

REB

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

Revista de Educación Bioquímica
Universidad Nacional Autónoma de México
reb@bq.unam.mx
ISSN (Versión impresa): 1665-1995
ISSN (Versión en línea): 187-3690
MÉXICO

2005

Norma Edith López Diazguerrero / Cintia Mayel Martínez Garduño / Mina Konigsberg
Fainstein

LA SENESCENCIA REPLICATIVA COMO UNA RESPUESTA CELULAR AL ESTRÉS

Revista de Educación Bioquímica, junio, año/vol. 24, número 002

Universidad Nacional Autónoma de México

Distrito Federal, México

pp. 47-53

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Universidad Autónoma del Estado de México

<http://redalyc.uaemex.mx>



LA SENESCENCIA REPLICATIVA COMO UNA RESPUESTA CELULAR AL ESTRÉS*

NORMA EDITH LÓPEZ-DIAZGUERRERO, CINTIA MAYEL MARTÍNEZ GARDUÑO y MINA KONIGSBERG FAINSTEIN.¹

RESUMEN

La senescencia replicativa es un fenómeno que se observa tanto *in vivo* como *in vitro* y se inicia en el momento en el que las células alcanzan el límite de Hayflick y dejan de dividirse. El ciclo celular se suspende de manera permanente y las células quedan detenidas en la fase G0/G1 del mismo. Las células senescentes por lo tanto, no responden a mitógenos, sin embargo permanecen vivas, aunque metabólicamente alteradas. Una característica importante de este tipo de células es que no son susceptibles a estímulos apoptóticos.

Se ha sugerido que la senescencia replicativa pudiera ser un mecanismo celular de respuesta frente al estrés, y que esta respuesta se relaciona con la supresión de tumores, y al mismo tiempo con el deterioro fisiológico asociado al envejecimiento.

PALABRAS CLAVE: Senescencia, apoptosis, cáncer, envejecimiento, cultivos primarios.

ABSTRACT

Replicative senescence has been observed *in vivo* and *in vitro*, and it starts at the moment when the cells reach Hayflick's limit and stop dividing. This arrest in the G0/G1 phase of the cell cycle is permanent. Even though, senescent cells do not respond to mitogens, they remain alive, but they present metabolic alterations. An important feature of this kind of cells is that they are not susceptible to apoptotic stimulus. It has been proposed that replicative senescence is a tumor suppressor mechanism and at the same time it relates to the deterioration associated to aging.

KEY WORDS: Senescence, apoptosis, cancer, aging, primary cultures.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Hasta la mitad del siglo pasado se pensaba que las células en cultivo se dividían indefinidamente si se les proporcionaba el medio adecuado. Lo cual implicaba que, en condiciones favorables, las células de un organismo podían vivir más que el organismo del que provienen. Lo anterior se basó en los experimentos realizados por A. Carrell (1912), en los cuales disoció células provenientes de corazón de pollo y las mantuvo en subcultivos seriados por más de 40 años. Esto lo llevó a concluir que las células eran capaces de proliferar indefinidamente (células inmortales) y que la mortalidad del organismo era una consecuencia de la multicelularidad (Fig. 1A).

Años después, se descubrió que el medio que utilizaba en sus cultivos

contenía células frescas y viables obtenidas de los corazones de pollo, y que esto era lo que mantenía al cultivo "inmortal". En 1961, L Hayflick y PS Moorehead (1) descubrieron que las células humanas en cultivo se dividían un número finito de veces. Ellos intentaron aislar virus causantes de cáncer por exposición de las células humanas normales a extractos de células con cáncer, pero nunca pudieron pasar del primer paso de sus experimentos, pues sus células dejaban de dividirse después de 50 o 60 duplicaciones poblacionales (PD), los cuales se calculan como el número de veces que la población celular duplica su número durante el curso del cultivo, y concluyeron que las células normales en cultivo se dividían en un número finito de veces. Actualmente

esto se conoce como límite de Hayflick (1) y al proceso que limita la división celular se le conoce como senescencia celular o senescencia replicativa, y en los cultivos viene acompañado con una progresiva acumulación de células senescentes (Fig. 1B).

En 1995 se tuvo la primera demostración de la existencia de células senescentes *in vivo* en dermis de humano utilizando un ensayo histoquímico para -galactosidasa (2). No obstante, por muchos años no fue posible volver a demostrar la presencia de células senescentes *in vivo*, y permanecía la duda de si los cambios morfológicos y funcionales asociados a este fenómeno eran únicamente cambios que ocurrían *in vitro* y solo en casos excepcionales *in vivo*. Afortunadamente

* Recibido: 8 febrero 2005 Aceptado: 5 julio 2005 Este artículo se publicó extemporaneamente.

