



ARTÍCULO DE REVISIÓN

LA SENESENCIA CELULAR COMO MECANISMO DE REPRESIÓN TUMORAL

CELLULAR SENESENCENCE AS A MECHANISM OF TUMOR REPRESSION

Kathleen Nicole González Medina*

Liudmila Aponte Ramírez**

** Estudiante de 5to año de la carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas.

**Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Profesora asistente

RESUMEN

Introducción: Senescencia celular es un mecanismo que impide de forma irreversible el crecimiento de células predispuestas a transformaciones neoplásicas. Existe una serie de características fisiológicas y moleculares que definen a una célula senescente y la diferencian de aquellas quiescentes, terminalmente diferenciadas.

Objetivo: Este trabajo tiene como objetivo describir el mecanismo de senescencia celular como método para la supresión tumoral.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica actualizada en idioma español, empleando los recursos de Infomed: PubMed, SciELO y Ebsco. Las bases de datos Medline, Lilacs y Scopus. Y los descriptores Senescencia y célula tumoral. Se consultaron 40 referencias. Los métodos fueron inducción–deducción, análisis–síntesis e histórico–lógico.



Conclusiones: Las células senescentes influyen en muchos procesos biológicos, incluyendo la supresión de tumores y el envejecimiento. Se puede desencadenar por daño al ADN, participación de oncogenes o estimulación mitocondrial excesiva. La estrategia se basará en establecer nuevas terapias menos tóxicas y mutagénicas.

Palabras clave: Apoptosis, senescencia celular, célula tumoral, terapias personalizadas.

Introducción

La senescencia celular es un proceso fisiológico que lleva a una serie de cambios en las células afectadas, con el objetivo de frenar su proliferación y/o eliminarlas cuando ya no son necesarias. La senescencia tiene un papel importante tanto durante el desarrollo, en el modelado de las estructuras y poblaciones celulares del organismo, como en el envejecimiento del organismo. 1

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. 2

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. 2



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. 2

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. 2

Algunos de los estresores que inducen SC son también potenciales inductores de cáncer; sin embargo, la SC parece ser una respuesta contraria al cáncer, debido, principalmente, a que las células senescentes detienen su proliferación, evitando que algún daño genómico pueda ser transmitido a las células hijas. Por esta razón, la SC fue inicialmente entendida como un mecanismo supresor natural de tumores. Ahora se sabe que la senescencia puede poseer un papel dual en la vida de los organismos. 3

En etapas tempranas es benéfica, ya que al detener el ciclo celular de células dañadas evita que se perpetúe dicho daño, por lo que funciona como mecanismo supresor de tumores; sin embargo, a largo plazo, la acumulación de las CS contribuye al deterioro asociado al envejecimiento, que también puede ser identificado como generador o inductor de varias enfermedades degenerativas, entre ellas el cáncer, debido a que el SASP puede generar la malignización de las células vecinas a las CS.3

Por otra parte, y de manera contradictoria, el SASP también puede evitar el desarrollo de cáncer, ya que se ha reportado que los queratinocitos senescentes secretan el factor antiangiogénico maspina. 3



Además, se sabe que los melanocitos senescentes de humanos secretan IGFBP7, que induce senescencia en melanocitos no senescentes y apoptosis en algunas líneas celulares de melanoma. 4

Los fibroblastos senescentes secretan IL-6, IL-8, y el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), los cuales pueden promover la supresión de tumores mediante la OIS y la SIPS. 4

Por otro lado, en un estudio de cáncer de próstata se encontró que la terapia de privación de andrógenos induce la SC y la secreción del SASP (IL-6, IL-8 y MMP2), y que el tratamiento con antioxidantes contribuye en la terapia contra el cáncer. 4

La SC se puede considerar un mecanismo supresor de tumores, ya que evita la proliferación de células premalignas. 4

Sin embargo, también es posible que pueda promover la progresión tumoral por efecto del SASP. Esto dependerá de las condiciones en las que se establezca la respuesta senescente, es decir si se promueven o no patologías. 4

Problema científico:

La necesidad de aplicar tecnologías moleculares en tratamientos anticancerígenos avanzados utilizando los propios mecanismos de la célula ha generado la aparición de numerosos estudios relacionados a la senescencia celular arrojando resultados prometedores al explotar una vía novedosa que compite con los tratamientos que inducen muerte tumoral.

