



**¿LA SENESCENCIA CELULAR PROMUEVE EL  
ENVEJECIMIENTO BIOLÓGICO?**

**SCOPING REVIEW**

**Irviana Molina<sup>1</sup>, Eduvigis Solórzano<sup>2</sup>**

- 1. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.**
- 2. Grupo de Investigaciones Biopatológicas (GIBFO). Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.**

**CORRESPONDENCIA:** ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-0147-0456>

Universidad de Los Andes. Facultad de Odontología. 5101. Mérida-Venezuela.

**Email:** [eduvigis@ula.ve](mailto:eduvigis@ula.ve)

**RESUMEN**

La senescencia celular es un mecanismo de respuesta frente a elementos nocivos, consiste en la detención de las divisiones celulares; por lo cual la célula permanece viable y el daño sufrido no es transmisible a las siguientes generaciones; sin embargo, la evidencia actual indica que este tipo de células son más predominantes en tejidos de individuos con mayor edad biológica y la presencia de ciertos marcadores que expresan daño molecular plantea como objetivo contestar la siguiente pregunta de investigación: ¿la senescencia celular promueve el envejecimiento biológico? Se llevó a cabo una revisión de alcance “Scoping review” con base a la guía de extensión de la declaración PRISMA y con las pautas del Instituto Joanna Briggs para la realización revisiones sistemáticas de alcance, empleando las bases de datos PubMed, Scopus y Google Scholar, se seleccionaron los artículos publicados en los últimos 5 años, En los criterios de inclusión, se aceptaron todos los tipos de estudios posibles publicados en el idioma inglés con fechas entre el 30 noviembre de 2019 hasta el 01 de enero de 2021, la búsqueda arrojó 579 artículos, que luego de su respectiva revisión fueron seleccionados 52. De



estos artículos seleccionados (42) se identificaron como estudios documentales de los cuales (40) eran artículos de revisión y (2) emplearon bases de datos provenientes de estudios previos; (11) eran estudios experimentales de los cuales (5) eran estudios *in vivo* y (6) *in vitro*. Debido a los múltiples factores celulares y bioquímicos involucrados, se requiere de más datos para inferir una asociación directa de causalidad del envejecimiento sobre los tejidos.

**PALABRAS CLAVES:** Senescencia Celular, Biomarcadores, Envejecimiento celular, Inmunosenescencia.

## DOES CELLULAR SENESENCE PROMOTE BIOLOGICAL AGING? SCOPING REVIEW

### ABSTRACT

Cellular senescence is a response mechanism against damage elements, it consists in the arrest of cell divisions; Therefore, the cell remains viable and the damage suffered is not transmissible to subsequent generations, however, current evidence indicates that this kind of cells is more predominant in tissues of individuals with greater biological age and the presence of certain markers that express molecular damage, this aims to answer the following research question: does cellular senescence promote biological aging? A scoping review was carried out based on the extension guide of the PRISMA statement extension guide and with the Joanna Briggs Institute guidelines for systematic scoping review, using the PubMed, Scopus and Google Scholar databases. Articles published in the last 5 years were selected. the inclusion criteria include all types of possible studies published in English with dates between November 30, 2019 and January 1, 2021, the search yielded 579 articles of which 53 were selected after their respective review. These selected articles show that (41) were identified as documentary studies of which (39) were review articles and (2) used databases from previous studies; (11) were experimental studies of which (5) were *in vivo* and (6) *in vitro* studies. Due to the multiple



cellular and biochemical factors involved, more data is required to infer a direct causal association of aging on tissues.

**KEYWORDS:** Cellular senescent, Biomarkers, Cellular aging, Inmunosenescence.

## 1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la vida desde el nacimiento hasta la adultez involucra distintos mecanismos que pueden ser descritos con cierta exactitud en la literatura actual; sin embargo, las bases biológicas del estado de declive del organismo, conocido como envejecimiento, sigue siendo una de las mayores preguntas de la ciencia sin respuesta; pudiendo deberse esto, a la innumerable cantidad de factores, señalizaciones celulares y moleculares involucrados que actúan con cierta sinergia, por lo que, la tarea de identificar y correlacionar resulta compleja(1–4). No es de extrañar entonces; que no exista una, sino varias teorías que tratan de explicar las causas de este fenómeno; desde el equilibrio que puede existir con el gasto energético de una célula, el estado de las células madres, la longitud de los telómeros que puede acortarse con cada división

celular, hasta aquellas que sostienen que la longevidad está condicionada a una expresión genética (1,5).

No obstante, es posible que el envejecimiento esté asociado a una consecuencia de las respuestas celulares ante estímulos del medio, al ser estos nocivos y dependiendo del grado de estrés al que están sometidas, las células tienen tres posibles respuestas: reparación, muerte o senescencia. La senescencia involucra mecanismos que provocan un estado de pérdida estable celular y eventualmente, la detención de las divisiones mitóticas, por lo cual, la célula permanece viable, pero no puede transmitir el daño que ha sufrido a la siguiente generación; en este sentido, lo realmente interesante es que estas células son más predominantes en individuos con mayor edad biológica, ya que suelen



permanecer en los tejidos. Éste último punto abre un debate sobre si los mecanismos asociados a la senescencia están involucrados o no en el envejecimiento(3,6–8).

La senescencia implica diversos cambios morfológicos y bioquímicos en las células; asimismo, se pueden establecer ciertas relaciones con mecanismos asociados a la senescencia como aquellos intervinientes en la longitud de los telómeros, el estrés oxidativo e inclusive la inflamación. En la actualidad la interpretación de estos factores y su papel en el envejecimiento se hace con base a biomarcadores de senescencia, los cuales, para darle validez científica, deben ser utilizados en conjunto, lo que permite identificar dichas células en un tejido (5,9–12).

Se puede notar como distintas áreas del conocimiento suman esfuerzos con el fin de esclarecer los mecanismos asociados a este fenómeno, y es por esto que está disponible una gran cantidad de

información disponible que trata de aportar respuestas desde diversos puntos de vista, por lo tanto, existen diversas teorías e información discordante; por lo tanto, desde un enfoque exploratorio, esta revisión de alcance ofrece un aporte novedoso a la literatura sobre la comprensión de la senescencia celular y su relación con el envejecimiento biológico, con el objetivo de abordar la siguiente pregunta de investigación: ¿la senescencia celular promueve el envejecimiento biológico? Para alcanzar este objetivo, los trabajos seleccionados según criterios de inclusión y exclusión se ordenaron para su análisis siguiendo un enfoque narrativo, que se describe en las siguientes secciones.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1 Tipo y diseño del estudio

Este estudio según la clasificación dada por Hernández, Fernández y Baptista (13) tuvo un alcance exploratorio con un diseño no experimental; transeccional, descriptivo. El desarrollo de este estudio estuvo basado en la guía de extensión de la declaración



PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalyses*), PRISMS-ScR (14) publicada en 2018 y con la guía del Instituto Joanna Briggs para la realización revisiones sistemáticas de alcance(15)

## 2.2 Estrategia de búsqueda

La búsqueda fue realizada de manera independiente, el ultima la

búsqueda fue realizada hasta enero 2021. La estrategia de búsqueda estuvo limitada a los últimos 5 años (desde noviembre 2015 hasta enero 2021), utilizando los términos en español para Scholar Google y en inglés para las bases Pubmed/Medline/NCBI y Scopus. En la tabla 1 se observa la estrategia de búsqueda utilizada y operador booleano empleado (“AND” / “Y”).