¹Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. A.P. 55-535, 09340 México, D.F. Teléfono 5804-4732, Fax 5804-4727. Correo E: mkf@xanum.uam.mx

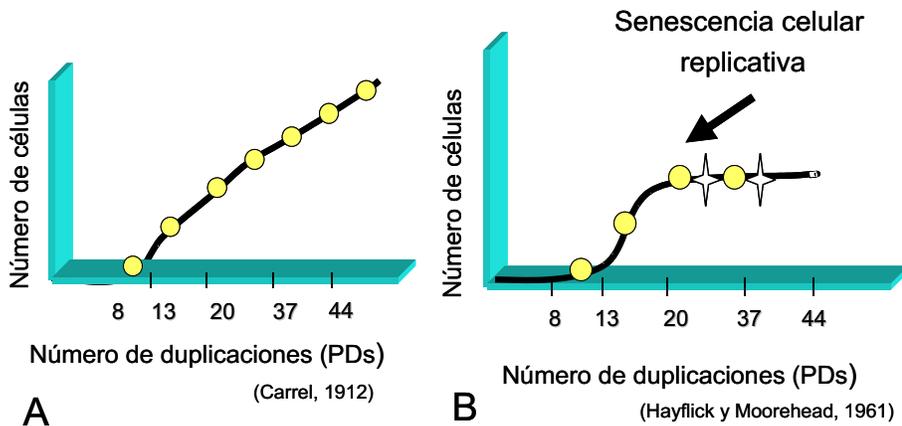


FIGURA 1. Comportamiento de las células en los cultivos primarios

A. Hasta 1961 se pensaba que los cultivos primarios podían ser inmortales si estaban suplementados con los medios adecuados.

B. A partir de 1961, con los experimentos de Hayflick y Moorehead, se demostró que los cultivos primarios tenían un número finito de duplicaciones celulares, después de las cuales entraban en una etapa a la que se llamó senescencia. El momento en el que las células llegan a esta punto se conoce como límite de Hayflick.

nadamente, dos estudios recientes han aportado demostraciones convincentes de que el fenómeno de senescencia ocurre en las células *in vivo*. En uno de ellos, se usaron ratones con alteraciones en los telómeros, a los cuales se les practicó una hepatectomía parcial. En un organismo normal lo que se esperaría es que los hepatocitos se duplicaran para regenerar al hígado. En este experimento, los hepatocitos no sólo presentaron una limitada habilidad para proliferar y regenerar el hígado, sino que la mayoría de ellos suspendieron la progresión del ciclo celular convirtiéndose en células senescentes (3). En el segundo estudio, se emplearon ratones con linfoma que sobreexpresaban a la proteína anti-apoptótica Bcl-2. Se trató a los ratones usando un agente quimioterapéutico para inducir apoptosis. Sin embargo, se observó que cuando la apoptosis estaba bloqueada por la sobreexpresión de *bcl-2*, las células de linfoma incapaces de iniciar un programa de muerte, detenían su proliferación y se transformaban en células senescentes (4). Estos estudios apoyan el hecho muchas veces postulado, de que es posible que en un tejido *in vivo* puedan convivir células senescentes y pre-senescentes al mismo tiempo.

EL FENOTIPO SENESCENTE

La senescencia replicativa se observa en las células que tienen potencial para el recambio y en los organismos pluricelulares y no en las células postmitóticas como las neuronas maduras o las células de músculo. Las células senescentes permanecen vivas por largos períodos de tiempo. Metabolizan ARN y proteínas, responden a señales del medio ambiente y retienen muchas características de las células pre-senescentes, ya que ambas expresan muchos genes en común, algunos de los cuales siguen siendo inducibles por estímulos externos a lo largo de todo su tiempo de vida. Hay tres características que diferencian a las células senescentes de las otras células: en primer lugar, son incapaces de proliferar en respuesta a estímulos mitogénicos, ya que se encuentran arrestadas en la fase G0/G1 de ciclo celular, y esta detención, a diferencia de la quiescencia, es irreversible. En segundo lugar, las células senescentes presentan cambios fenotípicos en su aspecto general y alteraciones específicas en sus funciones diferenciadas. Esto último es diferente en cada caso y depende del tipo celular del que se trate. Morfológicamente, las células senescentes se observan

como células grandes y aplanadas, con una gran cantidad de vacuolas (Fig. 2). Incrementan su biogénesis de lisosomas y reducen su velocidad de síntesis y degradación de proteínas. Además de que se presentan cambios en la regulación y expresión de genes específicos. Por ejemplo, en el endotelio senescente humano, hay un marcado incremento en la expresión de la interleucina 1 (IL-1) y la molécula de adhesión I-CAM. En las células adrenocorticales epiteliales, la senescencia causa una pérdida selectiva en la habilidad de inducir a la 17 hidroxilasa, una enzima clave en la biosíntesis del cortisol. Mientras que los fibroblastos humanos al senescer presentan un importante incremento en la expresión de colagenasa y estromielicina, y disminuyen la expresión de los inhibidores de metaloproteinasas de tejidos 1 y 3 (TIMP-1 y TIMP-3), por lo que en lugar de generar matriz extracelular, están produciendo proteínas que la degradan. Lo anterior sugiere que la acumulación de células senescentes puede alterar el entorno en el que se sitúan y estos cambios, a la larga, pueden ser más importantes que la suspensión de la proliferación celular en sí misma (5).

