

Senescencia celular: mecanismos biológicos y avances terapéuticos en enfermedades relacionadas con el envejecimiento

Cellular senescence: biological mechanisms and therapeutic advances in age-related diseases

Gabriela Salomé Morales Ramos*
Profesional Independiente
Ambato - Ecuador
gabriela.morales.pro@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0005-4608-2202>

*Correspondencia:
gabriela.morales.pro@gmail.com

Cómo citar este artículo:
Morales, G. (2026). Senescencia celular: mecanismos biológicos y avances terapéuticos en enfermedades relacionadas con el envejecimiento. *Esprint Investigación*, 5(1), 481-504.
<https://doi.org/10.61347/ei.v5i1.263>

Recibido: 30 de enero de 2026

Aceptado: 3 de marzo de 2026

Publicado: 9 de marzo de 2026

Resumen: La senescencia celular es un proceso caracterizado por la detención irreversible del ciclo celular y la secreción del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), el cual desempeña un papel dual en la fisiología y en la patología del envejecimiento. En condiciones fisiológicas, contribuye a la reparación tisular y al mantenimiento de la homeostasis; sin embargo, su acumulación progresiva favorece la disfunción celular y tisular, promoviendo el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad, como las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, renales, pulmonares y diversos tipos de cáncer. El objetivo del presente estudio es analizar y sintetizar la evidencia actual sobre esta dualidad biológica y examinar el potencial terapéutico de las estrategias senoterapéuticas emergentes. Entre estas, los senolíticos eliminan selectivamente las células senescentes mediante la inducción de apoptosis administrada de forma intermitente, mientras que los senomórficos, como la metformina y la rapamicina, modulan los efectos del SASP sin inducir muerte celular. Asimismo, la inmunoterapia representa un enfoque innovador al potenciar la capacidad del sistema inmunitario para reconocer y eliminar células senescentes mediante estrategias como las células CAR-T, CAR-NK, los anticuerpos dirigidos y las vacunas senolíticas. En conjunto, estos avances posicionan a la senescencia celular como un objetivo terapéutico clave para la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento.

Palabras clave: Inmunoterapia, SASP, senescencia celular, senolíticos, senomórficos.

Abstract: Cellular senescence is a process characterized by the irreversible arrest of the cell cycle and the secretion of the senescence-associated secretory phenotype (SASP), which plays a dual role in the physiology and pathology of aging. Under physiological conditions, it contributes to tissue repair and the maintenance of homeostasis; however, its progressive accumulation promotes cellular and tissue dysfunction, favoring the development of age-related diseases, including cardiovascular, neurodegenerative, metabolic, renal, pulmonary disorders, and various types of cancer. The objective of the present study is to analyze and synthesize current evidence regarding this biological duality and to examine the therapeutic potential of emerging senotherapeutic strategies. Among these, senolytics selectively eliminate senescent cells through intermittently administered apoptosis induction, whereas senomorphics, such as metformin and rapamycin, modulate the effects of the SASP without inducing cell death. Additionally, immunotherapy represents an innovative approach by enhancing the ability of the immune system to recognize and eliminate senescent cells through strategies including CAR-T cells, CAR-NK cells, targeted antibodies, and senolytic vaccines. Collectively, these advances position cellular senescence as a key therapeutic target for the prevention and treatment of chronic diseases associated with aging.

Keywords: Cellular senescence, immunotherapy, SASP, senolytics, senomorphics.

Copyright: Derechos de autor 2026 Gabriela Salomé Morales Ramos.



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NonComercial 4.0.

1. Introducción

La senescencia celular es un proceso biológico caracterizado por la detención replicativa esencialmente irreversible, la resistencia a la apoptosis y, con frecuencia, una serie de alteraciones metabólicas que incluyen el aumento en la síntesis de proteínas, el incremento de la glucólisis, la disminución de la oxidación de ácidos grasos, una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y, en ocasiones, la adquisición de un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP).

Este fenómeno fue descrito por primera vez *in vitro* en fibroblastos humanos en 1961, cuando se observó que, pese a perder la capacidad proliferativa, las células permanecían viables. Con el tiempo, la senescencia celular se ha vinculado estrechamente al envejecimiento y a la aparición de enfermedades relacionadas con la edad (Wissler et al., 2020).

