

María Patricia Sánchez Alonso
<https://orcid.org/0000-0002-9313-3659>
Candelario Vázquez Cruz
<https://orcid.org/0000-0002-9105-5669>
Silvia Sánchez Alonso
<https://orcid.org/0000-0002-4366-8540>

EL ENVEJECIMIENTO: UN BREVE RELATO DESDE UN ENFOQUE MOLECULAR

AGING: A SHORT STORY FROM A MOLECULAR APPROACH

¹ María Patricia-Sánchez Alonso, ¹Candelario-Vázquez Cruz, ²

Silvia-Sánchez Alonso, María Patricia Georgina Sánchez Alonso

¹ Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Av. San Claudio y 24 sur Edif. IC11. C. U. San Manuel Puebla, Pue. 72570 México

² Especialidad en Reumatología, Hospital General de Zona 20 “La Margarita, IMSS. Puebla, Puebla.

maria.sanchez@correo.buap.mx; ecobacilos@yahoo.com; sanalosil@hotmail.com

Resumen

El envejecimiento es un proceso biológico inevitable que conduce a todos los seres vivos hacia un aumento paulatino de la probabilidad de muerte, ya sea por el agotamiento de la extensión de vida propia de la especie o por el desencadenamiento de procesos fisiológicos como respuesta a un medio ambiente tóxico o inductor de la síntesis de productos nocivos para la célula. Los cambios fenotípicos que se producen por el envejecimiento son compartidos por la mayoría de los seres vivos: la disminución del potencial replicativo de las células del organismo o de un cultivo celular debido a la entrada progresiva de algunas de sus células al estado senescencia. La senescencia, a diferencia de la quiescencia, se caracteriza por el arresto irreversible del ciclo celular, además de que se produce un fenómeno secretorio que desencadena la entrada de las células que le rodean a un estado de senescencia de manera secundaria. A nivel orgánico, las alteraciones fisiológicas provocadas por el envejecimiento disminuyen o anulan la tolerancia al estrés, la capacidad para reestablecer su función óptima, la concomitante disminución de la resiliencia a cambios desafiantes en el medio ambiente, así como esterilidad, alteraciones en el metabolismo energético, desencadenamiento de

señales celulares que conducen a la inflamación y padecimientos propios la vejez. En esta revisión se presentan de manera resumida los avances que a la fecha se han obtenido en la investigación del envejecimiento, las teorías que recientemente explican este proceso y los avances para el logro de un envejecimiento con una buena calidad de vida, que permita dejar de relacionar la vejez con el dolor.

Palabras Clave: Envejecimiento, Senescencia, Enfoque molecular.

Abstract

Aging is an inevitable biological process that leads all living beings toward a gradual increase in the probability of death, either by depletion of the life span of the species or by the triggering of physiological processes in response to a Toxic environment or inducer of the synthesis of harmful products to the cell. Most living beings share phenotypic changes that occur, and these changes include the decrease in the replicative potential of organism's cells or of culture cell due to the progressive entry of some cells into senescence state. Unlike quiescence, senescence is characterized by the irreversible arrest of the cell cycle and by its secretory phenotype, which triggers the entry of the cells that surround it to a state of senescence in a secondary way. At the organismic level, the physiological alterations caused by aging decrease or cancel the tolerance to stress, the ability to re-establish the optimal function of the organism, the concomitant decrease in resilience to changes in the environment, as well as sterility, altered energy metabolism, triggering of cellular signals that lead to inflammation and diseases by old age. This review summarizes the advances in aging research, the theories that recently explain this process and the advances in achieving aging with a good quality of life allow us to stop associating old age with pain.

Keywords: Aging, Senescence, Molecular approach.

Introducción

En 1961 los experimentos de Hayflick permitieron conocer que en las células existe una capacidad limitada para replicarse en cultivo celular. Este proceso se definió como el límite Hayflick, el cual es el número aproximado de rondas de replicación que las células

de un linaje dado experimentan antes de entrar en un estado de arresto irreversible del ciclo celular, el cual es conocido como senescencia (Hayflick & Moorhead, 1961). En humanos se ha calculado que la extensión de vida celular está entre 40 a 60 rondas de replicación aproximadamente; en otros organismos este número varía. Por otro lado, la “extensión máxima de vida” o “la extensión de vida” que experimenta la célula antes de desencadenarse la senescencia depende del agotamiento de nutrientes, por ejemplo, en cultivos estacionarios de células, conocido como senescencia cronológica, o por el agotamiento de la capacidad replicativa, conocido como senescencia replicativa (Hayflick, 1965). De manera complementaria, la cantidad de vida que experimenta un organismo antes de entrar a la senescencia replicativa se le denomina extensión de vida replicativa (Morin, 1997). La extensión de vida replicativa no puede definirse en términos de lapsos de tiempo fijos, pues la velocidad con la que tienen que reemplazarse las células bajo condiciones genéticas y ambientales desfavorables es diferente a la de organismos viviendo en condiciones óptimas. La senescencia, y la quiescencia celular o fase G_0 , son estados celulares diferentes, se desencadenan por factores distintos y los productos que se secretan por las células también lo son; además cabe resaltar que la célula senescente pierde la capacidad para reentrar al ciclo celular.

Actualmente el estudio del envejecimiento se lleva a cabo en diferentes modelos biológicos, desde levaduras hasta humanos. Algunos de estos modelos que han sido muy útiles para el estudio del envejecimiento y longevidad son la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, el nemátodo *Caenorhabditis elegans* y la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. Sin embargo, estos modelos tienen características de desarrollo diferente a la de los mamíferos y su desarrollo ontológico dirige la formación de algunos órganos que no existen en el ser humano. Por ej. las moscas tienen alas, antenas y sistema respiratorio por branquias, además de que las etapas de desarrollo después del nacimiento, su duración y los rasgos de envejecimiento también pueden ser diferentes (da Costa et al., 2016). En organismos filogenéticamente cercanos al humano, como ratón, mono Rhesus y otros mamíferos, las diferencias son más sutiles, sin embargo, las respuestas fisiológicas a diferentes compuestos químicos también varían. Por ejemplo, un fármaco o un ambiente pueden ser tóxicos para un organismo, pero inocuos para otro, incluso la forma de mantenimiento de órganos o de sus cromosomas también puede ser distinta.

Si se estudia el envejecimiento en poblaciones humanas la condición genética del individuo es importante, ya que los individuos sanos generan datos diferentes a los de enfermos (pacientes), por ejemplo, con padecimientos como infecciones recurrentes, inmunodeficiencia, diabetes mellitus, reumatismo, hipotiroidismo o con síndromes de Dawn, de Werner, de Hutchinson-Glifford, o de Nestor-Guillermo (las tres últimas son enfermedades progeroides) y el cáncer (Lessel & Kubisch, 2019). También deben considerarse los ambientes donde habitan algunos individuos, ya que pueden causarles efectos nocivos, por ejemplo, si se someten a la radiación ionizante, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, dioxinas y compuestos que interactúan con el DNA.

