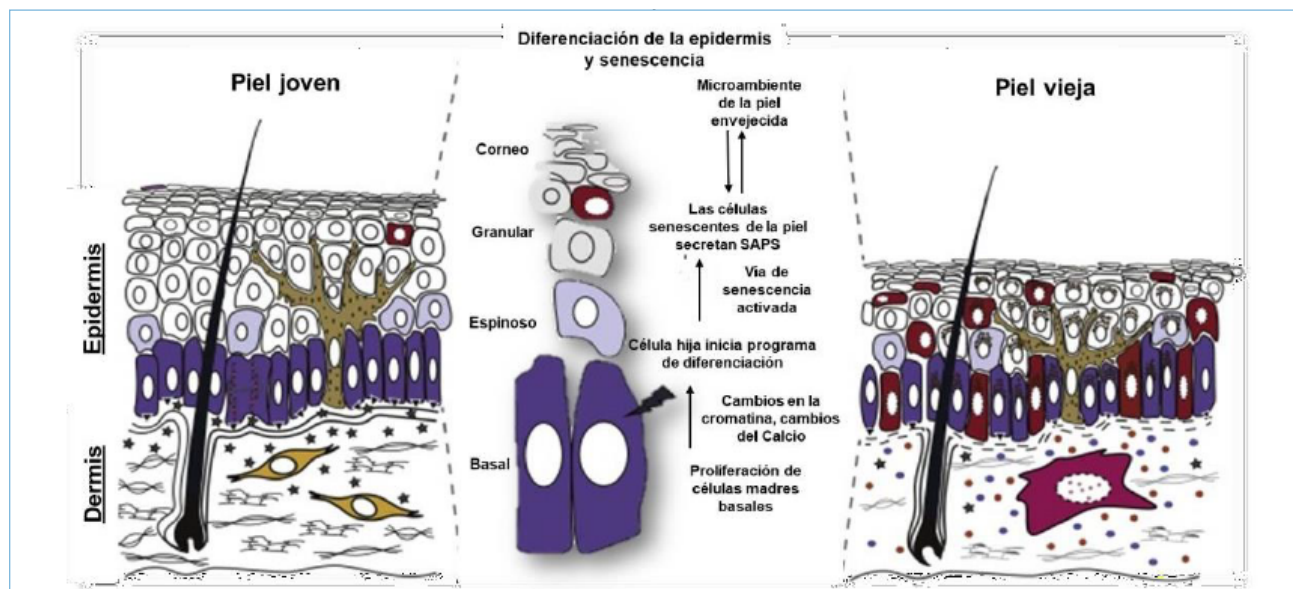


Figura 3. Cambios de piel joven a piel senescente

Terapia anti células senescentes

Métodos farmacológicos: En este campo, el descubrimiento de fármacos es de interés potencial. En esta revisión, presentaremos los avances actuales en medicamentos que promueven el envejecimiento saludable. De acuerdo con el mecanismo y las vías de señalización relacionadas, se clasifican en:

- **Senolíticos:** Los senolíticos son agentes que inducen selectivamente la apoptosis de las células senescentes. Este tipo de medicamento se puede clasificar en inhibidores de la familia BCL, inhibidores de PI3K / AKT y reguladores FOXO.

- **Inhibidores de la familia BCL** La familia BCL está compuesta por proteínas pro-apoptóticas y proteínas pro-supervivencia, incluyendo BCL-2, BCL-xL y Mcl-1. El BCL-2 / BCL-xL es una de las vías pro-supervivencia, lo que significa que dirigirse a las proteínas de la familia BCL puede eliminar eficazmente las células senescentes. Sin embargo, los inhibidores de BCL-xL pueden tener efectos secundarios significativos, como trombocitopenia y neutropenia. En la actualidad, los inhibidores de BCL con efectos de envejecimiento saludable incluyen principalmente navitoclax (a saber, ABT263), A1331852, A1155463 y ABT737.