Por lo cual esta revisión tiene como **objetivo** describir las bases del tratamiento antitumoral mediante la inducción de la senescencia celular.

OBJETIVO

Describir las bases del tratamiento antitumoral mediante la inducción de la senescencia celular.



Desarrollo

La senescencia celular es un proceso biológico, vinculado al envejecimiento, por el cual las células adoptan una reacción ante la acumulación de errores producto de la edad. 5

Este proceso va más allá del envejecimiento, situando a las células senescentes en el centro de numerosos procesos celulares tan dispares como el desarrollo del organismo o el cáncer. 6

Durante el desarrollo de un embrión, hay un aumento exponencial en el número de células. Estas deben estar perfectamente coordinadas para ir a dónde deben y hacer lo correcto. Cualquier fallo en esta orquesta celular puede conducir a un desastre. 6

En este proceso, las células se van topando con diferentes entornos, recibiendo todo tipo de señales. En un caso la señal es de proliferar, en otro migrar a una zona concreta, en otro señalizar o comunicarse con otras células. Cuando hay problemas, algunas células son “eliminadas” o se suicidan, proceso conocido como apoptosis. 6

En el embrión se han detectado otras células que han recibido la orden de no proliferar. Son células senescentes. La comunicación de estas células con otras, mediante factores liberados al entorno celular, parece vital para el desarrollo temprano de órganos. 6

Pasados pocos días, el sistema inmune (la “policía celular”) elimina a las células senescentes. Su ventana de actuación es limitada, y diferente según que estructuras embrionarias se analicen. 6



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. 7

En respuesta a estrés celular o daño, las células proliferantes pueden inducir un programa específico que inicia un estado de detención del ciclo celular a largo plazo, denominado senescencia celular. La acumulación de células senescentes se produce con el envejecimiento del organismo y por medio de cultivo continuo *in vitro*.⁸

Las células senescentes influyen en muchos procesos biológicos, incluyendo el desarrollo embrionario, la reparación de tejidos y la regeneración, la supresión de tumores, y el envejecimiento. 8

Características de las células senescentes incluyen, pero no se limitan a, aumento de la actividad β -galactosidasa asociada a la senescencia (SA- β -gal); ^{INK4a} p16, p53, y p21 niveles; mayores niveles de daño del ADN, incluyendo γ -H2AX; la formación de asociada a senescencia heterocromatina Foci (SAHF); y la adquisición de un fenotipo secretor asociada a la senescencia (SASP), un fenómeno que se caracteriza por la secreción de una serie de citoquinas pro-inflamatorias y moléculas de señalización.⁸(ver tabla 1)

Teorías e inductores de senescencia

La senescencia se puede desencadenar por daño al ADN, participación de oncogenes o estimulación mitocondrial excesiva. Independientemente de si la señal prosenescente se origina por señales persistentes de estrés o por la activación de oncogenes (Ras, Raf, BRAF o e2F1), las células sujetas a estimulación senescente responden al daño por ATM/ATR (del inglés Ataxia-Telangiectasia Mutated/ATM and Rad3-Related) y sus blancos Chk1 y Chk2 (del inglés Checkpoint Kinase 1 y Chekpoint Kinase 2) para detener el ciclo celular. 9

Dependiendo de la naturaleza y la intensidad del estímulo que detuvo su progresión en el ciclo, estas células pueden activar un proceso de muerte celular o



bien entrar a un estado de diferenciación senescente, caracterizado por cambios metabólicos y estructurales. 9

Varias teorías como la de estrés oxidativo y la de pleiotropía antagónica, además de la que implica la erosión o acortamiento de los telómeros, han tratado de explicar el envejecimiento, a lo cual se suma el estudio de varios elementos inductores como exposición a oxidantes, radiación gamma, luz UV, quimioterapia para cáncer (lesiona el ADN), oncogenes (aumento de Ras y mutación de BRAF) y pérdida de supresores de tumores como PTEN (*phosphatase and tensin homolog*). 10

Además, existen síndromes de envejecimiento prematuro por mutaciones genéticas como el de Hutchinson-Gilford, o progeria, en el cual el gen muta para la proteína de envoltura nuclear laminina A (LMNA), y el de Werner o progeria adulta, con mutación en el gen WRN que codifica para una proteína esencial para la replicación y reparación del ADN. En ambos, los individuos se vuelven senescentes antes de los 15 años. 10

