**Código ISSN 2588-0551**
**DOI:10.31790/inspilip.v4i1.96.g171**

Open Acces

**Citation**
**Aguayo S.** et al**. Quiescencia y senescencia: enfoque traslacional al paciente oncológico y crítica-mente enfermo.** Revista científica INSPILIP V. (4), Número 1, Guayaquil, Ecuador.

Correspondence

**Dr. Santiago Aguayo Moscoso**

mail: drsaguayo@gmail.com

**Fecha de Ingreso: 19**/11/2019
**Fecha de aprobación:** 31/03/2020
**Fecha de Publicación:** 01/01/2020

**The author declares to be free of any personal or commercial association that may involve a conflict of interest in connection with the article, as well as having respected the ethical principles of research, such as having requested authorizations from the institution where the study was conducted. , permission to use the data, informed consent and in the case of observational studies and clinical trials, authorization of a CEISH, ARCSA, DIS, Environment, among others. In addition, the license to publish images of the person or persons appearing in the manuscript. Therefore, the magazine is not responsible for any affectation to third parties.**

Articulo de revisión:

# Quiescencia y senescencia: enfoque traslacional al paciente oncológico y críticamente enfermo.

*Quiescence and senescence: translational approach to the cancer patient and critically ill.*

Santiago Xavier **Aguayo Moscoso**[1], Mario Patricio **Montalvo Villagómez**[2], Fernando Esteban **Jara González**[3], Pablo Andrés **Vélez Páez**[4], Carlos Gustavo **Velarde Montero**[5], Jorge Luis **Vélez Páez**[6].

1. Medicina Crítica. Hospital Pablo Arturo Suárez.
   ORCID: 0000-0003-4919-5497
2. Medicina Crítica. Hospital Pablo Arturo Suárez.
   ORCID: 0000-0003-2987-7095
3. Medicina Crítica. Hospital Pablo Arturo Suárez.
   ORCID: 0000-0003-2132-7187
4. Universidad Central del Ecuador.
   ORCID: 0000-0002-6392-3895
5. Pontificia Universidad Católica del Ecuador
   ORCID: 0000-0002-6530-1280
6. Universidad Central del Ecuador

Hospital Pablo Arturo Suárez.
ORCID: 0000-0002-6956-4475

**Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores:** Los autoresdeclaran haber contribuido de forma similar en la idea original (**SA, MM, FJ, JV**), diseño del estudio (**PV, GV, SA, JV**), recolección de datos (**PV, GV, SA, JV**), análisis de datos (**SA, PV, JV**), redacción del borrador y redacción del artículo (**SA, MM, FJ, JV**).

## Resumen:

Las células quiescentes no se dividen, sino que conservan la capacidad de reingresar al ciclo celular y reanudar la proliferación en respuesta a ciertos estímulos. La posibilidad de entrada y salida desde y hacia la inactividad, respectivamente, el hacerlo de una manera adecuada, y el permanecer viable mientras está inactiva, resultan fenómenos fundamentales para la homeostasis de los tejidos.

El otro punto a destacar es la senescencia, que es la detención de la proliferación celular, desencadenada por diversos factores, incluido el estrés oncogénico y otros tipos de estrés celular. Las células senescentes son metabólicamente activas y tienen efectos a través de un fenotipo secretor muy característico.

Los investigadores se han encaminado a la búsqueda de tratamientos dirigidos contra diferentes sitios del ciclo celular en los pacientes con cáncer; pero los estudios incluso van más allá, en los cuales se incluyen otros tipos de patologías.

En el enfermo crítico, también a nivel celular, existen una serie de estudios encaminados a identificar las características "senescentes" que puedan llegar a presentar este grupo de pacientes.

**Palabras claves:** Ciclo celular, quiescencia, senescencia, fenotipo secretor asociado a la senescencia.

**Abstract:**

Quiescent cells do not divide, but retain the ability to reenter the cell cycle and resume proliferation in response to certain stimuli. The possibility of entry and exit from inactivity, doing it in an appropriate way, and remaining viable while inactive, is essential for tissue homeostasis.

The other point to highlight is senescence, which is the arrest of cell proliferation, triggered by various factors, including oncogenic stress and other types of cellular stress. Senescent cells are metabolically active and have effects through a very characteristic secretory phenotype.

Researchers have set out in the search for treatments aimed at different sites of the cell cycle, in cancer patients. But the

studies even go further, in which they include other types of pathologies.

In the critically ill patient, also at the cellular level, there are a series of studies, aimed at identifying the "senescent" characteristics that this group of patients may present.

**Keywords:** Cell cycle, quiescence, senescence, senescence associates secretory phenotype.

**Introducción:**

El ciclo celular es el proceso a través del cual las células se replican y forman dos células nuevas (1,2) la cual tiene diferentes etapas G1, S, G2 y M:

a) Fase G1: la célula se prepara para dividirse, se agranda y se copian los organelos. Es una fase de crecimiento y hay biosíntesis de proteínas, lípidos y carbohidratos. Sin embargo, no hay síntesis de nuevo ADN.
b) Fase S: se sintetiza una copia completa del ADN en su núcleo. El genoma se está replicando; al final de la fase S, la célula tiene el doble de la cantidad normal de ADN.
c) Fase G2. La célula crece más, produce proteínas y organelos, y comienza a reorganizar su contenido en preparación para la mitosis.
d) Fase M: la célula divide las dos copias del material genético en el interior de dos células hijas. Después que se completa la fase M, se produce la división celular y quedan dos células, y el ciclo celular puede comenzar de nuevo. (1,2)

El ciclo celular conduce a una célula a dividirse en dos células hijas, lo cual es controlado a través de señales intracelulares y extracelulares. La proliferación celular es activada por quinasas dependientes de ciclina (CDK) y es frenado por medio de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina (CKI) (3,4).