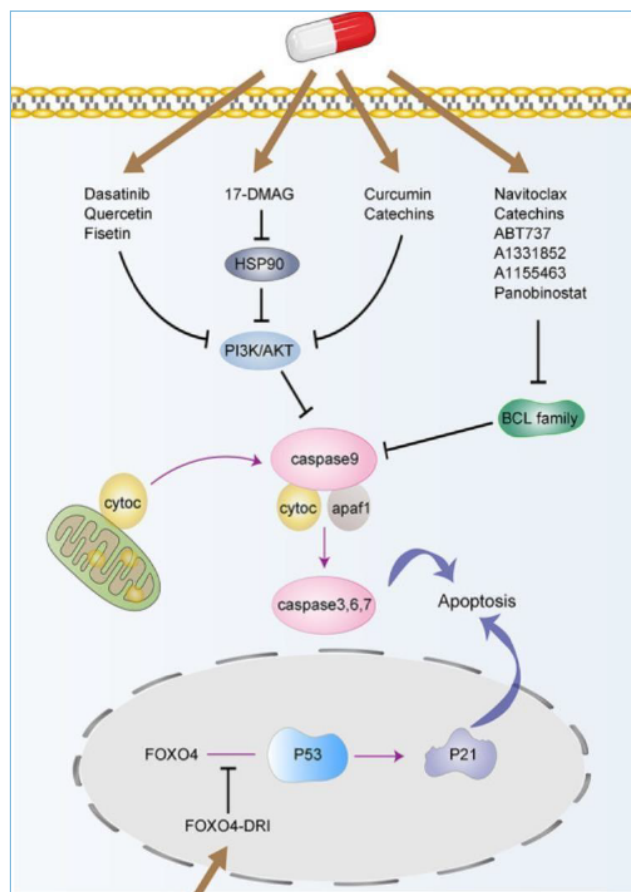


Figura 4. Las vías de señalización específicas involucradas en los senolíticos.

- **Navitoclax:** es un inhibidor de BCL-2 que es biodisponible por vía oral y tiene una alta afinidad por BCL-xL, BCL-2 y BCL-w. Los efectos saludables sobre el envejecimiento de navitoclax pueden reducir la viabilidad de ciertas células senescentes, como las células epiteliales de la vena umbilical humana, los fibroblastos pulmonares humanos y los fibroblastos embrionarios de ratón (MEF), pero no los preadipocitos primarios humanos.

- **ABT737, A1331852 y A1155463** también son inhibidores de proteínas de la familia BCL-2. ABT737, un precursor de navitoclax, es un fármaco BH3-mimético que puede bloquear la interacción entre los miembros de la familia antiapoptótica (por ejemplo, BCL-2, BCL-w y BCL-xL) y las proteínas pro-apoptóticas que contienen el dominio BH3, e inducir la apoptosis de las células senescentes. En comparación con navitoclax, ABT737 no es biodisponible por vía oral y tiene una baja solubilidad acuosa.

- **Panobinostat:** es un inhibidor de la histona desacetilasa que tiene efectos antitumorales. Se ha encontrado que el panobinostat es capaz de matar las células senescentes que se acumulan durante la quimioterapia estándar. Durante el tratamiento del tumor, los tejidos normales también se verán afectados, lo que dará lugar a un fenotipo senescente. La senescencia celular es una de las razones de la supervivencia de las células cancerosas después de la quimioterapia.

- **Catequinas:** el té verde ha sido ampliamente estudiado por sus efectos beneficiosos, y los estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre el consumo de té y sus efectos beneficiosos. Las catequinas son compuestos polifenólicos que se encuentran en el té verde, y las más abundantes son el galato de epigallocatequina (EGCG) y el (-)- epigallocatequina.