En los primeros años de la década de 1960, el hallazgo de Leonard Hayflick desafió la creencia prevalente de que las células cultivadas fuera del organismo podían dividirse indefinidamente. Hayflick demostró que las células somáticas humanas solo podían experimentar alrededor de 50 divisiones poblacionales antes de entrar en un estado no proliferativo, fenómeno denominado “senescencia celular”, cuyo límite replicativo se conoce como “límite de Hayflick”. Desde entonces, múltiples investigaciones han caracterizado la senescencia como un fenotipo complejo y multifactorial, que se desarrolla de forma progresiva y está acompañado de cambios sustanciales en la morfología, la expresión génica y el metabolismo celular (Eppard et al., 2024).

Estudios recientes han evidenciado que la senescencia también está implicada en la fisiopatología de múltiples enfermedades crónicas relacionadas con la edad, como la aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la esteatosis hepática, la osteoartritis, el cáncer y la enfermedad de Alzheimer. Esto sugiere que las células senescentes podrían desempeñar un papel causal en la génesis de estas patologías; sin embargo, los mecanismos específicos de su participación aún no se comprenden completamente (Kwon et al., 2019).

Cabe destacar que la senescencia celular no es únicamente perjudicial. Existe evidencia que confirma su participación en procesos fisiológicos esenciales como el desarrollo embrionario, el embarazo, la respuesta inmunitaria, la cicatrización de heridas, la renovación tisular y la defensa contra tumores, así como en la fibrosis, las enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer (Wissler et al., 2020; Kim & Kim, 2019).

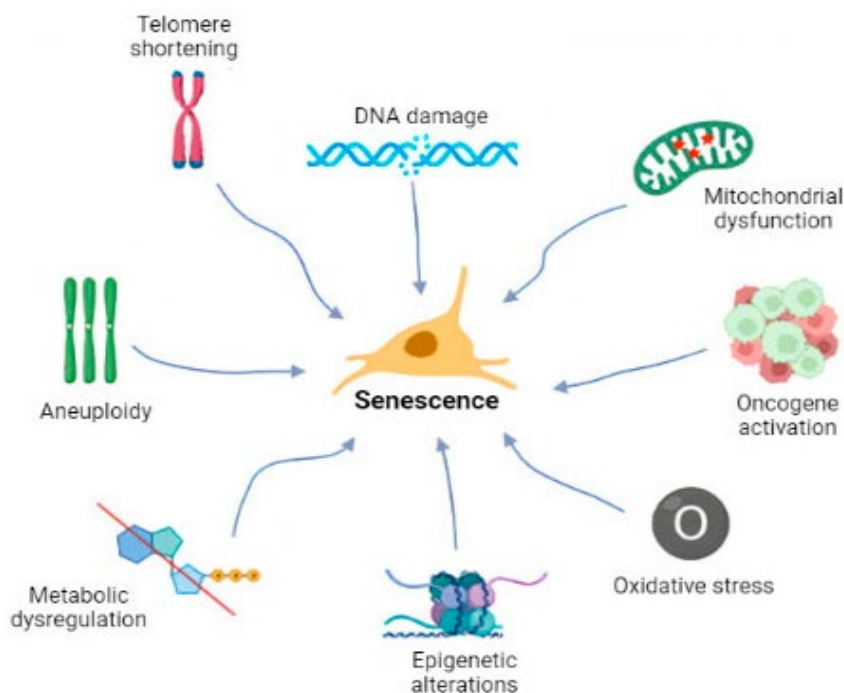
La relevancia biológica de la senescencia es motivo de debate. Por un lado, se considera beneficiosa por su papel en la supresión tumoral y en los procesos de desarrollo y reparación tisular. Por otro lado, su persistencia y acumulación se relacionan con la pérdida de la capacidad regenerativa, lo que conduce al envejecimiento, la degeneración de tejidos y la promoción de enfermedades crónicas. Por lo tanto, la senescencia puede resultar beneficiosa o perjudicial según el contexto fisiológico, la edad y el estado de salud del organismo (Kudlova et al., 2022). La inducción de la senescencia puede desencadenarse por diversos estímulos internos y externos (Kwon et al., 2019).