La tercera particularidad que caracteriza a las células senescentes, es que son resistentes a estímulos que inducen la muerte por apoptosis. El mecanismo por el cual se lleva a cabo esta resistencia o los factores que la promueven, aún se desconocen, pero este hecho podría explicar porqué las células senescentes, a pesar de estar metabólicamente y fisiológicamente alteradas se acumulan *in vivo* (6).

LA SENESCENCIA REPLICATIVA Y EL ACORTAMIENTO DE LOS TELÓMEROS

No se sabe con certeza que es lo que induce a una célula a detener su proliferación y a convertirse en una célula senescente; sin embargo, una de las primeras propuestas sugirió que el acortamiento de los telómeros o el desarreglo de la estructura telomérica,

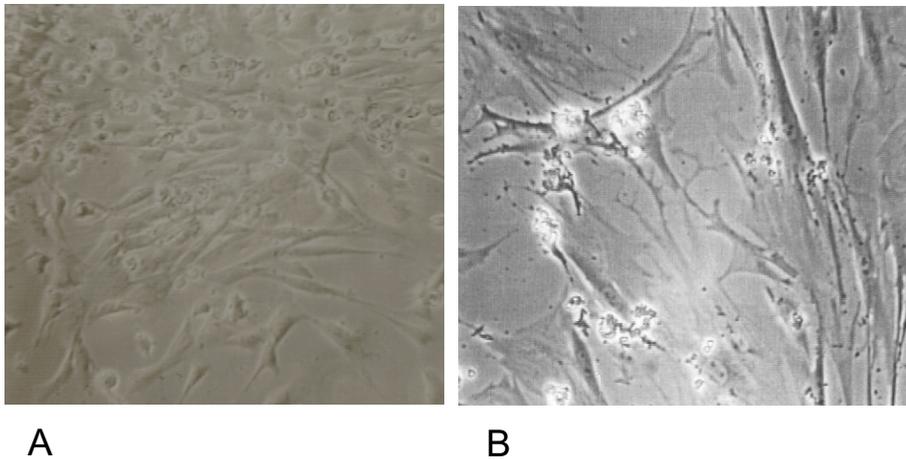


FIGURA 2. Cultivo primario de fibroblastos de pulmón de ratón

A. Fotografía de fibroblastos durante la fase logarítmica de crecimiento. (Aumento de la fotografía 40X).

B. Fotografía de fibroblastos durante la fase de senescencia replicativa. (Aumento de la fotografía 100X). Las células senescentes aumentan su tamaño y presentan una morfología extendida y aplanada. Asimismo, la densidad celular en los cultivos senescentes es menor que en los cultivos jóvenes.

conllevar a la activación de múltiples y diversos mecanismos de señales que detienen la división celular. Los telómeros son la parte terminal de los cromosomas, de ahí su nombre, (del griego *telos-* final). Al parecer, su función es la de mantener la estabilidad estructural de los cromosomas y evitar las fusiones entre ellos. Estudios realizados con el protozoo ciliado *Tetrahymena thermophila* demostraron que los telómeros están formados por secuencias repetidas, altamente conservadas, ricas en guaninas que en vertebrados consisten de la secuencia TTAGGG. El número de copias de esta secuencia varía dependiendo de la especie. En humanos es alrededor de 3-15 kilopares de bases (kpb) mientras que en ratones es de 30 a 100 kpb (ver: Telómeros y telomerasa, ¿Llaves de la inmortalidad celular? en REB 2002, 21:50).