A nivel de cultivo celular el tipo de células seleccionado también es importante. Por ejemplo, las células tallo pluripotenciales (células madre) pueden autorenovarse una cantidad de veces superior a las de las células multipotenciales y progenitoras, y las terminalmente diferenciadas podrían estar en un estado quiescente G_0 , como las del sistema nervioso, retina, córneas, que raramente se replican y la extensión de vida replicativa de estas células también es diferente (Harley, Futcher, & Greider, 1990).

La senescencia celular

El término senescencia se utiliza para definir el estado de la célula que se caracteriza por el arresto prácticamente irreversible del ciclo celular, que desprovee a la célula su capacidad replicativa. Las células senescentes son metabólicamente activas y expresan factores de secreción relacionados con el tipo de tejido del que provienen y del factor que desencadenó la senescencia. Estos factores y otras características morfológicas y fisiológicas sirven como marcadores fenotípicos y moleculares de senescencia celular (Kirkland & Tchkonja, 2017). Se infiere, de manera parcialmente correcta, que la senescencia es un proceso celular terminal que evita la proliferación de células cuando ha agotado su capacidad replicativa, cuando está comprometida su homeostasia, o cuando existen condiciones genéticas internas que las conduzca al cáncer u otras enfermedades. Para revisiones más especializadas y amplias del tema se sugiere la revisión de trabajos de Gorgoulis et al. (Gorgoulis et al., 2019), Ogrodnik et al. (Ogrodnik, Salmonowicz, & Gladyshev, 2019), Tuttle et al. (Tuttle et al., 2020), Nikiforov & Shewach (Nikiforov & Shewach, 2017) y otras que se irán citando a lo largo del texto.

La definición de “extensión de vida replicativa” también marcó el inicio de estudio de factores que controlan el “reloj biológico” y que limitan o determinan cuánto vive una especie (Harley et al., 1990). Descubrimientos adicionales sobre la longevidad y el envejecimiento prematuro provocaron el desarrollo de varias teorías acerca del envejecimiento, tres de ellas sobresalieron: la teoría de la senescencia programada, la teoría de daño a DNA, y las teorías combinadas (da Costa et al., 2016). Actualmente se tiene un panorama más amplio que permite ver la interrelación entre los factores que inicialmente se estudiaron por separado y obtuvo que todas las teorías convergen en un axioma actual: no hay un gen único que desencadene el proceso completo de envejecimiento; tampoco hay uno que prolongue indefinidamente la vida de un organismo (Ogrodnik et al., 2019; Tuttle et al., 2020). Más aún, la senescencia es necesaria para el remodelamiento de tejidos de órganos transitorios, como el mesonefro del embrión de ratón (Czarkwiani & Yun, 2018), y en la regeneración de tejidos para el saneamiento correcto de heridas. Demaria et al (2014) mencionan que la ausencia de células senescentes prolonga el tiempo de recuperación del tejido lesionados. Las líneas celulares cancerosas como HeLa han sido subcultivadas *in vitro* por más de 60 años sin que le afecte el ambiente, sufran crisis o senescencia en gran medida. En la Tabla 1, modificada de He y Sharpless, se muestran los marcadores para tres diferentes tipos de arresto celular y los marcadores que se expresan en ellas, así como otras características importantes para su reconocimiento.

Tabla 1. Senescencia versus Otras Formas de Arresto Celular

	Senescencia	Quiescencia	Agotamiento
Tipo de célula	muchas, si no todas las células competentes para la replicación (progenitores adiposos, linfocitos, células β pancreáticas, epitelio renal, keratinocitos, progenitoras de tejido somático, etc)	muchas, si no todas las células que pueden dividirse (células tallo somáticas y progenitoras, linfocitos, hepatocitos, epitelio renal/pulmonar, condrocitos, gliales, etc.)	linfocitos T mayoría de células tallo somáticas
Arresto celular	casi permanente	reversible	respuesta a desafíos antigénicos defectivo potencial proliferativo limitado (células tallo somáticas)
Contenido de DNA	2N ó 4N	2N	2N
Efectores	P16 ^{INK4a} , p21 ^{CP1} , ARF, p53, y RB	p18 ^{INK4c} , p21 ^{CP1} , p27 ^{KIP1} , p107, p130, y E2Fs represivos	
Marcadores	telómeros cortos disfuncionales expresión de p16 ^{INK4a} respuesta a daño al DNA persistente SASP SAHF tinción de SA- β -gal pérdida de Lamina B1	ninguno	expresión de PD1, TIM3 y LAG3 en células T variado (células tallo somáticas)

SASP, fenotipo secretorio asociado a la senescencia; SAHF, focos de heterocromatina asociados a la senescencia; SA- β -gal, β -galactosidasa asociada a la senescencia.

Modificada de He and Sharpless. 2017 Cell

Teoría de la senescencia programada. Esta teoría sostenía la existencia de programas dirigidos por un conjunto de genes que controlaban la longevidad o el envejecimiento; el modelo de estudio fue *C. elegans*. Este nemátodo es un organismo del que se conoce el número de células totales que lo forman, su genoma se ha secuenciado y se han hecho públicas sus bases de datos, además se han mutado cada uno de sus 19,000 marcos de lectura abierta (MLAs) y se conocen los ortólogos de sus genes en el ser humano y otros organismos (Baumeister, Schaffitzel, & Hertweck, 2006). El ciclo de vida de *C. elegans* se completa en aproximadamente tres días bajo condiciones óptimas, pero en condiciones adversas o de ayuno, las formas larvarias de *C. elegans* entran en un estado juvenil llamado *dauer* en el que puede permanecer hasta 15 días. En este período de inactividad el organismo puede superar situaciones adversas, no se alimenta, su actividad metabólica disminuye, es muy resistente al estrés y puede resistir más de una hora en SDS 1% (Baumeister et al., 2006). Durante el estudio de los mecanismos que le permiten transformarse en la forma juvenil longeva se encontró un receptor que controla la vía Insulin/Insulin-like Growth Factor (IIF) llamado DAF2. Este receptor detecta péptidos similares a la insulina (ILPs) que normalmente secreta el nemátodo, pero cuya síntesis aumenta en condiciones de estrés y ayuno (Hung, Wang, Chitturi, & Zhen, 2014). La unión del péptido/receptor genera la autofosforilación de DAF2 y la activación de una cinasa llamada AGE-1, la cual transduce la señal hasta activar un factor transcripcional de la familia FOXO llamado DAF16. El factor transcripcional genera cambios en la expresión de genes del metabolismo energético del nematodo y lo remodela (Zecic & Braeckman, 2020). DAF16 también controla genes involucrados en la resistencia al estrés oxidativo, al estrés al calor, al frío y a otros ambientes adversos. En mamíferos también existe la vía IIF y los receptores IR/IGF-R. La unión del péptido/receptor activa a fosfatidilinositol-4,5-difosfato cinasa (PI3K) que fosforila a su vez a la cinasa AKT y a un complejo que tiene como elemento central a una serin/threonin cinasa denominada mTOR (*target of rapamicin*). mTOR juega un papel central en el control del metabolismo energético y es estudiado como un blanco terapéutico para mitigar los efectos de las enfermedades asociadas a la vejez. mTOR se encuentra en dos complejos: mTORC1 y mTORC2 (*mechanistic target of rapamicin complex*). La ruta comienza cuando la fosfoinositido-3-cinasa (PI3K) fosforila una molécula denominada fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PI[4, 5]P₂) y produce fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PI[3, 4, 5]P₃); esta última molécula fosforila mTORC2 el cual a su vez fosforila y activa a otra cinasa conocida como