**Tabla 1: Palabras clave empleadas en cada base de datos**

<b>Pubmed/Medline/NCBI</b>	cellular senescence AND biological aging AND b galactosidase / celular senescence AND biologicalaging AND Senescent secretory phenotype/ cellular senescence AND biological aging AND DNA Damage/ Cellular senescence AND biological aging AND Telomere attrition/ Cellular senescence AND biological aging AND telomerase/ Cellular senescence AND biological aging AND biomarkers/ Cellular senescence AND biological aging AND stress oxidative/ Cellular senescence AND biological aging AND Immunosenescence
<b>Google scholar</b>	cellular senescence AND biological aging /B galactosidase AND Senescent secretory phenotype/ DNA Damage AND Telomere attrition/ telomerase AND biomarkers AND Immunosenescence
<b>Scopus</b>	cellular senescence AND biological aging AND DNA Damage/ cellular senescence AND biological aging AND Telomere attrition/ cellular senescence AND biological aging AND telomerase



### 2.3 Criterios de inclusión y exclusión del estudio

En los criterios de inclusión, se aceptaron:

1. Artículos que evalúen la senescencia celular, 2. Estudios *in vitro*, *in vivo* y revisiones documentales publicados en el idioma inglés, 3. Estudios publicados con fechas entre el 30 noviembre de 2015 hasta el 01 de enero de 2021. Los criterios de exclusión fueron: aquellos artículos duplicados, estudios irrelevantes, manuscritos, cartas al editor, comentarios de especialistas, y artículos no revisados. Es importante destacar que no se encontró una revisión de alcance “Scoping review” en español en los últimos 5 años sobre este tema, por lo que sólo se logró incluir artículos en inglés.

### 2.4 Tratamiento de los datos

Se creó una planilla para recopilar datos en el software Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EE. UU.) Para la extracción de datos fue clasificado de acuerdo al año de publicación, fuente, tipo y objeto de estudio, principales aportes, además, fueron clasificados de acuerdo a su rigurosidad metodológica y relevancia para el estudio.

## 3. RESULTADOS

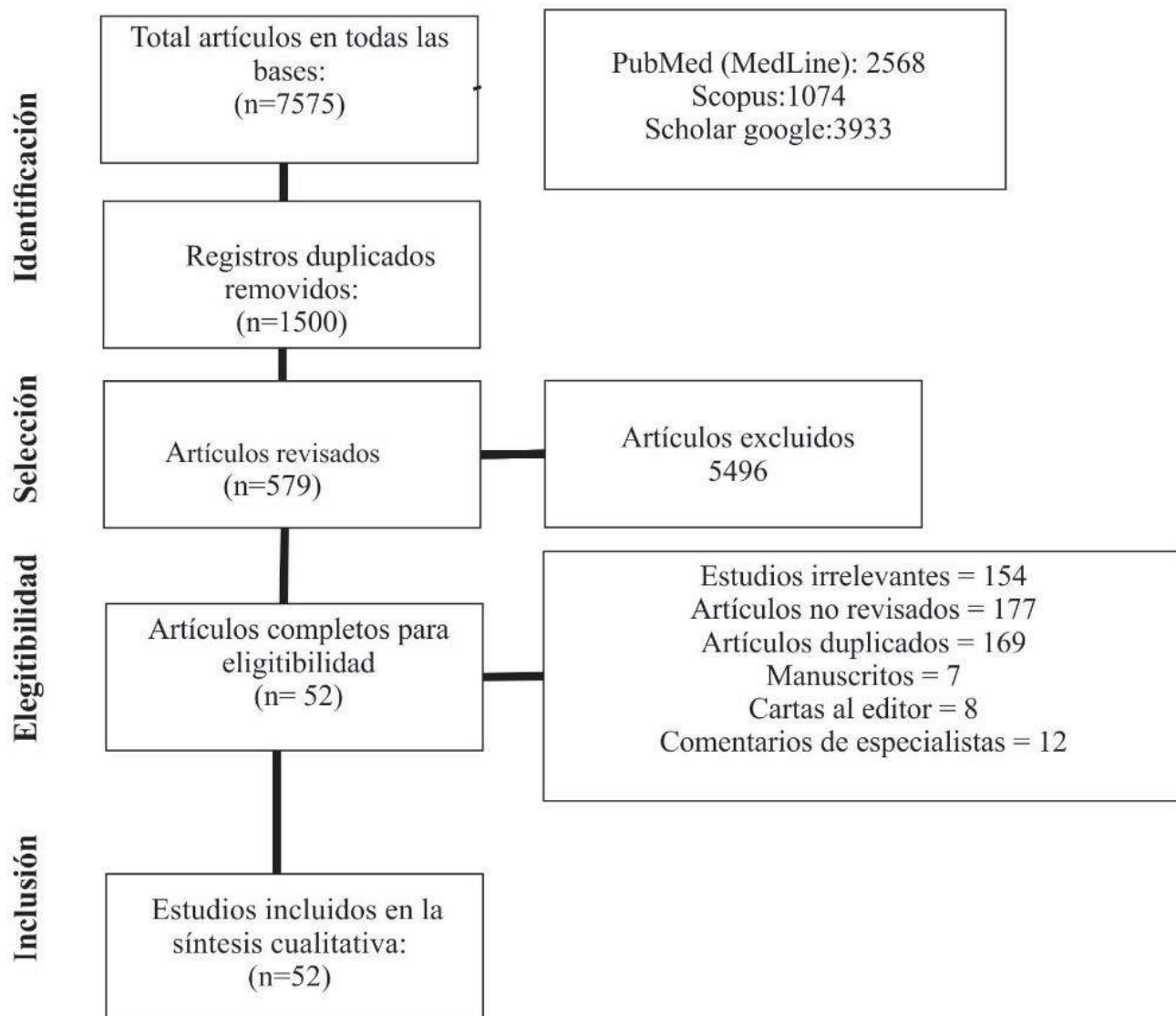
### 3.1. ESTUDOS SELECCIONADOS

En la figura 1 pueden observarse las diferentes etapas de esta revisión. La búsqueda identificó 7575, fueron eliminados los artículos repetidos, quedando solo 579 artículos que



posteriormente fueron analizados por sus títulos y resúmenes para su selección. Considerando los criterios de inclusión y exclusión se eligieron 52 artículos, las características de estos están la figura 2. Un total de 41 estudios que emplean fuentes secundarias (artículos de revisión y artículos que utilizaron bases de datos provenientes de estudios previos); en

cuanto a estudios experimentales se seleccionaron un total de (11) (estudios *in vivo* e *in vitro*). En las tablas 2, 3 y 4 se presentan los estudios con mayor relevancia, debido a su rigurosidad metodológica, se considera que los resultados y conclusiones representan un aporte importante al desarrollo del tema.



**Figura 1. Etapas de la investigación.**



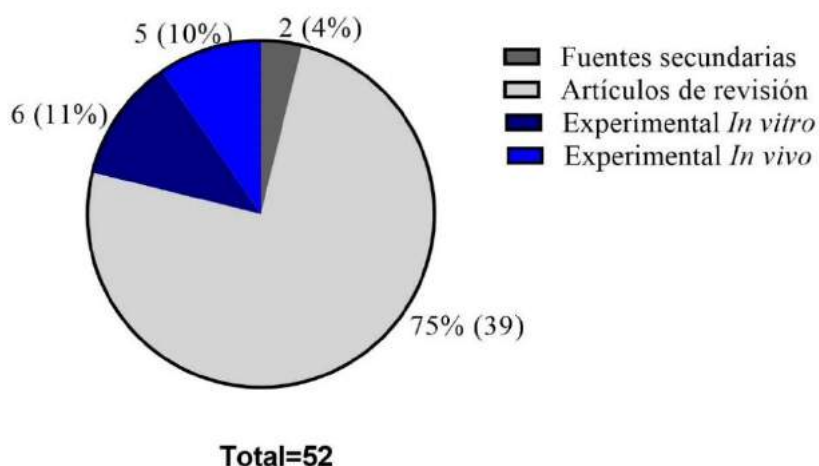


Figura 2 Distribución de los estudios.