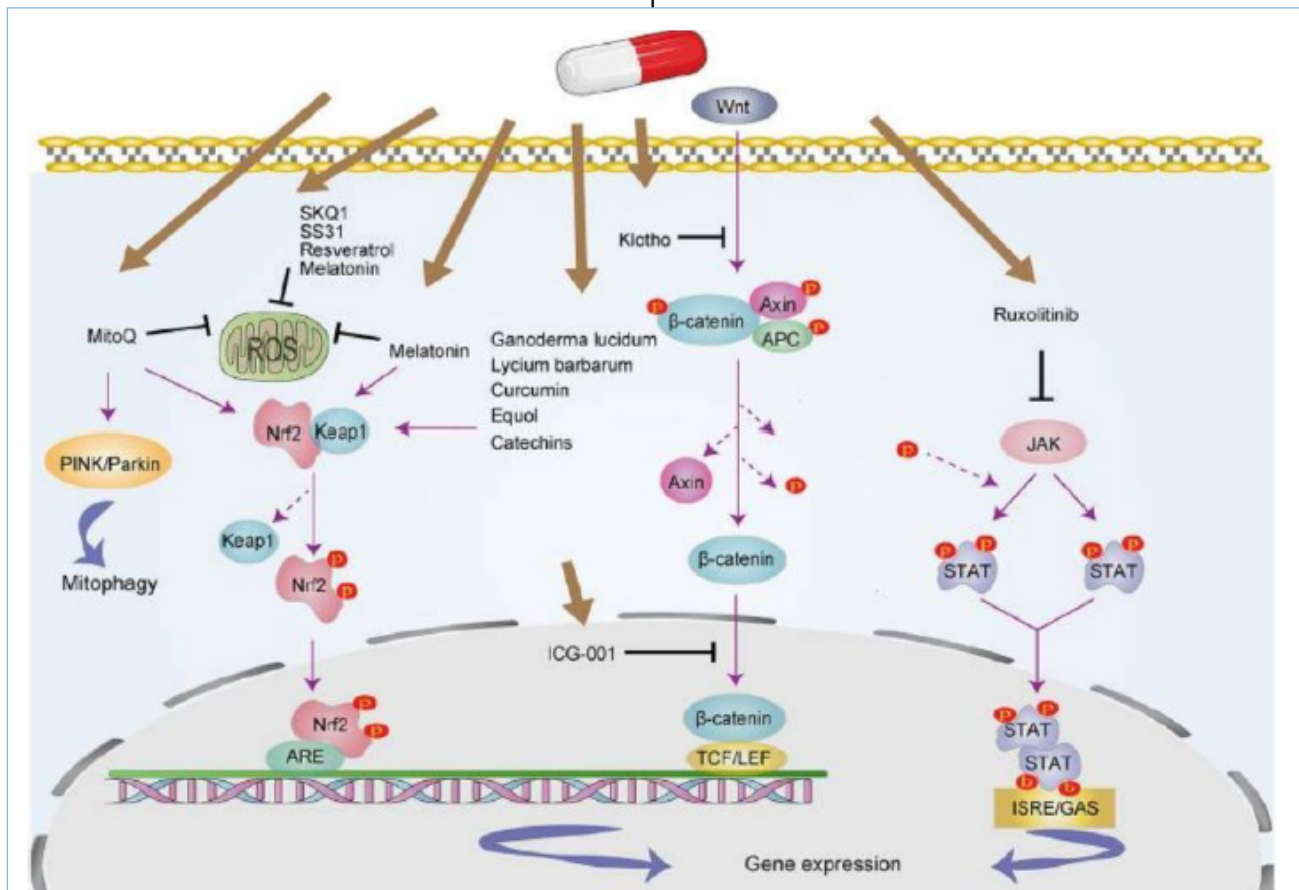


Figura 5. Vías de señalización dirigidas involucradas en el inhibidor de SASP.

- **Inhibidores de PI3K/AKT:** La vía PI3K/AKT es una de las vías pro-supervivencia en las células senescentes. Los estudios han demostrado que la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) está involucrada en la protección de las células contra la apoptosis,⁹⁸ y uno de sus objetivos es el dominio de homología de pleckstrin (PH) que contiene serina/treonina quinasa Akt, cuya activación puede fosforilar Bad, caspasa-9 y FKHRL1, lo que lleva a su inactivación y supervivencia celular.

- **Dasatinib y quercetina Dasatinib (D):** es un inhibidor de la tirosina quinasa que puede afectar a una variedad de tirosina quinasa inhibiendo así la replicación, migración e invasión celular, e inducir apoptosis de células tumorales. La quercetina (Q), un micronutriente rico en la dieta diaria, es un flavonol natural que inhibe la actividad de mTOR y PI3K.

- **Fisetina:** es un flavonoide natural que se encuentra en muchas frutas y verduras, como manzanas, caquis, uvas, cebollas, pepinos y fresas. Los estudios epidemiológicos han sugerido que la ingesta de flavonoides tiene efectos beneficiosos sobre la salud vascular y se asocia con un menor riesgo de enfermedad coronaria y la senescencia celular.

- **Inhibidores de HSP90:** es una proteína chaperona altamente conservada que desempeña un papel importante en la estabilización y degradación de proteínas. Interactúa con las proteínas de cochaperona para garantizar el plegamiento adecuado, la estabilización y la degradación de las proteínas que participan en el crecimiento, el desarrollo y la apoptosis.

