



FÁRMACOS SENOLÍTICOS.

¿LA BASE DEL REJUVENECIMIENTO INTELIGENTE?

SENOLYTIC DRUGS.

THE BASIS OF INTELLIGENT REJUVENATION?

Eduvigis Solórzano¹.

1. Profesora Titular Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes. PhD en Biología. Cátedra Libre de Estética Facial y Medicina Regenerativa, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

CORRESPONDENCIA: Calle 23 entre Avenidas 2 y 3, Edificio El Rectorado. Universidad de Los Andes Mérida-Venezuela.

Email: duvysolorzano@gmail.com

REGISTRO ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0147-0456>

El envejecimiento es el principal factor de riesgo de muchas enfermedades crónicas, las cuales representan la mayor parte de morbilidad y mortalidad en los seres humano. Uno de los mecanismos específicos que impulsan la tasa de envejecimiento biológico, y que probablemente, contribuye a la disfunción

relacionada con la edad es la Senescencia Celular (1). La senescencia se refiere al mecanismo programado que responde a una inducción dada por el acortamiento natural del ADN telomérico. La célula somática llega al máximo de su capacidad proliferativa con la detención irreversible del ciclo celular en la fase G1 (2). Este

Recibido: 31/01/2022

Aprobado: 3/02/2022



mecanismo se ha denominado Senescencia Celular Replicativa o lo que por muchos años se conoció como Limite Hayflick (3). Existen; además, estímulos o factores estresantes que promueven estrés oxidativo: exposición a radiación UV, activación de oncogenes, cambios en la estructura de la cromatina, entre otros, que pueden provocar senescencia celular, independientemente del número de duplicaciones que haya acumulado una célula, a esto se le conoce como Senescencia Celular Inducida.

Aunque el número de células senescentes en tejidos envejecidos o enfermos es relativamente bajo, estimado según algunos autores hasta un máximo de 15% (4,5) las células al entrar en senescencia cambian su morfología y secretan citocinas proinflamatorias, quimiocinas y proteasas que en conjunto constituyen lo que se ha denominado -Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia (SASP, por sus

siglas en inglés)-, (6,7,8). Es probable que el SASP contribuya con la correlación entre la acumulación de células senescentes y cambios moleculares generalizados y modificaciones en la homeostasis, que pueden manifestarse como una desregulación funcional sistémica del organismo.

A pesar del complejo microambientes internos y externo que estas células promueven, son capaces de sobrevivir, creando un círculo vicioso de estrés celular, mayor flujo metabólico y mayores niveles locales de citocinas inflamatorias SASP. La identificación de enfoques terapéuticos para eliminar selectivamente células senescentes tendría un tremendo impacto en la calidad de vida y la carga de enfermedades crónicas relacionadas con la edad.

Una vía conocida para eliminar células senescentes es a través de las células



Natural Killer del sistema inmunológico (9); sin embargo, el debilitamiento de la inmunidad innata inespecífica y adquirida altamente específica, también tiene lugar a través del envejecimiento de las células humanas, produciendo un deterioro de la función de las células asesinas naturales que se asocia con la aparición de enfermedades infecciosas, ateroscleróticas y neurodegenerativas (10). Como una estrategia terapéutica para minimizar el efecto del fenotipo SASP, desde el año 2004 las investigaciones se han enfocado en el estudio de intervenciones que eliminen células senescentes, pero no a las No senescente (11), ninguno de los enfoques tuvo éxito, hasta que las investigaciones se enfocaron en los llamados Fármacos Senolíticos.

Los Senolíticos son una clase de fármacos que eliminan selectivamente las células senescentes. Los primeros senolíticos se descubrieron utilizando enfoques

bioinformáticos para identificar agentes que desactivan transitoriamente la vía antiapoptótica de células senescentes que permiten que las células senescentes sobrevivan al microambiente hostil que ellas mismas crean y que eliminan a las células no senescentes que las rodean, tales como: Dasatinib y la Quercetina (12). En estudios recientes se están identificando una segunda generación de agentes senolíticos, utilizando métodos que incluyen el desarrollo de nanopartículas recubiertas de galacto-oligosacáridos con cargas tóxicas que son selectivas para células senescentes y una alternativa quizás más directa, el uso de inmunomoduladores (13), con toda seguridad, alguno de estos enfoques terapéuticos pasará por estudios preclínicos y ensayos clínicos en los próximos años.

En efecto, los verdaderos alcances senolíticos aún no se han establecido; no



obstante, parecen atenuar la inflamación de los tejidos y aliviar la disfunción metabólica relacionada con la edad; asimismo, retrasar, prevenir o aliviar múltiples afecciones relacionadas con la edad y la vida útil en animales de experimentación. Por lo tanto, estos agentes podrían conducir a intervenciones para humanos que retrasen, prevengan o traten las condiciones relacionadas con la senescencia y la edad. Sí los ensayos clínicos continúan demostrando efectividad y baja toxicidad; entonces, es posible que, colocando estos fármacos en el lugar adecuado, a dosis adecuada y con un certero conocimiento de la biología del proceso de envejecimiento, estemos cerca de promover el rejuvenecimiento inteligente con base a fármacos senolíticos.

REFERENCIAS

1. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, Simonsick E, Tanaka T, Moore Z, Salimi S, Sierra F, de Cabo R. Aging Cell. 2020 Feb;19(2):e13080. doi: 10.1111/accel.13080. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31833194
2. Cellular Senescence: What, Why, and How. Regulski MJ. Wounds. 2017 Jun;29(6):168-174. PMID: 28682291.
3. L. Hayflick, P.S. Moorhead. The serial cultivation of human diploid cell strains *Exp. Cell Res.*, 25 (1961), pp. 585-621.
4. Kirkland JL, Tchkonja T. Clinical strategies and animal models for developing senolytic agents. *Exp. Gerontol.* 2014 Oct 28. pii: S0531-5565(14)00291-5.
5. Tchkonja T, Zhu Y, van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. Senescencia celular y fenotipo secretor senescente: oportunidades



- terapéuticas. *J. Clin. Invertir.* 2013; 123 :966–972.
6. Herbig U, Ferreira M, Condel L, Carey D, Sedivy JM. Cellular senescence in aging primates. *Science.* 2006;311:125.
7. Coppé JP, Patil C, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, Nelson PS, Desprez PY, Campisi J. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol.* 2008;6:2853–2868.
8. Kuilman T, Michaloglou C, Vredeveld LC, Douma S, van Doorn R, Desmet CJ, Aarden LA, Mooi WJ, Peeper DS. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell.* 2008;133:958–961.
9. Xue W, Zender L, Miething C, Dickins RA, Hernando E, Krizhanovsky V, Cordon-Cardo C, Lowe SW. Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature.* 2007;445:656–660.
10. Lages CS, Suffia I, Velilla PA, Huang B, Warshaw G, Hildeman DA, et al. Functional regulatory T cells accumulate in aged hosts and promote chronic infectious disease reactivation. *J Immunol.* 2008;181:1835–48. 10.4049/jimmunol.181.3.1835.
11. Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR et al Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J Clin Invest* 2004; 114: 1299–307.
12. Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T et al The Achilles' heel of senescent cells: from



transcriptome to senolytic drugs.

Aging Cell 2015; 14: 644–58.

13. Nakagami H. Cellular senescence and senescence-associated T cells as a potential therapeutic target. Geriatr Gerontol Int 2020; 20: 97–100.