

# Senescencia

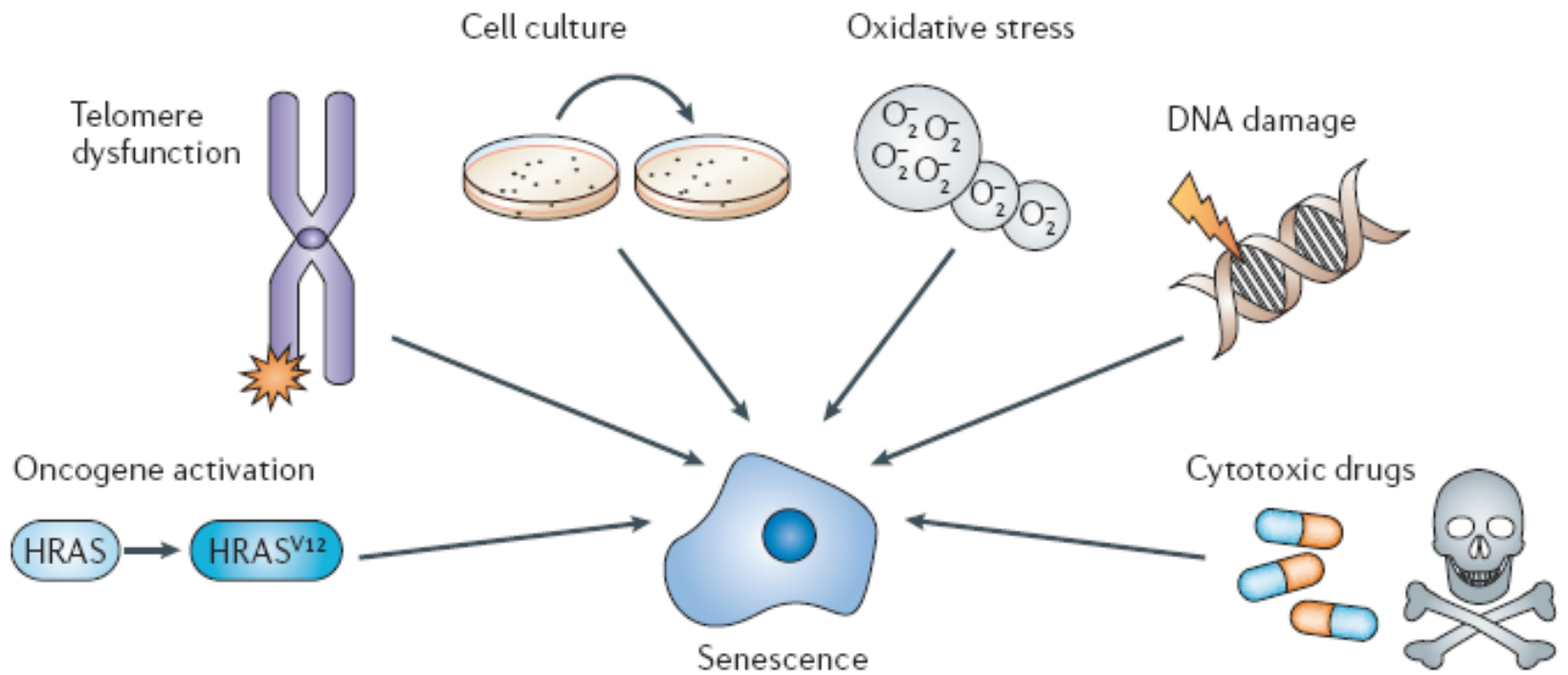
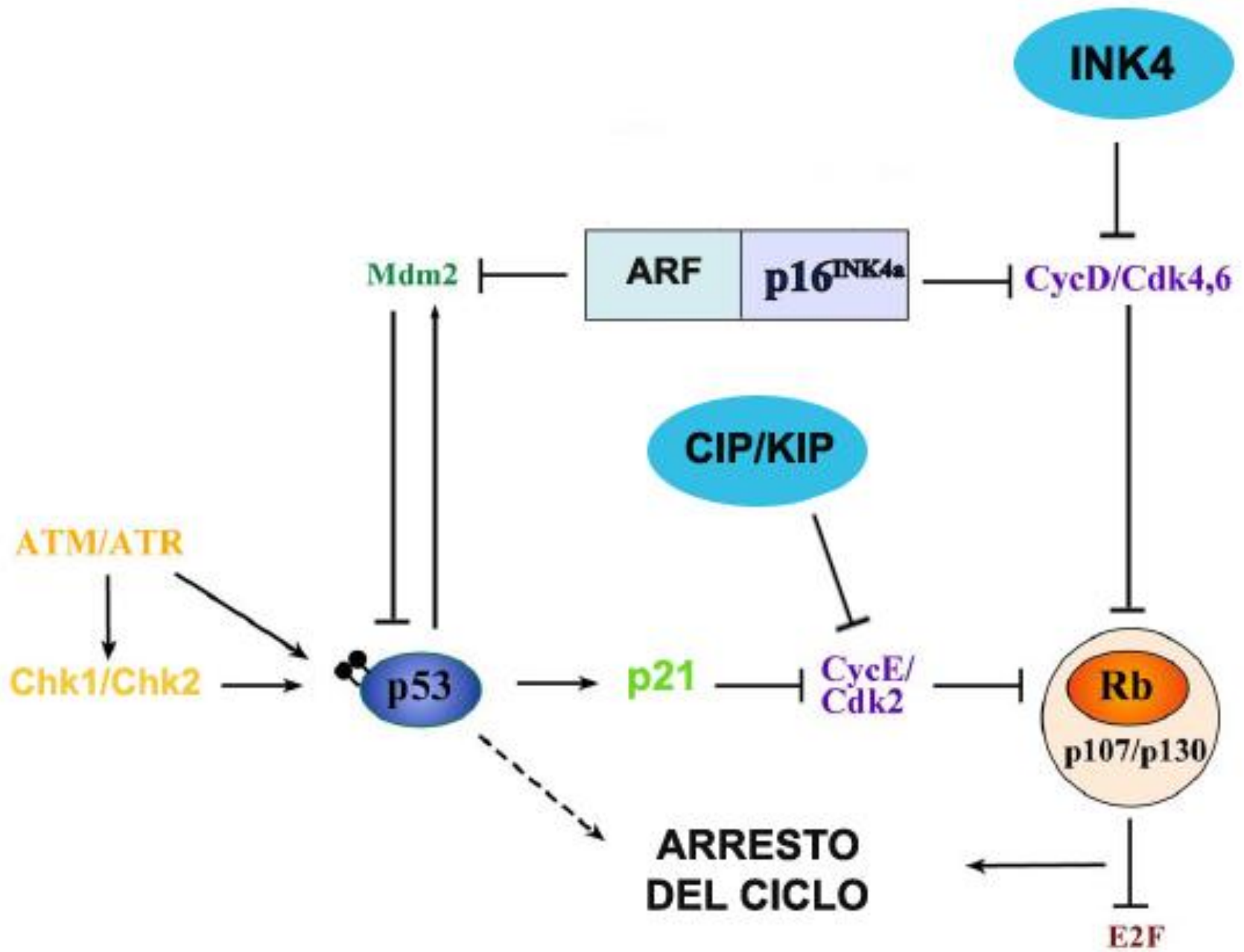