AKT (aunque también (PI[3, 4, 5]P₃) puede fosforilar a AKT); AKT fosforila al factor transcripcional homólogo de DAF16 llamado FOXO3A y así se retiene en el citoplasma, esta serie de reacciones provoca la entrada a mitosis, el crecimiento y la diferenciación celular (Papadopoli et al., 2019; Weichhart, 2018).

mTORC1, por su parte, es un complejo lisosomal susceptible a rapamicina. La vía de AKT-fosforilado desemboca en la activación de mTORC1 porque provoca indirectamente la permanencia de GTP unido a un homólogo de RAS (conocido como RHEB). La activación de mTORC1 también ocurre después de la unión de péptidos/receptor IR/IGF-R el complejo que forma parte del sistema que percibe los niveles de glucosa; y por otros sistemas de sensores/efectores que perciben los niveles de arginina, leucina, la tasa ATP/AMP y los niveles bajos de oxígeno, y conducen a la desrepresión de varios genes de respuesta al estrés, cambios en el metabolismo, y en la respuesta inmune. La activación de mTOR disminuye la eliminación de mitocondrias dañadas, retrasa la biogénesis de nuevas, disminuyen la tasa de sirtuínas (histona acetil transferasas que controlan cambios epigenéticos) y otras enzimas protectoras de la mitocondria, desencadenando así la senescencia (Akbari, Kirkwood, & Bohr, 2019; Weichhart, 2018). La inhibición de mTOR en el complejo mTORC1 alarga la extensión de vida de los ratones en un 10% - 18%, sin embargo, la delección de los genes de respuestas a estrés que actúan río abajo de mTOR no modifica la longevidad en el estado *dauer* en *C. elegans*, de lo que se concluye que otros factores menos conocidos están involucrados en el equilibrio senescencia/longevidad (Zecic & Braeckman, 2020).

Teorías del daño a DNA. Para apoyar esta teoría se tuvieron dos modelos principales: el acortamiento del telómero y el efecto de los radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ROS) sobre la respuesta de daño al DNA (DDR).

- *El acortamiento de los telómeros.* Los telómeros son estructuras de DNA, RNA y proteínas que forman un capuchón nucleoprotéico en los extremos de los cromosomas y evitan el reconocimiento del final de la hebra de DNA como DNA roto o dañado, protegiéndolo de la digestión o la fusión del final de los cromosomas (Azzalin, Reichenbach, Khoriauli, Giulotto, & Lingner, 2007). El DNA telomérico está compuesto de secuencias repetidas generalmente cortas que son ricas en G y T que termina en una saliente 3'OH de cadena sencilla. La longitud del telómero tiene un promedio

característico para cada especie debido a que se alarga y acorta de manera dinámica en todos los extremos cromosomales de la célula, y puede tener diferente longitud en todos ellos.

Para replicar los telómeros se requiere de un complejo multiprotéico con actividad enzimática de transcriptasa reversa llamada telomerasa. La telomerasa alarga la cadena 3'OH terminal del DNA, mientras que la cadena 5' complementaria es sintetizada por la maquinaria convencional de replicación (Chen & Greider, 2006). La telomerasa tiene dos componentes centrales: una subunidad de proteína con actividad de transcriptasa reversa o subunidad catalítica llamada TERT (*telomerase reverse transcriptase*), que en mamíferos es el componente enzimático limitante, y un componente de RNA, que se une de manera no covalente a la subunidad catalítica y sirve de molde para llevar a cabo la síntesis de los telómeros llamado TER o TERC (*telomerase RNA component*), que en eucariotes unicelulares parece ser el componente limitante (Chen & Greider, 2006; Mozdy, Podell, & Cech, 2008). Los telómeros largos se curvan hacia sí mismos y un saliente monocatenario 3'OH (muy conservado en los eucariotas) invade una parte del telómero de doble cadena formando la llamada asa T, que se estabiliza por un grupo de proteínas específicas llamado shelterina (Griffith et al., 1999). Proteínas, DNA y RNA forman el capuchón protector de los extremos cromosomales (de Lange, 2005). Cuando el telómero se acorta, el asa se “extiende”, y la hebra monocatenaria se une a la telomerasa y se sintetizan nuevos tramos de telómero al final de la fase S del ciclo celular. Una vez alargados, los telómeros adoptan nuevamente su estructura de asa cerrada (Teixeira, Arneric, Sperisen, & Lingner, 2004).

Sin embargo, no todas las células eucariontes tienen actividad de telomerasa, ya que TERT se reprime paulatinamente conforme avanza el programa de diferenciación celular. Durante la ontogenia, TERT se expresa en células totipotenciales o cigotos, en menor cantidad en células pluripotenciales, en aún menor cantidad en células multipotenciales y progenitoras, y en las células somáticas es prácticamente indetectable (Coussens et al., 2006; Flores, Benetti, & Blasco, 2006). Las células somáticas no son capaces de mantener la longitud del extremo cromosomal y con cada ronda de replicación van perdiendo una pequeña porción del telómero, hasta que el desgaste hace que alguno de los telómeros se extienda para ser alargado. Entonces, en ausencia de telomerasa, el

final del telómero es reconocido como un extremo roto de DNA por los sistemas DDR lo que desencadena una señal que eleva los niveles de p16^{INK4a} y ARF (inhibidores de las cinasas de proliferación celular), se incrementa la expresión de p53 y p21, que impiden la fosforilación de RB, se arresta del ciclo celular por un tiempo prolongado y se desencadena la senescencia o alternativamente la apoptosis (Sahin & DePinho, 2012). La senescencia así desencadenada se llama senescencia replicativa y es dependiente de la longitud del telómero y de actividad de telomerasa.

En la figura 1, se representa en un esquema el mantenimiento del telómero por la telomerasa, donde en tejidos somáticos se alcanza el límite Hayflick y se desencadena la entrada a la senescencia y a la inflamación; de igual manera, el escape del límite Hayflick puede llevar a la muerte celular y, eventualmente, al cáncer.

Otras causas por las que el telómero se acorta se relacionan con el medio ambiente: algunos agentes químicos (mutágenos) o físicos (partículas α , β , y radiación γ , X y U.V.) pueden “trozar” el telómero, activar la DDR y desencadenar la senescencia celular o, alternativamente, alguna vía de muerte programada.