Tabla 3. Estudios *in vitro*

Autor	Diseño del estudio	Objetivo	Número de muestra	Principal aporte
Lee S. y cols (18)	Experimental <i>In vitro</i>	Examinar las asociaciones entre el microbioma intestinal y las características del envejecimiento y la inmunidad.	165 muestras fecales recolectadas y una submuestra de 345 muestras de sangre para secuenciar ARN	Las bacterias intestinales pueden influir en los mecanismos fisiológicos subyacentes a una amplia gama de enfermedades relacionadas con la edad y fenotipos biológicos.
Schafer M. y cols (6)	Experimental <i>In vitro</i>	Determinar si el SASP circulante puede ser empleado como un biomarcador de envejecimiento/riesgo médico	Cultivos celulares de fibroblastos, preadipocitos, mioblastos y células epiteliales humanas	El SASP circulante puede servir como un biomarcador candidato clínicamente útil de la salud relacionada con la edad y una poderosa herramienta para estudios intervencionistas en humanos



Alibhai FJ. y cols (9)	Experimental <i>In vitro</i>	Describir los cambios que ocurren en las vesículas extracelulares plasmáticas durante el envejecimiento	Muestras sanguíneas de ratones jóvenes (3 meses) y ancianos (18-21 meses)	Las células senescentes contribuyen a cambios en las vesículas extracelulares plasmáticas con la edad, por lo que se sugiere que las células senescentes pueden afectar de manera general todo el organismo
------------------------------	---------------------------------	---	---	---

**Tabla 2 Estudios *in vivo***

Autores	Diseño	Objetivo	Número de muestra	Principal aporte
Rentscher K. y cols (16)	Experimental Estudio clínico longitudinal	Determinar el efecto amortiguador del estrés psicosocial en dos vías biológicas de envejecimiento la señal de senescencia celular p16INK4a (CDKN2A) y las vías de control de la transcripción activadas bajo estrés celular	70 adultos de 40 parejas heterosexuales procedente de Los Ángeles entre el 2009 y el 2012	Los hallazgos identifican la cercanía de la relación como un factor protector que puede amortiguar el impacto del estrés en las vías del estrés celular y la senescencia
Chu X. y cols (17)	Experimental Estudio clínico de una sola intervención	Determinar si un shock hemorrágico conlleva a una respuesta de senescencia aguda	6 ratas de edad madura	La senescencia observada es necesaria para mantener la homeostasis del tejido después de la lesión.



Autor	Diseño del estudio	Objetivo	Número de muestra	Principal aporte
Lee S. y cols (18)	Experimental <i>In vitro</i>	Examinar las asociaciones entre el microbioma intestinal y las características del envejecimiento y la inmunidad.	165 muestras fecales recolectadas y una submuestra de 345 muestras de sangre para secuenciar ARN	Las bacterias intestinales pueden influir en los mecanismos fisiológicos subyacentes a una amplia gama de enfermedades relacionadas con la edad y fenotipos biológicos.
Schafer M. y cols (6)	Experimental <i>In vitro</i>	Determinar si el SASP circulante puede ser empleado como un biomarcador de envejecimiento/riesgo médico	Cultivos celulares de fibroblastos, preadipocitos, mioblastos y células epiteliales humanas	El SASP circulante puede servir como un biomarcador candidato clínicamente útil de la salud relacionada con la edad y una poderosa herramienta para estudios intervencionistas en humanos
Alibhai FJ. y cols (9)	Experimental <i>In vitro</i>	Describir los cambios que ocurren en las vesículas extracelulares plasmáticas durante el envejecimiento	Muestras sanguíneas de ratones jóvenes (3 meses) y ancianos (18-21 meses)	Las células senescentes contribuyen a cambios en las vesículas extracelulares plasmáticas con la edad, por lo que se sugiere que las células senescentes pueden afectar de manera general todo el organismo



Autor	Diseño del estudio	Objetivo	Número de muestra	Principal aporte
Lee S. y cols (18)	Experimental <i>In vitro</i>	Examinar las asociaciones entre el microbioma intestinal y las características del envejecimiento y la inmunidad.	165 muestras fecales recolectadas y una submuestra de 345 muestras de sangre para secuenciar ARN	Las bacterias intestinales pueden influir en los mecanismos fisiológicos subyacentes a una amplia gama de enfermedades relacionadas con la edad y fenotipos biológicos.
Schafer M. y cols (6)	Experimental <i>In vitro</i>	Determinar si el SASP circulante puede ser empleado como un biomarcador de envejecimiento/riesgo médico	Cultivos celulares de fibroblastos, preadipocitos, mioblastos y células epiteliales humanas	El SASP circulante puede servir como un biomarcador candidato clínicamente útil de la salud relacionada con la edad y una poderosa herramienta para estudios intervencionistas en humanos
Alibhai FJ. y cols (9)	Experimental <i>In vitro</i>	Describir los cambios que ocurren en las vesículas extracelulares plasmáticas durante el envejecimiento	Muestras sanguíneas de ratones jóvenes (3 meses) y ancianos (18-21 meses)	Las células senescentes contribuyen a cambios en las vesículas extracelulares plasmáticas con la edad, por lo que se sugiere que las células senescentes pueden afectar de manera general todo el organismo



Autor	Diseño	Objetivo	Número de muestra	Principal aporte
Tuttle C. y cols (19)	Documental, revisión sistemática, metaanálisis	Evaluar la evidencia actual acerca de las células senescentes en muestras de tejido humano envejecido	51 artículos	La magnitud de la senescencia puede variar entre tejidos, dentro de los tejidos y dependiendo del marcador utilizado para detectar la senescencia
Von Z. T. y cols (20)	Documental	Describir la relevancia demostrada y potencial de la senescencia celular como diana de las enfermedades crónicas relacionadas con la edad.	140 artículos	Existe buena evidencia de un fenotipo senescente como respuesta al estrés en células posmitóticas, incluidas las miofibras esqueléticas
Amaya M. y cols (21)	Revisión documental	Describir el estado de desarrollo de terapias contra la senescencia celular para uso humano	128 artículos	las estrategias para reducir o eliminar la carga de las células senescentes o sus productos tienen el potencial de impactar en múltiples resultados clínicos con una sola intervención
Dhalla P. y cols (22)	Revisión documental	Explicar la naturaleza interdependiente de p53, los telómeros y otros mecanismos convencionales del envejecimiento y el cáncer	49 artículos	El "envejecimiento acelerado" puede ser causado por el cáncer y su tratamiento
Lulkiewicz M.(10)	Revisión documental	Describir los factores que afectan la longitud de los telómeros en las células humanas y su relación con variables como el	89 artículos	Es probable que la contaminación, el aumento de los procesos de inflamación y el estrés oxidativo en la edad adulta puedan acelerar el