- **Reguladores de la FOXO:** controlan las funciones celulares como el crecimiento, la supervivencia, el metabolismo y el estrés oxidativo

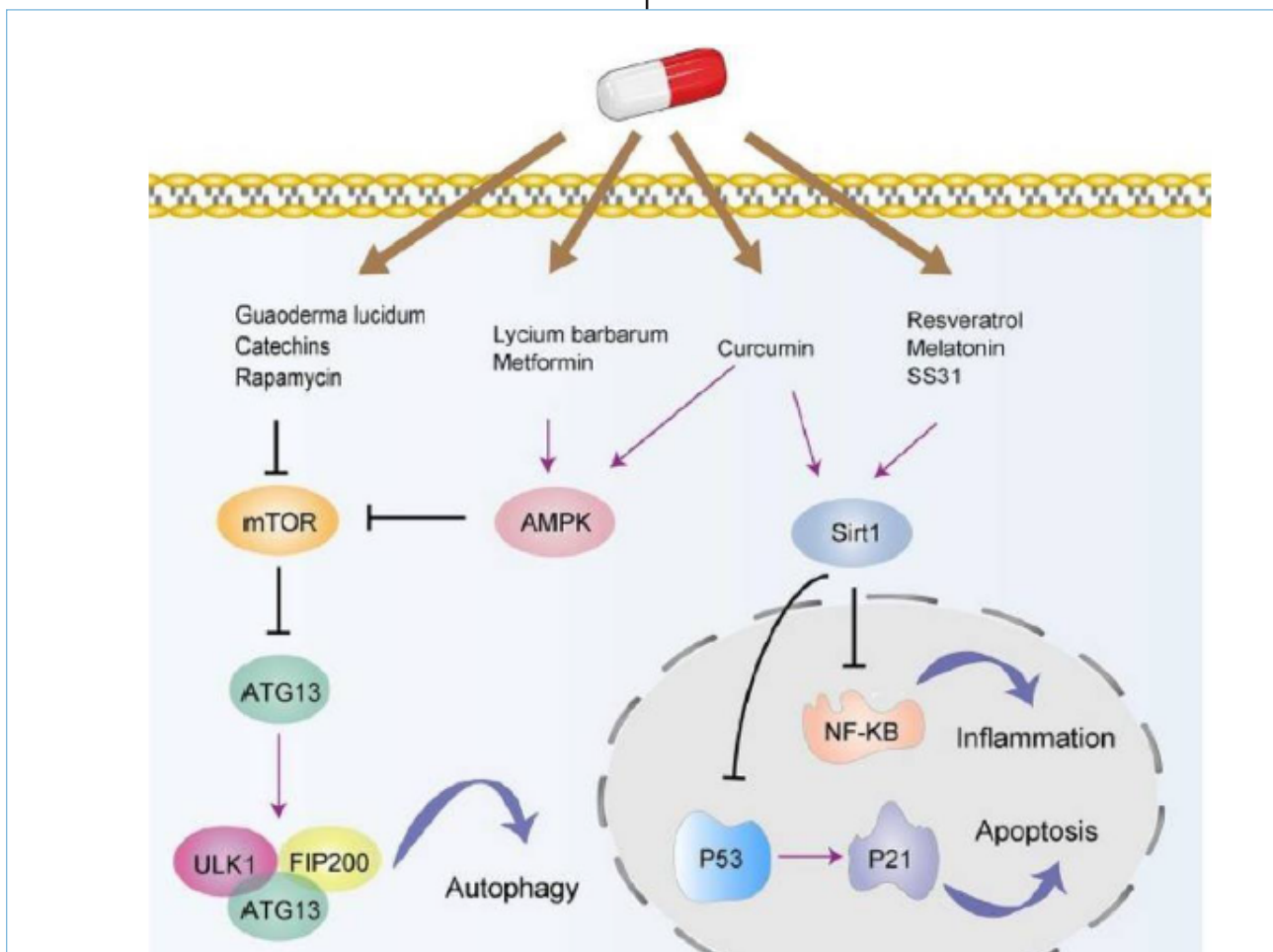


Figura 6. Las vías de señalización específicas involucradas en el regulador de señalización de nutrientes.

como factor transcripcional para regular la expresión de los genes diana; FOXO4 juega un papel importante en la función FOXO. FOXO4 puede interactuar con p53, que está involucrado en la regulación de múltiples genes diana y controla una amplia gama de procesos celulares, incluida la adaptación metabólica, la reparación del ADN, la detención del ciclo celular, la apoptosis y la senescencia.

- Inhibidores de SASP La detención irreversible del ciclo celular se considera comúnmente como la característica clave de las células senescentes, y los senolíticos alivian el envejecimiento al inducir la apoptosis de las células senescentes. Sin embargo, otra característica importante de las células senescentes es la adquisición de SASP. Los medicamentos que se dirigen a SASP, como los antioxidantes, los inhibidores de Wnt / β -catenina y los inhibidores de la quinasa Janus (JAK), también tienen efectos saludables sobre el envejecimiento, ya

que SASP se asocia con un estado proinflamatorio y una tasa de envejecimiento más rápida.