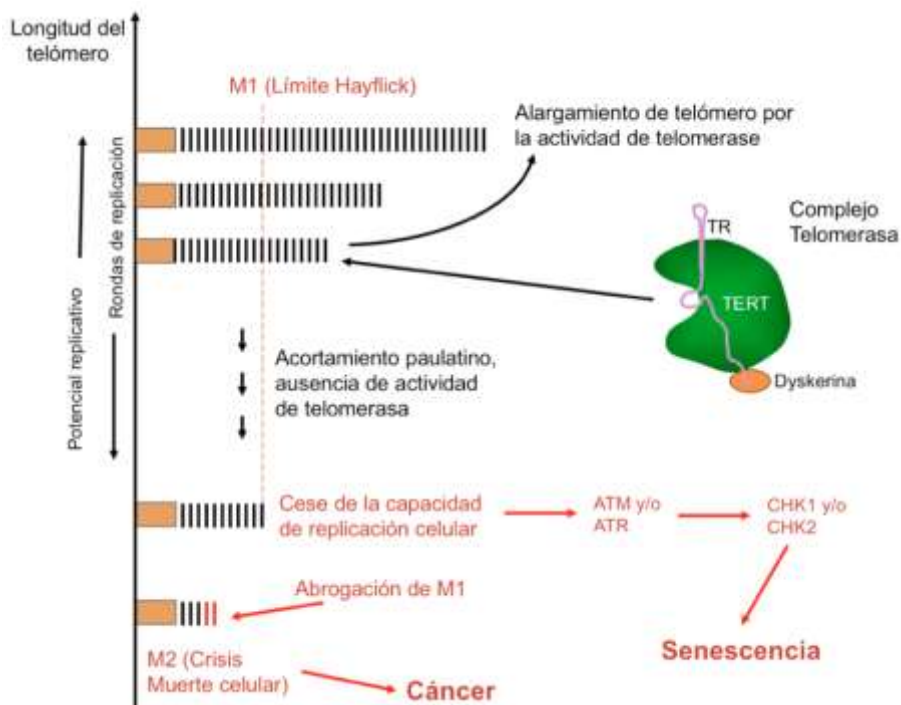


Fig. 1 Relación telomerasa y telómero, su longitud como factor implicado en el desencadenamiento de la senescencia y/o cáncer

Sin embargo, cuando se expresan copias extras de del gen *TERT* en fibroblastos de piel y células epiteliales del pigmento retinal, se alarga la extensión de vida de estos linajes al menos en 20 rondas de replicación (Bodnar et al., 1998).

La sobreexpresión de TER (la subunidad de RNA), por el contrario, provoca el aumento de citoquinas proinflamatorias de la vía NF- κ B debido a que provoca el incremento de algunas proteínas llamadas LIN37, TPRG1L, TYROBP y USP16. Las proteínas TPRG1L, TYROBP se encuentran en gran número durante la diabetes mellitus II al igual que el factor de necrosis tumoral TNF- α e interleucina 118, mientras que TYROBP y USP16 se encuentran sobrerregulados en esclerosis múltiple. Otros genes que responden al incremento de TER están implicados en la inflamación, inmunidad, en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, asma, intestino inflamado y en la respuesta inmune a infecciones (J. Liu, Wang, Wang, & Liu, 2019). Es tentador pensar que el desequilibrio entre las cantidades de ambas subunidades también pudiera estar implicados en el desencadenamiento de enfermedades asociadas a la vejez.

-Radicales libres, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, (ROS/RNS) y la mitocondria. La mitocondria es un orgánulo que tiene genoma propio (16.6 kb) y codifica para 37 genes: 2 rRNAs, 22 tRNAs y 13 genes codificantes para proteínas. El genoma de la mitocondria también codifica para péptidos derivados de la mitocondria (MDPs) y RNAs no codificantes involucrados en la comunicación entre núcleo y mitocondria (Dong, Yoshitomi, Hu, & Cui, 2017; Valera-Alberni & Canto, 2018). La función de la mitocondria es estratégica: funge como la central de energía de la célula donde se produce ATP, NADH y FADH₂ y es allí donde ocurre la glucólisis y la oxidación de lípidos. Además, la mitocondria controla su propio ciclo de TCA, controla la cadena de forforilación oxidativa, la producción de acetyl-CoA y piruvato, y tiene una amplia intercomunicación núcleo. La mitocondria también es responsable de la producción del 90% de ROS de la célula (Balaban, Nemoto, & Finkel, 2005).

La fuente más común de los ROS son los complejos I (NADH-ubiquinona oxidorreductasa) y III (Ubiquinona-citocromo C oxidorreductasa) de la cadena respiratoria. La mitocondria genera el ión superóxido O₂⁻, el cual es convertido a H₂O₂ por la enzima superóxido dismutasas (SOD); a continuación, el H₂O₂ es convertido a H₂O + O₂ por la enzima catalasa o glutatión peroxidasa reducida. La tioredoxina también sirve

como agente reductor para la eliminación de H_2O_2 por acción de la peroxiredoxina (Balaban et al., 2005).

En condiciones normales el balance óptimo de ROS controla la autofagia celular (proceso de aclaramiento de células innecesarias y de reciclamiento de sus moléculas), la adaptación a las bajas concentraciones de oxígeno, la respuesta inmune, la diferenciación celular y forma la base de la respuesta adaptativa llamada *hórmesis*, la cual genera tolerancia de los sistemas biológicos a cambios moderados del medio ambiente o a desafíos autoimpuestos. La *hórmesis* también permite obtener una mejor adaptación o tolerancia a cambios ambientales más extremos y a ambientes nocivos como la exposición a los metales pesados, radiación ionizante o UV, períodos de ayuno prolongados, desempeño físico, fármacos, compuestos citotóxicos y otros productos químicos (Calabrese & Mattson, 2017; Ludovico & Burhans, 2014).

El aumento descontrolado de ROS se ha asociado con el envejecimiento, ya que estas causan daño al DNA, proteínas y lípidos. En el caso del DNA, la deoxiguanosina es oxidada a oxo⁸-dG. Así, el DNA nuclear y mitocondrial dañados codifican para proteínas alteradas, iniciando el ciclo de retroalimentación que incrementa la cantidad de ROS y, por ende, el daño al DNA (Shigenaga, Hagen, & Ames, 1994). En la cromatina de las células senescentes disminuye la cantidad de histona H1 y aumenta la variante de histona γ -H2AX, que está relacionada con la reparación del daño al DNA, además del incremento en la metilación de algunas regiones de repetidos CpG (Mah, El-Osta, & Karagiannis, 2010). Por su parte, las proteínas dañadas desencadenan la *respuesta a proteínas desenrolladas* (UPR), la cual fuerza a la célula a la expresión de chaperonas, proteínas que corrigen los defectos de las proteínas y responden al estrés celular (Valera-Alberni & Canto, 2018). El sistema proteasoma destruye las proteínas que no son reparables, lo cual exige recursos energéticos extraordinarios para mantener la homeostasia celular, por lo que cuando la célula no puede afrontar la situación ocurre la pérdida de la proteostasis. La ingesta hipercalórica, que por ejemplo en humanos conduce al sobrepeso y obesidad, también activa a mTOR, acelera la síntesis de proteínas y, en consecuencia, la cantidad de errores en ellas. Esto a su vez provoca daño al DNA nuclear y mitocondrial y un mantenimiento deficiente de la homeostasia celular (Papadopoli et al., 2019). Finalmente, los lípidos, que forman parte de los sistemas

membranales, si son modificados por las ROS, alteran la permeabilidad celular y la muerte de esta. Los remanentes de lípidos y proteínas oxidados junto con algunos cationes forman depósitos conocidos como lipofuscina, los cuales no son degradables por el lisosoma y afectan la función celular. Así, la lipofuscina sirve como otro marcador de la senescencia, aunque no es exclusivo de esta (Terman & Brunk, 2004).