Se trata de una respuesta celular compleja frente al estrés, en la que factores como la acumulación de daño en el ADN y otros estímulos celulares por ejemplo, agresiones oncogénicas, metabolitos reactivos, estrés proteotóxico (Wissler et al., 2020), disfunción mitocondrial, irradiación (Kudlova et al., 2022), estrés oxidativo y toxicidad quimioterapéutica (Kwon et al., 2019) pueden inducir profundas alteraciones en la cromatina, el transcriptoma y el secretoma, junto con la detención replicativa, la sobreexpresión de inhibidores del ciclo celular como p16^{INK4A} y p21^{CIP1}, la disfunción metabólica, la remodelación estructural y la resistencia a la apoptosis (Wissler et al., 2020). La figura 1 ilustra de

manera esquemática los principales estímulos capaces de inducir la senescencia celular y las vías moleculares que median este proceso.

Figura 1

Principales estímulos inductores de la senescencia celular y sus efectos moleculares asociados



Nota. Adaptado de Cellular Senescence: Molecular Targets, Biomarkers, and Senolytic Drugs, por Kudlova et al., 2022.

En su fase inicial, la senescencia se caracteriza por cambios morfológicos distintivos: las células adoptan una forma aplanada y aumentan su tamaño. Este proceso está acompañado por la reorganización de la cromatina nuclear y la pérdida de lamin B1; además, se incrementa la actividad metabólica oxidativa en las mitocondrias y se activa la vía antiapoptótica SCAP. A ello se suman el aumento de la actividad lisosómica y la inducción del SASP (Kudlova et al., 2022).

Además de la detención permanente del ciclo celular, las células senescentes presentan alteraciones funcionales y estructurales en sus orgánulos mitocondrias, lisosomas, retículo endoplasmático y núcleo, que incluyen aumento de la masa subcelular, defectos funcionales y cambios en la comunicación intercelular mediante la liberación de metabolitos (Kwon et al., 2019).

Estas alteraciones, junto con los componentes del SASP citocinas proinflamatorias, quimiocinas, proteasas de la matriz extracelular, lípidos bioactivos, microARN, otros ARN no codificantes y vesículas extracelulares, pueden propagar la senescencia a células vecinas, inducir destrucción tisular, favorecer la agregación proteica y provocar muerte celular en tejidos locales y distantes (Wissler et al., 2020).

En consonancia con lo anterior, la supresión selectiva de estas células constituye un objetivo de alto interés en la investigación biomédica. Estudios recientes han demostrado que la eliminación selectiva de células senescentes en modelos experimentales mejora o revierte diversas patologías asociadas al envejecimiento, lo que refuerza la hipótesis de que estas células participan activamente en el deterioro fisiológico.

Este interés ha impulsado programas de cribado farmacológico para identificar compuestos senolíticos, algunos de los cuales se encuentran actualmente en fase de ensayos clínicos para enfermedades relacionadas con la edad. Asimismo, el National Institutes of Health (NIH) financia una

iniciativa a gran escala destinada a mapear las células senescentes y su heterogeneidad, de manera análoga al Proyecto Genoma Humano (Eppard et al., 2024).

El envejecimiento poblacional representa uno de los principales desafíos sanitarios del siglo XXI, debido al aumento sostenido de enfermedades crónicas y degenerativas asociadas a la edad, como las patologías cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, pulmonares, renales y diversos tipos de cáncer. En este contexto, el estudio de la senescencia celular ha emergido como un mecanismo biológico central que, si bien cumple funciones protectoras como la supresión tumoral y la reparación tisular, contribuye al deterioro progresivo de la homeostasis cuando las células senescentes se acumulan de manera persistente.

De igual forma, la secreción prolongada del SASP favorece un estado inflamatorio crónico de bajo grado, altera el microambiente tisular y promueve disfunción orgánica. No obstante, persisten vacíos en la comprensión integral de los mecanismos moleculares implicados y en la evaluación crítica de las estrategias terapéuticas dirigidas a modular o eliminar células senescentes, lo que limita la consolidación de intervenciones efectivas y seguras en la práctica clínica.

El presente artículo tiene como objetivo analizar de manera integral los fundamentos biológicos de la senescencia celular y su papel en la fisiopatología de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, así como examinar críticamente las principales estrategias senoterapéuticas desarrolladas hasta la fecha. En particular, se abordan intervenciones no farmacológicas, compuestos senomórficos, agentes senolíticos y aproximaciones inmunoterapéuticas, con el propósito de evaluar su potencial traslacional, sus mecanismos de acción y sus implicaciones clínicas en la prevención y el tratamiento de enfermedades asociadas a la edad.