- Antioxidantes: sus efectos mitigan la oxidación por radicales libres y mutación inducida del DNA. Entre ellos encontramos MitoQ, SS31, SKQ1, Melatonina, Astaxina, Ganoderma lucidum, Equol, etc⁴².

Métodos no farmacológicos

Una dieta baja en proteínas animales (en particular carne roja y curada) y rica en frutas, verduras, granos enteros, legumbres y aceite de oliva se ha implicado en el retraso de la inmunosenescencia, posiblemente reduciendo el estado inflamatorio del estrés oxidativo y preservando la eubiosis microbiana intestinal.

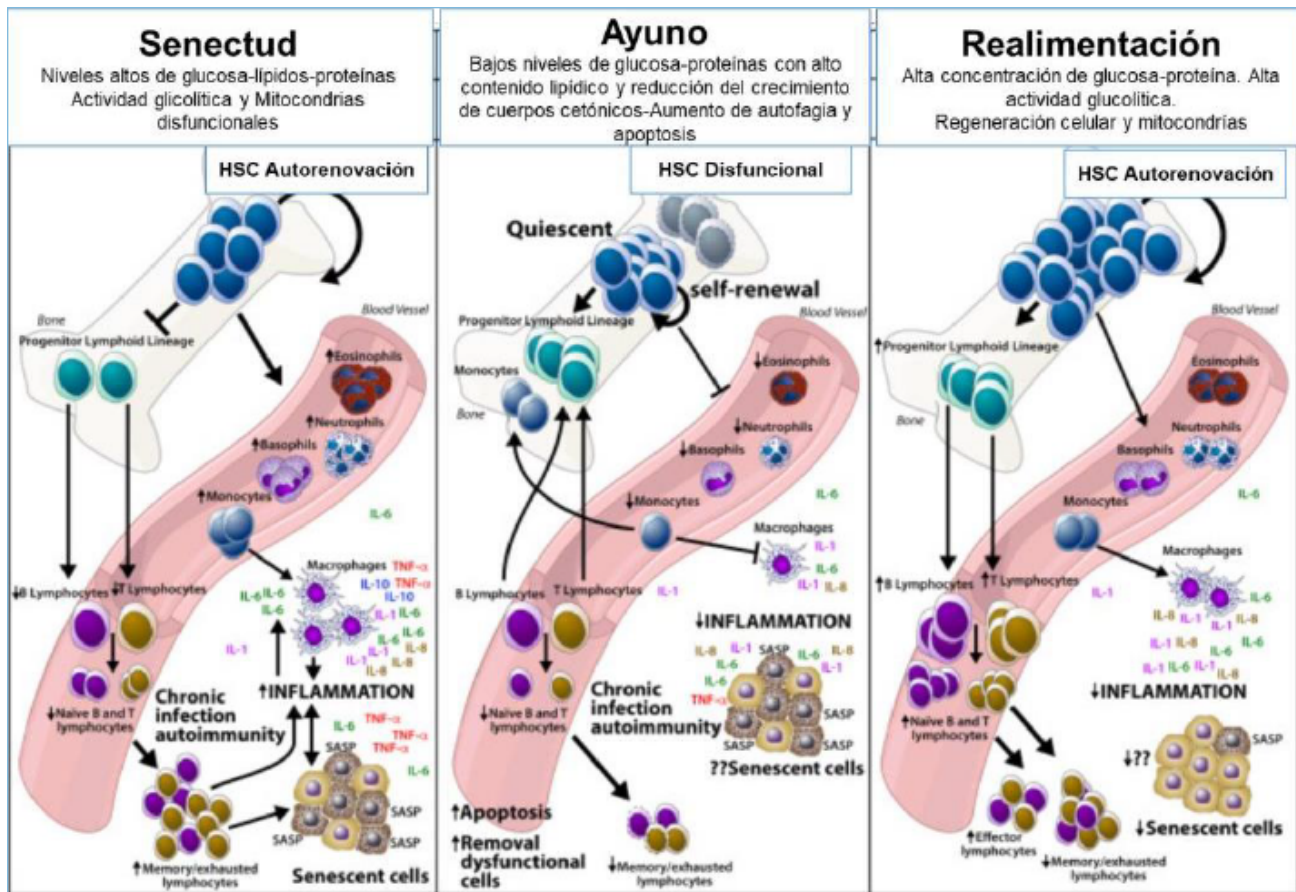


Figura 7. Ayuno, inmunosenescencia, inflamación y regeneración.