Los puntos de restricción controlan la progresión del ciclo celular al final de G1. Si no están presentes, las células ingresan en una fase de reposo del ciclo llamada *G0*. En la fase G0, la estructura del ciclo de la célula es desmontada y tanto las ciclinas como las CDK desaparecen (4,5).

Las células que se encuentran en un estado de G0 pueden ser quiescentes (inactivas) o senescentes (envejecimiento). Las células quiescentes pueden retornar al ciclo celular, mientras que las células senescentes no lo hacen (5,6). A continuación, desglosaremos las características que posee cada una de ellas.

**Quiescencia**

La quiescencia es una detención del ciclo celular y es un estado no proliferativo reversible. Tiene lugar en células que requieren un régimen de proliferación estricto: células madre, fibroblastos, linfocitos, hepatocitos, células epiteliales y células madre neurales adultas. (5–7)

**Controles de la quiescencia**

Para que se pueda dar esta “detención”, existen una serie de controles básicos:

- Punto de restricción

En la fase G1 existe un *punto de restricción* o "punto R", que sirve como un umbral para evitar que las células entren en el ciclo celular, si las condiciones son desfavorables (5).

- La ruta de Rb-E2F

La proteína de retinoblastoma (Rb) fue el primer gen supresor de tumor identificado. E2F se refiere a una familia de factores de transcripción (E2F1–8), entre los cuales hay activadores E2F y represores E2F. En las células quiescentes, los activadores E2F están unidos y reprimidos por las proteínas de la familia Rb (5,8).

Existen, además, otros reguladores de la quiescencia, dentro de los cuales se destacan: Notch-HES1, p53, vías de estrés y respuesta metabólica, autofagia, microRNA (miRNA) y mecanismos epigenéticos.

**Retorno al ciclo celular**

Una vez que la célula entra en el estado de quiescencia, esta puede regresar al ciclo celular. Pero ¿cómo realiza este retorno al ciclo celular? Los estudios se han enfocado en el sistema inmune adaptativo, el cual se basa en la reprogramación de las células T naïve, las mismas que se mantienen en un estado de quiescencia, caracterizado por el tamaño de células pequeñas, baja tasa proliferativa y metabolismo basal bajo. Esto lo realizan a través de una serie de pasos (9):

- **Entrada al ciclo celular**

Las células T naïve se mantienen en la fase G0 del ciclo celular y experimentan expansión clonal tras el reconocimiento del antígeno (9).

- **Crecimiento celular**

Las células T naïve se duplican casi el doble de tamaño durante las primeras 24 horas después de la estimulación del antígeno (10).

- **Metabolismo anabólico**

Las células T se acumulan rápidamente durante la salida de la quiescencia, lo que requiere un aumento de aminoácidos, lípidos y biosíntesis de colesterol para la síntesis de la membrana. El aumento de la demanda se cumple mediante la glucólisis aerobia (11).

- **Absorción de nutrientes**

La absorción de nutrientes también aumenta para cumplir con las demandas biosintéticas, además aumenta la captación de glucosa, facilitada por el transportador de glucosa 1 (GLUT1) (12).

- **La remodelación de la función mitocondrial**

El proteoma mitocondrial es remodelado rápidamente y la biogénesis mitocondrial es inducida durante la salida de las células T de la quiescencia (13).

De esta manera, la célula reingresa al ciclo celular y cumple su función, como en el ejemplo de las células T. Las células madre hematopoyéticas (HSC) también se han estudiado, entran en estado quiescente para preservar su capacidad de renovación y evitar alteraciones genéticas causadas por la división frecuente (14), las mismas que permanecen en reposo y solo un pequeño número entran en el ciclo celular. Sin embargo, pueden salir de la quiescencia y regenerar la hematopoyesis en respuesta a diversos factores como la pérdida de sangre (15).

**Niveles de profundidad de la quiescencia**

Se han determinado células en estados "quiescentes superficiales", denominados células "G alerta" o "preparadas", ya que pueden ingresar a G1 y al ciclo celular más rápido que las células "quiescentes profundas" (16) (Figura 1).

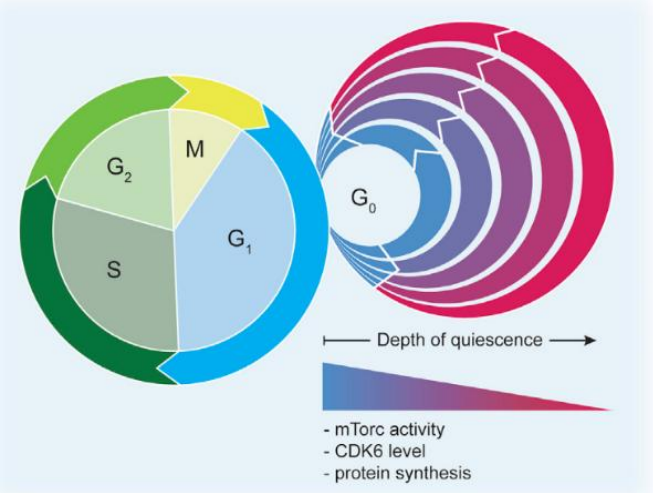


**Figura 1. El ciclo celular y la quiescencia: el ciclo celular se divide en fases específicas, es decir, G1, S, G2 y M. Las células pueden salir de este ciclo proliferativo en G1 y entrar en el estado de reposo G0. Estudios recientes han demostrado que existen diferentes niveles de profundidad de la quiescencia. Tomado de van Velthoven C. 2019** (16)**.**

La quiescencia es importante en situaciones patológicas, como cáncer, enfermedades degenerativas e infecciones microbianas. Dos sellos distintivos del cáncer son la incapacidad para sostener la quiescencia, resultando

en una proliferación aberrante y la incapacidad para provocar apoptosis para detener estas células. La mayoría de las muertes relacionadas al cáncer están causadas por tumores secundarios después del tratamiento del cáncer primario; un factor persistente se piensa que es la presencia de células cancerígenas quiescentes, las cuales son menos sensibles a los fármacos antitumorales (17).