Figure 1 | **Many roads to senescence.** Diverse factors can engage a common programme the end point of which is the establishment of an irreversible proliferative arrest known as senescence. All of these stimuli represent stressful conditions for the cell, many of which are present in the tumour environment. Senescence functions as a self-defence mechanism to prevent the proliferation of potentially damaged cells. In some instances, the same stimulus might induce either senescence or apoptosis, but the mechanisms that govern the decision to engage one or the other are not known.

# Respuesta celular al daño al DNA (DDR)

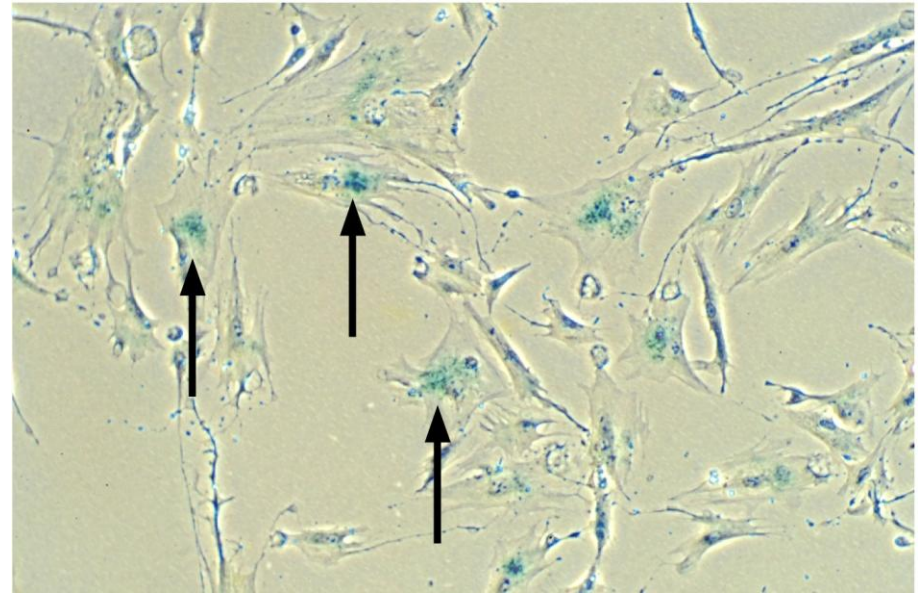
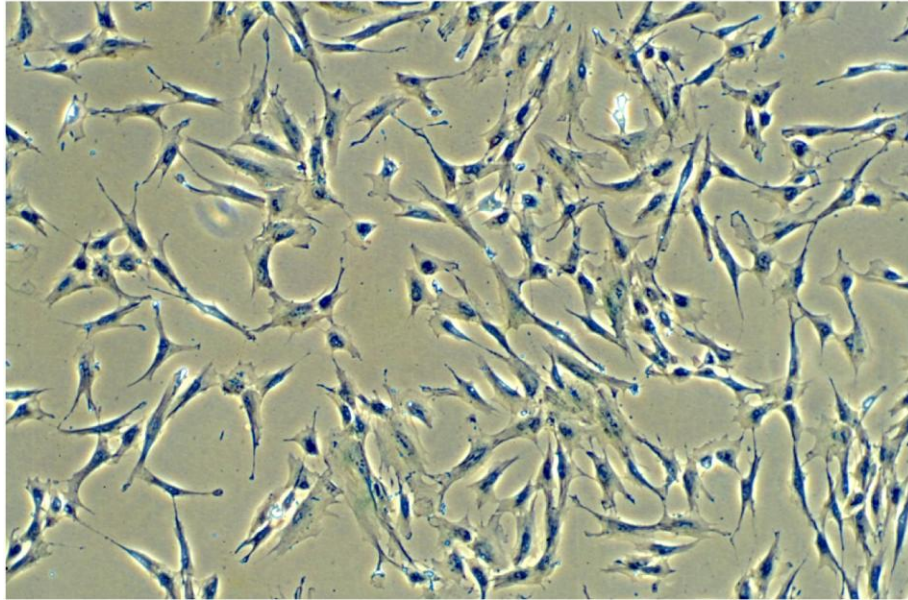
- **Arresto del ciclo celular**
- **Reparación del DNA**
- **Apoptosis**
- **Senescencia**



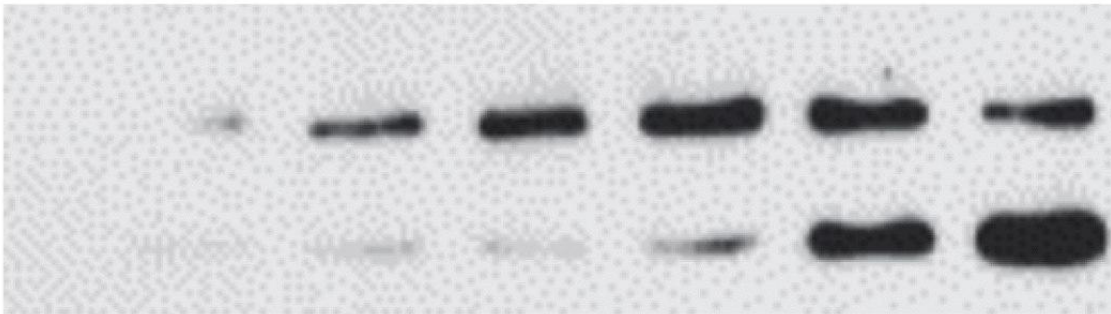
# Características del estado de senescencia