Ciertos probióticos también pueden reducir el estado inflamatorio al inhibir la liberación de TNF- α , IL-1 β e IL-6 y aumentar la producción de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10. Sin embargo, los cambios dietéticos crónicos son difíciles de implementar en la población general y pueden tener una eficacia limitada. Nuevas intervenciones dietéticas como la restricción calórica, el ayuno intermitente y la dieta que imita el ayuno (FMD) se están surgiendo como intervenciones potencialmente efectivas para reducir la inflamación y mejorar la respuesta inmune en ratones y posiblemente humanos, sin embargo, estas intervenciones pueden tener efectos positivos y negativos sobre la inmunidad en función no solo de su duración y frecuencia, sino también de la composición de la dieta que se está probando.

En sujetos humanos, la reducción de la ingesta de nutrientes y calorías modula varias vías de señalización que promueven la activación de rapamicina en mamíferos (mTOR), el factor nuclear kappa B, la inhibición de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos y la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en los linfocitos. La inactivación de mTOR induce la transición metabólica de la glucólisis a la fosforilación oxidativa y contrarresta la activación crónica de la glucólisis en las células T envejecidas. La escasez de nutrientes y la deficiencia de energía también activan AMPK, que promueve la regeneración mitocondrial a través de la expresión del factor respiratorio nuclear (NRF)-1 y los factores de transcripción del receptor g activados por el proliferador de peroxisomas. La restricción calórica y el ayuno ejercen efectos protectores contra el estrés oxidativo al activar las vías de respuesta antiestrés, en parte a través de NRF-2 y la inducción de O1. Además, la deficiencia de energía aumenta NAD⁺ / NADH y da como resultado la activación de Sirtuin 1, la remodelación epigenética y un cambio metabólico hacia la oxidación de ácidos grasos y la fosforilación oxidativa.

Tales cambios epigenéticos, genéticos y metabólicos inducidos por la restricción calórica se asocian con una expresión reducida de IL-1 β , IL-6 y TNF- α , y la eliminación de células inmunes disfuncionales. Sin embargo, la restricción calórica crónica también puede afectar algunas funciones inmunes, posiblemente al inhibir mTOR, aunque este efecto secundario de la restricción calórica puede estar limitado por la alternancia de ciclos de restricción calórica con una dieta estándar⁴¹.

CONCLUSIÓN

Las células senescentes representan otro punto final en la direccionalidad a lo largo de la vida de la célula. Dichas células poseen capacidades metabólicas únicas que la llevan a immortalizarse, desestimando la replicación celular y presentando la capacidad de modular el microambiente en el que se desarrollan.

Las causas externas e internas de las células senescentes son múltiples, considerando el epigenoma, y agentes externos, metabolitos de procesos internos, errores de transcripción, mutaciones y otros factores influyentes propios del individuo que se acumulan a lo largo de la vida del organismo, reflejándose en la immortalización de un grupo celular en particular.

Debido a los agentes multifactoriales implicados en el origen y mantenimiento de las células senescentes, existen múltiples abordajes terapéuticos con diversos grados de efectividad, que incluyen cambios en el estilo de vida, patrones dietéticos, tratamientos antioxidantes y tratamientos dirigidos.

Los cambios asociados a los tejidos que se asociaban exclusivamente a la edad pueden explicarse mediante el descubrimiento de las células senescentes y su rol en los diversos tejidos.

La piel, siendo un órgano externo que nos protege como una primera barrera física e inmunológica, es uno de los tejidos mayormente expuesto a factores externos que pueden inducir estrés celular y por consiguiente generar con alta probabilidad células senescentes.

Es importante concientizar a los médicos especialistas y a nuestros pacientes de la importancia de los métodos preventivos para prolongar la calidad y salud de nuestros tejidos y considerar los múltiples abordajes terapéuticos una vez son identificadas estas células en tejidos específicos.

Referencias

- 1 Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal 43(2 Pt 1):405-413.
- 2 Hayflick I. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. Cell Res. 196 ; 37:614-636.