Las patologías asociadas al aumento de ROS incluyen la aterosclerosis, diabetes mellitus II, procesos inflamatorios crónicos y cáncer (Valera-Alberni & Canto, 2018). Específicamente SOD1, además de ser una enzima, también es un factor transcripcional que enciende los genes de respuesta al estrés oxidativo; SOD2 es mitocondrial y su falla genera defectos en el sistema de secreción de las células pancreáticas- β ; la falla en SOD3 de humano provoca daño oxidativo en células endoteliales, inflamación y fibrosis. La deficiencia de catalasas se ha relacionado con diabetes, hipertensión, enfermedad y envejecimiento cardíacos (Valera-Alberni & Canto, 2018).

Teorías combinadas. Poco se conserva como tal de estas teorías por la cantidad de datos actuales sobre la senescencia y el envejecimiento, sin embargo, Da Costa et al., (2016) citan varias hipótesis que desde los años 70's se han desarrollado y de las cuales sobresalen dos: la desdiferenciación celular como causa de senescencia celular y la pérdida del potencial eléctrico de la célula. En su revisión del 2016 se citan las fuentes de varias de estas hipótesis.

La senescencia y el envejecimiento

Las células senescentes se acumulan en los tejidos conforme avanza la edad y eso conduce al fenotipo de envejecimiento a nivel orgánico. Se ha encontrado una correlación positiva entre la acumulación de células senescentes y el envejecimiento de la piel, cerebro, páncreas, pulmón, y tejido adiposo, sin embargo, esta relación no es significativa para el timo, por ejemplo. (Tuttle et al., 2020).

Actualmente, se reconoce que la senescencia es un proceso al menos parcialmente programado y que las causas que la desencadenan están muy interrelacionadas, aunque debe aclararse que se deslinda el término “programa” celular del concepto de “intencionalidad o propósito”.

Gorgoulis et al. (2019) han propuesto cuatro rasgos emblemáticos de la senescencia celular que se explican a continuación:

A.- El arresto del ciclo celular permanente y aumento de moléculas antiproliferativas como p16^{INK4a} y ARF (reguladores negativos de la entrada al ciclo celular), que derivan en el aumento sostenido de p53, Rb y de los factores de respuesta al daño de DNA (DDR) (He & Sharpless, 2017). El arresto del ciclo celular también está relacionado a niveles muy bajos, o muy elevados de p21.

B.- El fenotipo secretorio asociado a la senescencia (SASP), que está relacionado con el factor desencadenante de la misma. Las células senescentes son metabólicamente activas y cumplen parcialmente algunas de sus funciones fisiológicas, aunque también secretan proteínas que afectan a las células circundantes, entre ellas las citocinas. Este grupo de proteínas puede actuar sobre la célula que las produce y sobre células localizadas en áreas cercanas y sirven como señales para la comunicación del organismo con células del sistema inmune (Zhang & An, 2007). Las citocinas se dividen en citocinas proinflamatorias (por ej. IL-1 β , IL-6, TNF- α) y citocinas antiinflamatorias (por ej. IL-1Receptor Antagonista, IL-4, IL-10, IL-11 e IL-13, TGF- β , interferón- α). Las células senescentes secretan citocinas inflamatorias que median la inflamación y dolor, lo que explica la vinculación del envejecimiento con el dolor. Las células senescentes también secretan proteasas, como las *Metaloproteinasas de la Matriz* (MMP), que degradan colágeno y la matriz extracelular (y causan flacidez en los tejidos) pero que en organismos jóvenes ayudan a evitar la fibrosis en heridas y favorecen la proliferación celular a través de la secreción del *Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas AA* (PDGF-AA) (Coppe, Desprez, Krtolica, & Campisi, 2010; Demaria et al., 2014).

C.- Alteraciones en macromoléculas: DNA, proteínas y lípidos. El daño más frecuentemente importante es el daño al DNA, que se da por rupturas de cadena sencilla y cadena doble, glicación, oxidación, mutación. Las proteínas dañadas pueden ser producto de modificaciones del DNA ocurridas por altos niveles de ROS y NOS, de la traducción de mRNAs defectuosos o como resultado de un plegamiento anómalo de la proteína. La acumulación de proteínas dañadas impacta a los sistemas de proteasoma y conduce a la formación de grandes lisosomas; la β -galactosidasa asociada a la senescencia (SA- β -gal), por ejemplo, es una enzima lisosomal utilizada como marcador

de la senescencia, aunque tampoco es exclusiva esta (Lee et al., 2006). La acumulación de proteínas y lípidos dañados también conduce a su unión con los azúcares (incluyendo los de los ác. nucleicos); y a la formación de productos finales de glicación avanzada o AGEs (*advanced glycation end-products*), los cuales no pueden ser removidos de las células y ocasionan la pérdida de flexibilidad en las fibras de colágeno (Panwar et al., 2018).

D.- La desregulación metabólica se debe a que la funcionalidad de la mitocondria disminuye en las células senescentes. Esto merma la capacidad de las células senescentes de renovarse (mitogénesis) y su capacidad de reciclar los componentes de las mitocondrias dañadas (mitofagia). El cambio del patrón de modificación de la cromatina (metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación, etc) provoca cambios en la expresión o en el silenciamiento de genes, los cuales están relacionados con la capacidad de respuesta a ambientes adversos, y a veces conduce a la muerte celular o la reactivación de genes importantes para la proliferación celular y a la estabilidad de un genoma alterado. Tal es el caso la subunidad limitante de la telomerasa TERT, que se ha encontrado reactivado en la mayoría de los cánceres (Bianchi-Smiraglia, Lipchick, & Nikiforov, 2017).

La senescencia inicialmente se pensó que era una vía para impedir la proliferación de células cancerosas porque es inducida cuando aumenta la expresión de oncogenes como RAS, B-RAF, AKT, E2F1, en un proceso conocido como OIS (*oncogene induced senescence*). Paradójicamente, la senescencia induce a las células que rodean a la célula senescente a entrar también al estado de senescencia por el efecto que les causa su fenotipo secretorio (SASP; Bianchi-Smiraglia et al., 2017) y esta senescencia es conocida como senescencia secundaria. El problema es que la acumulación de células senescentes en los tejidos genera microambientes que proveen las condiciones para la formación de tumores, de allí la propensión al cáncer durante el envejecimiento (X. L. Liu, Ding, & Meng, 2018). Los tejidos de individuos tratados con agentes genotóxicos (quimioterapia) también acumulan células senescentes que expresan el SASP incluso durante años. Como se mencionó antes, la reactivación eventual del gen *TERT* en las células OIS genera el “escape” del arresto celular, las células reanuncian su proliferación y hace a las células resistentes a los tratamientos quimioterapéuticos secundarios

(Bianchi-Smiraglia et al., 2017). En la figura 2 se muestra un diagrama modificado de Ferruci et al. (2018), en el que se muestra un ejemplo de causas y efecto, las implicaciones fisiológicas y metabólicas de la obesidad visceral con la inflamación y su derivación en el fenotipo de envejecimiento (inflamavejez), además del posible desenlace sobre el individuo que padece la condición de obesidad.