2. Metodología

Este trabajo correspondió a una revisión narrativa de la literatura científica, basada en el análisis de estudios experimentales *in vitro*, modelos animales e investigaciones clínicas disponibles sobre senescencia celular y terapias senoterapéuticas. Se consultaron bases de datos internacionales como PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar, incluyendo publicaciones en inglés y español de los últimos cinco años, sin excluir trabajos previos considerados de relevancia fundamental.

La selección de estudios se llevó a cabo en dos fases. En la primera, se realizó un análisis y revisión de títulos y resúmenes, lo cual constituyó un primer filtro; en la segunda, se efectuó una lectura completa e integral de los textos. Como criterios de inclusión, se consideraron aquellos estudios que abordaron los mecanismos moleculares de la senescencia, el impacto del SASP en la fisiopatología de enfermedades relacionadas con la edad y el desarrollo de intervenciones dirigidas a modular o eliminar células senescentes.

Finalmente, la información se organizó de manera temática, integrando evidencia preclínica y clínica, con el fin de ofrecer una visión crítica y actualizada del estado del conocimiento y de las perspectivas terapéuticas en este campo.

3. Resultados

Vías de señalización en la inducción a la senescencia celular

La senescencia celular puede inducirse en contextos fisiológicos y patológicos por múltiples causas, entre las cuales el acortamiento telomérico representa uno de los mecanismos más relevantes. Los

telómeros son secuencias repetitivas de nucleótidos que protegen los extremos de los cromosomas frente a la degradación o la fusión con cromosomas adyacentes. En cada división celular se pierden entre 50 y 200 pares de bases en el extremo 3' del ADN debido al problema de la replicación terminal.

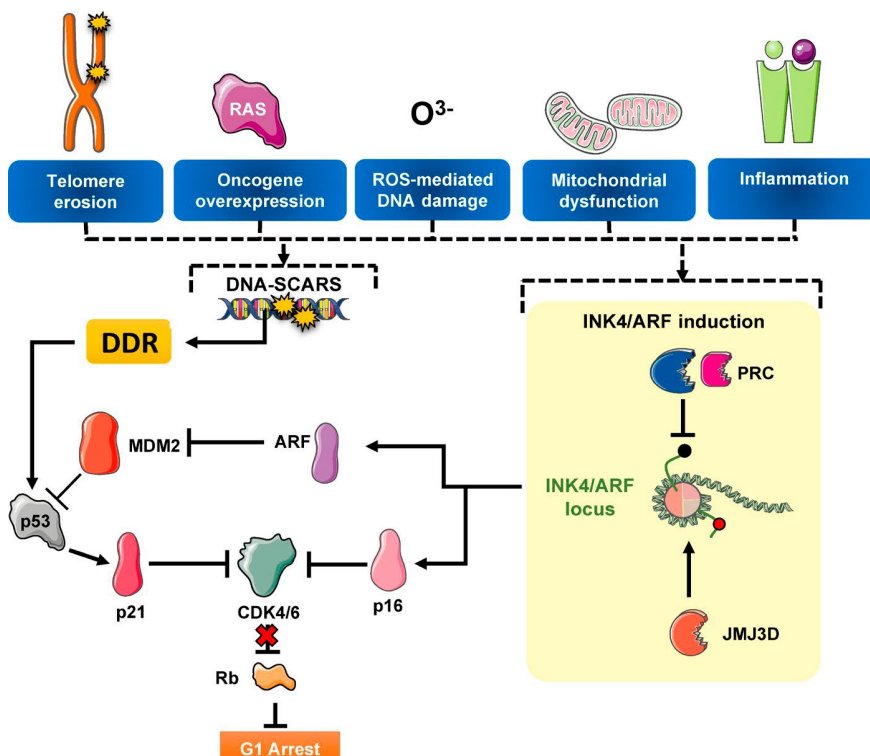
La enzima telomerasa, también conocida como transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT), añade secuencias repetitivas a los extremos teloméricos para compensar su erosión progresiva. No obstante, en la mayoría de las células somáticas su actividad es limitada, lo que conduce al acortamiento telomérico progresivo y, en consecuencia, al envejecimiento celular (Calcinotto et al., 2019). Con el tiempo, este daño puede ser reconocido como una rotura de doble cadena, activando de manera persistente la respuesta al daño en el ADN (DDR), lo que puede inducir a las células a entrar en apoptosis o en senescencia (Amaya-Montoya et al., 2020).

