

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### La senescencia celular: un viejo conocido con nuevas funciones

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_ANC.2018.06.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2018.06.1)

**Ignacio Palmero**

**Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” CSIC-UAM de Madrid**

#### *Biografía*    **Resumen**

*Ignacio Palmero cursó la carrera de Ciencias Biológicas en la Universidad Complutense de Madrid y obtuvo el doctorado en Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid. Posteriormente realizó estancias postdoctorales en los laboratorios de Gordon Peters, en el Imperial Cancer Research Fund de Londres (1991-1996) y de Manuel Serrano en el Centro Nacional de Biotecnología de Madrid (1997-2001), donde se inició en el estudio de la senescencia celular. Desde 2002 dirige el laboratorio de Senescencia Celular y Supresión Tumoral en el Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” CSIC-UAM de Madrid. El interés del grupo es el estudio de los mecanismos de control de la senescencia celular y su conexión con diversas situaciones fisiológicas y patológicas.*

**La senescencia celular es una respuesta clave en el control del balance celular, mediante el bloqueo de división celular y la eliminación mediada por el sistema inmune. En los últimos años se ha hecho evidente la importancia de senescencia en diversas situaciones fisiológicas y patológicas como cáncer, desarrollo o envejecimiento, y se han sentado las bases para nuevas terapias basadas en senescencia.**

#### **Summary**

**Cell senescence is a key response for the control of cellular balance, through blunting of cell division and clearance mediated by immune cells. In recent years, it has become evident the importance of senescence in diverse physiological and pathological settings, including cancer, development or aging and this has set the ground for new senescence-based therapies.**

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: [http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

El fenómeno de la senescencia celular fue descrito por primera vez por Leonard Hayflick hace algo más de 50 años, mientras estudiaba el comportamiento de células cultivadas en el laboratorio. Hayflick observó que células normales, no tumorales, experimentaban un número limitado de divisiones, después de las cuales entraban en una situación de ausencia de división, que definió como senescencia celular. Desde esta observación seminal, que marcó el inicio de esta área de investigación, hasta la actualidad, el campo de senescencia ha experimentado una expansión dramática. Aunque durante un tiempo la senescencia sufrió una cierta mala prensa y fue criticada por algunos como una “rareza” propia de células en condiciones artificiales de cultivo en el laboratorio, el panorama ha cambiado de forma radical en los últimos años y hoy se reconoce a la senescencia celular como un proceso clave en situaciones patológicas y fisiológicas tan variadas como el cáncer, la fibrosis o el desarrollo embrionario.

Además de por la ausencia de división, las células senescentes se distinguen por una serie de rasgos morfológicos y moleculares, si bien ninguno de ellos es universal o completamente específico. Entre ellos destaca la presencia de una actividad Beta-Galactosidasa lisosomal denominada SA-BetaGal (Beta-Galactosidasa asociada a la senescencia) que permite identificar mediante una sencilla tinción la presencia de células senescentes tanto en el laboratorio como en tejidos humanos o de animales de experimentación. A nivel molecular, la respuesta de senescencia está sometida a una estricta regulación donde juegan un papel esencial genes y vías alterados en cáncer, como Retinoblastoma, p53 y los productos del locus CDKN2A, p16INK4A y ARF (Salama et al., 2014).

Las células senescentes se comunican con su entorno, principalmente mediante un conjunto de factores solubles liberados por estas células, que se conoce como el fenotipo secretor asociado a senescencia o SASP (Kuilman and Peeper, 2009). La acción del SASP es clave en la actividad de células senescentes *in vivo*, de maneras muy variadas. El SASP puede extender el fenotipo senescente a células de su entorno mediante un mecanismo paracrino y promover la eliminación de células senescentes mediante el reclutamiento de células del sistema inmune. Pero paradójicamente, el SASP también tiene efectos perjudiciales puesto que puede promover

el crecimiento tumoral o causar deterioro de los tejidos durante el envejecimiento. Esta dualidad de senescencia, con efectos tantos positivos como negativos tiene importantes implicaciones para el papel de las células senescentes *in vivo*.

Uno de los mayores avances en el campo en los últimos años ha sido el reconocimiento del papel de senescencia en patologías humanas. Inicialmente se estableció su importancia en cáncer, donde actúa como barrera antitumoral en lesiones premalignas, como los papilomas cutáneos o los adenomas pulmonares, para impedir que células potencialmente tumorales proliferen y puedan dar lugar a tumores malignos (Collado and Serrano, 2010). Pero en los últimos años, el espectro de enfermedades donde la senescencia juega un papel se ha multiplicado y se han acumulado evidencias sólidas de su implicación en una larga lista de patologías, muchas de ellas asociadas al envejecimiento, como fibrosis en distintos órganos, diabetes, enfermedad renal, arterioesclerosis o sarcopenia, entre otras (Munoz-Espin and Serrano, 2014). Curiosamente, el papel de senescencia es en unos casos protector frente a la enfermedad, mientras que en otros parece favorecer su aparición. Más allá de esta conexión con patologías, existe también una senescencia fisiológica programada que se activa en momentos y regiones específicas durante el desarrollo embrionario, aparentemente facilitando la eliminación de estructuras transitorias (He and Sharpless, 2017; Munoz-Espin and Serrano, 2014). Para integrar estas funciones tan diversas y a veces paradójicas, se ha propuesto que la senescencia es un mecanismo general de control de balance celular que comporta la eliminación de células dañadas o no requeridas a través de la inhibición de proliferación y eliminación inmunitaria mediada por el SASP, en un proceso frecuentemente asociado a regeneración. Así, las diversas patologías asociadas a senescencia se deberían a defectos en este proceso, bien por la falta de activación de senescencia, como en el caso del cáncer o ciertos tipos de fibrosis o, como en envejecimiento, por la acumulación excesiva de células senescentes unida a la capacidad disminuida de regeneración.