La formación de células quiescentes contribuye a la persistencia de las infecciones, como ocurre con *Mycobacterium tuberculosis* (18) y patógenos fúngicos como *Cryptococcuss spp*. y *Candida albicans*, los cuales pueden sobrevivir en un estado latente dentro del macrófago del huésped (19,20).

**Senescencia**

La senescencia celular es una detención permanente del ciclo celular. La senescencia representa una barrera importante para la tumorogénesis al limitar el crecimiento de células potencialmente oncogénicas. Fue descrita por primera vez en 1961 por Hayflick y Moorhead, quienes descubrieron que las células humanas solo pueden dividirse un número determinado de veces en cultivos. Se conoce como senescencia replicativa (SR) a la limitada capacidad proliferativa de las células humanas in vitro (21–23).

**Inductores de la senescencia**

La senescencia se puede inducir mediante la exposición de las células a dosis subletales agudas o crónicas de factores estresantes exógenos o endógenos: senescencia prematura inducidas por el estrés (SIPS). Muchos tipos de células nunca agotan su potencial replicativo máximo durante la vida del organismo, pero sin embargo están expuestos a diversos factores:

ROS, compuestos citotóxicos del ambiente y radiación (23).

La identificación de la senescencia inducida por oncogenes (OIS) corrobora el papel de la senescencia como supresor tumoral. Las células senescentes en los tumores se detectan principalmente en estadios preinvasivos tempranos del tumor, pero en estadios invasivos posteriores ya no son detectables (24).

Además, las células cancerosas deficientes en las vías de apoptosis o que carecen de p53 y Rb conservan su capacidad para experimentar senescencia celular, lo que las hace sensibles a la quimioterapia. Esta forma específica de SIPS se conoce como senescencia inducida por terapia (TIS). Los fármacos citotóxicos en uso clínico que inducen daño al ADN y, por lo tanto, senescencia celular, abarcan: bleomicina, camptotecina, cisplatino, doxorubicina, etopósido, entre otros (25).

**Papel de la senescencia en situaciones fisiológicas**

La senescencia cumple múltiples roles fisiológicos, tales como: supresión de tumores, reparación de tejidos y cicatrización de heridas, desarrollo embrionario, degeneración relacionada con la edad, promoción de la secreción de insulina. Pero en la enfermedad, la senescencia se relaciona con la edad: aterosclerosis, enfermedad pulmonar y diabetes (26).

La senescencia se puede categorizar en tres condiciones: aguda, embrionaria y crónica. La senescencia aguda se produce en respuesta a estresores discretos que se requieren para la homeostasis tisular. Tanto las células senescentes agudas como las embrionarias parecen ser *beneficiosas*, y su eliminación parece programada, a través de la participación del sistema inmunitario. Las células senescentes generadas a través de estímulos crónicos o inducidos por terapia son más

perjudiciales. La senescencia crónica se debe a un daño macromolecular lento a largo plazo debido a estresores como el plegamiento incorrecto de proteínas, la agregación de proteínas, la disfunción de la lámina nuclear, los cambios epigenéticos y el acortamiento de los telómeros (27).

**Inhibición del ciclo celular**

Existen dos vías supresoras tumorales críticas que median la inhibición del ciclo celular: las vías p53 y p16 (CDKN2A) / Rb (28).

En particular, p16 se ha relacionado con un marcador relativamente sensible de senescencia. En contraste, p53 está involucrado en la regulación del ciclo celular, respuesta al daño del ADN (DDR), apoptosis y metabolismo (29).

**Desencadenantes de la senescencia**

La senescencia se inicia como una respuesta a un ataque celular, lo que lleva inicialmente a una detención transitoria del ciclo celular. Si el estrés precipitante es transitorio, la senescencia usualmente no ocurre, y la célula puede reanudar el ciclo después de la resolución del estrés (30).

¿Qué ocasiona la SR? La senescencia es un estado irreversible del ciclo celular debido a que falta el sistema de reparación de acortamiento de telómeros o existe una actividad disminuida de la telomerasa. Se atribuyó durante mucho tiempo al acortamiento de los telómeros y en humanos solo unos pocos estudios pudieron correlacionar la longitud de los telómeros con la longevidad y mejoría de la salud en la vejez. En otros estudios, la longitud de los telómeros de varios tipos de células, incluyendo los leucocitos, no se encontró que sean un factor de predicción confiable de la edad biológica y la mortalidad (31).

Aviv propone una hipótesis acerca de la "paradoja de la longitud del telómero": el primer golpe de mutaciones que conducen al cáncer a nivel de las células madre es, por lo tanto, independiente de

la longitud del telómero y conduce a la expansión de clones de rápido crecimiento. Luego, los impactos adicionales inducen la transformación de estos clones expandidos, pero aún benignos, en cáncer. Por lo tanto, las células de individuos con telómeros constitutivamente largos sufren un mayor riesgo de adquirir un segundo impacto requerido para la transformación maligna (26,32).

**Fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP)**

Recordemos que las células senescentes se caracterizan por: hipertrofia, formación de cuerpos heterocromáticos altamente densos, que se denominan focos de heterocromatina asociados a la senescencia (SAHF) para prevenir la transcripción del ADN. Dentro del cuerpo, las células senescentes se tornan hiperfuncionales porque secretan varios factores de crecimiento, moléculas inflamatorias (quimiocinas, citoquinas), proteasas y componentes de la matriz, lo que se conoce como *Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia* (SASP). Esta actividad celular, fisiológicamente alta, puede conllevar patologías como la aterosclerosis o la hipertensión (33,34).

El SASP secreta una serie de factores: interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6), que se expresan mediante células epiteliales senescentes, fibroblastos y otros tipos de células, formación de tumores en las células vecinas y quimiocinas (34).

La expresión del SASP es el resultado de la activación crónica del DDR, en respuesta a los agentes dañinos del ADN, de la expresión de oncogenes o la pérdida de supresores de tumores, del aumento de ROS, de la disfunción de los telómeros y de otros tipos de estrés celular prolongado (35).

Durante las primeras etapas, los componentes de la SASP promueven la migración e infiltración de las células

inmunes efectoras a través de la secreción de citoquinas y facilitan la reparación y remodelación de tejidos mediante la liberación de factores de crecimiento y proteasas; sin embargo, en etapas posteriores, las células senescentes persistentes impactan negativamente en el microentorno circundante al afectar la homeostasis tisular a través de complejos efectos celulares y no celulares autónomos (34). (Figura 2)

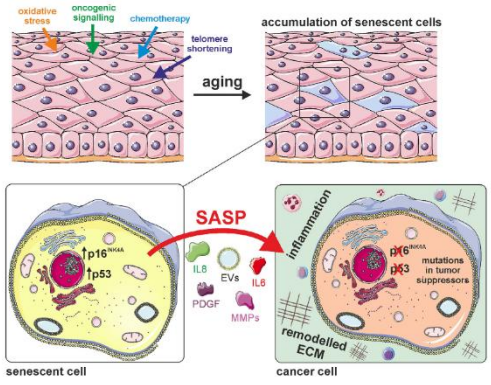


**Figura 2. La senescencia celular genera un microambiente protumorigénico: la senescencia celular es inducida por varios estímulos que conducen a la acumulación de células senescentes en tejidos envejecidos. El estado senescente se caracteriza por la activación de los potentes supresores tumorales p16$^{INK4A}$ y / o p53, así como por la secreción de varias citocinas (por ejemplo, IL-6, IL-8), factores de crecimiento por ejemplo, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), metaloproteinasas de matriz (MMP) y vesículas extracelulares (EV). Este fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) genera un microambiente protumorigénico, induciendo la remodelación de la matriz extracelular e inflamación. Tomado de Schosserer M. 2017** (23)**.**

## Senescencia en la salud y en la enfermedad

Los efectos de la senescencia en los organismos en contextos específicos son *pleiotrópicos*: a temprana edad, la senescencia podría proteger a las células de la transformación en tumores primarios; sin embargo, en la vejez, las células senescentes generan un microambiente protumorigénico (21,30).

Se denominan células senescentes primarias, porque son el resultado de procesos normales de desgaste y alteración inherente al mantenimiento del tejido. A medida que la enfermedad se inicia y progresa, se genera una ola adicional de células senescentes en los sitios de patología. Estas células senescentes secundarias, como las

células senescentes primarias, pueden amplificar la progresión de la enfermedad (27).

Senescencia en el desarrollo embrionario

Se han identificado en un número de estructuras anatómicas transitorias en el embrión en desarrollo y parecen jugar un papel en la conformación de la organogénesis (36).

Cicatrización de heridas

Se ha observado una activación rápida y potente de $p16^{INK4a}$ en varios modelos de heridas en animales adultos. Además de la expresión de $p16^{INK4a}$, las células con otras características de senescencia se observan en los sitios de la herida y parecen importantes para la curación (37).

Supresión tumoral

La senescencia celular es mejor conocida como un mecanismo celular intrínseco para prevenir la transformación neoplásica. La pérdida de la función $p16^{INK4a}$ y/o p53 es el evento genético más común en los cánceres humanos, y tal vez todos los cánceres albergan eventos que interrumpen la senescencia (30).

Inmunidad del huésped

Las células T en organismos envejecidos expresan altos niveles de $p16^{INK4a}$, así como un subconjunto de factores de SASP, y se ha sugerido que la senescencia de células T con el envejecimiento o la infección crónica por VIH es la causa a una pérdida de diversidad en el repertorio de células T y el envejecimiento inmune. Se ha demostrado que la replicación de ciertos virus está alterada en las células senescentes, y las células senescentes pueden reclutar células inmunes innatas que podrían prevenir la propagación de una infección viral (30,38).

Aterosclerosis

La iniciación de la placa podría ser impulsada por células endoteliales

senescentes que, a través de la SASP y los receptores de superficie, podrían mediar la invasión inicial de los monocitos circulantes en la pared del bazo.

Las células endoteliales senescentes son propensas a la apoptosis, lo que provoca la filtración de la capa endotelial que permitiría la extravasación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas en la pared vascular (27,30,34). (Figura 3)

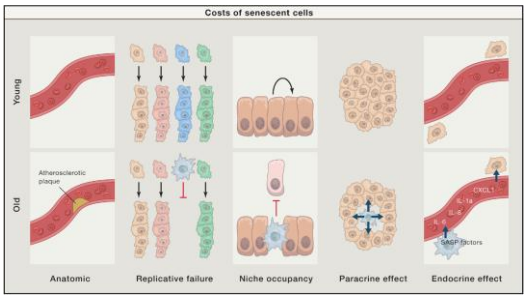


**Figura 3. Efectos perjudiciales de las células senescentes: la acumulación de células senescentes puede provocar lesiones anatómicas (por ejemplo, una placa aterosclerótica). La pérdida de la capacidad de replicación de ciertas células senescentes (por ejemplo, células T, células B pancreáticas) puede conducir a defectos en la regeneración de los tejidos. La ocupación de nichos fisiológicos por las células senescentes puede afectar la homeostasis del tejido. La elaboración parácrina y endócrina de hormonas y enzimas proinflamatorias promueve la disfunción tisular localmente y a nivel general. Tomado de He S. 2018 (30).**