- 3 Lee H, Hong Y, Kim M. Structural and Functional Changes and Possible Molecular Mechanisms in Aged Skin. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(22):12489. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms222212489>
- 4 Vergara J. Destino celular: muerte o inmortalización (parte I). *MEDWAVE* 2004[cited 2022 Oct 12]; 07.3490.
- 5 Maciel-Barón LÁ, Moreno-Blas D, Morales-Rosales SL, et al. Cellular Senescence, Neurological Function, and Redox State. *Antioxid Redox Signal.* 2018; 28(18):1704-1723.
- 6 Sosa Peña MDP, Lopez-Soler R, Melendez JA. Senescence in chronic allograft nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018 [cited 2022 Oct 12]; 315(4):F880- F889.
- 7 Rodríguez-Brenes IA, Wodarz D, Komarova NL. Quantifying replicative senescence as a tumor suppressor pathway and a target for cancer therapy. *Sci Rep.* 2015 ; 5:17660.
- 8 Rodríguez-Brenes IA, Peskin CS. Quantitative theory of telomere length regulation and cellular senescence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 23;107(12):5387-92.
- 9 Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, et al. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol.* 2018; 9:586.
- 10 Montecino-Rodríguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind et al., consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest.* 2013; 123(3):958-965.
- 11 Sebastián-Valverde, Pasinetti M, Giulio M. El inflammasoma NLRP3 como actor crítico en el proceso de inflamaci3n. *Células.* 2020; 9(6):1552.
- 12 Csekés E, Račková L. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(23):12641. Published 2021 Nov 23.
- 13 Höhn A, Weber D, Jung T, et al. Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. *Redox Biol.* 2017; 11:482-501.
- 14 Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8(9):729-740.
- 15 Thomas K, Chrysiis M, Wolter J.M, Daniel S. La esencia de la senescencia. *Genes Dev.* 2010 [cited 2022 Oct 12]; 24:2463-2479.
- 16 Campisi J. The biology of replicative senescence. *Eur J Cancer.* 1997; 33(5):703-709.
- 17 Cristofalo VJ, Lorenzini A, Allen RG, Torres C, Tresini M. Replicative senescence: a critical review. *Mech Ageing Dev.* 2004;125(10-11):827-848.
- 18 Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15(7):482-496.
- 19 Hernandez-Segura A, de Jong TV, Melov S, et al. Unmasking Transcriptional Heterogeneity in Senescent Cells. *Curr Biol.* 2017; 27(17):2652-2660.e4.
- 20 Sharpless NE, Sherr CJ. Forging a signature of *in vivo* senescence [published correction appears in *Nat Rev Cancer.* 2015 [cited 2022 Oct 12]; 15(8):509]. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(7):397-408.
- 21 Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, et al. Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype. *Cell Metab.* 2016; 23(2):303-314.
- 22 Petrova NV, Velichko AK, Razin SV, Kantidze OL. Small molecule compounds that induce cellular senescence. *Aging Cell.* 2016; 15(6):999- 1017.
- 23 Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol.* 2013; 15(8):978-990.
- 24 Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends Cell Biol.* 2018 ; 28(6):436-453.
- 25 Bent EH, Gilbert LA, Hemann MT. A senescence secretory switch mediated by PI3K/AKT/mTOR activation controls chemoprotective endothelial secretory responses. *Genes Dev.* 2016; 30(16):1811-1821.
- 26 Althubiti M, Lezina L, Carrera S, et al. Caracterización de nuevos marcadores de senescencia y su potencial pronóstico en cáncer. *Muerte celular Dis.* 2014; 5:1- 10.
- 27 Martic I, Wedel S, Jansen-Dürr P, Cavinato M. A new model to investigate UVB- induced cellular senescence and pigmentation in melanocytes. *Mech Ageing Dev.* 2020 ; 190:111322.
- 28 König J, Ott C, Hugo M, et al. Mitochondrial contribution to lipofuscin formation. *Redox Biol.* 2017; 11:673-681. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.redox.2017.01.017>
- 29 Georgakopoulou E, Tsimaratou K, Evangelou K, et al. La tinci3n específica de lipofuscina como un nuevo biomarcador para detectar replicativos y estr3s: senescencia inducida. Un método aplicable en crio-tejidos preservados y de archivo. *Envejecimiento.* Albany NY. 2013; 5:37-50.
- 30 Studencka M, Schaber J. Senoptosis: non-lethal DNA cleavage as a route to deep senescence. *Oncotarget.* 2017 ; 8(19):30656-30671.
- 31 Korolchuk VI, Miwa S, Carroll B, von Zglinicki T. Mitochondria in Cell Senescence: Is Mitophagy the Weakest Link?. *EBioMedicine.* 2017 [cited 2022 Oct 12]; 21:7-13.
- 32 Correia-Melo C, Passos JF. Mitochondria: Are they causal players in cellular senescence?. *Biochim Biophys Acta.* 2015 ; 1847(11):1373- 1379.
- 33 Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann J. Photoaging of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000 ; 16(6):239- 244.
- 34 Watanabe S, Mishima Y, Shimizu M, et al. Interactions of HP1 Bound to H3K9me3 Dinucleosome by Molecular Simulations and Biochemical Assays. *Biophys J.* 2018 ; 114(10):2336-2351.
- 35 Zhu Y, Tchkonja T, Pirskhalava T, et al. El tal3n de Aquiles de las células senescentes: Desde el transcriptoma hasta los fármacos senolíticos. *Célula envejecida.* 2015; 14:644-658.
- 36 Yosef R, Pilpel N, Papsimadov N, et al. p21 maintains senescent cell viability under persistent DNA damage response by restraining JNK and caspase signaling. *EMBO J.* 2017; 36(15):2280-2295.
- 37 Fuhrmann-Stroissnigg H, Ling YY, Zhao J, et al. Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics. *Nat Commun.* 2017; 8(1):422. Published 2017 Sep 4. Disponible en: <https://doi:10.1038/s41467-017-00314-z>
- 38 Oblong JE, Bowman A, Rovito HA, et al. Metabolic dysfunction in human skin: Restoration of mitochondrial integrity and metabolic output by nicotinamide (niacinamide) in primary dermal fibroblasts from older aged donors. *Aging Cell.* 2020; 19(10):e13248.
- 39 Maddocks OD, Vousden KH. Metabolic regulation by p53 [published correction appears in *J Mol Med.* 2011; 89(5):531]. *J Mol Med (Berl).* 2011;89(3):237-245.