Aunque experimentalmente se ha logrado superar el límite de Hayflick y por lo tanto la senescencia replicativa, insertando el gene de la subunidad catalítica de la enzima telomerasa hTERT (7), en los últimos años, el papel protagónico de los telómeros como motor de la senescencia celular ha decaído, puesto que se ha logrado

inducir la senescencia sin el acortamiento de los mismos. Se ha propuesto que existen otros mecanismos que inducen a las células a detener su proliferación celular y entrar en senescencia. Se ha sugerido que dentro de los factores que inducen la senescencia se encuentra el estrés oxidativo. Éste es capaz de ocasionar daños a nivel del ADN y ello promovería el arresto celular. Experimentalmente se ha logrado inducir senescencia sometiendo a las células a concentraciones subletales de agentes oxidantes, como el peróxido de hidrógeno (8). A este fenómeno se le ha denominado senescencia prematura inducida por estrés (SIPS) y presenta un fenotipo similar al observado en la senescencia replicativa normal. Se ha reportado la inducción de SIPS por otros tratamientos como son las radiaciones UV y ; por hiperoxia oxidante (8,9), o bien mediante el uso de inhibidores de desacetilasas de histonas o la sobreexpresión de genes como *ras* y *raf*. Sin embargo, existe controversia con respecto al mecanismo por el cual estas células entran en senescencia ya que se ha encontrado que en algunas ocasiones se relaciona al acortamiento de los telómeros y en otras no. De

hecho, se ha logrado inducir SIPS en células inmortalizadas que sobreexpresaban hTERT, sugiriendo que en estos casos, la presencia de la telomerasa no protegió a las células de SIPS (Fig. 3). En esos experimentos se observó que dichas células fueron más resistentes a la apoptosis y la necrosis inducida por estrés, sugiriendo un mecanismo de reparación en el que se podría encontrar involucrada la enzima telomerasa (10).

Aún cuando se ha cuantificado la expresión génica de una gran cantidad de moléculas implicadas en la senescencia replicativa y la SIPS, para comprender los mecanismos involucrados aún quedan muchas dudas por resolver.

GENÉTICA DE LA SENESCENCIA REPLICATIVA

Al parecer, el límite en la capacidad replicativa de las células es un fenotipo dominante. Esta aseveración se basa en estudios de fusión de células primarias somáticas normales (tanto de células humanas como de ratones) con células inmortales derivadas de tumores. En la mayoría de los casos las células híbridas proliferaron por un tiempo y eventualmente senescieron. Este experimento, entre otros, sugiere fuertemente que la senescencia es una característica genéticamente dominante, mientras que la inmortalidad replicativa es genéticamente recesiva. Por lo que se esperaría que la senescencia replicativa generara una regulación selectiva de ciertos genes, cuya participación fuera importante para la progresión de G1 y la síntesis de ADN. La información que existe hasta el momento es aún incompleta, pero se han obtenido algunos datos interesantes, principalmente en fibroblastos humanos. Se ha reportado que la respuesta temprana a la estimulación mitogénica se induce en las células senescentes aproximadamente en los niveles y con la cinética normales (5). Por lo que se cree que las células senescentes no tienen una falla generalizada en todos los mecanismos de transducción de

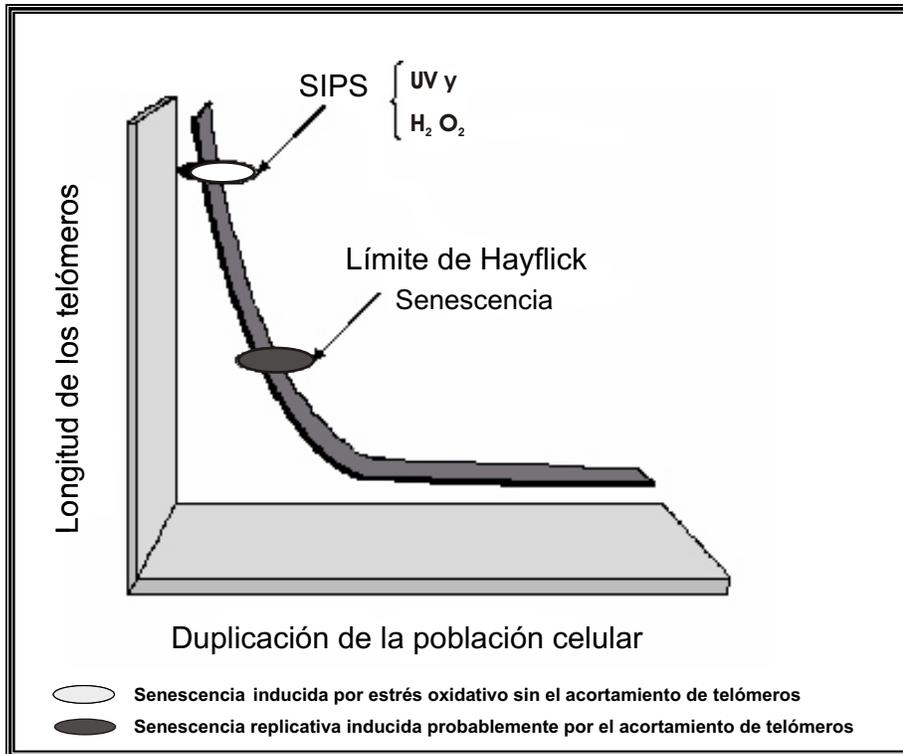


FIGURA 3. Senescencia replicativa y longitud de los telómeros.