Diabetes mellitus tipo 2

El $p16^{INK4a}$ es expresado en las células β del páncreas, y la pérdida de $p16^{INK4a}$ se ha asociado con una mayor replicación de las células β en ratones envejecidos. Una interpretación de este resultado ha sido que los individuos con una susceptibilidad congénita de expresar niveles aumentados de $p16^{INK4a}$ en las células β disminuyen la replicación de células β y aumentan el riesgo de diabetes tipo 2 (39). La senescencia se genera como consecuencia directa tanto en la grasa como en el páncreas y conduce a la progresión de la enfermedad (27).

Cáncer

La senescencia dentro de las células preneoplásicas limita su expansión y, por lo tanto, es importante para el mantenimiento de la integridad del tejido; la senescencia, de esta manera,

plantea una barrera para el desarrollo incipiente del tumor (40). Las células senescentes pueden proporcionar el enlace entre el incremento de la edad y el aumento de la inflamación y el cáncer (35).

Inmunosenescencia

El sistema inmunológico del paciente crítico persistente puede desarrollar un fenotipo envejecido. Está bien establecido que el sistema inmunológico disminuye con la edad, lo que se denomina inmunosenescencia. Las características claves son una función celular innata reducida, una relación de las células naïve: células T de memoria reducida y salida tímica reducida, telómeros de linfocitos más cortos, un mayor número de células T funcionalmente senescentes y frecuencia de linfocitos reguladores B reducidas. Las consecuencias clínicas incluyen un mayor riesgo de infecciones, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas, que también podrían ser un factor que contribuya al mal resultado observado en los pacientes de UCI (41–43). Es posible que la persistencia de las células senescentes en los tejidos durante el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad sea una consecuencia de la incapacidad del sistema inmunitario para eliminar las células senescentes. Es de destacar lo que se conoce como el paciente frágil, que es un síndrome fisiológico, que se asocia a edad avanzada, caracterizado por la disminución de la reserva funcional y de la resistencia a estresores que le hacen más vulnerable y limita su capacidad de recuperación tras una lesión o enfermedad (26,44).

**Utilidad clínica actual:**

Para identificar a las células quiescentes, realizadas en células *in vivo*, incluyen el aislamiento de núcleos marcados en tipos de células específicas, el marcado biortogonal de ARN y proteínas, y la

traducción de la purificación de ribosomas (16).

Hasta la fecha no existe un único marcador universal que pueda diferenciar las células senescentes de las células quiescentes. En su lugar, se combinan múltiples marcadores para identificarlas, como por ejemplo: al aumento de $p16^{INK4a}$, la activación de la β-galactosidasa asociada a la senescencia de la enzima lisosomal (SA-β-gal), SAHF y la señalización persistente de la DDR (45,46).

La *edad molecular* de un organismo se podría estimar midiendo la carga corporal total de células senescentes. Esta noción de la edad molecular debería, a su vez, resultar útil en algún sentido clínico, como para predecir su susceptibilidad a ciertas enfermedades o la probabilidad de recuperarse de una lesión dada (30).

**Enfoque traslacional:**

Conociendo la salida del ciclo de la célula y promoviendo la reentrada del ciclo de las células quiescentes es una estrategia potencial para elaborar tratamientos de enfermedades infecciosas, autoinmunes y cáncer (9,47). (Figura 4)

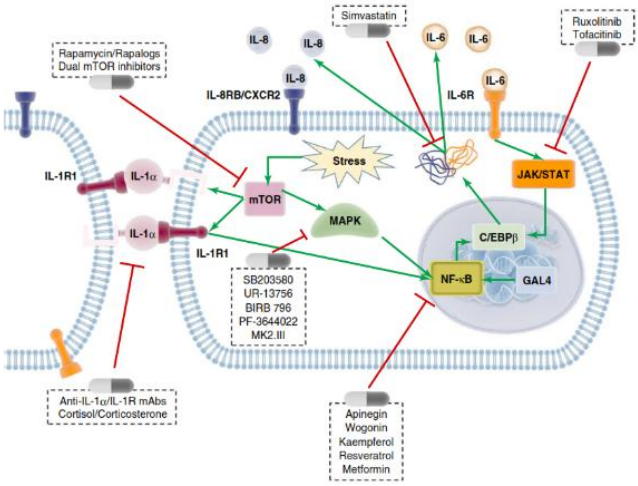


**Figura 4. Se ha demostrado que muchos medicamentos disminuyen la producción o secreción de varios factores SASP: fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). En particular, los compuestos que interfieren con el factor nuclear (NF) - kB, transductor de señal Janus quinasa (JAK) / y el activador de la transcripción (STAT), la proteína-quinasa activada por mitógeno (MAPK) y la vía de objetivo de la rapamicina (mTOR) son actualmente los más efectivos. Tomado de Soto-Gámez A. 2017 (48).**

Dentro de las estrategias terapéuticas están los glucocorticoides, porque se ha demostrado disminución de la secreción de componentes SASP seleccionados, incluyendo la IL-6 (49). También con el uso de la metformina: uno de los modos de acción implica previniendo la translocación de NF-kB al núcleo (64). También se han investigado a las estatinas. Los efectos inhibitorios de las estatinas en la prenilación de proteínas podrían ser debido al amortiguamiento del SASP, y sus efectos antiinflamatorios observados (50).