- 40 Wiley CD, Campisi J. From Ancient Pathways to Aging Cells-Connecting Metabolism and Cellular Senescence. *Cell Metab.* 2016; 23(6):1013-1021.
- 41 Longo VD, Cortellino S. Fasting, dietary restriction, and immunosenescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 ; 146(5):1002-1004.
- 42 Zhu M, Meng P, Ling X, et al. Avances en medicamentos terapéuticos dirigidos a la senescencia. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020 13;11

Trabajo Inscrito en la categoría de trabajos orales del SEMINARIO SELECTO “DR. JUAN DI PRISCO”

INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO EN MELANOMA Y CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA

Catherine Fortique¹, María Panniello-Ciampa², Diana Ortiz³, Félix J Tapia⁴, Isabel Hagel⁵

1. Residente del Postgrado de Dermatología y Sifilografía, Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”. Hospital Vargas de Caracas. Universidad Central de Venezuela.
2. Dermatólogo y Pediatra Puericultor. Adjunto de la consulta de Dermatología pediátrica del Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”. Universidad Central de Venezuela.
3. Biólogo, Docente e Investigador. Jefe del Laboratorio de Microbiología Molecular. Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”. Universidad Central de Venezuela.
4. Biólogo, Inmunólogo y Docente. Jefe del Laboratorio de Biología Molecular, Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”. Universidad Central de Venezuela.
5. Biólogo, Docente e Investigador. Jefe del Laboratorio de Inmunoquímica. Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”. Universidad Central de Venezuela.

Resumen:

Los linfocitos T junto con las células presentadoras de antígenos, expresan diferentes receptores y ligandos que van a coestimular la activación de los linfocitos T, mientras otros, regulan esta actividad, con el fin de evitar la sobre activación (daño tisular o autoinmunidad). Uno de los puntos de control inmunitarios más importantes es la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1), que se expresa principalmente en los linfocitos T activados. También el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), regula la activación de los linfocitos T. Se ha demostrado que, ante un microambiente tumoral, hay sobreexpresión de PD- 1 y CTLA-4, esto se traduce en inhibición de los linfocitos T, por ende disminución de la respuesta antitumoral. Con el desarrollo de la inmunoterapia, existen nuevas estrategias terapéuticas aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el manejo del melanoma avanzado, que están dirigidas al bloqueo de los puntos de control inmunitario; como son los inhibidores anti-PD-1 o dirigido a su ligando anti-PD-L1, anti-CTLA-4 y recientemente el anticuerpo dirigido al gen 3 de activación de linfocitos (anti-LAG-3), observándose aumento de la supervivencia global y supervivencia sin progresión tumoral en los pacientes. Además, se ha extendido el uso de los