La suspensión del ciclo celular y el cese de la proliferación, que conllevan al inicio de la senescencia, se han relacionado al acortamiento de los telómeros. Sin embargo, otro tipo de condiciones estresantes para la célula, como son el H₂O₂ o la exposición a la radiación también pueden inducir la senescencia de manera prematura, ya sea con o sin el acortamiento de los telómeros.

señales de factores de crecimiento, pero sí en algunos genes cuya respuesta temprana es esencial para iniciar la progresión del ciclo celular. Se ha reportado que tres genes indispensables para comenzar la síntesis de ADN no responden en las células senescentes, ellos son el proto-oncogen *c-fos*, que codifica para un componente del factor de transcripción AP-1; y los genes *Id1* e *Id2* que codifican para reguladores negativos de factores de transcripción hélice-asa-hélice (helix-loop-helix, bHLH). Algo parecido ocurre con los genes que normalmente se inducen en la etapa tardía de G1 o en la interfase de G1/S, que no se expresan en las células senescentes. Esto sucede con los genes responsables de la replicación de histonas, los genes que codifican para las ciclinas A y B, la cinasa dependiente de ciclinas *cdc2*, así como los genes de algunas enzimas necesarias para el metabolismo del ADN como la timidincinasas

(TK), DNA polimerasa y la dihidrofolato reductasa (DHFR). Además, se presenta una actividad deficiente en los factores de transcripción E2F1, E5F5 (5).

Se ha reportado que la proteína del retinoblastoma (Rb) se encuentra hipofosforilada en las células senescentes, deteniendo la proliferación en la fase G1 del ciclo. La participación de la proteína supresora de tumores p53 también es crítica debido a que puede controlar la respuesta de senescencia por acortamiento de los telómeros, daño al ADN, señales mitogénicas suprafisiológicas o de oncogenes. Una de las vías más conocidas por la que p53 induce senescencia es por inducir la sobreexpresión de *p21*, que inhibe la transición G1/S. Se ha reportado que en fibroblastos humanos *p21* se encuentra transitoriamente elevada durante la senescencia replicativa y cuando ésta disminuye después de algunas

semanas, aumenta p16 que puede actuar manteniendo la detención del ciclo celular (11). Por otro lado, se ha visto que cuando se hiperfosforila la proteína Rb, o se inhibe a la proteína p53 (por ejemplo por el antígeno largo T del virus SV40), se bloquea la entrada a la senescencia replicativa y se dispara la proliferación celular indefinida (Fig. 4).

SENESCENCIA CELULAR Y SUPRESIÓN DE TUMORES

Se ha sugerido que la senescencia replicativa sea al mismo tiempo un mecanismo de supresión de tumores y un factor contribuyente en el envejecimiento de los organismos. En una primera instancia, esto podría parecer contradictorio, sin embargo, algunas teorías evolucionistas del envejecimiento (12) proponen que existen diversos rasgos o características que se han seleccionado para optimizar la salud o la adaptación al medio durante la etapa reproductiva, pueden llegar a ser dañinos o deletéreos en otra etapa de la vida (antagonismo pleiotrópico). De modo que la senescencia replicativa pudo haberse seleccionado (al menos en mamíferos) para proteger al organismo contra neoplasias en etapas tempranas de la vida, antes y durante la reproducción. Empero, la acumulación de células senescentes, que tienen un fenotipo disfuncional y enrarecen el ambiente, no sólo hace que la función e integridad del tejido en el que se encuentran decaiga, sino que fomentan una disregulación metabólica en las células vecinas que las lleva a incrementar las posibilidades de iniciar un proceso de cáncer (13) (Fig. 5).

LA SENESCENCIA REPLICATIVA Y EL ENVEJECIMIENTO

Lo anterior conlleva directamente a relacionar el deterioro producido por la acumulación de las células senescentes en un tejido con el fenómeno del envejecimiento de los organismos. La evidencia que se tiene para sustentar esta hipótesis está basada en una gran cantidad de correlaciones