- Arresto del ciclo celular
- Heterocromatinización
- Expresión génica alterada

# Marcadores de senescencia



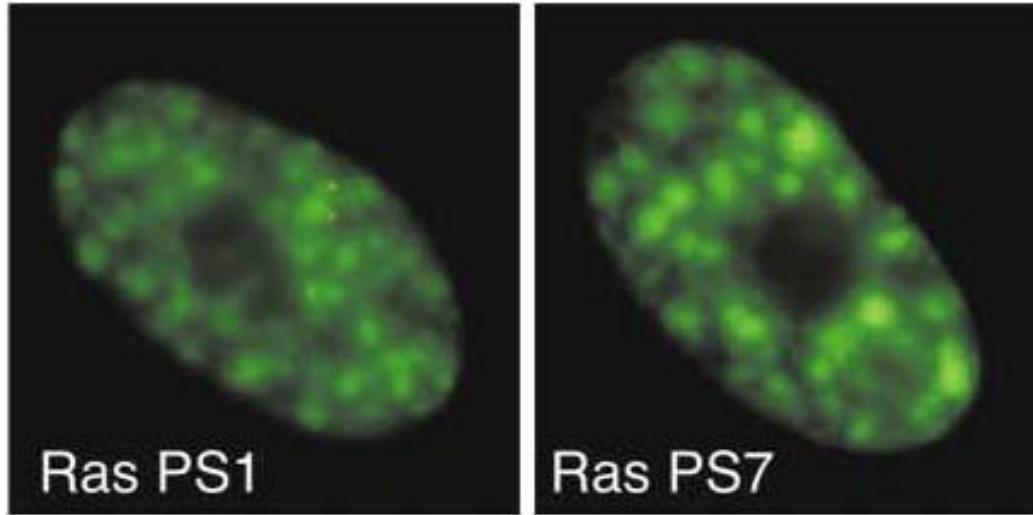
**3 18 26 32 36 42 43 PD**  
**7 42 60 74 84 98 100 % life span**