En los humanos y otros vertebrados el ADNdc telomérico es un gran segmento de repeticiones en tándem de la secuencia 5'-TTAGGG3'/5'-CCCTAA-3' con una extensión que varía de 2 a 50 kb. A la hebra rica en guanina se le denomina G y a la complementaria C. La hebra G se prolonga de 100 a 250 bases en forma de ADNcs. 11

Se han observado marcadores moleculares con una expresión progresivamente aumentada según se progresa en la carcinogénesis, pero sin encontrarse un marcador que aparezca exclusivamente en una lesión cancerizable pero no en la lesión maligna. 12

Warnakulasuriya y cols, realizaron un metaanálisis de siete estudios encontrando sobreexpresión de p53 en un 47% de las lesiones cancerizables, porcentaje mayor que el de malignización de lesiones cancerizables como la leucoplasia. 12



En este sentido, hay estudios que han demostrado la inexistencia de la proteína p53 (mutada) por medios inmunohistoquímicos en lesiones malignas de cabeza y cuello. 12

También se han presentado discordancias en cuanto a la eficacia de p21 como marcador pronóstico ya que en algunos estudios se ha observado su expresión como favorable para el pronóstico de CCC mientras que otros estudios asocian esta sobreexpresión con un fenotipo tumoral más maligno. 12

Kang y Park establecieron un modelo de carcinogénesis oral in vitro para describir los mecanismos moleculares por los que los factores ambientales facilitan la aparición del cáncer oral. Así estimularon a queratinocitos humanos normales (NHOK por normal human oral keratinocytes) mediante virus de papiloma (VPH) de alto riesgo y carcinógenos químicos. 13

Tras la introducción del genoma del VPH, las células puentean el punto de control de senescencia y entraban en un ciclo vital prolongado, pero no inmortal, durante el cual los telómeros continuaban acortándose. 13

Las teorías mencionadas apuntan hacia un mismodesenlace: senescencia celular. El efecto de los radicales libres y las alteraciones en la homeostasis de la mitocondria son variables que promueven el envejecimiento a través de la acumulación de daño a lo largo del tiempo,⁵ y los efectos que producen pueden conducir al envejecimiento de un organismo. 14

Este proceso se denomina senescencia celular y se fundamenta en el hecho de que todas las células tienen un tiempo de vida limitado. 14

Existen varias hipótesis en lo correspondiente al desarrollo del fenotipo celular senescente y cada una de ellas responsabiliza a un factor en especial por el desarrollo de los demás marcadores celulares sistémicos. 14

Sin embargo, todos los eventos que caracterizan este fenómeno son puntos en común entre dichas teorías, entre las que se incluyen el cambio en el estado de las reacciones de reducción y de oxidación (RedOx) de la célula, la acumulación de



epimutaciones, el cambio en el perfil del secretoma celular, la alteración del potencial de membrana mitocondrial y los cambios de expresión en las moléculas de adhesión. 14

Una de las principales causas radica en el acortamiento progresivo de los telómeros por lo que, una vez pasado un determinado número de duplicaciones poblacionales, las células son incapaces de replicar su material genético de manera eficiente y dejan de dividirse para evitar dar origen a clones celulares con un mayor potencial de transformación. 14

Terapia contra el cáncer

Se considera desde hace unos años como un mecanismo de control en contra de la tumorigénesis, y existe evidencia que demuestra que se pueden encontrar marcadores de senescencia en lesiones premalignas, como la expresión de la galactosidasa asociada a senescencia (SA- β -Gal), focos constantes de daño al ADN, resistencia a estímulos apoptóticos e inhibición irreversible del crecimiento. 15

Sin embargo, en tejido proveniente de tumores malignos, dichos marcadores ya no están presentes, lo cual indica que la respuesta senescente no fue activada o fue superada. Esto puede tener lugar cuando alguno de los genes p16, ARF, p53 o RB que son esenciales para la respuesta senescente, sufren alguna mutación. 16