Los senolíticos, fármacos para eliminar de forma selectiva las células senescentes, que demostraron mejoría de la función cardiovascular, reducción de la osteoporosis, mejorando la adipogénesis, reducción de la lipotoxicidad, aumento de la sensibilidad a la insulina; mejora de los fenotipos vasculares establecidos asociados con el envejecimiento y la hipercolesterolemia crónica, así como la radioprotección y el rejuvenecimiento de células madre de tejidos envejecidos (51–54). Por ejemplo, dentro de este grupo de fármacos incluye la quercetina, dasatinib y ABT263 o navitoclax (51,54,55).

En el estudio realizado por Orjalo utilizando anticuerpos neutralizantes anti-IL-1α o antagonistas de IL-1R recombinante, redujo la secreción de las citoquinas SASP IL-6 e IL- 8 (56). Del mismo modo, debido a que mTOR regula la expresión de IL-1α unida a la membrana en células senescentes, los inhibidores selectivos de mTOR, como la rapamicina, también pueden interferir con la IL-1α NF-kB que controla gran parte de la SASP. (57,58)

El transductor de señal Janus quinasa y el activador de la transcripción (JAK/STAT), en células senescentes, mantiene una retroalimentación positiva de la IL-6 que ayuda a reforzar la senescencia; por lo tanto, la reprogramación de la SASP utilizando inhibidores de JAK se ha investigado en

cáncer y en disfunciones relacionadas con la edad (59).

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra IL-6, IL-8, VEGF o TGF-β ya están en desarrollo o aprobados para el mercado para el tratamiento de varios tumores malignos (48).

La p16 actúa inhibiendo CDK4/6, por lo tanto, el desarrollo de inhibidores específicos como el palbociclib son prometedores como reguladores de la proliferación celular e inductores terapéuticos de la senescencia, como en cáncer de mama y melanoma (60,61).

Un nuevo agente senolítico es el péptido FOXO4 modificado, que interfiere con la unión de FOXO4-p53. FOXO4 es un miembro de la familia FOXO de factores de transcripción que se expresan exclusivamente en células senescentes y previene la muerte celular al unirse a p53 (62).

Otro enfoque prometedor que se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer de pulmón es la introducción de p53 como terapia génica. Por lo tanto, las células cancerosas se sensibilizan para la quimio y radioterapia (63).

Una estrategia interesante para atacar específicamente las células senescentes fue descrita por Dörr, que determinó que las células de linfoma inducidas por TIS tienen una demanda de glucosa y energía mucho más alta, así como un estrés proteotóxico elevado que las células no senescentes o células TIS que no producen SASP. Se requiere que las mitocondrias cumplan con las altas demandas de energía de las células senescentes y, de hecho, el agotamiento de las mitocondrias fue capaz de reducir los fenotipos de senescencia, incluido el SASP *in vitro* e incluso prevenir la aparición de senescencia en hígados de ratón *in vivo* (62,64,65).

Las células senescentes aumentan los fibroblastos del pulmón en pacientes con fibrosis pulmonar, con el aumento de la expresión del factor SASP. En ratones

con fibrosis pulmonar causada por bleomicina, el uso de dasatinib y quercetina disminuyó las células senescentes, redujo la inflamación pulmonar y fibrosis, y alivió la disfunción respiratoria (66).

**Conclusiones:**

- Las células quiescentes pueden volver a entrar en el ciclo celular cuando se restablecen las condiciones de crecimiento favorables.
- Las vías reguladoras de la quiescencia forman una red de genes. Este conocimiento podría impactar profundamente en las estrategias terapéuticas.
- Un mejor entendimiento de la quiescencia celular permitiría un mejor objetivo hacia las células cancerosas, y desarrollar fármacos más específicos.
- La senescencia celular es una forma estable de detención del crecimiento que funciona como salvaguardia natural contra la transformación oncogénica.
- La senescencia es un objetivo terapéutico potencial mediante el cambio de la composición del SASP o la destrucción selectiva de células senescentes para prevenir el cáncer, los efectos secundarios de las terapias contra el cáncer o el manejo de otras patologías distintas al cáncer.
- El sistema inmunológico en el paciente crítico puede desarrollar un fenotipo envejecido (inmunosenescencia). Las consecuencias clínicas incluyen un mayor riesgo de infecciones o enfermedades crónicas. La terapia dirigida a este nivel abrirá nuevas posibilidades terapéuticas en el campo de la sepsis.

**Referencias bibliográficas:**

1. Keaton MA. Morgan DO: The Cell Cycle: Principles of Control (Primers in Biology). Cell Div. 17 de septiembre de 2007;2(1):27.

2. Pollard TD, Earnshaw WC, Lippincott-Schwartz J, Johnson GT, editores. Chapter 40 - Introduction to the Cell Cycle. En: Cell Biology (Third Edition) [Internet]. Elsevier; 2017 [citado 22 de marzo de 2020]. p. 697-711. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323341264000402

3. Murray AW. Recycling the cell cycle: cyclins revisited. Cell. 23 de enero de 2004;116(2):221-34.

4. Hochegger H, Takeda S, Hunt T. Cyclin-dependent kinases and cell-cycle transitions: does one fit all? :7.

5. Yao G. Modelling mammalian cellular quiescence. Interface Focus. 6 de junio de 2014;4(3):20130074.

6. Coller HA, Sang L, Roberts JM. A New Description of Cellular Quiescence. PLoS Biol [Internet]. marzo de 2006 [citado 30 de septiembre de 2019];4(3). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1393757/

7. Furutachi S, Miya H, Watanabe T, Kawai H, Yamasaki N, Harada Y, et al. Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. Nat Neurosci. mayo de 2015;18(5):657-65.