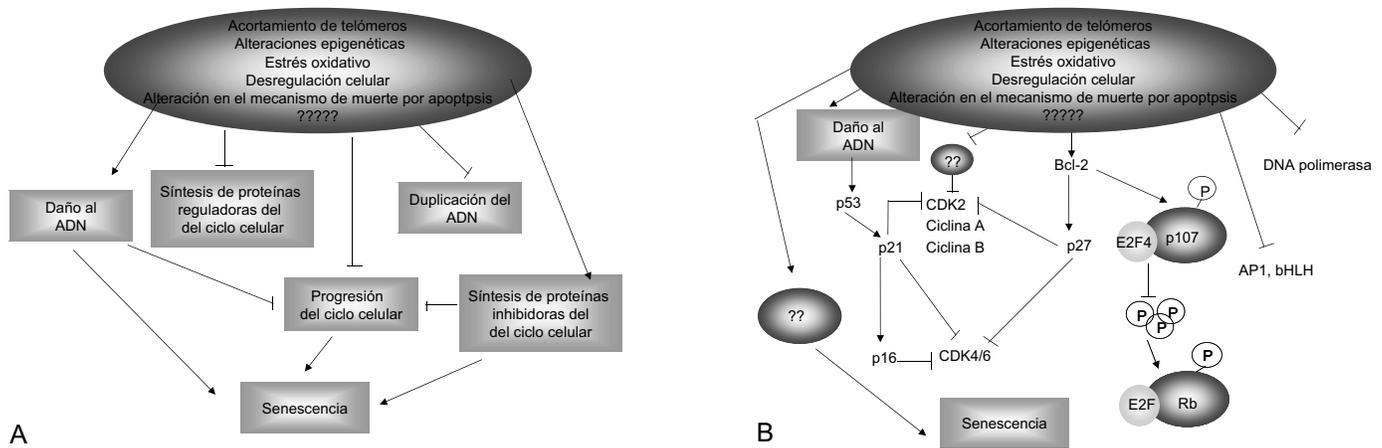


FIGURA 4. Vías de inducción de la senescencia

No existe aún una vía de transducción específica descrita para la inducción de la senescencia replicativa. Se ha propuesto que varias proteínas relacionadas, tanto con el ciclo celular como con el programa de muerte por apoptosis, estén involucradas en este proceso.

A. Vista general de algunos de los procesos que se presentan para que una célula entre a la etapa de senescencia.

B. Moléculas que se han relacionado experimentalmente con el fenómeno de la senescencia.

experimentales. Una primera línea de evidencia se basa en que los cultivos primarios derivados de donadores de edad avanzada, tienden a senescer después de una cantidad menor de PD que los cultivos de donadores jóvenes (12). La siguiente línea de evidencia deriva de algunas comparaciones entre especies. En general, las células derivadas de especies de vida corta inician su etapa de senescencia después de menos PD que las especies más longevas. En tercer lugar, se encuentran los estudios realizados en tejidos humanos derivados de personas con síndromes de envejecimiento prematuro hereditario, en especial con donadores con síndrome de Werner. En estos casos, se observa que las células de los pacientes senescen de manera prematura con respecto a los controles (12).

A pesar de que las correlaciones anteriores son interesantes, la evidencia experimental directa es muy poca, y se apoya básicamente en los estudios antes mencionados de Dimri y colaboradores, donde se determinó la acumulación de células senescentes en tejido humano envejecido (2). Esto se hizo utilizando un marcador enzimático basado en la actividad de la enzima β -galactosidasa humana que aparentemente se acumula en varios tipos celulares que senescen en cultivo. La actividad de la enzima se

detecta en células individuales por tinción histoquímica a pH 6 usando el sustrato artificial X-gal. Esta técnica es conocida como β -galactosidasa asociada a la senescencia (SA- β -gal) y difiere en su pH óptimo de la β -galactosidasa lisosomal (pH 4) y de la β -galactosidasa bacteriana (pH 7.5) que se usa comúnmente como reportera. Se ha demostrado que la expresión de SA- β -gal está ligada a la senescencia y no a la quiescencia o a la diferenciación terminal, sin embargo su origen y su función en estas células se desconoce (2). Aún así, a la fecha, este es el marcador preferente que se usa para evidenciar la presencia de células senescentes.

Se ha pensado que el cambio tan dramático que sufren las células senescentes en su fenotipo y su función pueden contribuir al deterioro asociado al envejecimiento. Por ejemplo, una de las características distintivas de la piel envejecida es la disminución y la desorganización de la colágena en la dermis. El cambio fenotípico de los fibroblastos senescentes, de productores a degradadores de matriz extracelular, así como la producción de citocinas pro-inflamatorias, apoya esta idea (5).

APOPTOSIS, ENVEJECIMIENTO Y SENESCENCIA.

Desde el descubrimiento inicial de la

apoptosis por Kerr et al. en 1972 (13) como un mecanismo de muerte diferente de la necrosis, este proceso ha sido objeto de un sinnúmero de estudios. La desregulación de la apoptosis se ha visto implicada como parte del mecanismo fundamental de una gran cantidad de patologías relacionadas al envejecimiento humano. Por ejemplo, la eliminación ineficiente de células malignas o autorreactivas puede conllevar al desarrollo de un cáncer o una enfermedad autoinmune. Por el contrario, una muerte apoptótica excesiva puede resultar en una pérdida de células aberrante que culmina en eventos patológicos. Es evidente por tanto, que para que el organismo esté en homeostasis, debe haber una regulación muy fina y muy sutil en el proceso que induce a la muerte celular programada.