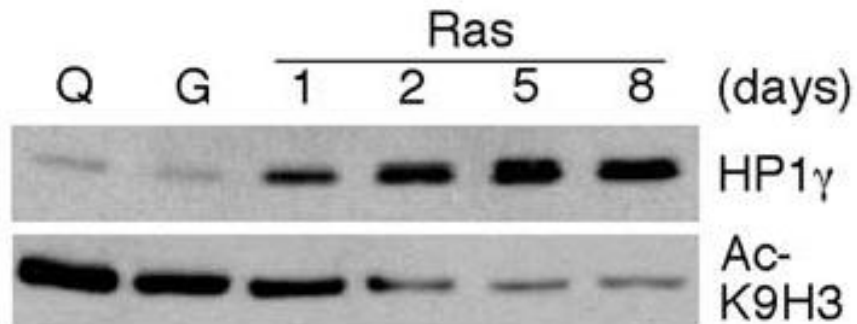
**p21**

**p16**

# SAHF



Expresión de HP1 y desaparición de marcas de eucromatina





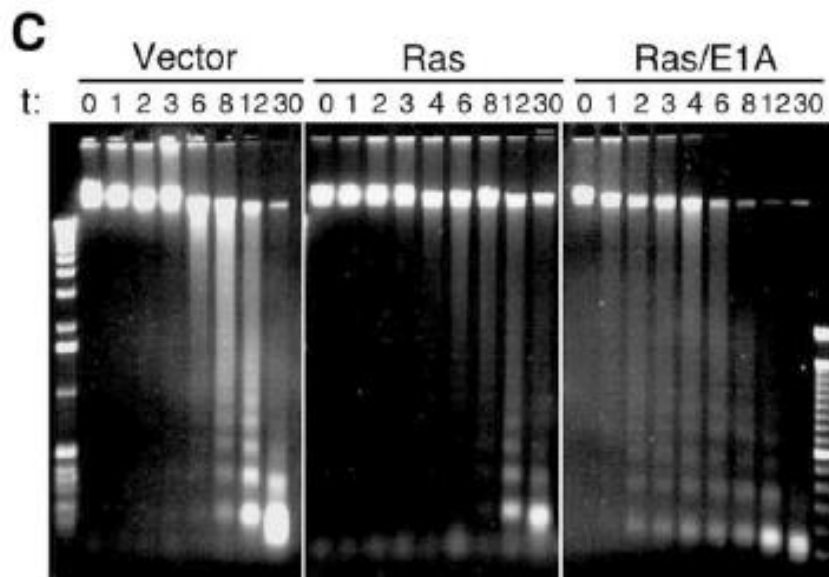
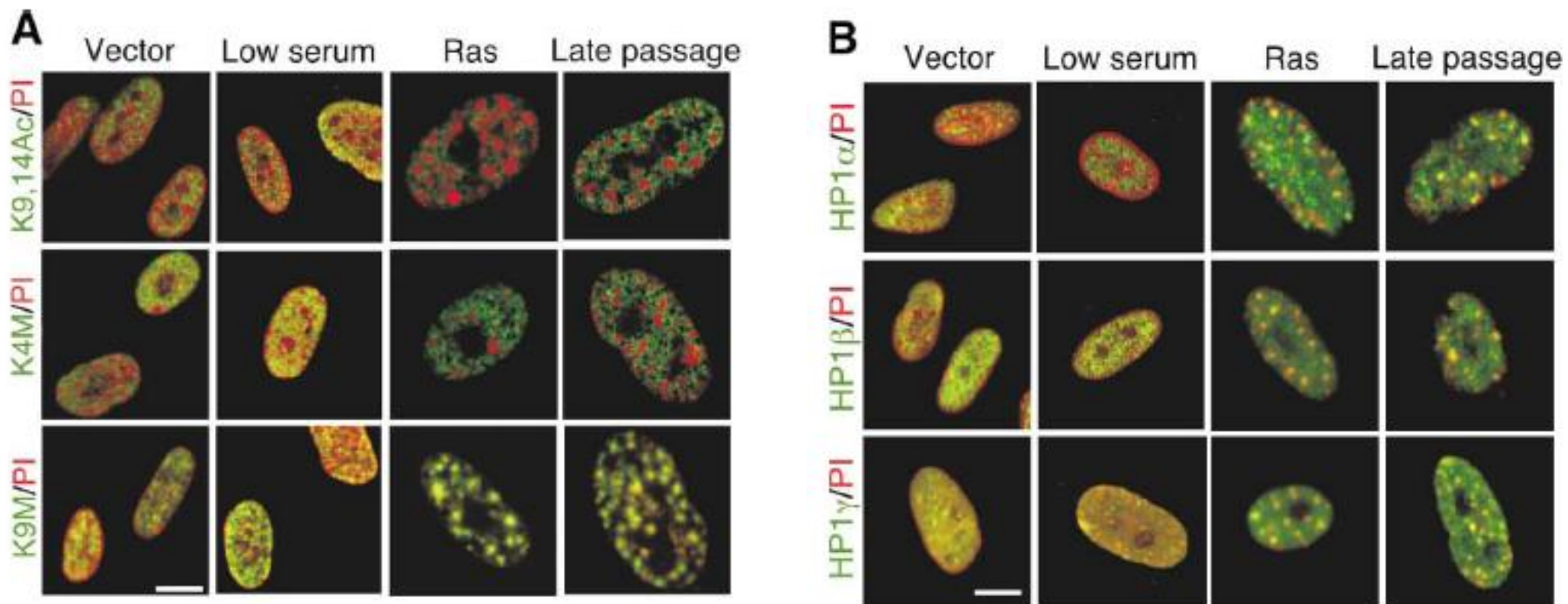
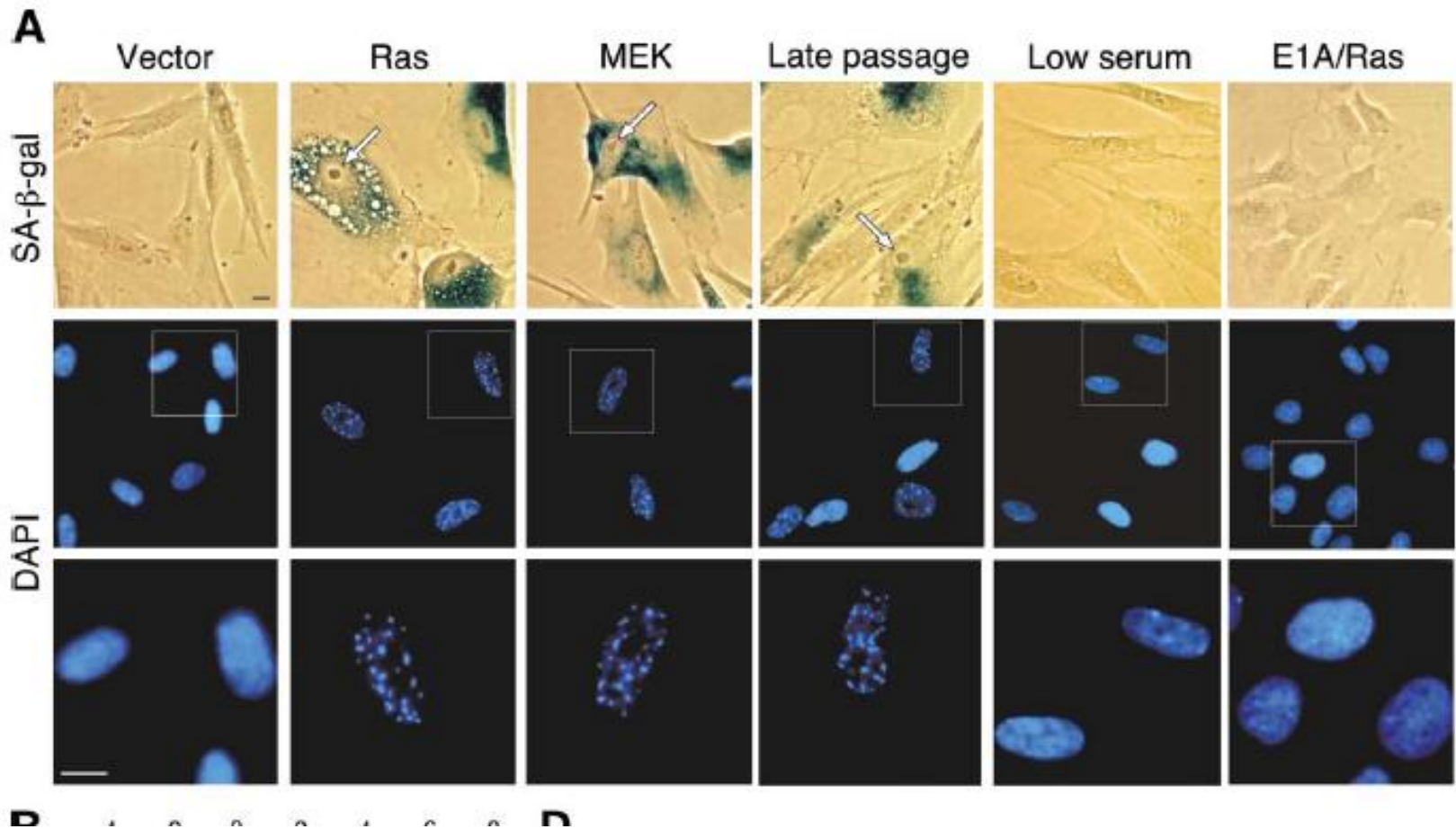