---

sexo, variaciones  
ambientales y  
hormonales

desgaste de la longitud de  
los telómeros

---

### 3.2. SENESCENCIA Y ENVEJECIMIENTO BIOLÓGICO

El envejecimiento es un proceso universal e intrínseco, que según criterio de algunos autores, comienza después del nacimiento y se mantiene durante el desarrollo de la vida (18, 1-3), se caracteriza por la pérdida progresiva de las capacidades y las funciones de los órganos, tejidos, e inclusive, de las moléculas bioformativas conforme transcurre el tiempo (23-12). Las manifestaciones del proceso de envejecimiento incluyen la disminución del cabello, aumento de la susceptibilidad a las infecciones, mayor riesgo de insolación o hipotermia, cambios músculo-esqueléticos y en la piel, siendo este último el signo más evidente, ya que, se torna flácida, hipercrómica, con pérdidas de brillo, turgencia y presencia de depresiones

dérmicas (1, 24). Estudios relacionan a este fenómeno con la respuesta al estrés, el aumento del desequilibrio homeostático (22, 6, 6, 24, 25), también se evidencia la relación del envejecimiento con patologías crónicas, cardiovasculares, metabólicas y neurodegenerativas (3, 11, 22), que en última instancia conducen a la insuficiencia de los órganos y a la muerte (5, 25, 26) siendo evidente en todos los seres vivos y especialmente en los humanos (6, 7, 13).

A pesar de presentarse como un proceso natural existe un estado alterado que se denomina envejecimiento acelerado. Dicha alteración puede ser producto de un desequilibrio genético o inducido, ya que, la compilación de pruebas apoya la hipótesis de que el cáncer y sus tratamientos (quimioterapia y radioterapia), además de factores



asociados como disfunción de la enzima telomerasa e isoformas de p53 causan un envejecimiento acelerado, afectando la longitud de los telómeros, especialmente en las células madre hematopoyéticas (8, 9, 27, 28 29), entre otros efectos. El envejecimiento tanto en su patrón normal como el acelerado conduce a un aumento progresivo de los niveles de morbilidad y mortalidad hacia el fin de la vida y ejerce en consecuencia, una importante carga a la sociedad y a la economía mundial (22, 24, 30).

La comprensión de este fenómeno requiere de la intervención de diversas áreas del saber que, en conjunto, logren dilucidar los complejos mecanismos que se encuentran detrás del proceso de envejecimiento basado en la célula (1, 6). Son diversas las teorías que tratan de explicar este fenómeno, siendo una de las primeras la del **soma desechable**, la cual expone que la vida mantiene un equilibrio en la inversión de sus recursos energéticos, entre el mantenimiento de sí misma mediante

procesos de reparación y los que se requieren para la procreación, esta se produce cuando el cuerpo invierte más de su energía para la reparación somática, lo que conduce a la muerte de las células (6); asimismo, la teoría de las mutaciones somáticas, sugiere que la acumulación de mutaciones del ADN puede conducir a la tumorigénesis y a la senescencia (6).

Otras teorías aluden cambios del metabolismo, como lo es **la teoría de los radicales libres y la hipótesis de la tasa de vida**; la cual, trata de que el estrés oxidativo es uno de los factores más importantes del envejecimiento (5). Esto coincidió con la idea de que las especies con una alta tasa metabólica, envejecen más rápido y tienen una vida más corta. Describe a la senescencia como un resultado del consumo de energía. Estas dos hipótesis se basan en la generación de mayor cantidad de radicales de oxígeno, llamados Especies Reactivas de Oxígeno (ROS por sus siglas en inglés), que provocan deterioros importantes en la célula y sus constituyentes, éstos se han relacionado con



daños causados por radiaciones ultravioleta, el impacto de diferentes longitudes de onda, agentes tóxicos ambientales, el fallo inherente y progresivo de las vías de respuesta al daño, por lo cual, se hace evidente que el fracaso de la reparación de estos daños puede conducir al acortamiento de la vida útil de las células involucradas (6, 7, 6, 11, 30).

Se ha tratado también de explicar el envejecimiento a través de los cambios genéticos y de la inestabilidad de las principales biomoléculas formativas (ADN, ARN, proteínas, carbohidratos y lípidos), esta se conoce como **la teoría del daño del envejecimiento (DamAging)**. Se considera que esos daños son los principales factores causantes de las alteraciones y enfermedades relacionadas con la edad, y conducen a una disminución de la esperanza de vida y de la salud (1, 23, 31, 32, 33). Se cree que las alteraciones ocasionadas en la síntesis de estas biomoléculas son la base de algunos de los cambios fisiológicos que se evidencian en los tejidos envejecidos (5, 11).

Otros puntos de vista indican que todas las células están sujetas a desgaste y deben ser reemplazadas periódicamente para mantener la fisiología normal de los tejidos y órganos, por lo tanto, la disminución del número o función de las células madre, es uno de los marcadores claves del envejecimiento, lo que define las bases de la teoría de **agotamiento de las células madre** (23, 5). De esta manera se establece que la autofagia está involucrada en el envejecimiento de las células madre al impactar coordinadamente su metabolismo y los cambios epigenéticos (6, 30). Esta teoría se sustenta debido a la correlación que presenta la población de células madre envejecidas con función disminuida y la evidencia de daño en el ADN relacionado con la edad, exhibiendo un aumento en los niveles de p16INK4a (conocido como p16 - proteína que controla la progresión del ciclo celular), (5, 25).

El envejecimiento se ha tratado de explicar a través de otros mecanismos, como los hormonales (**teoría del ciclo endocrino**),





en los que se establece que dichas sustancias regulan este proceso, al declive del sistema inmune (**teoría inmunológica**), algunas teorías infieren que el envejecimiento sigue un calendario predeterminado donde la longevidad es una expresión genética y está a su vez, mediada por la senescencia y la alteración de la expresión de dichos genes, se establece así **la teoría programada**, mientras que su antítesis, la teoría **cuasi-programada**, sostiene que es un efecto secundario de los programas genéticos que determinan el crecimiento y el desarrollo en los primeros años de vida (6). A pesar de que hay muchas teorías sobre las causas biológicas del envejecimiento se cree que la acumulación de daños moleculares aleatorios no reparados a lo largo del tiempo podría ser la causa principal del envejecimiento celular (34, 31). Debido a que todos los componentes moleculares son susceptibles de sufrir daños, incluidos el ADN, las proteínas, los lípidos y los orgánulos citoplasmáticos (6). Por lo que se infiere que el envejecimiento es un

fenómeno sistémico regulado por múltiples vías (9).

Otros mecanismos a considerar están relacionados con la respuesta celular a los estímulos del medio; las células están constantemente sujetas a varios tipos de estrés y según el tipo de célula, la naturaleza y la intensidad del estrés, la respuesta celular estaría encaminada por una de las tres vías principales: la reparación, apoptosis, o la **senescencia** (3, 6, 7), es por ello que en esta revisión se hará especial énfasis en esta última vía.

La senescencia es un estado celular de pérdida estable a largo plazo de la capacidad proliferativa, pero con la detención de la actividad y viabilidad metabólica normal, se da en las células que están expuestas a un alto estrés, pero aún en el rango subcitotóxico, y que no pueden reparar todos los daños causados por factores estresantes (8).

Este mecanismo implica que el ciclo celular se detenga prematuramente, lo que conduce



a un cese irreversible de la proliferación, evitando así, que el daño se transmita a la siguiente generación, y esto se debe a que se promueve un cese de las divisiones mitóticas, la viabilidad y la actividad metabólica de las células afectadas (1-21, 35). Este proceso contribuye al envejecimiento, en parte, a través de un cambio evidente en su morfología y función, que ha sido caracterizado y denominado Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia (SASP por sus siglas en inglés), (7,20, 26, 36-37, 38).