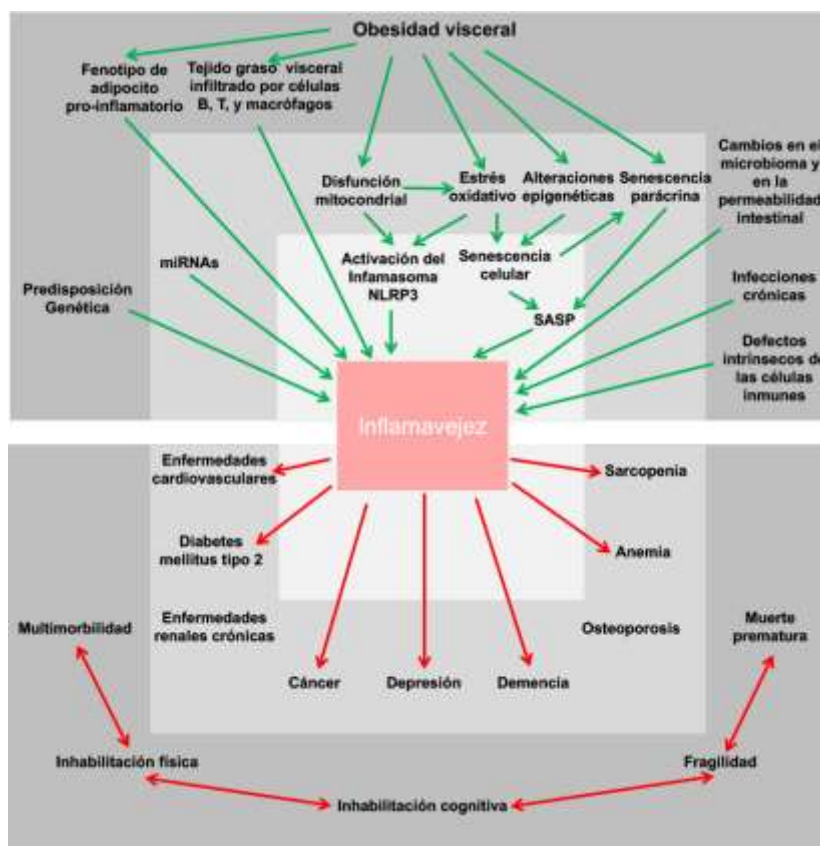


Fig. 2. Diagrama de Inflamavejez. Modificado de Ferruci et al (2018).

Medición del envejecimiento y estrategias para mejorar la calidad de vida

La muerte celular y las células senescentes liberan, durante el envejecimiento, una cantidad de moléculas que incluyen: DNA nuclear y mitocondrial, restos de membranas, proteínas modificadas, lípidos o sus subproductos y otros que son reconocidos por las células encargadas de la respuesta inmune innata como patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), los cuales generan una respuesta de inflamación (Franceschi, Garagnani, Vitale, Capri, & Salvioli, 2017; Royce, Brown-Borg, & Deepa, 2019). La senescencia conduce a un síndrome de inflamación crónica de baja intensidad que se

conoce como “inflammaging” o, tratando de castellanizar, “inflamavejez” (Franceschi et al., 2017), que lentamente conduce a la fragilización de la persona. El término “fragilidad” en los estudios de senescencia se refiere a la vulnerabilidad del cuerpo humano o de un organismo al afrontar condiciones adversas de salud, que lo pueden conducir a la postración, hospitalización y muerte (Rockwood & Howlett, 2018). Los sistemas que miden la fragilidad se enfocan ya sea en el fenotipo o cuantifican destrezas reportando índices de ambas. El fenotipo de fragilidad incluye la pérdida involuntaria de peso, sarcopenia (pérdida de masa muscular), dificultad para la ejecución de tareas físicas, lentitud y cansancio (Fried et al., 2001; Pacifico et al., 2020). En cambio, los índices de fragilidad miden las deficiencias que se presentan durante la vejez en hasta 42 habilidades (Faller et al., 2019). Entre las habilidades que se evalúan están la capacidad de memorización a corto plazo (algunas palabras en orden), velocidad de la marcha en m/s, duración del sueño nocturno (7-9 h/noche), fuerza de agarre con la mano y otras que se utilizan para predecir el riesgo de muerte, aún cuando no esté asociado a la vejez del paciente, como la obesidad, diabetes mellitus II, VIH/SIDA, demencia y reumatismo (Faller et al., 2019). El “inflammaging” en todos estos pacientes, y en los pacientes envejecidos, afecta células del sistema nervioso central, cartílago, páncreas, etc., y es agravado por la incapacidad de recuperación de estos linajes celulares y por tanto del equilibrio metabólico. Una revisión amplia se puede ver en Ferrucci & Fabbri (Ferrucci & Fabbri, 2018).

Actualmente, se exploran estrategias médicas que permitan un envejecimiento con la menor cantidad de enfermedades asociadas a la vejez y una mejor calidad de vida, las estrategias más prometedoras parecen ser la restricción calórica, la inhibición de mTOR, y la senólisis (eliminación selectiva de células senescentes).

- *La restricción calórica (RC)* se refiere a la reducción en la ingesta alimenticia sin llevar a la desnutrición. La RC se ha estudiado en diversos organismos y genera una mejoría de la calidad de vida, aunque en el mono Rhesus, el aumento en la extensión de vida no es significativa (Colman et al., 2009; Ruetenik & Barrientos, 2015). Bajo una dieta con RC no se activa la cinasa mTOR, se restringe la producción de células senescentes, se evita el fenotipo SASP y se detiene el “inflammasoma” término que define a los “*sensores y receptores del sistema inmune innato que regulan la activación de la proteína caspasa*

1 e inducen la inflamación como respuesta a los microbios infecciosos y a moléculas derivadas de proteínas del hospedero” (Guo, Callaway & Ting, 2015).

- *El uso de inhibidores de mTOR.* Fármacos como rapamicina y sus análogos conocidos como rapálogos, metformina, y RAD100 aún no han sido aprobados para tratar las consecuencias de la sobreingesta calórica porque aún están en la fase de estudio; aún es necesario eliminar la cantidad de efectos secundarios que provocan (Weichhart, 2018).

Por otra parte, eliminar las células senescentes es una estrategia enfocada en eliminar citocinas proinflamatorias y otras moléculas derivadas del fenotipo secretorio asociado a la senescencia, las cuales provocan la conversión de las células que rodean a las células senescentes en senescentes secundarias o las inducen a la muerte celular, evitando la liberación de desechos celulares y moléculas pro-senescencia e inflamación, o “garbaging” (castellanizando “basuraenvejecientes”) Sun et al. (Sun, Coppe, & Lam, 2018). Entre los senolíticos descubiertos a la fecha están los medicamentos que se usan como parte de tratamientos agresivos contra padecimientos como la leucemia e inhibidores de proteínas de la familia los BCL antiapoptóticos Venetoclax y Navitoclax. Sin embargo, la posología y dinámica de estos fármacos con fines senolíticos está en fase de investigación preliminar. Otros productos en revisión son el Quercetin, Desatinib y otros documentados por Sun et al. (2018). Recientemente se reportó que la aplicación intrarticular del senolítico UBX0101 en ratones con osteoartritis postraumática quirúrgica eliminó los osteocitos senescentes y creó un ambiente propicio para la regeneración del cartílago. UBX0101 también se probó en células de explantes de cartílago y cultivos en monocapa de condrocitos de pacientes con osteoartritis. El senolítico eliminó hasta un 20% de los condrocitos senescentes, con 5% de morbilidad de los condrocitos sanos. Además, se obtuvo una reducción de MMP-3, de Il-6 y un incremento en el crecimiento de los condrocitos restantes del 15% (Jeon et al., 2017).