Figure 3. Senescent Cells Accumulate Features of Heterochromatin

# Expresión de beta galactosidasa



Células IMR90 infectadas

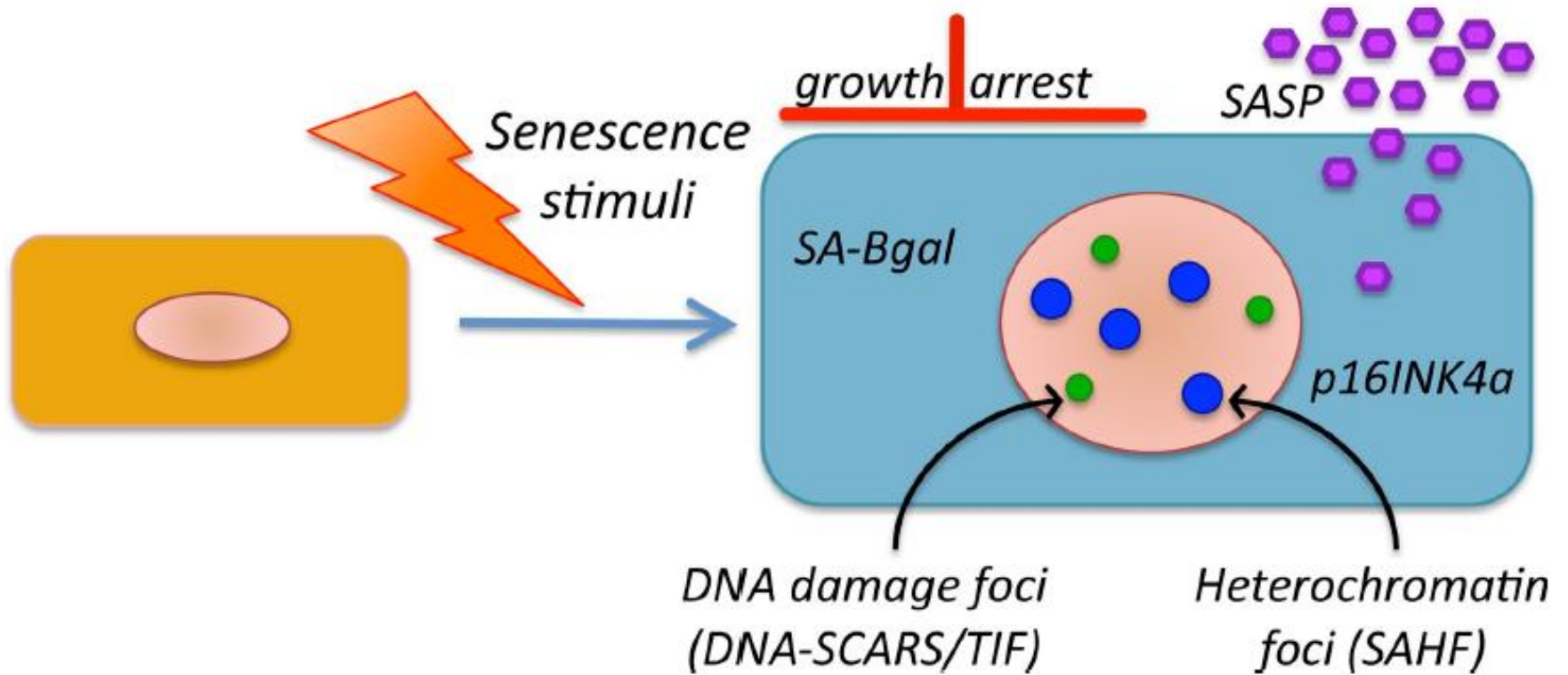
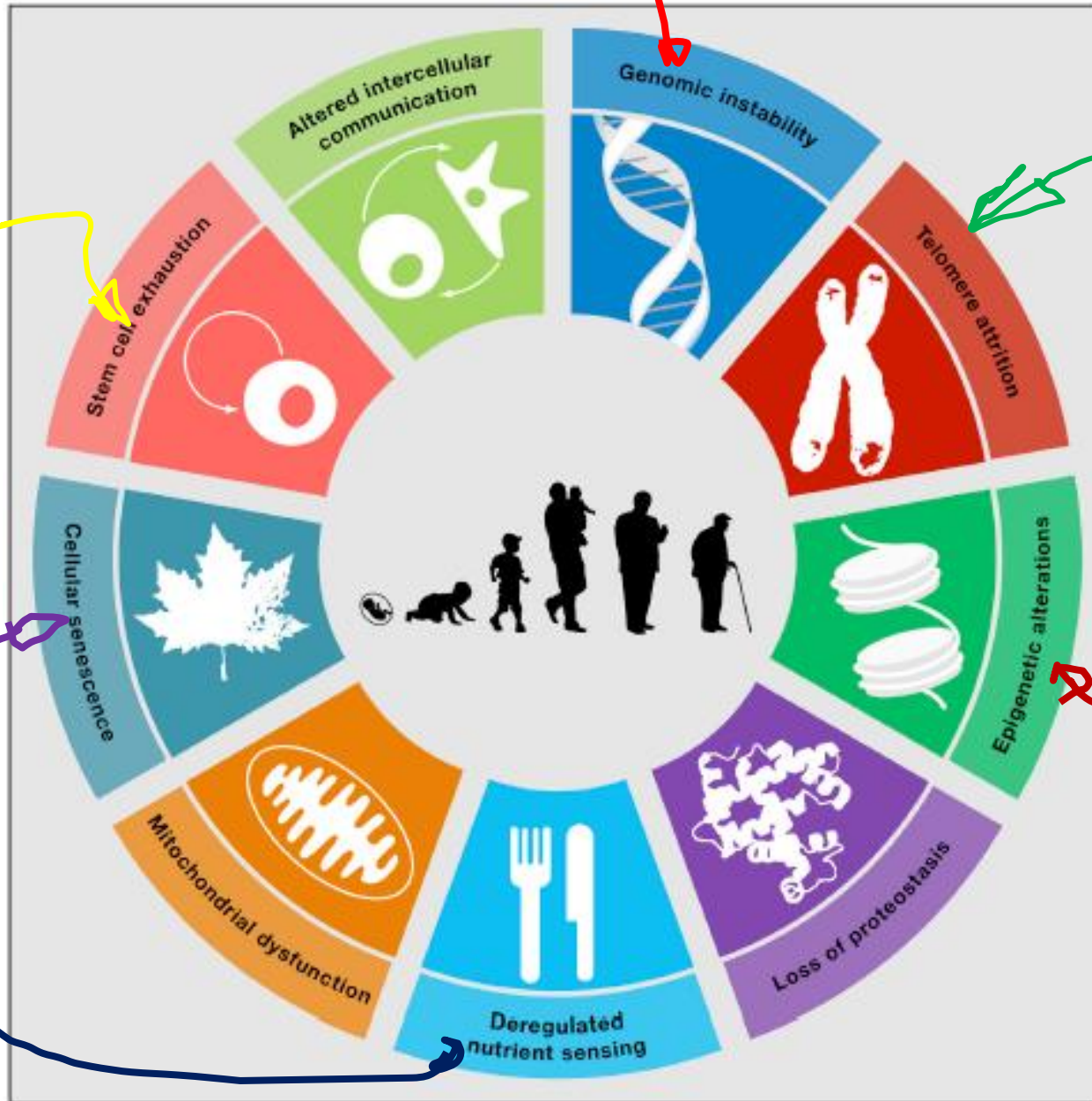
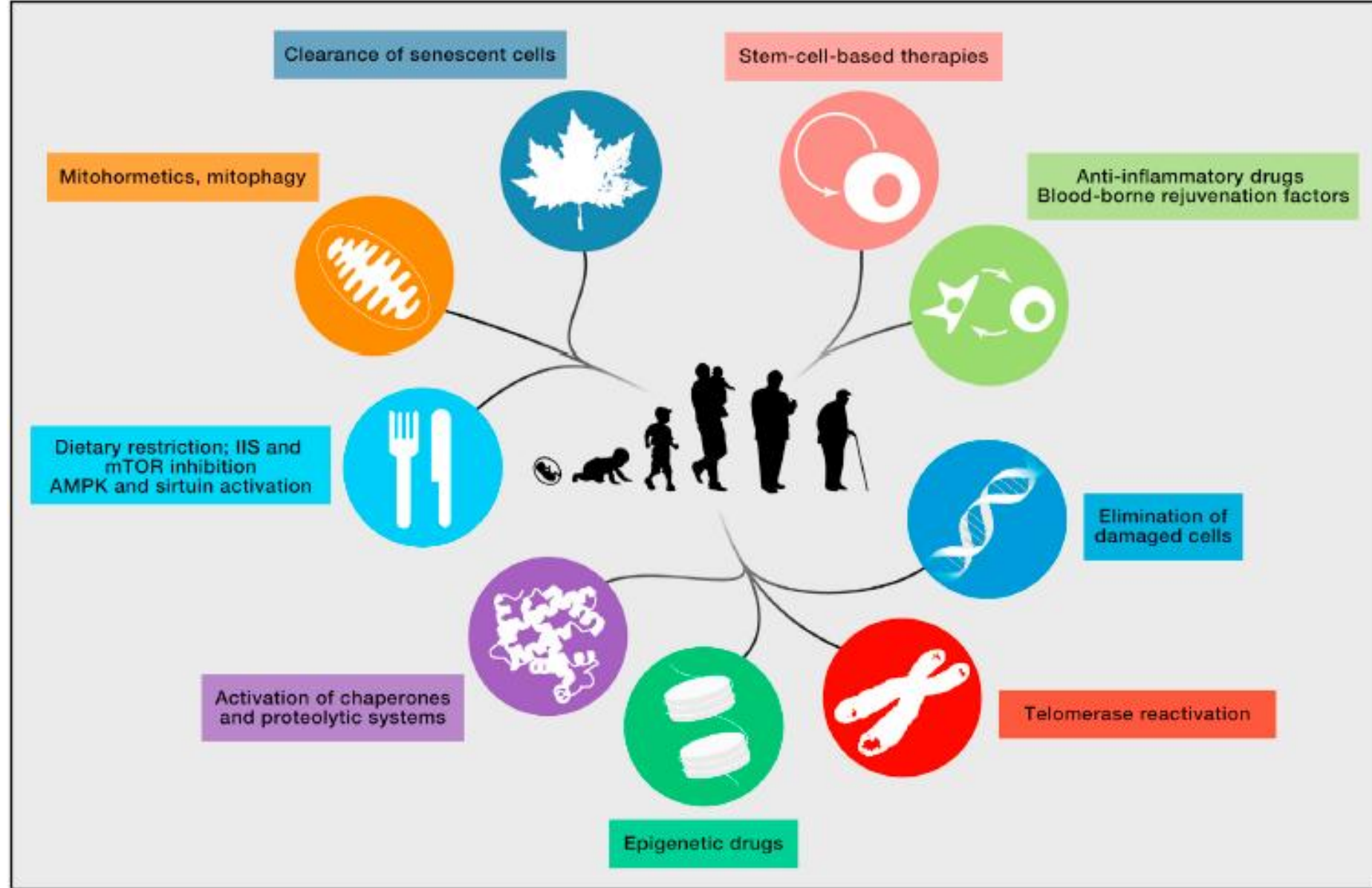