Debido a la multiplicidad de señales de estrés y vías efectoras implicadas, la senescencia celular se asocia a una diversidad de fenotipos, cuyas características dependen del estímulo inductor, del tipo celular, del tiempo transcurrido desde su inducción y del tejido en el que se localicen las células senescentes. Sin embargo, existen efectores comunes en la mayoría de los estados senescentes descritos, en particular las vías supresoras tumorales p53/ARF y RB/p16^{INK4A}, que actúan de manera cooperativa e interconectada para bloquear el ciclo celular e implementar el programa senescente (Roger et al., 2021; Prieto et al., 2020; Regulski, 2017).

La activación de una o ambas vías para la ejecución y el mantenimiento de la senescencia depende del tipo de señal de estrés, del tejido, de la especie de origen y de posibles mecanismos compensatorios frente a desequilibrios en la señalización intracelular (Roger et al., 2021). La figura 2 representa de forma esquemática las principales vías de señalización que regulan la detención del ciclo celular mediada por senescencia.

Figura 2

Pathways regulating senescence-mediated arrest



Nota. Tomado de Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues, por D. McHugh y J. Gil, 2018.

Una vez provocado el daño en el ADN, ya sea por inductores como el acortamiento telomérico o el estrés oncogénico u oxidativo como se mencionó previamente (figura 2), este se traduce en una mayor deposición de γ H2AX y 53BP1 en la cromatina, lo que activa una cascada de quinasas que involucra inicialmente a ATM y ATR, y posteriormente a CHK1 y CHK2, culminando en la activación de p53. Esta proteína induce la transcripción del inhibidor de quinasas dependientes de ciclina p21^{CIP1}, que a su vez bloquea la actividad de CDK4 y CDK6, provocando la hipofosforilación de pRb y, en consecuencia, la salida del ciclo celular.

Aunque incrementos transitorios de p53 pueden inducir un estado de quiescencia y activar procesos de reparación del ADN, en la senescencia se produce una inducción sostenida de p53, lo cual es el resultado de daños persistentes en regiones genómicas resistentes a la reparación denominadas segmentos de ADN con alteraciones de cromatina que refuerzan la senescencia, como los telómeros. Esto mantiene de forma prolongada la expresión de p21^{CIP1} y el arresto permanente del ciclo celular.

Dada la relevancia de p53, existen mecanismos regulatorios adicionales. Por ejemplo, la inducción de ARF, producto del locus INK4/ARF, secuestra a la ligasa de ubiquitina MDM2, contribuyendo así al aumento y estabilización de los niveles de p53 (McHugh & Gil, 2018).

En el locus INK4/ARF residen tres supresores tumorales: p16^{INK4a} y ARF, ambos codificados por el gen CDKN2A, y p15^{INK4b}, codificado por CDKN2B. Tanto p15^{INK4b} como p16^{INK4a} son inhibidores de quinasas dependientes de ciclina (CDK), al igual que p21^{CIP1}, que actúa uniéndose e inhibiendo CDK4 y CDK6. En contraste, ARF inhibe MDM2, estableciendo un punto de convergencia funcional con la vía p53/p21^{CIP1} (McHugh & Gil, 2018).

La presencia de tres supresores tumorales en apenas 35 kb confiere a este locus un papel regulador clave, además de constituir una región frecuentemente mutada en cáncer. El locus INK4/ARF actúa como un sensor molecular de senescencia. En células jóvenes, se encuentra epigenéticamente silenciado mediante la deposición de marcas represivas como H3K27me3, reguladas por los complejos Polycomb PRC1 y PRC2. La alteración de la actividad de estos complejos por ejemplo, mediante la reducción de la expresión de componentes como BMI1, CBX7 o EZH2 provoca la desrepresión de p16^{INK4a} e induce la senescencia.

Aunque aún se debate el mecanismo exacto de reclutamiento de los complejos Polycomb al locus INK4/ARF, se ha propuesto que ANRIL, un ARN largo no codificante transcrito de forma divergente desde este locus, así como factores de transcripción de la familia homeobox, podrían participar en este proceso (McHugh & Gil, 2018).