Más recientemente, algunos autores utilizaron los factores Yamanaka (utilizados para la reprogramación de células somáticas a células tallo pluripotenciales inducidas ó iPSCs) sobre fibroblastos, células endoteliales y osteocitos de pacientes envejecidos para “rejuvenecerlas” (Sarkar et al., 2020). El transcriptoma de las células tratadas con factores Yamanaka mostró un mayor parecido entre las células rejuvenecidas con las de

pacientes jóvenes, que con las de pacientes envejecidos sin tratar, generando un panorama muy alentador para el tratamiento de artritis, por ejemplo, una enfermedad dolorosa e invalidante asociada a la vejez.

Adicionalmente, aumentar la resiliencia en el paciente incitando la horméisis mediante el mantenimiento de un mínimo de 20 min de ejercicio demandante (sin llegar a lastimar) puede mejorar el índice de fragilidad, mejorar la capacidad de concentración, tiempo de duración del sueño y la velocidad de marcha (Mollinedo Cardalda, Lopez, & Cancela Carral, 2019). Esta activación física es el complemento de cualquier tratamiento médico, siempre que sean compatibles ambas acciones en la vida de las personas. En resumen, los estudios sobre el envejecimiento se encuentran aún en su infancia, pero la calidad de vida que se logra actualmente para el paciente está por encima de la lograda en el pasado y, posiblemente, mejorará las vidas del futuro, pero esa será otra historia que contar.

Referencias

- Akbari, M., Kirkwood, T. B. L., & Bohr, V. A. (2019). Mitochondria in the signaling pathways that control longevity and health span. *Ageing Res Rev*, *54*, 100940. doi:10.1016/j.arr.2019.100940
- Azzalin, C. M., Reichenbach, P., Khoriauli, L., Giulotto, E., & Lingner, J. (2007). Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends. *Science*, *318*(5851), 798-801. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17916692
- Balaban, R. S., Nemoto, S., & Finkel, T. (2005). Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, *120*(4), 483-495. doi:10.1016/j.cell.2005.02.001
- Baumeister, R., Schaffitzel, E., & Hertweck, M. (2006). Endocrine signaling in *Caenorhabditis elegans* controls stress response and longevity. *J Endocrinol*, *190*(2), 191-202. doi:10.1677/joe.1.06856
- Bianchi-Smiraglia, A., Lipchick, B. C., & Nikiforov, M. A. (2017). The Immortal Senescence. *Methods Mol Biol*, *1534*, 1-15. doi:10.1007/978-1-4939-6670-7_1
- Bodnar, A. G., Ouellette, M., Frolkis, M., Holt, S. E., Chiu, C. P., Morin, G. B., . . . Wright, W. E. (1998). Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*, *279*(5349), 349-352. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9454332
- Calabrese, E. J., & Mattson, M. P. (2017). How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? *NPJ Aging Mech Dis*, *3*, 13. doi:10.1038/s41514-017-0013-z

- Chen, J., & Greider, C. W. (2006). Telomerase Biochemistry and Biogenesis. In T. de Lange, V. Lundblad, & E. Blackburn (Eds.), *Telomeres* (pp. 49-79). New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Colman, R. J., Anderson, R. M., Johnson, S. C., Kastman, E. K., Kosmatka, K. J., Beasley, T. M., . . . Weindruch, R. (2009). Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, *325*(5937), 201-204. doi:10.1126/science.1173635
- Coppe, J. P., Desprez, P. Y., Krtolica, A., & Campisi, J. (2010). The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*, *5*, 99-118. doi:10.1146/annurev-pathol-121808-102144
- Coussens, M., Yamazaki, Y., Moisyadi, S., Suganuma, R., Yanagimachi, R., & Allsopp, R. (2006). Regulation and effects of modulation of telomerase reverse transcriptase expression in primordial germ cells during development. *Biol Reprod*, *75*(5), 785-791. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16899651
- Czarkwiani, A., & Yun, M. H. (2018). Out with the old, in with the new: senescence in development. *Curr Opin Cell Biol*, *55*, 74-80. doi:10.1016/j.ceb.2018.05.014
- da Costa, J. P., Vitorino, R., Silva, G. M., Vogel, C., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. (2016). A synopsis on aging-Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev*, *29*, 90-112. doi:10.1016/j.arr.2016.06.005
- de Lange, T. (2005). Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev*, *19*(18), 2100-2110. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16166375
- Demaria, M., Ohtani, N., Youssef, S. A., Rodier, F., Toussaint, W., Mitchell, J. R., Campisi, J. (2014). An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell*, *31*(6), 722-733. doi:10.1016/j.devcel.2014.11.012
- Dong, Y., Yoshitomi, T., Hu, J. F., & Cui, J. (2017). Long noncoding RNAs coordinate functions between mitochondria and the nucleus. *Epigenetics Chromatin*, *10*(1), 41. doi:10.1186/s13072-017-0149-x
- Faller, J. W., Pereira, D. D. N., de Souza, S., Nampo, F. K., Orlandi, F. S., & Matumoto, S. (2019). Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: A systematic review. *PLoS One*, *14*(4), e0216166. doi:10.1371/journal.pone.0216166
- Ferrucci, L., & Fabbri, E. (2018). Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*, *15*(9), 505-522. doi:10.1038/s41569-018-0064-2
- Flores, I., Benetti, R., & Blasco, M. A. (2006). Telomerase regulation and stem cell behaviour. *Curr Opin Cell Biol*, *18*(3), 254-260. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16617011
- Franceschi, C., Garagnani, P., Vitale, G., Capri, M., & Salvioli, S. (2017). Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol Metab*, *28*(3), 199-212. doi:10.1016/j.tem.2016.09.005
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Cardiovascular Health Study Collaborative Research, G. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *56*(3), M146-156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146
- Gorgoulis, V., Adams, P. D., Alimonti, A., Bennett, D. C., Bischof, O., Bishop, C., Demaria, M. (2019). Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*, *179*(4), 813-827. doi:10.1016/j.cell.2019.10.005

Griffith, J. D., Comeau, L., Rosenfield, S., Stansel, R. M., Bianchi, A., Moss, H., & de Lange, T. (1999). Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell*, 97(4), 503-514. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10338214>

Guo, H., Callaway, J. B., & Ting, J. P. Y. (2015). Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*, 21(7), 677-687. doi:10.1038/nm.3893

Harley, C. B., Futcher, A. B., & Greider, C. W. (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*, 345(6274), 458-460. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2342578

Hayflick, L. (1965). The Limited in Vitro Lifetime of Human Diploid Cell Strains. *Exp Cell Res*, 37, 614-636. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14315085>

Hayflick, L., & Moorhead, P. S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 25, 585-621. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13905658>

He, S., & Sharpless, N. E. (2017). Senescence in Health and Disease. *Cell*, 169(6), 1000-1011. doi:10.1016/j.cell.2017.05.015