Figure 1. **Hallmarks of senescent cells.** Senescent cells differ from other nondividing (quiescent, terminally differentiated) cells in several ways, although no single feature of the senescent phenotype is exclusively specific. Hallmarks of senescent cells include an essentially irreversible growth arrest; expression of SA-Bgal and p16INK4a; robust secretion of numerous growth factors, cytokines, proteases, and other proteins (SASP); and nuclear foci containing DDR proteins (DNA-SCARS/TIF) or heterochromatin (SAHF). The pink circles in the nonsenescent cell (left) and senescent cell (right) represent the nucleus.

# The Hallmarks of Aging

1194 Cell 153, June 6, 2013





## Interventions that Might Extend Human Healthspan

The nine hallmarks of aging are shown together with those therapeutic strategies for which there is proof of principle in mice

*Hecho 1:* las células tumorales proliferan indefinidamente en cultivo

*Hipótesis 1:* la senescencia es una barrera antitumoral o sea un mecanismo supresor de tumores o sea es *beneficioso para el organismo*

*Hecho 2:* la renovación de tejidos se pierde con la edad

*Hipótesis 2:* el mecanismo de senescencia estimula el envejecimiento o sea es *deletéreo para el organismo*

**Es el cáncer una enfermedad  
extendida en todas las especies?**

## **Organismos complejos**

Multicelulares que están compuestos por células somáticas post-mitóticas y renovables

## **Organismos simples**

Multicelulares que están compuestos exclusivamente (o casi) por células post-mitóticas



# ¿Porqué es mejor ser complejo?

Porque podemos reemplazar nuestras células perdidas por daño, enfermedades, catástrofes genómicas o estocásticamente

## **Pero todo tiene un costo...**

La proliferación, que implica esta renovación, expone a la adquisición y propagación de mutaciones que potencialmente conferirán características malignas