La apoptosis es necesaria durante el desarrollo, cuando el exceso de células debe ser removido, por ejemplo, durante la morfogénesis. Sin embargo, con la edad, se pierde el control de esta delicada regulación dando como resultado, ya sea el retener células que deberían haberse eliminado, o bien, el eliminar otras que deberían haberse conservado (6). Algunos de los padecimientos más estudiados en los cuales se ha asociado al proceso del envejecimiento con

una disminución innecesaria en el número de células por muerte apoptótica, son las enfermedades neurodegenerativas, la disfunción cardiovascular, la atrofia muscular, los desórdenes intestinales y las enfermedades renales. El estado anti-apoptótico que presentan las células senescentes, es diferentes de otros estados que resisten la apoptosis, ya que la mayoría de ellos escapan a la muerte celular de una manera que está relacionada a su rápida tasa de proliferación y culminan con su transformación en células cancerosas. No así las células senescentes que se encuentran detenidas en G0/G1.

La presencia de células senescentes, resistentes a la apoptosis, puede proveer a los tejidos de un número de células que resultan ser como bloques de construcción que los siguen manteniendo unidos, pero una cantidad grande de ellas puede ser perjudicial (como ya se discutió antes). La presencia de neuronas dañadas en el cerebro o de cardiomiocitos disfuncionales en el corazón, pueden comprometer la funcionalidad de todo el tejido o el órgano. Por lo que la acumulación de células senescentes puede contribuir al deterioro asociado al envejecimiento (8). Lo anterior es consistente con la idea de que la apoptosis pueda funcionar como un mecanismo de defensa importante para deshacerse de células genéticamente inestables, y que la gran longevidad que manifiestan algunas poblaciones de ancianos centenarios sea debida a que han llevado a cabo el proceso de apoptosis de una manera muy eficiente a lo largo de su vida (14).

Por otro lado, una de las posibles aplicaciones de este conocimiento que ha tenido resultados interesantes *in vitro*, es el tratar de convertir a las células neoplásicas en células senescentes. Ya que muchas veces las células cancerosas no pueden iniciar un programa de muerte apoptótica por tener altos niveles de proteínas de pro-supervivencia, como por ejemplo Bcl-2. Actualmente ya se ha logrado

inducir la senescencia en algunos carcinomas y detener así la proliferación celular (15).

CONCLUSIONES

Todo lo que se ha discutido parece indicar que la senescencia replicativa puede considerarse como uno de los aspectos fundamentales dentro del comportamiento celular, sin embargo, aunque este fenómeno fue descrito de una manera formal por Hayflick desde 1961, aún es poco lo que se conoce y lo que se ha incorporado de este conocimiento a los libros de texto o a los programas de estudio. Esto es más evidente si se compara con la cantidad de estudios y de conocimiento que se ha generado alrededor de la apoptosis (que se describió 10 años después, en 1972 por Kerr).

A nuestro modo de ver, existen dos razones fundamentales para ello. Una es que por muchos años el fenómeno de la senescencia replicativa sólo se había descrito en cultivos celulares y se dudaba que fuera una respuesta que las células pudieran tener *in vivo*, y por otro lado, la falta de marcadores moleculares para definirla y estudiarla. Sin embargo, con los datos aportados por los experimentos de senescencia inducida, que proponen que este fenómeno sea una respuesta celular al estrés, así como hallazgos cada vez más frecuentes de células senescentes *in vivo* en condiciones estresantes y avances en la tecnología como los microarreglos, es muy probable que se logre entender mejor este proceso.