Los cambios antes señalados se presentan más frecuentemente cuando un individuo llega a una edad avanzada. No obstante, es importante hacer énfasis en que estos cambios tienen su origen a nivel celular y que son estas células las que originan las alteraciones estructurales y metabólicas en dichos organismos, con lo que conducen al fenotipo global conocido como senectud. Uno de los cambios sistémicos con mayor repercusión en la calidad de vida de un individuo es el deterioro o aletargamiento del sistema inmunitario. 17



En la actualidad, el más reciente estudio realizado por Schmitt V en el enfoque en la búsqueda de nuevas drogas dirigidas contra el cáncer se centra en identificar agentes dirigidos de manera específica contra la célula tumoral. 13

Hoy en día está bien establecido que la mayoría de los agentes anticancerosos inducen apoptosis y se conoce que mutaciones en este programa reducen la sensibilidad al tratamiento, en el peor de los casos, la resistencia a la terapia. 13

Muchas drogas antitumorales inducen apoptosis a través de p53. Sin embargo, p53 no es estrictamente necesaria para la inducción de la muerte celular y de hecho todas las drogas antitumorales en dosis adecuadas producen apoptosis u otros tipos de muerte celular. 18

Bcl-2 también puede promover la resistencia a un amplio rango de agentes antitumorales, por una vía independiente de p53, según demuestran estudios hechos a corto plazo, aunque altos niveles de esta proteína constituyen un buen pronóstico en pacientes con cáncer de mamas. 19

Estudios cinéticos del crecimiento tumoral han revelado una alta frecuencia de apoptosis, tanto en tumores que regresan de manera espontánea, como en tumores tratados con drogas quimioterapéuticas y tratamientos radiactivos. 20

Lowe SW y colaboradores plantearon que muchos tumores sólidos en estadios avanzados se hacen resistentes al tratamiento con drogas anticancerosas habituales y en ocasiones existen tumores que desde un inicio responden muy poco al tratamiento, aunque nunca antes se hayan enfrentado al mismo. 20

Ello se debe a la co-selección que se produce, como parte del desarrollo tumoral, de aquellas células que desarrollan mutaciones en genes involucrados en la apoptosis ante fenómenos como la carencia de nutrientes, y la falta de oxígeno junto al efecto citotóxico de las drogas. 21

Agentes que inducen apoptosis, al ser comparados con drogas citotóxicas, tienen la ventaja de ser menos mutagénicos, menos tóxicos y representarán menos riesgo en el origen de resistencia al tratamiento. 22, 23



Sin embargo, algunos autores como Searle J plantean que las drogas antitumorales que provocan apoptosis actúan tanto sobre células tumorales como sobre células normales con lo que contribuyen al desarrollo de los efectos secundarios que caracterizan la terapia antitumoral. 24

Fármacos que eliminan células senescentes

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. 7

Dado el papel dual de senescencia en patologías, estrategias tanto para promover como para bloquear senescencia, pueden estar indicadas según los casos. 7

La quercetina es un flavonoide presente en muchas frutas y verduras (en algunas variedades de cebolla puede llegar a representar el 10% de su peso seco) con muchas actividades terapéuticas prometedoras.25

Por su parte el dasatinib es un inhibidor de tirosina quinasas desarrollado por la industria farmacéutica como alternativa al muy exitoso imatinib (gleevec o glivec) para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) cuando se desarrollan resistencias. 26

Kirkland decidió bautizar a este grupo de compuestos capaces de matar selectivamente a las células senescentes como senolíticos. 26

Conclusiones

Las células senescentes influyen en muchos procesos biológicos, incluyendo el desarrollo embrionario, la reparación de tejidos y la regeneración, la supresión de tumores, y el envejecimiento.

La senescencia se puede desencadenar por daño al ADN, participación de oncogenes o estimulación mitocondrial excesiva.



La efectividad en el tratamiento antitumoral de la inducción de la senescencia celular arroja resultados prometedores al explotar una vía novedosa que compite con los tratamientos que intentan inducir la muerte tumoral.

En los próximos años la estrategia dirigida a manipular el programa de suicidio celular permitirá establecer nuevas terapias menos tóxicas y mutagénicas que las existentes hoy en día.