**A la pregunta anterior...**

**El cáncer no es universal entre especies,  
en simples no hay**

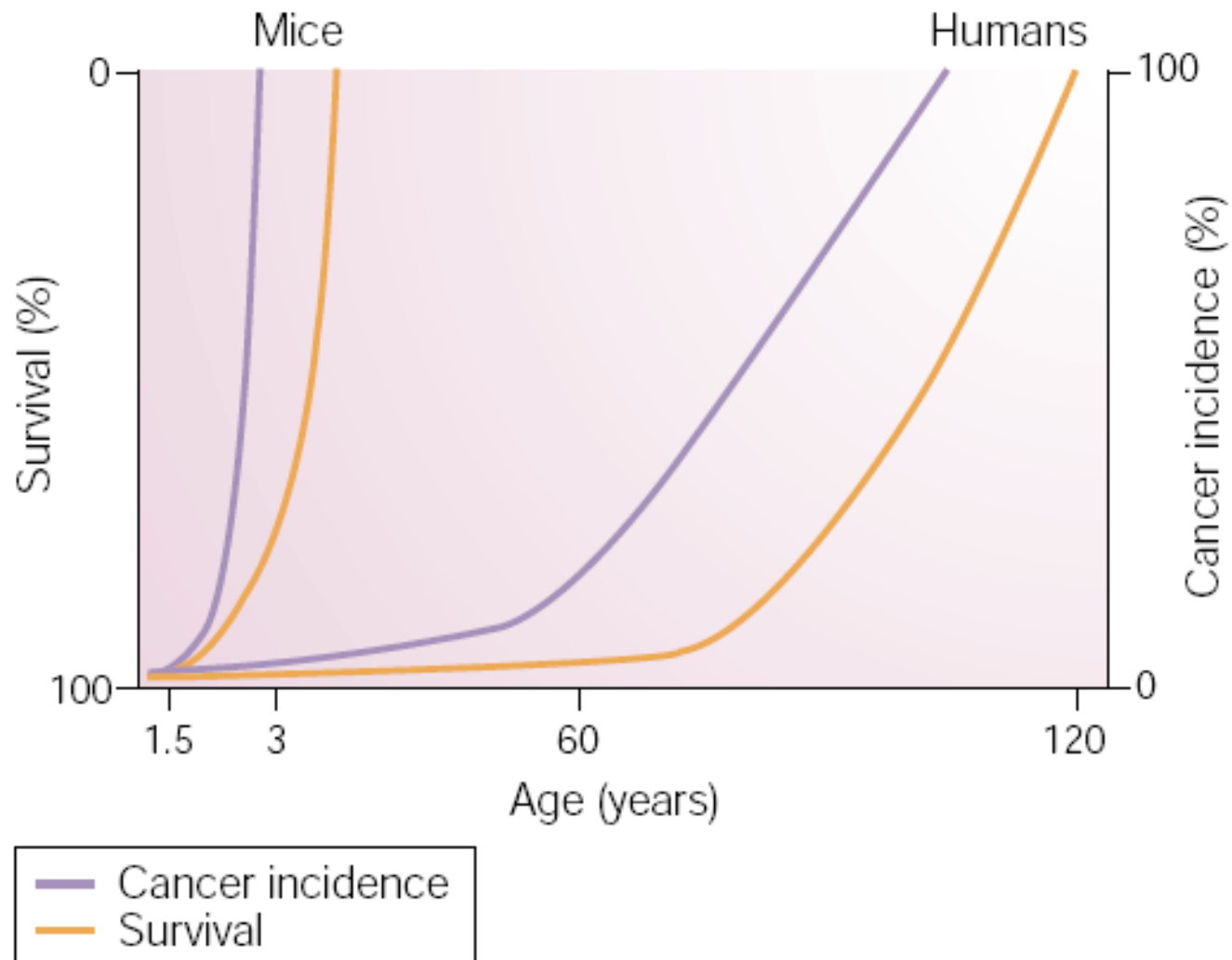


Figure 1 | **Cancer increases with ageing.** Cancer incidence

# **Evolución de mecanismos supresores de tumores**

Presentes en organismos simples para proteger el embrión y líneas germinales

Durante la evolución (complejos) se produjo un avance de estos mecanismos hacia células somáticas

Costo evolutivo considerable

***Parecería que estos mecanismos de supresión tumoral se desarrollaron para, al menos, suprimir el riesgo de cáncer durante el período de madurez sexual y capacidad reproductiva***

## **Dos estrategias principales**

*Caretakers (cuidadores) genes que actúan para proteger de mutaciones o daños. Ej: reconocimiento y reparación de daño al DNA*

*Gatekeepers (guardianes) genes que actúan para prevenir la supervivencia y crecimiento de células potencialmente cancerosas (apoptosis, senescencia)*

# Envejecimiento

## Envejecimiento (aging)

**Pérdida progresiva de funciones fisiológicas de un organismo acompañada por descenso en la fertilidad e incremento de la mortalidad con el avance de la edad.**

**Esta característica de los organismos, que se opone a la supervivencia y fertilidad, es contraria al individuo, entonces...**



**...por qué y como ha evolucionado?**

# Envejecimiento: pérdida del fitness Darwiniano

- a. La contribución genética de un individuo al pool de genes de la siguiente generación relativo al promedio para la población, usualmente medido por el número de crías que sobreviven hasta la edad reproductiva
- b. La habilidad de la especie de mantener o incrementar su número en sucesivas generaciones

¿Porqué entonces no ha sido más efectivamente contrareestado por la selección natural?

“It is remarkable that after a seemingly miraculous feat of morphogenesis a complex metazoan should be unable to perform the much simpler task of merely maintaining what is already formed.”

¿Es inevitable, está programado...?

**Absolutamente NO**

**La evolución selecciona para la "salud" (fitness), reproducción y supervivencia**

**Es universal?**

**Si bien hay una amplia distribución filogenética del envejecimiento, este NO es universal**

**Reptiles y anfibios y pájaros no muestran declinación en la fertilidad ni incremento en la mortalidad ni detención del crecimiento**

**Entonces no es resultado inevitable de la biología**

## Hipótesis

La evolución del envejecimiento se dio para limitar el tamaño de la población de una especie y/o acelerar el recambio de sucesivas generaciones, colaborando así a la adaptación de organismos a cambios en el medio ambiente

Una debilidad de esta hipótesis es que hay muy pocas evidencias acerca de la importancia del envejecimiento como contribución significativa a la mortalidad en la naturaleza

Por el contrario, la mortalidad se debe principalmente a peligros externos:

predadores, falta de alimentos, frío, infecciones

Y ocurre en animales jóvenes

En resumen, los animales no viven lo suficiente como para envejecer

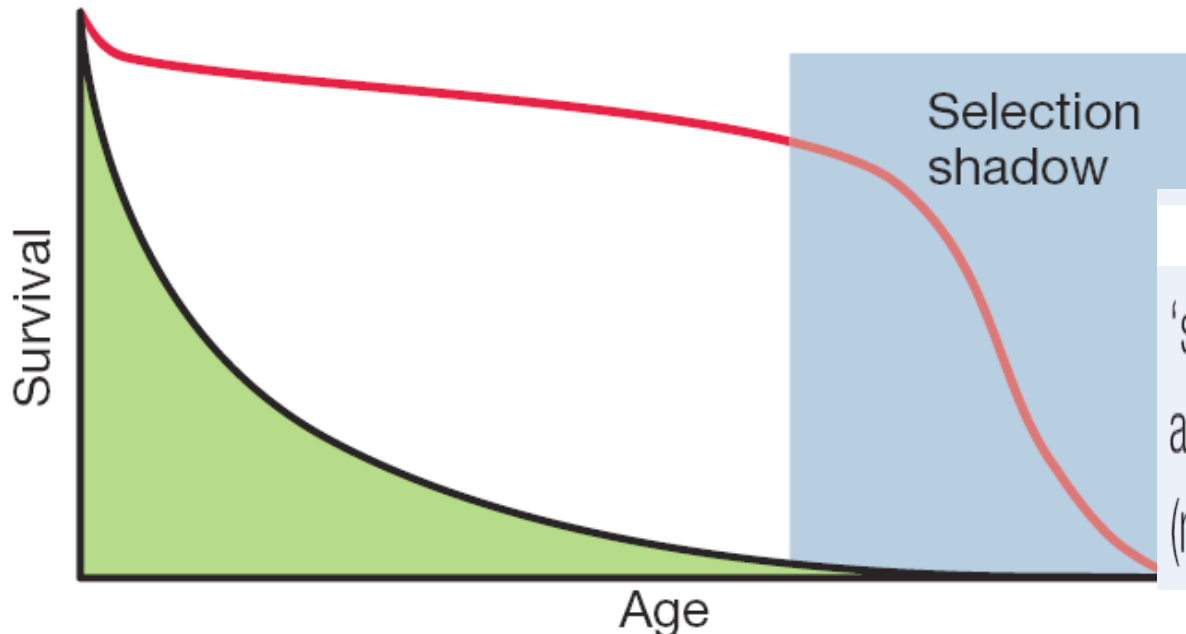
# Teoría de la acumulación de mutaciones

Como resultado de muerte por causas extrínsecas, llegan muy pocos a viejos.

Esto implica que las fuerzas de selección se debilitan.

Entonces no se puede oponer a la acumulación de mutaciones en la línea germinal que va dando efectos deletéreos tardíos

**b**

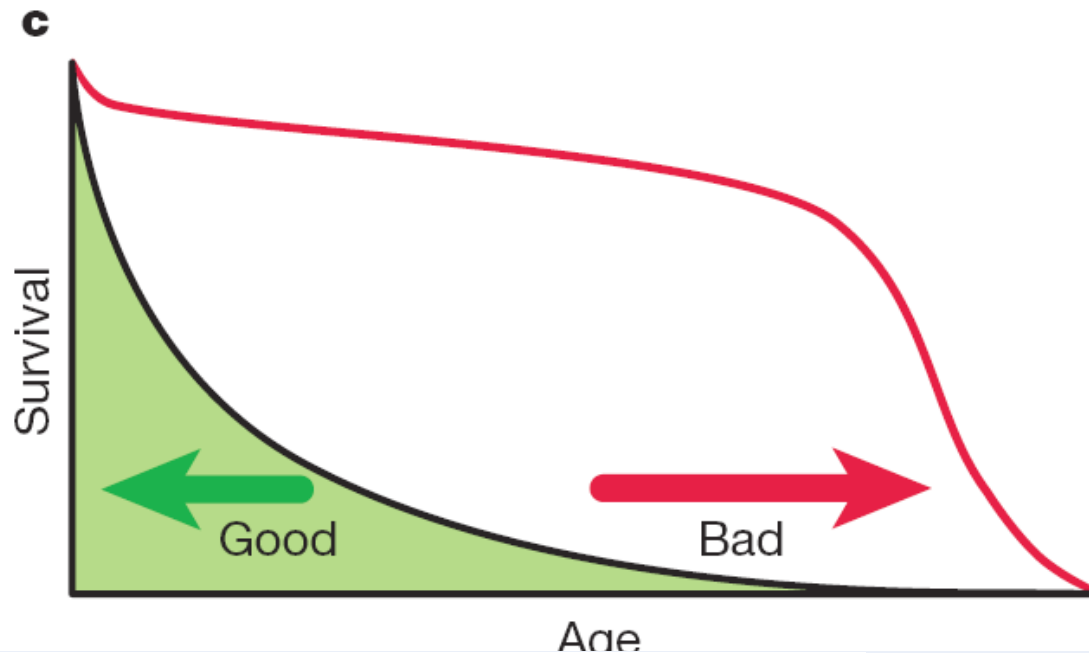


**b**, The 'selection shadow' at older ages may permit an accumulation of late-acting deleterious mutations (mutation-accumulation theory).



# Teoría del antagonismo pleiotrópico

Genes con efectos beneficiosos temprano en la vida serán seleccionados favorablemente aunque tengan, tardíamente, efectos perniciosos



**c**, Pleiotropic genes that benefit organisms early in life will be favoured by selection even if they have bad effects at later ages (pleiotropy theory).

## Teoría del soma descartable

La idea es esta:

Vamos a dedicarle al mantenimiento del cuerpo los recursos suficientes como para que esté “fisiológicamente apto” durante un tiempo relativo al tiempo en que nuestras chances de sobrevivir en la naturaleza sean razonablemente elevadas

## Derivación...

¿Por qué cada especie vive lo que vive?

El principal determinante evolutivo de la longevidad es el nivel de riesgo externo:

- Si es elevado, la fuerza de selección se atenúa. Se acumulan las mutaciones a edades tempranas ya que no hay selección para un eficiente mecanismo de mantenimiento de la integridad genómica y entonces nos morimos rápido aun en entornos protegidos

- Si es bajo, se seleccionan mecanismos de mantenimiento y tenemos una larga vida

Thus, we have three different explanations of why selection to maximize individual fitness has not acted to eliminate senescence. The mutation accumulation theory suggests that the forces of selection against senescence are simply too weak, which is perhaps the least convincing. The antagonistic pleiotropy theory suggests that senescence is a consequence of an unfortunate link between the benefits that some traits provide to young organisms and their negative consequences late in life. The disposable soma theory suggests that while damage is inevitable, the rate of senescence is a consequence of the extent to which selection or individual circumstances favour the allocation of resources to repair. These three evolutionary processes are not mutually exclusive and they may well operate to a variable extent in different species.

*Functional Ecology* 2008, **22**, 371–378

doi: 10

## **The evolutionary ecology of senescence**

P. Monaghan<sup>1,\*</sup>, A. Charmantier<sup>2</sup>, D. H. Nussey<sup>3</sup> and R. E. Ricklefs<sup>4</sup>