Se considera que el impacto de la presencia de células senescentes *in vivo* depende en gran medida de su persistencia. La senescencia transitoria que se activa en respuesta a situaciones de estrés o bien por señales fisiológicas y se resuelve por su eliminación mediada por el SASP es en general favorable para el organismo. Por el contrario, la acumulación de células senescentes, como la que se produce por ejemplo durante el envejecimiento o ciertos tipos de fibrosis es perjudicial, principalmente por los efectos negativos asociados a la

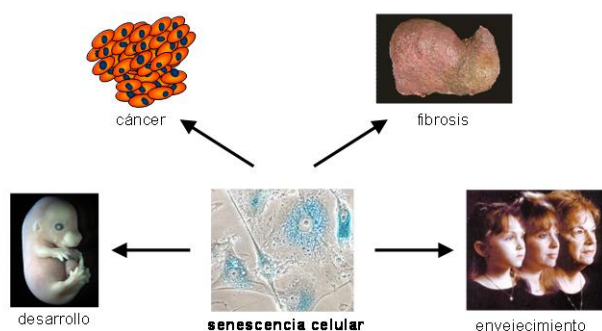
producción crónica del SASP, como inflamación o deterioro de la integridad de los tejidos (He and Sharpless, 2017).

La constatación de la importancia de senescencia en patologías tan diversas ha generado un enorme interés en explorar el potencial de la manipulación terapéutica de senescencia. Uno de los campos donde estos abordajes parecen más prometedores hasta la fecha es en envejecimiento. Elegantes ensayos en modelos animales han servido como prueba de concepto de que la eliminación selectiva de células senescentes puede alargar la longevidad, al limitar diversas patologías asociadas a envejecimiento en el corazón, riñón y otros órganos. Estos prometedores resultados han sentado la base para que laboratorios de investigación y compañías biotecnológicas y farmacéuticas se hayan lanzado en los últimos años a la búsqueda de fármacos y estrategias terapéuticas basadas en senescencia. Dado el papel dual de senescencia en patologías, estrategias tanto para promover como para bloquear senescencia, pueden estar indicadas según los casos. Así, los fármacos senolíticos que eliminan selectivamente células senescentes (como el inhibidor de la familia Bcl, Navitoclax) podrían ser adecuados para tratamientos contra enfermedades asociadas a envejecimiento, mientras que compuestos senogénicos que inducen senescencia (como Palbociclib, un inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas) tendrían utilidad como drogas antitumorales (Kirkland et al., 2017; Nardella et al., 2011). El panorama a día de hoy es sin duda muy alentador respecto al potencial de estas terapias, pero se impone ser cautos mientras no se disponga de resultados de ensayos clínicos que establezcan su eficacia y posibles efectos secundarios.

Sin duda, medio siglo después del descubrimiento de Hayflick, el campo de senescencia vive un momento excitante y, por primera vez en todo este tiempo, quizás no esté muy lejos la fecha en que aquella observación del comportamiento de células en el laboratorio se pueda traducir en terapias efectivas para enfermedades humanas.

**Referencias:**

1. Collado, M., and Serrano, M. (2010). Senescence in tumours: evidence from mice and humans. *Nature Reviews Cancer* 10, 51-57.
2. He, S., and Sharpless, N.E. (2017). Senescence in Health and Disease. *Cell* 169, 1000-1011.
3. Kirkland, J.L., Tchkonja, T., Zhu, Y., Niedernhofer, L.J., and Robbins, P.D. (2017). The Clinical Potential of Senolytic Drugs. *Journal of the American Geriatrics Society* 65, 2297-2301
4. Kulman, T., and Peeper, D.S. (2009). Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nature Reviews Cancer* 9, 81-94.
5. Munoz-Espin, D., and Serrano, M. (2014). Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 15, 482-496.
6. Nardella, C., Clohessy, J.G., Alimonti, A., and Pandolfi, P.P. (2011). Pro-senescence therapy for cancer treatment. *Nature Reviews Cancer* 11, 503-511.
7. Salama, R., Sadaie, M., Hoare, M., and Narita, M. (2014). Cellular senescence and its effector programs. *Genes & Development* 28, 99-114.



**Figura. Funciones de senescencia celular en fisiología y patología.**