Referencias Bibliográficas

1. Chandra T, et al. *Global Reorganization of the Nuclear Landscape in Senescent Cells*. Cell Rep. 2015 Jan 28. pii: S2211-1247(14)01122-X. doi: 10.1016/j.celrep.2014.12.055. Fuente: http://www.babraham.ac.uk/news/2015/01/cellular_ageing
2. Ignacio Palmero. La senescencia celular: un viejo conocido con nuevas funciones. JUNIO 2018. Disponible en: DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2018.06.1
3. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. Nat Rev Mol Cell Bio. 2014;15(7):482-96.
4. Kawata H, Kamiakito T, Nakaya T, Komatsubara M, Komatsu K, Morita T, et al. Stimulation of cellular senescent processes, including secretory phenotypes and anti-oxidant responses, after androgen deprivation therapy in human prostate cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 Jan;165(Pt B):219-27.
5. Luis Barbeito. Senescencia celular: ¿la fórmula para combatir el envejecimiento?. Sputniknews.01:10 03.07.2019 Disponible en: https://mundo.sputniknews.com/radio_big_bang/201907031087861833-senescencia-celular-la-formula-para-combatir-el-envejecimiento/
6. José Antonio López. Senescencia celular: te quiero, no te quiero... Bio (Ciencia+Tecnología). Publicado el **23 marzo, 2018**. Disponible en: <https://www.madrimasd.org/blogs/biocienciatecnologia/2018/03/23/133968>



7. He, S., and Sharpless, N.E. (2017). Senescence in Health and Disease. *Cell* 169, 1000-1011.
8. Noren Hooten, N., Evans, M. K. Techniques to Induce and Quantify Cellular Senescence. *J. Vis. Exp.* (123), e55533, doi:10.3791/55533 (2017).
9. María Guadalupe Rico-Rosillo. Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(3):287-94
10. Vega-Robledo Gloria Bertha, Rico-Rosillo María Guadalupe. Senescencia del sistema inmune y alteraciones relacionadas con el asma. *Rev. alerg. Méx.* [revista en la Internet]. 2017 Jun [citado 2019 Sep 19] ; 64(2): 206-219. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902017000200206&lng=es. <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v64i2.264>.
11. Giraud-Panis MJ, Pisano S, Poulet A, Le Du MH, Gilson E.: Structural identity of telomeric complexes. *FEBS Lett.* 2010; 2. 584:3785-3799.
12. Campisi J. Cellular senescence and apoptosis: how cellular responses might influence aging phenotypes. *Exp Gerontol* 2003;38:5-11.
13. Schmitt CA, Lowe SW. Apoptosis and therapy. *J Pathol* 1999;187(1):127-37.
14. María Guadalupe Rico-Rosillo. Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(3):287-94
15. Caino MC, Meshki EJ, Kazanietz MG. Hallmarks for senescence in carcinogenesis: novel signaling players. *Apoptosis* 2009;14:392-408.
16. Saretzki MG. Cellular senescence in the development and treatment of cancer. *Curr Pharm Des* 2010;16(1):79-100.
17. María Guadalupe Rico-Rosillo. Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(3):287-94



18. Strasser A, Harris AW, Jacks T, Cory S. DNA damage can induce apoptosis in proliferating lymphoid cells via p53-independent mechanisms inhibitable by Bcl-2. *Cell* 1994;79(2):329-39.
19. Wyllie A.H. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol.* 1980;68:251-306.
20. Lowe SW, Lin AW. Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis* 2010;21:485-95.
21. Collado M, Serrano M. The power and the promise of oncogene-induced senescence markers. *Nat Rev Cancer.* 2017;6(6):472-6.
22. Oliver RJ, Dearing J, Hindle I. Oral cancer in young adults: report of three cases and review of the literature. *Br Dent J.* 2016;188(7):362-5.
23. Liu X, Yue P, Khuri FR, Sun SY. Decoy receptor 2 (DcR2) is a p53 target gene and regulates chemosensitivity. *Cancer Res.* 2015;65(20):9169-75.
24. Zheng X, Chou PM, Mirkin BL, Rebbaa A. Senescence-initiated reversal of drug resistance: specific role of cathepsin L. *Cancer Res.* 2015;64 (5):1773-80.
25. Sudbo J, Reith A. The evolution of predictive oncology and molecular-based therapy for oral cancer prevention. *Int J Cancer.* 2018;115(3): 339-45
26. Deursen I. The role of senescent cells in ageing. *Nature.* 2014;509(7501):439-446. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature13193>