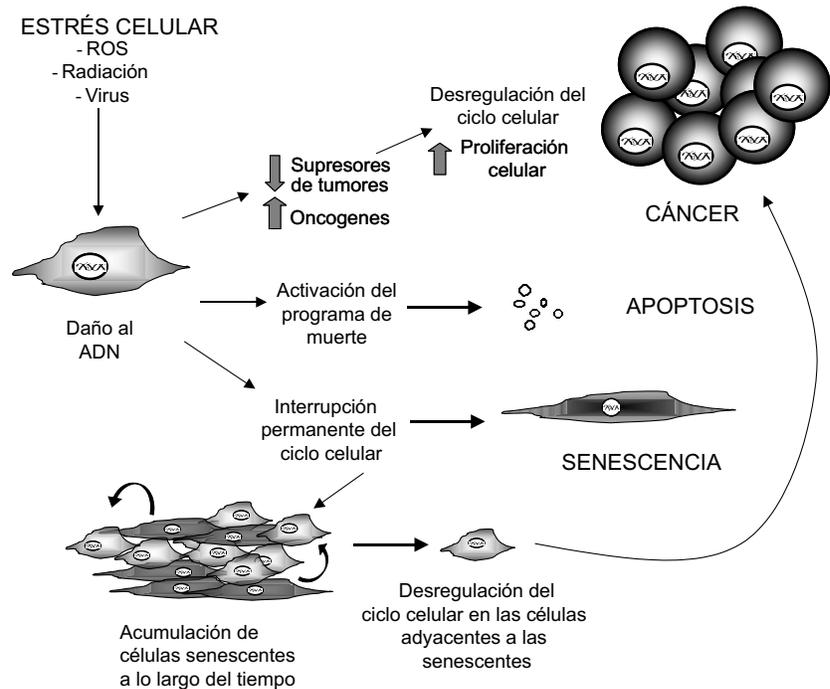


FIGURA 5. Respuestas celulares al estrés y antagonismo pleiotrópico.

Los estímulos estresantes pueden alterar a las células de tal manera que inicien un proceso neoplásico dañino para el organismo. Una forma de evitarlo es la de favorecer la apoptosis, por medio de la cual se eliminarán dichas alteraciones. Un mecanismo alternativo a la muerte pudiera ser el detener la proliferación celular. De esta manera también se evitaría propagar el daño.

No obstante, a lo largo del tiempo, la acumulación de las células senescentes en un tejido disminuiría su funcionalidad, además de que enrarecería el microambiente celular fomentando la transformación de las células vecinas e induciendo un cáncer.

La senescencia celular presenta pues, un fenómeno de antagonismo pleiotrópico, ya que lo que es benéfico en una etapa de la vida puede llegar a ser perjudicial en otra.

REFERENCIAS

1. Hayflick L y Moorhead P S (1961) The serial cultivation of human diploid strains. *Exp Cell Res* 25: 585-621
2. Dimri G P, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, Medrano E E, Linskens M, Rubeli I, Pereira-Smith O, Peacocke M y Campisi J (1995) A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in ageing skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 9363-9367
3. Satyanarayana A, Wiemann S U, Buer J, Lauber J, Dittmar K E, Wustefeld T, Blasco M A, Manns M P y Rudolph K L (2003) Telomere shortening impairs organ regeneration by inhibiting cell cycle re-entry of a subpopulation of cells. *EMBO J* 22: 4003-4013
4. Schmitt C A, Fridman M Y, Lee S, Baranov E, Hoffman R M y Lowe S W (2002) A senescence program controlled by p53 and p16INK4a contributes to the outcome of cancer therapy. *Cell* 109: 335-346
5. Campisi J (2000) Cancer, aging and cellular senescence. *In vivo* 14: 183-188
6. Wang E (1995) Senescent human fibroblasts resist programmed cell death, and failure to suppress Bcl-2 is involved. *Cancer Res* 55: 2284-2292
7. Bodnar A G, Ouellette M, Frolkis M, Holt S E, Chio C-P, Morin G B, Harley C B, Shay J W, Lichtsteiner S y Wrigth W E (1998) Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279: 349-352
8. Toussaint O, Medrano E E y Von Zeglinicki T (2000) Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes. *Exp Gerontol* 35: 927-945
9. Chen Q M, Prowse K R, Tu V C, Purdom S y Linskens M H K (2001) Uncoupling the senescent phenotype from telomere shortening in hydrogen peroxide-treated fibroblasts. *Exp Cell Res* 265: 294-303
10. Gorbunova V, Seluanov A y Pereira-Smith O M (2002) Expression of human telomerase (hTERT) does not prevent stress-induced senescence in normal human fibroblasts but protects the cells from stress-induced apoptosis and necrosis. *J Biol Chem* 277: 38540-38549
11. Stein G H, Drullinger L F, Soulard A y Dulic V (1999) Differential roles for cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p16 in the mechanisms of senescence and differentiation in human fibroblasts. *Mol Cell Biol* 19: 2109-2117
12. Martin G M, Austad S N y Johnson T E (1996) Generic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses. *Nature genetics* 113: 25-34
13. Kerr J F R, Wyllie A H y Currie A R (1972) Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26: 239-257
14. Bree R T, Stenson-Cox C, Grealy M, Byrnes L, Gorman A M y Samali A (2002) Cellular longevity: role of apoptosis and replicative senescence. *Biogerontology* 3: 195-206
15. Crescenzi E, Palumbo G y Brady H J (2003) Bcl-2 activates a programme of premature senescence in human carcinoma cells. *Biochem J* 375: 263-274