

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

¿Combatir la senescencia para un envejecimiento saludable?

DOI: https://doi.org/10.18567/sebbmdiv_R.202403

Marta Montes Resano
CIMA, Universidad de Navarra



Biografía

Marta Montes es investigadora Ramón y Cajal en el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA, Universidad de Navarra) en la división de Terapias de ADN y ARN. Licenciada en Biología y Bioquímica por la Universidad de Navarra, en 2021 defendió su tesis doctoral en la Universidad de Granada y el Instituto de Parasitología y Biomedicina "López Neyra" (CSIC). Tras su postdoc en el Biotech Research and Innovation Centre (BRIC, Universidad de Copenhague, Dinamarca) se incorporó al CIMA para establecerse como investigadora independiente. Su investigación se centra en elucidar mecanismos moleculares basados en el ARN para detectar y atacar las células senescentes en el contexto del cáncer y envejecimiento.

Resumen

Quando una célula deja de dividirse ante una situación de estrés, entra en senescencia. Las células senescentes reclutan al sistema inmunitario para ser eliminadas y mantener la homeostasis celular. Sin embargo, en determinadas circunstancias estas células se acumulan contribuyendo a la fibrosis, al desarrollo tumoral u otras patologías relacionadas con la edad. Avances recientes en el campo están llevando a desarrollar estrategias terapéuticas basadas en la senescencia.

Summary

When a cell stops dividing upon stress induction, it enters senescence. Senescent cells are able to recruit the immune system in order to be eliminated and to maintain cellular homeostasis. However, in certain conditions, the accumulation of these cells results in fibrosis, tumor growth and other age-related pathologies. Recent advances in the field are paving the way to the development of senescence-based therapeutic approaches.

En la década de los 60, Leonard Hayflick observó que las células en cultivo sufrían un número determinado de divisiones antes de detener su crecimiento y entrar en senescencia¹. Más adelante se demostró que este proceso, denominado "senescencia replicativa", era mediado por el acortamiento de los telómeros, los extremos que protegen a los cromosomas. Trabajos posteriores liderados por Manuel Serrano y Scott Lowe demostraron que la senescencia se podía inducir también en células por la adquisición de mutaciones oncogénicas. Fue en 2005 cuando la senescencia inducida por oncogenes se observó *in vivo* en diferentes tejidos y se caracterizó como una estrategia intrínseca de la célula para bloquear la progresión tumoral². Actualmente el proceso de senescencia se conoce como la respuesta celular ante una situación de estrés provocada por diversos estímulos por el cual una célula proliferativa normal deja de dividirse entrando en un estado irreversible de parada del ciclo celular.

La senescencia induce una serie de cambios morfológicos y bioquímicos en la célula. Una característica importante de la célula senescente es que no muere, sino que permanece en el tejido de manera activa, liberando factores que pueden influir en las células vecinas y en entorno. El conjunto de factores liberados por la célula senescente se denomina fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP, del inglés, *Senescence-Associated Secretory Phenotype*) y es un componente fundamental en la biología de la senescencia y en el papel que ésta ejerce en el entorno³. En condiciones fisiológicas, la senescencia tiene efecto beneficioso ya que, ante la presencia de daño en el tejido, el sistema inmunitario elimina las células dañadas que han entrado en senescencia. Además, la senescencia juega un papel clave durante el desarrollo embrionario, así como en la cicatrización de heridas. Paradójicamente, el SASP también puede tener un efecto perjudicial al generar un microambiente que facilite la progresión tumoral o cause deterioro de los tejidos. Esto ocurre en

circunstancias, como puede ser el envejecimiento, ya que el sistema inmunológico no es capaz de eliminar las células senescentes haciendo que la acumulación de éstas genere un ambiente pro-inflamatorio que contribuye al crecimiento tumoral, fibrosis u otras patologías relacionadas con la edad.

De cualquier manera, evidencias en modelos experimentales preclínicos han demostrado que la presencia de células senescentes da lugar a una mayor incidencia y recaída de enfermedades. Es por ello que el campo está invirtiendo gran parte de su esfuerzo en combatir la senescencia en tejidos dañados para revertir ciertas patologías incluidas el cáncer⁴. El término “senoterapéuticos” engloba las distintas estrategias utilizadas para atacar las células senescentes en el contexto de enfermedad y envejecimiento. Principalmente existen dos tipos: los senolíticos, agentes que directamente llevan a la eliminación selectiva de la célula senescente; y los senomórficos, compuestos orientados a eliminar la producción y secreción del fenotipo secretor (Figura).