Por otra parte, durante la senescencia, la desmetilasa de histonas H3K27 conocida como JMJD3 participa en la eliminación de marcas represivas en el locus INK4/ARF, facilitando su activación. La inducción de INK4/ARF se ha observado en tejidos durante el envejecimiento fisiológico. En particular, p16^{INK4a} es considerado un biomarcador del envejecimiento y, con algunas excepciones como la senescencia inducida durante el desarrollo, constituye uno de los marcadores más robustos de senescencia celular (McHugh & Gil, 2018).

Las proteínas p53 y p21 desempeñan un papel esencial en la fase inicial de la senescencia, durante la cual las células cesan su proliferación pero mantienen actividad metabólica. Una vez superado un punto crítico, la senescencia se vuelve irreversible y entra en una fase de mantenimiento regulada predominantemente por la vía p16^{INK4a}/pRb. En esta etapa, la expresión de p16 aumenta de manera significativa; estudios recientes han demostrado que esta proteína desempeña un papel central en la consolidación del arresto permanente (Kudlova et al., 2022).

El momento de la salida definitiva del ciclo celular puede variar según la fase en la que se produjo el daño. Por ejemplo, una célula que sufre daño en la fase G2 tardía abandona el ciclo más rápidamente que una célula dañada en G2 temprana (Kumar et al., 2023). Generalmente, el arresto proliferativo de las células senescentes se asocia con un bloqueo en la fase G1, evitando así el inicio de la replicación del ADN en células dañadas.

No obstante, también puede establecerse en G2 para impedir la mitosis en presencia de daño genómico. Dado que este arresto tiene como finalidad evitar la propagación de mutaciones en células dañadas o transformadas, su mantenimiento requiere un control estricto mediado por reguladores clave del ciclo celular que responden a señales inductoras de senescencia, tanto extracelulares como intracelulares, y cuya expresión génica varía según la naturaleza del estímulo activador (Roger et al., 2021).

El SASP

El fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP, por sus siglas en inglés) se refiere a un estado en el cual las células senescentes liberan una amplia variedad de moléculas bioactivas que median diversos efectos fisiológicos y patológicos. Entre sus componentes se incluyen citocinas proinflamatorias, quimiocinas, factores de crecimiento, factores angiogénicos y metaloproteinasas de la matriz extracelular.

Las múltiples actividades biológicas inducidas por los factores que conforman el SASP sugieren que este interactúa con células locales y circundantes, constituyendo un mecanismo clave de regulación del microambiente tisular. No obstante, dicha regulación puede resultar beneficiosa o perjudicial dependiendo de la naturaleza de los factores secretados, el tipo celular implicado, el tejido en el que se produce, la duración de la secreción (aguda o crónica) y los estímulos que la desencadenan (Zhu et al., 2021; Eppard et al., 2024; Kowald et al., 2020).

Origen y caracterización del SASP

Inicialmente, se observó que los fibroblastos senescentes podían estimular el crecimiento de células cancerosas mediante factores secretados. En 2008, este hallazgo fue ampliado y formalmente conceptualizado con la descripción del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). A partir de entonces, la percepción sobre los efectos de las células senescentes cambió de manera significativa, ya que dejaron de considerarse únicamente como células con detención proliferativa intrínseca para ser reconocidas también como moduladoras extrínsecas del microambiente celular (Huna et al., 2024; Wissler et al., 2020; Regulski, 2017).

El SASP fue descrito por primera vez en 2008 en tres estudios independientes. El primero lo identificó en fibroblastos sometidos a senescencia replicativa o inducida por irradiación gamma, donde se observó la secreción de citocinas, quimiocinas (como IL-6 e IL-8) y factores de crecimiento (entre ellos GRO y HGF). Resultados similares se obtuvieron en células epiteliales y líneas tumorales tratadas con agentes quimioterapéuticos, así como en biopsias de pacientes con cáncer de próstata sometidos a quimioterapia (Huna et al., 2024; Wissler et al., 2020; Regulski, 2017).

El segundo estudio evidenció un aumento en la transcripción de factores secretados durante la senescencia inducida por el oncogén RAF en fibroblastos y melanocitos humanos. Los autores demostraron que la IL-6 desempeñaba un papel central en el SASP de células senescentes inducidas por oncogenes (OIS), actuando tanto de manera autocrina como paracrina (Huna et al., 2024; Wissler et al., 2020; Regulski, 2017).