8. Attwooll C, Denchi EL, Helin K. The E2F family: specific functions and overlapping interests. EMBO J. 8 de diciembre de 2004;23(24):4709-16.

9. Chapman NM, Chi H. Hallmarks of T-cell Exit from Quiescence. Cancer Immunol Res. 1 de mayo de 2018;6(5):502-8.

10. Lea NC, Orr SJ, Stoeber K, Williams GH, Lam EW-F, Ibrahim MAA, et al. Commitment Point during G0→G1 That Controls Entry into the Cell Cycle. Molecular and Cellular Biology. 1 de abril de 2003;23(7):2351-61.

11. Chang C-H, Curtis JD, Maggi LB, Faubert B, Villarino AV, O'Sullivan D, et al. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis. Cell. 6 de junio de 2013;153(6):1239-51.

12. Jacobs SR, Herman CE, MacIver NJ, Wofford JA, Wieman HL, Hammen JJ, et al. Glucose Uptake Is Limiting in T Cell Activation and Requires CD28-Mediated Akt-Dependent and Independent Pathways. The Journal of Immunology. 1 de abril de 2008;180(7):4476-86.

13. Ron-Harel N, Santos D, Ghergurovich JM, Sage PT, Reddy A, Lovitch SB, et al. Mitochondrial Biogenesis and Proteome Remodeling Promote One-Carbon Metabolism for T Cell Activation. Cell Metabolism. 12 de julio de 2016;24(1):104-17.

14. Fukada S, Uezumi A, Ikemoto M, Masuda S, Segawa M, Tanimura N, et al. Molecular signature of quiescent satellite cells in adult skeletal muscle. Stem Cells. octubre de 2007;25(10):2448-59.

15. Enver T, Heyworth CM, Dexter TM. Do stem cells play dice? Blood. 15 de julio de 1998;92(2):348-51; discussion 352.

16. van Velthoven CTJ, Rando TA. Stem Cell Quiescence: Dynamism, Restraint, and Cellular Idling. Cell Stem Cell. 7 de febrero de 2019;24(2):213-25.

17. Moore N, Lyle S. Quiescent, slow-cycling stem cell populations in cancer: a review of the evidence and discussion of significance. J Oncol. 2011;2011.

18. Rittershaus ESC, Baek S-H, Sassetti CM. The normalcy of dormancy: common themes in microbial quiescence. Cell Host Microbe. 12 de junio de 2013;13(6):643-51.

19. Coelho C, Bocca AL, Casadevall A. The intracellular life of Cryptococcus neoformans. Annu Rev Pathol. 2014;9:219-38.

20. Du H, Guan G, Li X, Gulati M, Tao L, Cao C, et al. N-Acetylglucosamine-Induced Cell Death in Candida albicans and Its Implications for Adaptive Mechanisms of Nutrient Sensing in Yeasts. MBio. 8 de septiembre de 2015;6(5):e01376-01315.

21. Loaiza N, Demaria M. Cellular senescence and tumor promotion: Is aging the key? Biochim Biophys Acta. abril de 2016;1865(2):155-67.

22. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. Experimental Cell Research. 1 de diciembre de 1961;25(3):585-621.

23. Schosserer M, Grillari J, Breitenbach M. The Dual Role of Cellular Senescence in Developing Tumors and Their Response to Cancer Therapy. Front Oncol. 2017;7:278.

24. Collado M, Serrano M. The power and the promise of oncogene-induced senescence markers. Nat Rev Cancer. 2006;6(6):472-6.

25. Roninson IB. Tumor cell senescence in cancer treatment. Cancer Res. 1 de junio de 2003;63(11):2705-15.

26. de Magalhães JP, Passos JF. Stress, cell senescence and organismal ageing. Mech Ageing Dev. 2018;170:2-9.

27. Childs BG, Durik M, Baker DJ, van Deursen JM. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. Nat Med. diciembre de 2015;21(12):1424-35.

28. Hoare M, Narita M. The Power Behind the Throne: Senescence and the Hallmarks of Cancer. Annual Review of Cancer Biology. 2018;2(1):175-94.

29. Kirschner K, Samarajiwa SA, Cairns JM, Menon S, Pérez-Mancera PA, Tomimatsu K, et al. Phenotype Specific Analyses Reveal Distinct Regulatory Mechanism for Chronically Activated p53. PLOS Genetics. 19 de marzo de 2015;11(3):e1005053.

30. He S, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease. Cell. 1 de junio de 2017;169(6):1000-11.

31. Sanders JL, Newman AB. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? Epidemiol Rev. 2013;35:112-31.

32. Aviv A, Anderson JJ, Shay JW. Mutations, Cancer and the Telomere Length Paradox. Trends Cancer. 2017;3(4):253-8.

33. Blagosklonny MV. Cell cycle arrest is not senescence. Aging (Albany NY). febrero de 2011;3(2):94-101.

34. Coppé J-P, Desprez P-Y, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. Annu Rev Pathol. 2010;5:99-118.

35. Ruhland MK, Coussens LM, Stewart SA. Senescence and cancer: An evolving inflammatory paradox. Biochim Biophys Acta. enero de 2016;1865(1):14-22.

36. Muñoz-Espín D, Cañamero M, Maraver A, Gómez-López G, Contreras J, Murillo-Cuesta S, et al. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. Cell. 21 de noviembre de 2013;155(5):1104-18.

37. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, Rodier F, Toussaint W, Mitchell JR, et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. Dev Cell. 22 de diciembre de 2014;31(6):722-33.