### **3.2.1. MECANISMOS ASOCIADOS A LA SENESCENCIA**

Hayflick y Moorhead en 1961, descubrieron que a pesar de la accesibilidad de los factores de crecimiento, nutrientes y el espacio adecuados, los fibroblastos tienen un número limitado de divisiones celulares y que luego experimentan una pérdida permanente de proliferación celular y entran en un estado de senescencia replicativa (RS) o dependiente de los telómeros, ya que, se produce por

replicación y por el acortamiento de los telómeros (3, 10, 9, 39, 40, 41); asimismo, se demostró que no solo se produce en los fibroblastos, sino también en todas las células somáticas (22, 6). Mientras que la senescencia inducida (IS) o no telomérica, es producida por daño al ADN, oncogenes, señales mitogénicas o estrés excesivo (3, 6, 5, 42).

Bajo esta premisa, la longitud de los telómeros es considerada como el "reloj molecular" de la senescencia, aunque este es un tema de debate, ya que la longitud telomeral predice de manera inconsistente la esperanza de vida y la muerte, otro punto en contra para la aseveración de "reloj molecular" es que no se ha podido esclarecer si el desgaste telomérico es causa, consecuencia o simplemente una coincidencia con el proceso de envejecimiento. Además, dichas mediciones muchas veces son sesgadas, debido a que los métodos establecidos miden cada parámetro con ligeras diferencias (10, 9, 11).



### 3.2.3. CAMBIOS MORFOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS DE LAS CÉLULAS SENESCENTES

La senescencia celular en su respuesta al estrés exhibe **cambios morfológicos** y **bioquímicos** (21), las células aumentan de tamaño con múltiples núcleos y el citoplasma se vuelve prominente y vacuolado, además muestran patrones de tinción diferentes (5, 16, 31). Los cambios en la morfología celular se deben al aumento del contenido intracelular de ARN y proteínas, que es el resultado de la disminución de la renovación del ARN, la reducción de la degradación de las proteínas por vías mediadas por el proteosoma, la disociación del crecimiento celular de la división celular y el posible bloqueo de las células senescentes en la etapa G1 tardío (6). Algunas modificaciones exhiben la expresión de marcadores moleculares, como por ejemplo, la expresión del marcador  $\beta$ -galactosidasa asociada a la senescencia (SA- $\beta$ -Gal, por sus siglas en inglés) y de los inhibidores de la cinasa

dependientes de la ciclina, entre ellos p16 y p21 (8, 16, 39–41).

El ADN mitocondrial (ADNmt), acumula una variedad de mutaciones y deleciones debido al declive de la función de este organelo, que aumentan con la edad (12, 36). Las mutaciones en el ADNmt, la senescencia, el declive relacionado con la edad en la función mitocondrial y el envejecimiento parecen ser el resultado de varias causas (12, 15, 16, 21, 42). El ADN mitocondrial está sujeto a daño oxidativo (15, 16, 43), lo que impide la replicación macromolecular y la renovación de estos organelos (16, 43), por lo tanto, una disminución de la producción de energía celular con aumento de ROS es lo que confiere a las células un fenotipo envejecido, que en última instancia conduce a enfermedades degenerativas relacionadas con la edad (16, 43).

También se debe indicar que, las células senescentes exhiben un secretoma de senescencia específico, que como se ha indicado en párrafos anteriores es



denominado SASP (2, 5, 16, 19, 30, 34, 37). El verdadero impacto microambiental de SASP y su composición varía en función de los tipos de tejidos y células, lo que refuerza la detención del ciclo celular; asimismo, la literatura demuestra que este fenotipo amplifica las respuestas inmunitarias innatas (15, 16, 25, 30, 32, 44).

### **3.2.4. ACORTAMIENTO DE LOS TELÓMEROS**

Los telómeros son secuencias ADN repetitivo no codificante, que cubren el extremo de las cromátides de los cromosomas, con el fin de proteger el ADN de la degradación o recombinación y, por consiguiente, mantener la estabilidad genómica (13, 26, 29, 33, 37). Se puede decir que estos deciden el máximo de vida funcionalmente activa de una célula, porque cada vez que una célula se divide se pierden muchas repeticiones (entre 50 a 200 pb), acortándose los telómeros (2, 20, 23, 24, 26, 29, 45), lo cual conlleva a que este alcance la longitud crítica y sea disfuncional, lo que desencadena la

respuesta del daño del ADN (DDR por sus siglas en inglés) o dando lugar a la muerte de la célula (10, 18, 46, 47).

Este punto se explica mejor debido a la incapacidad de la ADN polimerasa para replicar los extremos del ADN, el telómero se erosiona con cada replicación celular, lo que se denomina "el problema de la replicación final" (13, 22, 23, 26, 28). Este fenómeno hace que los telómeros alcancen la longitud crítica y sean disfuncionales, lo que desencadena un DDR, estas señales permiten a las células identificar daños moleculares como roturas de la doble cadena, y en consecuencia, detener la progresión del ciclo celular e inducir la senescencia; el acortamiento progresivo de los cromosomas ocurre durante la replicación celular y se observa con el envejecimiento (7, 10, 14, 18, 24, 26, 29, 37, 39, 40, 46, 47).

En otro sentido, las lesiones que impiden la replicación de los telómeros pueden causar una acumulación de ADN monocatenario no replicado y se manifiestan como focos



multiteloméricos en los extremos de las cromátides, lo que se denomina telómeros frágiles (5, 6, 18). La fragilidad de los telómeros surge de las lesiones del ADN que colapsan o detienen la progresión de la horquilla de replicación, respectivamente. Cuando la horquilla de replicación del ADN se enfrenta a las SSB – (*single-stranded DNA binding proteins* o proteínas ligantes de ADN de cadena sencilla), puede causar el colapso de la horquilla, resultando en una ruptura de la doble cadena (24). Por lo que su relación con la senectud se produce cuando las células terminan teniendo telómeros críticamente cortos a través de un proceso que puede implicar la pérdida de la estructura del bucle t y al "destape" debido a la pérdida de proteínas protectoras (15, 16, 25). Esos telómeros sin tapar son reconocidos por los puntos de control del ciclo celular como un daño al ADN, lo que causa la detención del ciclo celular (5).

### 3.2.5. ESTRÉS OXIDATIVO

Distintos autores describen que el daño oxidativo del ADN acelera el acortamiento de los telómeros, lo que desencadena una senescencia prematura (36, 46). Cuando los niveles de ROS superan la capacidad antioxidante de las células, éstas reaccionan con los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos de las células, lo que da lugar a la oxidación o a la formación de peróxido de hidrógeno. Esto conduce a la destrucción de la estructura de la membrana celular, cambios en la permeabilidad y una reacción citotóxica (10, 20). Los altos niveles de ROS pueden dañar directamente el ADN, las proteínas y los lípidos de las células (6). Con el tiempo, el daño oxidativo se acumula y contribuye al envejecimiento y a una variedad de enfermedades degenerativas propias de la edad (6).

Las mitocondrias son uno de los componentes celulares más afectados por el estrés oxidativo, y esto se explica debido a que la acumulación de mutaciones somáticas en los genes que codifican para las proteínas de la cadena respiratoria



mitocondrial o para las proteínas con función reguladora, esto último conlleva a un deterioro de la fosforilación oxidativa y por ende una disminución de la producción de Adenosin Trifosfato (ATP) y una producción anómala de ROS; lo cual se traduce en un desequilibrio de las defensas antioxidantes que finalmente producirá estrés oxidativo. Esto explica por qué la disfunción mitocondrial se ha considerado como un mecanismo fundamental en el envejecimiento (11).