El tercer trabajo se centró en el receptor de IL-8, CXCR2, y en sus ligandos, los cuales reforzaban la senescencia en fibroblastos en el contexto de la senescencia replicativa y de la inducida por el oncogén MEK. Asimismo, se reportó un aumento en la regulación de otros factores secretados, como IL-6 e IL-1 α (Huna et al., 2024; Wissler et al., 2020; Regulski, 2017).

En conjunto, estos estudios demostraron que el SASP constituye no solo un sello distintivo de las células senescentes, sino también una característica funcional que modifica sustancialmente el impacto de dichas células en el tejido (Huna et al., 2024; Wissler et al., 2020; Regulski, 2017).

Componentes

Los principales componentes del SASP incluyen citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-8 (IL-8) y la interleucina-1 (IL-1). Además, se han identificado otras quimiocinas que se unen al receptor de IL-8, denominado receptor de quimiocinas con motivo C-X-C 2 (CXCR2), entre ellas CXCL-2, CXCL-3 y CXCL-5, las cuales representan componentes relevantes del SASP en el contexto de la senescencia inducida por oncogenes (OIS). Asimismo, se han descrito otras quimiocinas como CCL-2 (MCP-1), CCL-20 (MIP-3), CCL-7 (MCP-3), CXCL-4 (PF-4), CXCL-1 (GRO- α) y CXCL-12 (SDF-1) como parte del SASP tanto en células sometidas a OIS como en aquellas en senescencia replicativa (Calcinotto et al., 2019; Kumar et al., 2023).

Las células senescentes también secretan factores de crecimiento, entre los que se incluyen diversas proteínas fijadoras del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBPs), capaces de modular la vía del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Se ha demostrado que el IGF puede actuar como un potente inductor de la senescencia (Calcinotto et al., 2019; Kumar et al., 2023).

Otros componentes relevantes del SASP son las metaloproteinasas de matriz (MMPs), como MMP-1 y MMP-3, que además funcionan como moduladores de la senescencia al degradar moléculas como IL-8, IL-1, VEGF y diversas quimiocinas de las familias CXCL y CCL. Adicionalmente, las células senescentes secretan serin-proteasas, entre ellas el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA), el activador del plasminógeno tipo tisular (tPA), sus respectivos receptores, así como los inhibidores de estas proteasas (PAI-1 y PAI-2) (Calcinotto et al., 2019; Kumar et al., 2023).

Finalmente, el SASP también incluye componentes no macromoleculares, como el óxido nítrico (NO) y las especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden modular el fenotipo de células vecinas e influir de manera significativa en el microambiente tisular (Calcinotto et al., 2019; Kumar et al., 2023).

Regulación del SASP

La composición específica de los factores secretados que integran el SASP depende principalmente del tipo celular y del estímulo inductor de la senescencia. No obstante, numerosos efectores clave y mecanismos reguladores son compartidos en distintos contextos. Entre los principales reguladores transcripcionales del SASP destacan el factor nuclear κ B (NF- κ B) y la proteína de unión al potenciador CCAAT/enhancer-binding protein beta (C/EBP β).

Asimismo, otros mediadores como el daño en el ADN, la quinasa p38 α MAPK, la vía de señalización mTOR, la proteína de leucemia de linaje mixto 1 (MLL1) y el factor de transcripción GATA4 participan en su regulación. Recientemente, se ha propuesto que la detección de cromatina citoplasmática mediante la vía cGAS/STING constituye un mecanismo relevante en la inducción del SASP (McHugh & Gil, 2018; Calcinotto et al., 2019; Wang et al., 2024; Roger et al., 2021; Kritsilis et al., 2018).

Existen además mecanismos adicionales de control. Por ejemplo, mTOR regula la traducción de IL-1 α , modulando así la actividad del SASP. De igual manera, mTOR influye indirectamente en la función de ZFP36L1, una proteína de unión al ARN que reconoce elementos ricos en AU localizados en el extremo 3' de transcritos inflamatorios y promueve su degradación.

Otro nivel de regulación implica el remodelado global de amplificadores en células senescentes, donde el reclutamiento de BRD4 hacia superamplificadores asociados a genes del SASP resulta esencial para su expresión (McHugh & Gil, 2018; Calcinotto et al., 2019; Wang et al., 2024; Roger et al., 2021; Kritsilis et al., 2018).