38. Chou JP, Effros RB. T cell replicative senescence in human aging. Current Pharmaceutical Design. 2013;19(9):1680-98.

39. Krishnamurthy J, Ramsey MR, Ligon KL, Torrice C, Koh A, Bonner-Weir S, et al. p16 INK4a induces an age-dependent decline in islet regenerative potential. Nature. septiembre de 2006;443(7110):453-7.

40. Collado M, Serrano M. Senescence in tumours: evidence from mice and humans. Nat Rev Cancer. enero de 2010;10(1):51-7.

41. Akbar AN, Fletcher JM. Memory T cell homeostasis and senescence during aging. Curr Opin Immunol. octubre de 2005;17(5):480-5.

42. Duggal NA, Snelson C, Shaheen U, Pearce V, Lord JM. Innate and adaptive immune dysregulation in critically ill ICU patients. Sci Rep. 5 de julio de 2018;8(1):1-11.

43. Ventura MT, Casciaro M, Gangemi S, Buquicchio R. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. Clin Mol Allergy [Internet]. 14 de diciembre de 2017 [citado 22 de marzo de 2020];15. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5731094/

44. López Cuenca S, Oteiza López L, Lázaro Martín N, Irazabal Jaimes MM, Ibarz Villamayor M, Artigas A, et al. Fragilidad en pacientes mayores de 65 años ingresados en cuidados intensivos (FRAIL-ICU). Med Intensiva [Internet]. 10 de octubre de 2019 [citado 9 de octubre de 2019]; Disponible en: http://www.medintensiva.org/es-fragilidad-pacientes-mayores-65-anos-articulo-S0210569119300415

45. Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 26 de septiembre de 1995;92(20):9363-7.

46. Zhang R, Poustovoitov MV, Ye X, Santos HA, Chen W, Daganzo SM, et al. Formation of MacroH2A-containing senescence-associated heterochromatin foci and senescence driven by ASF1a and HIRA. Dev Cell. enero de 2005;8(1):19-30.

47. Becker W. A wake-up call to quiescent cancer cells - potential use of DYRK1B inhibitors in cancer therapy. FEBS J. 2018;285(7):1203-11.

48. Soto-Gamez A, Demaria M. Therapeutic interventions for aging: the case of cellular senescence. Drug Discov Today. 2017;22(5):786-95.

49. Laberge R-M, Zhou L, Sarantos MR, Rodier F, Freund A, de Keizer PLJ, et al. Glucocorticoids suppress selected components of the senescence-associated secretory phenotype. Aging Cell. agosto de 2012;11(4):569-78.

50. Montecucco F, Mach F. Update on statin-mediated anti-inflammatory activities in atherosclerosis. Semin Immunopathol. junio de 2009;31(1):127-42.

51. Zhu Y, Tchkonia T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. Aging Cell. agosto de 2015;14(4):644-58.

52. Xu M, Tchkonia T, Ding H, Ogrodnik M, Lubbers ER, Pirtskhalava T, et al. JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age. Proc Natl Acad Sci USA. 17 de noviembre de 2015;112(46):E6301-6310.

53. Roos CM, Zhang B, Palmer AK, Ogrodnik MB, Pirtskhalava T, Thalji NM, et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. Aging Cell. 2016;15(5):973-7.

54. Chang J, Wang Y, Shao L, Laberge R-M, Demaria M, Campisi J, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. Nat Med. enero de 2016;22(1):78-83.

55. Zhu Y, Tchkonia T, Fuhrmann-Stroissnigg H, Dai HM, Ling YY, Stout MB, et al. Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors. Aging Cell. 2016;15(3):428-35.

56. Orjalo AV, Bhaumik D, Gengler BK, Scott GK, Campisi J. Cell surface-bound IL-1alpha is an upstream regulator of the senescence-associated IL-6/IL-8 cytokine network. Proc Natl Acad Sci USA. 6 de octubre de 2009;106(40):17031-6.

57. Laberge R-M, Sun Y, Orjalo AV, Patil CK, Freund A, Zhou L, et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. Nat Cell Biol. agosto de 2015;17(8):1049-61.

58. Kirkland JL, Tchkonia T. Cellular Senescence: A Translational Perspective. EBioMedicine. julio de 2017;21:21-8.

59. Xu M, Tchkonia T, Kirkland JL. Perspective: Targeting the JAK/STAT pathway to fight age-related dysfunction. Pharmacol Res. 2016;111:152-4.

60. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole

alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. enero de 2015;16(1):25-35.

61. Yoshida A, Lee EK, Diehl JA. Induction of Therapeutic Senescence in Vemurafenib-Resistant Melanoma by Extended Inhibition of CDK4/6. Cancer Res. 15 de 2016;76(10):2990-3002.

62. Baar MP, Brandt RMC, Putavet DA, Klein JDD, Derks KWJ, Bourgeois BRM, et al. Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging. Cell. 23 de 2017;169(1):132-147.e16.

63. Wang Z, Sun Y. Targeting p53 for Novel Anticancer Therapy. Transl Oncol. febrero de 2010;3(1):1-12.

64. Dörr JR, Yu Y, Milanovic M, Beuster G, Zasada C, Däbritz JHM, et al. Synthetic lethal metabolic targeting of cellular senescence in cancer therapy. Nature. 19 de septiembre de 2013;501(7467):421-5.

65. Correia-Melo C, Marques FDM, Anderson R, Hewitt G, Hewitt R, Cole J, et al. Mitochondria are required for pro-ageing features of the senescent phenotype. EMBO J. 1 de abril de 2016;35(7):724-42.

66. Schafer MJ, White TA, Iijima K, Haak AJ, Ligresti G, Atkinson EJ, et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. Nat Commun. 23 de 2017;8:14532.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés y que el contenido del manuscrito no ha sido publicado previamente.

**Fuente de financiamiento:** Fondos propios.