### **3.2.6. SENESCENCIA PREMATURA**

Hay una serie de estímulos no teloméricos que pueden causar senescencia celular prematura en las células independientemente de la longitud de los telómeros, debido a tensiones causadas por agentes endógenos o exógenos de carácter físico o químico (6, 7, 10, 46, 48). El término "premature" indica que la senescencia se produce antes de llegar al número máximo de duplicaciones de la población celular en que se produce la senescencia replicativa. En otras palabras,

"premature" muestra la aceleración del proceso (7, 48). Existe una asociación a mecanismos epigenéticos y la longitud telomeral, estos influyen debido a regulaciones de las transcripciones causadas por estrés celular; en este punto es interesante acotar que dentro de estas noxas se reportan el estrés psicológico, oxidativo, genotóxico y asociado a hormonas neuroendocrinas. Por lo tanto, el término "senescencia prematura inducida por estrés" se refiere a la senescencia subsiguiente a todos los tipos de estrés celular, excepto el acortamiento de los telómeros (7, 10, 30).

### **3.2.7. INMUNOSENESCENCIA E INFLAMACIÓN**

El envejecimiento conduce a una disminución progresiva de las respuestas inmunitarias, lo que lleva a un estado de función inmunológica desregulada que se puede indicar como inmunosenescencia, actualmente la opinión predominante involucra al envejecimiento como un factor que impide a las células inmunitarias



articular un programa inmunitario innato y adaptativo eficiente en respuesta a antígenos o estímulos ambientales; por lo cual este desequilibrio entre las respuestas pro y antiinflamatorias en reacción a los patógenos conlleva a una inflamación de bajo grado (inflamación crónica) en los tejidos envejecidos que expresan señales moleculares de inflamación (2, 5, 14–16, 18, 29, 39, 49).

Diversos autores expresan que la desregulación de las funciones de las células inmunes tiene un efecto en la inflamación de los tejidos (5, 14, 15, 26, 39). Lo anterior se desarrolla por la interacción del SASP, tomando en cuenta que este fenotipo regula las respuestas antitumorales, anticancerosas, antimicrobianas y a la fagocitosis; por lo tanto, una alteración de estos mecanismos reguladores conllevan al fracaso de los procesos autoreactivos y autoinmunes, así como a una disminución de la capacidad de eliminar las moléculas y organelos dañados (entendiéndose que es producto de una disminución de la inmunovigilancia), y de

esta manera es como se expresa que la senescencia alimenta progresivamente un estado crónico de inflamación a nivel local y sistémico, dando así lugar a una mayor susceptibilidad al envejecimiento (14, 16, 24).

### **3.2.8. BIOMARCADORES ASOCIADOS A LA SENESCENCIA**

Las células senescentes exhiben características diferentes a las células normales (modificación de la morfología, expresión genética y organización cromática), suelen acumularse en los tejidos con la edad, lo cual permite obtener muestras y posteriormente ser identificadas por métodos *in vitro* utilizando biomarcadores específicos (6). Sin embargo, la magnitud puede variar entre los tejidos y en función del marcador utilizado para detectar la senescencia, por lo que; ningún marcador es exclusivo del fenotipo senescente, igualmente, no todas las células senescentes expresan la totalidad de estos marcadores (7, 9, 12, 24). Es por ello, que



se recomienda utilizar más de un marcador para identificar y autenticar la senescencia dentro de una misma muestra de tejido (21). A continuación, se detallan algunos de los más ampliamente conocidos:

### 3.2.8.1. $\beta$ –galactosidasa

Uno de los principales biomarcadores es la enzima  $\beta$  –galactosidasa asociada a la senescencia, esta es detectable con métodos histoquímicos a un pH de 6,0 en muestras de células senescentes *In vitro*. El aumento de esta enzima durante la fase senescente se debe en parte al aumento de la galactasa lisosomal (2, 22, 25, 49).

### 3.2.8.2. p16 y p21

Las proteínas **p16** y **p21** son marcadores bien establecidos asociados a la senescencia que aumentan su expresión durante la senescencia replicativa y la senescencia inducida por el daño del ADN, ambas proteínas forman parte de vías encargadas de la supresión de tumores, y la

disminución de su expresión es un indicador de senescencia (6, 26). La proteína p21 induce una detención del ciclo celular marcando así el inicio del proceso de senescencia, la literatura indica que debe tomarse como indicador de senescencia sólo si está en combinación con otros marcadores. En cuanto a p16 esta se relaciona con la detención del crecimiento, actúa interrumpiendo la traducción y transcripción de proteínas. En conjunto estas dos proteínas son empleadas como marcadores de células senescentes, ya que su expresión indica un fallo en los inhibidores de cinasa dependientes de la ciclina (1-3, 9, 24, 25, 28, 34, 36, 43, 47, 48).

### 3.2.8.3. p53

Otro marcador de interés es la activación del **p53**, ya que, es un requisito previo a la senescencia celular y un regulador transcripcional que causa apoptosis o detención del ciclo celular, reprime la





movilización de las poblaciones de células madre progenitoras, lo que resulta en un proceso de envejecimiento acelerado (21, 34, 49). Además, el p53 también reprime las vías de proliferación no reguladas, lo que lleva al SASP y a la senescencia celular. Esto genera un entorno tisular degenerativo y proinflamatorio que resulta en la supresión del proceso de envejecimiento potenciándolo y acelerándolo (8, 10). También induce la transcripción del inhibidor de la quinasa dependiente de la ciclina lo que causa la salida de la proteína Rb (Retinoblastoma) inhibiendo la progresión del ciclo celular, cuando la senescencia se desencadena por un estrés transitorio, la inducción de p53 puede promulgar un estado de reposo y activar el proceso de reparación del ADN, la diferenciación celular, el metabolismo, las respuestas inmunitarias, la senescencia replicativa, y la reducción de la apoptosis mediada por el p53 (1, 9).

## 4. DISCUSIÓN

### 4.1. DE LOS RESULTADOS

Tuttle y colaboradores (19) en su metaanálisis respaldan la afirmación de la acumulación de células senescentes en tejidos sometidos al proceso de envejecimiento; sin embargo, acotan que la magnitud de senescencia varía según el tipo de tejido y del biomarcador empleado para medir dicha expresión. En la literatura consultada se hace referencia a altos niveles de estrés oxidativo (9, 11, 23, 24, 34), este mecanismo es activado por diversas respuestas asociadas a patologías celulares, tales como: la reparación de tejidos, la cicatrización de heridas, ya que refuerza la proliferación de células dañadas o premalignas, que, con el tiempo se acumulan en los tejidos y pueden causar disfunciones en los órganos, pero sigue siendo objeto de debate si son factores causales del envejecimiento. Chu y colaboradores (17) observaron una respuesta similar a la senescencia luego de inducir un choque hemorrágico como consecuencia de una herida, lo cual es consecuente con lo reportado por varios autores que interpretan esta respuesta como



un mecanismo fisiológico de defensa en respuesta al daño molecular (6, 9, 10, 21). En cuanto al SASP, se puede evidenciar que también conduce a la depuración mediada por el sistema inmunológico de las células que tienen el potencial de causar cáncer (6, 10, 23, 27). Actuando como un efecto compuesto en la patogénesis del cáncer, dado que a una edad temprana, la senescencia podría proteger a las células de la transformación en tumores primarios; sin embargo, a una edad avanzada, las células senescentes generan un microambiente protumoral y proinflamatorio que induce un aumento de los niveles basales de la IL-6 y la IL-1 séricas, así como de las metaloproteinasas de matriz (3, 5, 9, 10, 18, 37), a este fenómeno se le llama antagonismo pleiotrópico; es decir, a edades tempranas tiene un efecto benéfico; sin embargo, a edades avanzadas, la acumulación de células senescentes contribuye al deterioro del tejido asociado al envejecimiento.