Hung, W. L., Wang, Y., Chitturi, J., & Zhen, M. (2014). A *Caenorhabditis elegans* developmental decision requires insulin signaling-mediated neuron-intestine communication. *Development*, 141(8), 1767-1779. doi:10.1242/dev.103846

Jeon, O. H., Kim, C., Laberge, R. M., Demaria, M., Rathod, S., Vasserot, A. P., . . . Elisseeff, J. H. (2017). Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nat Med*, 23(6), 775-781. doi:10.1038/nm.4324

Kirkland, J. L., & Tchkonja, T. (2017). Cellular Senescence: A Translational Perspective. *EBioMedicine*, 21, 21-28. doi:10.1016/j.ebiom.2017.04.013

Lee, B. Y., Han, J. A., Im, J. S., Morrone, A., Johung, K., Goodwin, E. C., . . . Hwang, E. S. (2006). Senescence-associated beta-galactosidase is lysosomal beta-galactosidase. *Aging Cell*, 5(2), 187-195. doi:10.1111/j.1474-9726.2006.00199.x

Lessel, D., & Kubisch, C. (2019). Hereditary Syndromes with Signs of Premature Aging. *Dtsch Arztebl Int*, 116(29-30), 489-496. doi:10.3238/arztebl.2019.0489

Liu, J., Wang, L., Wang, Z., & Liu, J. P. (2019). Roles of Telomere Biology in Cell Senescence, Replicative and Chronological Ageing. *Cells*, 8(1). doi:10.3390/cells8010054

Liu, X. L., Ding, J., & Meng, L. H. (2018). Oncogene-induced senescence: a double edged sword in cancer. *Acta Pharmacol Sin*, 39(10), 1553-1558. doi:10.1038/aps.2017.198

Ludovico, P., & Burhans, W. C. (2014). Reactive oxygen species, ageing and the hormesis police. *FEMS Yeast Res*, 14(1), 33-39. doi:10.1111/1567-1364.12070

Mah, L. J., El-Osta, A., & Karagiannis, T. C. (2010). GammaH2AX as a molecular marker of aging and disease. *Epigenetics*, 5(2), 129-136. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20150765>

Mollinedo Cardalda, I., Lopez, A., & Cancela Carral, J. M. (2019). The effects of different types of physical exercise on physical and cognitive function in frail institutionalized older adults with mild to moderate cognitive impairment. A randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr*, 83, 223-230. doi:10.1016/j.archger.2019.05.003

Morin, G. B. (1997). Telomere control of replicative lifespan. *Exp Gerontol*, 32(4-5), 375-382. doi:10.1016/s0531-5565(96)00164-7

- Mozdy, A. D., Podell, E. R., & Cech, T. R. (2008). Multiple yeast genes, including Paf1 complex genes, affect telomere length via telomerase RNA abundance. *Mol Cell Biol*, 28(12), 4152-4161. doi:10.1128/MCB.00512-08
- Nikiforov, M. A., & Shewach, D. S. (2017). Detection of Nucleotide Disbalance in Cells Undergoing Oncogene-Induced Senescence. *Methods Mol Biol*, 1534, 165-173. doi:10.1007/978-1-4939-6670-7_16
- Ogrodnik, M., Salmonowicz, H., & Gladyshev, V. N. (2019). Integrating cellular senescence with the concept of damage accumulation in aging: Relevance for clearance of senescent cells. *Aging Cell*, 18(1), e12841. doi:10.1111/acel.12841
- Pacifico, J., Geerlings, M. A. J., Reijnierse, E. M., Phassouliotis, C., Lim, W. K., & Maier, A. B. (2020). Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*, 131, 110801. doi:10.1016/j.exger.2019.110801
- Panwar, P., Butler, G. S., Jamroz, A., Azizi, P., Overall, C. M., & Bromme, D. (2018). Aging-associated modifications of collagen affect its degradation by matrix metalloproteinases. *Matrix Biol*, 65, 30-44. doi:10.1016/j.matbio.2017.06.004
- Papadopoli, D., Boulay, K., Kazak, L., Pollak, M., Mallette, F., Topisirovic, I., & Hulea, L. (2019). mTOR as a central regulator of lifespan and aging. *F1000Res*, 8. doi:10.12688/f1000research.17196.1
- Rockwood, K., & Howlett, S. E. (2018). Fifteen years of progress in understanding frailty and health in aging. *BMC Med*, 16(1), 220. doi:10.1186/s12916-018-1223-3
- Royce, G. H., Brown-Borg, H. M., & Deepa, S. S. (2019). The potential role of necroptosis in inflammaging and aging. *Geroscience*, 41(6), 795-811. doi:10.1007/s11357-019-00131-w
- Ruetenik, A., & Barrientos, A. (2015). Dietary restriction, mitochondrial function and aging: from yeast to humans. *Biochim Biophys Acta*, 1847(11), 1434-1447. doi:10.1016/j.bbabi.2015.05.005
- Sahin, E., & DePinho, R. A. (2012). Axis of ageing: telomeres, p53 and mitochondria. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 13(6), 397-404. doi:10.1038/nrm3352
- Sarkar, T. J., Quarta, M., Mukherjee, S., Colville, A., Paine, P., Doan, L., . . . Sebastiano, V. (2020). Transient non-integrative expression of nuclear reprogramming factors promotes multifaceted amelioration of aging in human cells. *Nat Commun*, 11(1), 1545. doi:10.1038/s41467-020-15174-3
- Shigenaga, M. K., Hagen, T. M., & Ames, B. N. (1994). Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(23), 10771-10778. doi:10.1073/pnas.91.23.10771
- Sun, Y., Coppe, J. P., & Lam, E. W. (2018). Cellular Senescence: The Sought or the Unwanted? *Trends Mol Med*, 24(10), 871-885. doi:10.1016/j.molmed.2018.08.002
- Teixeira, M. T., Arneric, M., Sperisen, P., & Lingner, J. (2004). Telomere length homeostasis is achieved via a switch between telomerase- extendible and -nonextendible states. *Cell*, 117(3), 323-335. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15109493
- Terman, A., & Brunk, U. T. (2004). Aging as a catabolic malfunction. *Int J Biochem Cell Biol*, 36(12), 2365-2375. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15325578
- Tuttle, C. S. L., Waaijer, M. E. C., Slee-Valentijn, M. S., Stijnen, T., Westendorp, R., & Maier, A. B. (2020). Cellular senescence and chronological age in various human tissues: A systematic review and meta-analysis. *Aging Cell*, 19(2), e13083. doi:10.1111/acel.13083
- Valera-Alberni, M., & Canto, C. (2018). Mitochondrial stress management: a dynamic journey. *Cell Stress*, 2(10), 253-274. doi:10.15698/cst2018.10.158

Weichhart, T. (2018). mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology*, 64(2), 127-134. doi:10.1159/000484629

Zecic, A., & Braeckman, B. P. (2020). DAF-16/FoxO in *Caenorhabditis elegans* and Its Role in Metabolic Remodeling. *Cells*, 9(1). doi:10.3390/cells9010109

Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*, 45(2), 27-37. doi:10.1097/AIA.0b013e318034194e