Las células senescentes presentan alteraciones transcripcionales que afectan a procesos celulares y hacen que adquieran nuevas vulnerabilidades que pueden ser dianas selectivas para los compuestos senolíticos. Por ejemplo, el Navitoclax, inhibidor de las proteínas anti-apoptóticas de la familia BCL-2, inducen la muerte preferentemente en células senescentes, ya que éstas presentan elevados niveles de BCL-2. Aunque los estudios preclínicos utilizando senolíticos han demostrado eficiencia, los resultados en ensayos clínicos están siendo dispares en cuanto a efectividad y citotoxicidad⁵. Otra alternativa es estimular el sistema inmunológico para la eliminación de las células senescentes. Recientemente, se han identificado marcadores de superficie específicos de células senescentes, como la molécula uPAR, que ha permitido la generación sintética de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) capaces de eliminar selectivamente las células senescentes en modelos animales de fibrosis hepática⁴.

El desarrollo de inhibidores senomórficos del SASP suponen una alternativa eficaz al uso de agentes senolíticos. Estos compuestos se centran en inhibir el fenotipo secretor de las células senescentes sin llegar a eliminarlas, por lo que silencian el efecto pro-inflamatorio preservando otras funciones beneficiosas que puedan tener las células senescentes. Pueden ser compuestos que inhiben las moléculas necesarias para la activación de la expresión de los genes del SASP como por ejemplo, la metformina que bloquea la translocación nuclear del factor de transcripción NF- κ B impidiendo la unión de éste a los promotores de los genes del SASP reduciendo su expresión. También pueden ser anticuerpos monoclonales que se unen a los factores del SASP bloqueando su efecto. El principal problema de los senomórficos es que requiere una administración continuada ya que la mayoría de sus efectos se pierden al retirar la droga.

Aunque se ha avanzado mucho en nuestro conocimiento sobre la senescencia y su relación con la enfermedad y el envejecimiento, la heterogeneidad de las células senescentes y la falta de un marcador universal, siguen representado un gran reto a la hora de diseñar estrategias terapéuticas eficaces. Es crucial seguir investigando para entender la complejidad del SASP y su relación con el microambiente. La optimización y el uso de modelos animales adecuados ayudarán a caracterizar marcadores más relevantes y a transferir los senoterapéuticos para su uso clínico.

Referencias

1. https://es.wikipedia.org/wiki/L%C3%ADmite_de_Hayflick
2. Novak. K. Nat Rev Cancer 2005. <https://www.nature.com/articles/nrc1707>.
3. https://en.wikipedia.org/wiki/Senescence-associated_secretory_phenotype
4. <https://www.santander.com/content/dam/santander-com/es/contenido-paginas/landing-pages/santander-x-xperts/do-xperts-Whitepaper-Senescence-es.pdf>
5. Chaib et al. Nat Med 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01923-y>

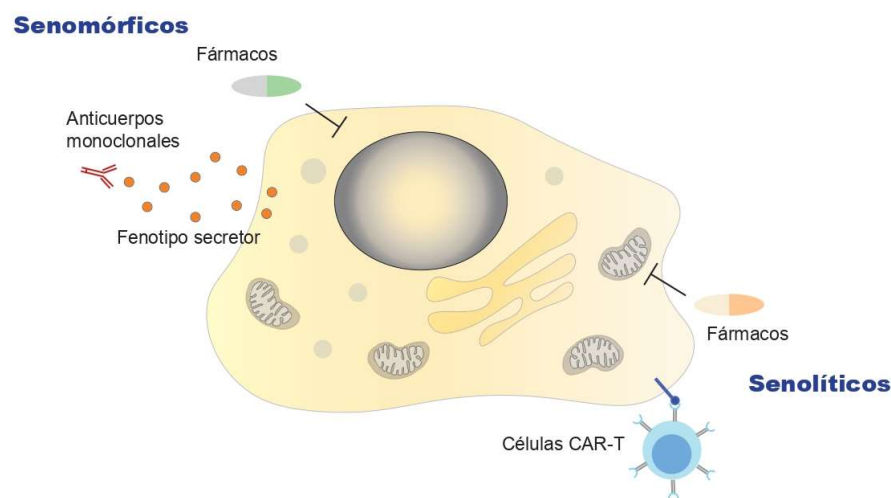


Figura: Diferentes estrategias para combatir las células senescentes.