La longitud telomeral y la relación con la enzima telomerasa fue estudiada por

Lulkiewicz y colaboradores (10), en su investigación los autores concluyen que aún se requiere de mayor información para poder emplearlo como un marcador específico. Se entiende además que la senescencia puede ser modulada por factores exógenos, siendo afectada por mecanismos epigenéticos, Rentscher y colaboradores (16), determinaron la relación de mayor expresión del marcador de senescencia p16INK4a y el estrés psicosocial, posteriormente identificaron la cercanía de la relación como un factor protector que puede amortiguar el impacto del estrés celular y los mecanismos que conllevan a la senescencia. Así mismo, Lee y colaboradores (18) presentan evidencia de que el microbioma influye también en aspectos fisiológicos ligados a la senescencia.

#### **4.2. FORTALEZAS Y LIMITACIONES**

El avance del conocimiento en esta área ha permitido tener una idea clara en la actualidad acerca de cómo se establecen y



relacionan los factores desencadenantes del inicio de la senescencia celular, el cual, corresponde a un daño molecular acumulativo que si bien su estudio requiere la consideración de múltiples variables como la edad en que se inicia el cambio celular, el lugar del daño, tipo de células afectadas, la especie estudiada y los mecanismos del daño, se ha logrado obtener una idea clara de este proceso. Sin embargo, el vacío actual del conocimiento está centrado en los mecanismos celulares que intervienen en procesos dirigidos a bloquear o reiniciar la proliferación celular (se ha reportado que estos procesos pueden inducirse artificialmente y pueden ser reversibles), (13); estos son identificados como una segunda fase en la relación con el envejecimiento y la senescencia celular, no obstante, el nexo causal para producir un modelo integrado no ha sido logrado hasta los momentos, debido a la gran cantidad de variables a considerar.

Los biomarcadores de envejecimiento representan un punto importante en este tema, es posible realizar análisis

cualitativos y cuantitativos de células *in vivo* e *in vitro* y es posible guiarse con base a estos para establecer relaciones entre variables, como se expuso anteriormente no existe un biomarcador preciso y estable para las células senescentes, por lo tanto, es necesario la utilización de varios biomarcadores con el fin de obtener resultados confiables, con el fin de promover la intervención celular en edades tempranas.

Claramente un objetivo a futuro en el estudio de este campo es la materialización de terapias antienvejecimiento verdaderamente efectivas, las investigaciones demuestran que se han dado grandes pasos en este tema; sin embargo, siguen observándose debilidades, en tanto no se logren esclarecer completamente los mecanismos de regulación entre la senescencia y el envejecimiento.

#### **4.3 IMPLICACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES**



La información recopilada en esta investigación describe a la senescencia como un mecanismo biológico asociado a la protección del daño celular; pese a esto, debido a los múltiples factores celulares y bioquímicos involucrados se requiere de más datos para contemplar una asociación directa de causalidad sobre el envejecimiento de los tejidos, por lo tanto se recomienda la realización de más estudios con el fin de lograr establecer y esclarecer cuales son las interacciones específicas que inducen el envejecimiento en los tejidos.

En otro orden de ideas, es de gran interés la información que puede obtenerse a través de estudios correlacionales entre biomarcadores asociados a senescencia y las variables que podrían estar implicadas en este fenómeno, con el fin de inferir un modelo integrado realista que en un futuro pueda servir de guía para generar una respuesta terapéutica.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Gerasymchuk M, Cherkasova V, Kovalchuk O, Kovalchuk I. The role of micrnas in organismal and skin aging. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):1–36.
2. Idda ML, Mcclusky WG, Lodde V, Munk R, Abdelmohsen K, Rossi M, et al. Senescence Human Tissue. 2020;12(5):4052–66.
3. Zampino M, Ferrucci L, Semba RD. Biomarkers in the path from cellular senescence to frailty. *Exp Gerontol* [Internet]. 2020;129:110750. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110750>
4. Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2020;59(February):101036. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101036>



5. Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, Foroozandeh P. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. Eur J Cell Biol [Internet]. 2020;99(6):151108. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2020.151108>
6. Schafer MJ, Zhang X, Kumar A, Atkinson EJ, Zhu Y, Jachim S, et al. The senescence-associated secretome as an indicator of age and medical risk. JCI Insight. 2020;5(12):1–12.
7. Li T, Luo Z, Lin S, Li C, Dai S, Wang H, et al. MiR-185 targets POT1 to induce telomere dysfunction and cellular senescence. Aging (Albany NY). 2020;12(14):14791–807.
8. Esteves KC, Jones CW, Wade M, Callerame K, Smith AK, Theall KP, et al. Adverse childhood experiences: Implications for offspring telomere length and psychopathology. Am J Psychiatry. 2020;177(1):47–57.
9. Alibhai FJ, Lim F, Yeganeh A, DiStefano P V., Binesh-Marvasti T, Belfiore A, et al. Cellular senescence contributes to age-dependent changes in circulating extracellular vesicle cargo and function. Aging Cell. 2020;19(3):1–14.
10. Lulkiewicz M, Bajsert J, Kopczynski P, Barczak W, Rubis B. Telomere length: how the length makes a difference. Mol Biol Rep [Internet]. 2020;47(9):7181–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05551-y>
11. Kudryashova KS, Burka K, Kulaga AY, Vorobyeva NS, Kennedy BK. Aging Biomarkers: From Functional Tests to Multi-Omics Approaches [Internet]. Vol. 20, Proteomics. 2020. p. 1900408. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pmhc.201900408>
12. Thoppil H, Riabowol K. Senolytics: A Translational Bridge Between Cellular Senescence and Organismal Aging. Front Cell Dev Biol. 2020;7(January):1–7.
13. Hernández R, Fernández C, Baptista P, Hernandez Sampieri R, Fernandez Collado C, Baptista Lucio M del P.



- Definición del tipo de investigación a realizar: básicamente exploratoria, descriptiva, correlacional o explicativa [Internet]. Metodología de la investigación. 1991. 57–73 p. Available from:  
[http://www.casadellibro.com/libro-metodologia-de-la-investigacion-5-ed-incluye-cd-rom/9786071502919/1960006%5Cnhttp://sapp.uv.mx/univirtual/especialidade/smedicas/mi2/modulo1/docs/Met\\_Invest\\_a.pdf](http://www.casadellibro.com/libro-metodologia-de-la-investigacion-5-ed-incluye-cd-rom/9786071502919/1960006%5Cnhttp://sapp.uv.mx/univirtual/especialidade/smedicas/mi2/modulo1/docs/Met_Invest_a.pdf)
14. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 Oct 2;169(7):467–73. Available from:  
<http://www.elsevier.com/locate/scp>
  15. Peters M, C G, P M, Z M, AC T, Khalil H. 2017 Guidance for the Conduct of JBI Scoping Reviews Chapter 11 : Scoping Reviews Scoping Reviews. Underst scoping Rev Defin Purp Process. 2017;(September).
  16. Rentscher KE, Carroll JE, Cole SW, Repetti RL, Robles TF. Relationship closeness buffers the effects of perceived stress on transcriptomic indicators of cellular stress and biological aging marker p16INK4a. *Aging* (Albany NY). 2020;12(16):16476–90.
  17. Chu X, Wen J, Raju RP. Rapid senescence-like response after acute injury. *Aging Cell*. 2020;19(9):1–5.
  18. Lee S, Persson P, Mathews RD. Early signs of gut microbiome aging: biomarkers of inflammation, metabolism, and macromolecular damage in young adulthood. *Rev Financ Stud*. 2015;29(9):2341–86.
  19. Tuttle CSL, Waaijer MEC, Sleev-Valentijn MS, Stijnen T, Westendorp R, Maier AB. Cellular senescence and chronological age in various human tissues: A systematic review and meta-analysis. *Aging Cell*. 2020;19(2):1–11.
  20. Von Zglinicki T, Wan T, Miwa S. Senescence in Post-Mitotic Cells: A Driver of Aging? *Antioxidants Redox Signal*. 2021;34(4):308–23.
  21. Amaya-Montoya M, Pérez-Londoño A,



- Guatibonza-García V, Vargas-Villanueva A, Mendivil CO. Cellular Senescence as a Therapeutic Target for Age-Related Diseases: A Review. *Adv Ther.* 2020;37(4):1407–24.
22. Dhalla PS, Kaul A, Garcia J, Bapatla A, Khalid R, Armenta-Quiroga AS, et al. Comparing the Role of the p53 Gene and Telomerase Enzyme in ‘Accelerated Aging Due to Cancer’: A Literature Review. *Cureus.* 2020;12(10):1–11.
23. Tabibzadeh S. Cell-centric hypotheses of aging. Vol. 26, *Frontiers in Bioscience.* 2021. p. 1–49.
24. Salminen A. Activation of immunosuppressive network in the aging process. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2020;57:100998. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100998>
25. Thomas R, Wang W, Su DM. Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging. *Immun Ageing.* 2020;17(1):1–17.
26. Bhatia-Dey N, Kanherkar RR, Stair SE, Makarev EO, Csoka AB. Cellular senescence as the causal nexus of aging. *Front Genet.* 2016;7(FEB):1–14.
27. Pańczyszyn A, Boniewska-Bernacka E, Goc A. The role of telomeres and telomerase in the senescence of postmitotic cells. *DNA Repair (Amst).* 2020;95(August):1–7.
28. Mijit M, Caracciolo V, Melillo A, Amicarelli F, Giordano A. Role of p53 in the regulation of cellular senescence. *Biomolecules.* 2020;10(3):1–16.
29. de Magalhães JP, Passos JF. Stress, cell senescence and organismal ageing. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2018;170(July 2017):2–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.07.001>
30. Rajendran P, Alzahrani AM, Hanieh HN, Kumar SA, Ben Ammar R, Rengarajan T, et al. Autophagy and senescence: A new insight in selected human diseases. *J Cell Physiol.* 2019;234(12):21485–92.
31. Barbé-Tuana F, Funchal G, Schmitz



- CRR, Maurmann RM, Bauer ME. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Semin Immunopathol.* 2020;
32. Shmulevich R, Krizhanovsky V. Cell Senescence, DNA Damage, and Metabolism. Vol. 34, *Antioxidants and Redox Signaling.* 2021. 324–334 p.
33. Da Silva PFL, Schumacher B. DNA damage responses in ageing. *Open Biol.* 2019;9(11).
34. Xu W, Wong G, Hwang YY, Larbi A. The untwining of immunosenescence and aging. *Semin Immunopathol.* 2020;559–72.
35. Beck J, Horikawa I, Harris C. Cellular Senescence: Mechanisms, Morphology, and Mouse Models. *Vet Pathol.* 2020;
36. Kale A, Sharma A, Stolzing A, Stolzing A, Desprez PY, Desprez PY, et al. Role of immune cells in the removal of deleterious senescent cells. *Immun Ageing.* 2020;17(1):1–9.
37. Fulop T. Immunosenescence is both functional / adaptive and dysfunctional / maladaptive. 2020;
38. Rudzińska M, Parodi A, Balakireva A V., Chepikova OE, Venanzi FM, Zamyatnin AA. Cellular aging characteristics and their association with age-related disorders. *Antioxidants.* 2020;9(2):1–18.
39. von Kobbe C. Targeting senescent cells: Approaches, opportunities, challenges. *Aging (Albany NY).* 2019;11(24):12844–61.
40. Stroik S, Hendrickson EA. Telomere replication—When the going gets tough. *DNA Repair (Amst).* 2020;94.
41. Uyar B, Palmer D, Kowald A, Escobar HM, Barrantes I, Möller S, et al. Single-cell analyses of aging, inflammation and senescence. *Ageing Res Rev.* 2020;(January):101156.
42. Saleh T, Bloukh S, Carpenter VJ, Alwohoush E, Bakeer J, Darwish S, et al. Therapy-induced senescence: an “old” friend becomes the enemy. *Cancers (Basel).* 2020;12(4):1–38.
43. Vecoli C, Borghini A, Andreassi MG. The molecular biomarkers of vascular aging and atherosclerosis: telomere length and mitochondrial DNA4977





- common deletion. *Mutat Res - Rev Mutat Res* [Internet]. 2020;784:108309. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108309>
44. Sacco A, Belloni L, Latella L. From Development to Aging: The Path to Cellular Senescence. *Antioxidants Redox Signal*. 2021;34(4):294–307.
45. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;
46. Chatsirisupachai K, Palmer D, Ferreira S, de Magalhães JP. A human tissue-specific transcriptomic analysis reveals a complex relationship between aging, cancer, and cellular senescence. *Aging Cell*. 2019;18(6):1–5.
47. Iglesias J, Comai L. Measurements of Hydrogen Peroxide and Oxidative DNA Damage in a Cell Model of Premature Aging. *Aging Methods Protoc Methods Mol Biol*. 2020;2144:245.
48. Basisty N, Kale A, Jeon OH, Kuehnemann C, Payne T, Rao C, et al. A Proteomic Atlas of Senescence-Associated Secretomes for Aging Biomarker Development. *bioRxiv*. 2019;1–26.
49. Ogrodnik M, Salmonowicz H, Gladyshev VN. Integrating cellular senescence with the concept of damage accumulation in aging: Relevance for clearance of senescent cells. *Aging Cell*. 2019;18(1):1–21.
50. Bonafè M, Sabbatinelli J, Olivieri F. Exploiting the telomere machinery to put the brakes on inflamm-aging. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2020;59:101027. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101027>
51. Razgonova MP, Zakharenko AM, Golokhvast KS, Thanasoula M, Sarandi E, Nikolouzakakis K, et al. Telomerase and telomeres in aging theory and chronographic aging theory (Review). *Mol Med Rep*. 2020;22(3):1679–94.
52. Souliotis VL, Vlachogiannis NI, Pappa M, Argyriou A, Ntouros PA, Sfikakis



- 
- PP. DNA damage response and oxidative stress in systemic autoimmunity. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):1–24.
53. Prieto LI, Graves SI, Baker DJ. Insights from In Vivo Studies of Cellular Senescence. *Cells.* 2020;9(4):1–13.
54. Song S, Lam EWF, Tchkonja T, Kirkland JL, Sun Y. Senescent Cells: Emerging Targets for Human Aging and Age-Related Diseases. *Trends Biochem Sci [Internet].* 2020;45(7):578–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2020.03.008>
55. Attaallah A, Lenzi M, Marchionni S, Bincoletto G, Cocchi V, Croco E, et al. A pro longevity role for cellular senescence. *GeroScience.* 2020;42(3):867–79.