La compleja y heterogénea composición del SASP permite que distintos subconjuntos, como los secretomas enriquecidos en TGF- β y los de perfil proinflamatorio, sean regulados de manera independiente. En este contexto, la rama proinflamatoria del SASP está principalmente controlada por la señalización mediada por IL-1. De hecho, IL-1 α reproduce parcialmente el fenotipo inflamatorio del SASP *in vitro*, mientras que la inhibición del inflammasoma NLRP3, responsable del procesamiento de IL-1 β , atenúa significativamente su actividad. En contraste, la señalización yuxtacrina de la vía Notch promueve la secreción de un secretoma enriquecido en TGF- β , lo que evidencia la existencia de rutas regulatorias diferenciadas que determinan las propiedades funcionales del SASP en distintos contextos celulares (McHugh & Gil, 2018; Calcinotto et al., 2019; Wang et al., 2024; Roger et al., 2021; Kritsilis et al., 2018).

Funciones

Las funciones del SASP son diversas y dependen en gran medida del contexto biológico y de las características de las células receptoras. Entre los efectos descritos se incluyen la protumorigénesis (vía paracrina), la inmunomodulación (vía paracrina), el reforzamiento de la senescencia (vías paracrina y autocrina) y la modulación del microambiente tisular (vía paracrina) (Salama et al., 2014).

Además de la función supresora de tumores intrínseca a la senescencia, la cual puede reforzarse mediante un bucle de retroalimentación autocrina del SASP, también se han descrito efectos contradictorios de carácter protumorigénico. Se ha demostrado que proteínas secretadas por fibroblastos dérmicos humanos senescentes promueven la proliferación y transformación maligna de células epiteliales premalignas (Salama et al., 2014).

Estos efectos paracrinos incluyen la estimulación de la transición epitelio-mesénquima, la invasión celular, la angiogénesis tumoral y la alteración morfológica del tejido, procesos mediados por citocinas proinflamatorias como IL-6 e IL-8, así como por VEGF, CCL5 y la metaloproteasa MMP3 (Salama et al., 2014; McHugh & Gil, 2018). Asimismo, el SASP puede favorecer el crecimiento tumoral a través de mediadores como GRO α y osteopontina (McHugh & Gil, 2018). No obstante, la actividad protumorigénica paracrina del SASP parece ser más relevante en células previamente predispuestas a la transformación maligna (Salama et al., 2014).

Un aspecto clave es el efecto del SASP sobre células normales. Estudios realizados por los grupos de Peeper y Gil mostraron que componentes como IL-6, IL-8, GRO α e IGFBP-7 tienden a reforzar la senescencia en las células que los secretan más que a inducirla en células vecinas no transformadas (McHugh & Gil, 2018; Salama et al., 2014). Sin embargo, investigaciones más recientes han demostrado que ciertos factores del SASP, como IL-1 β , sí pueden inducir senescencia en células normales.

En este proceso, IL-1 β requiere su procesamiento por la caspasa-1 activada por el inflammasoma, lo que implica que este complejo no solo participa en la propagación local de la inflamación, sino también en la transmisión de la senescencia dentro del microambiente tisular. Aun así, dicha propagación

parece estar regulada, ya que la transmisibilidad del fenotipo senescente disminuye progresivamente con cada transferencia sucesiva (Salama et al., 2014).

En células estrelladas hepáticas (HSCs) murinas, el eje inflamasa-IL-1 β también actúa como efector inicial de la senescencia. En modelos asociados a obesidad, la producción microbiana intestinal de ácido desoxicólico (DCA) induce senescencia en HSCs, cuyo SASP ejerce efectos paracrinos protumorigénicos sobre hepatocitos expuestos al carcinógeno DMBA (Salama et al., 2014).

Una de las funciones más relevantes del SASP es el reclutamiento del sistema inmunitario para facilitar la eliminación de células senescentes y contribuir a la inmunidad antitumoral (McHugh & Gil, 2018; Salama et al., 2014). El SASP promueve la activación y movilización de células inmunitarias tanto innatas como adaptativas. En un modelo murino de cáncer hepático impulsado por H-ras, se demostró que la reactivación de la vía p53 inducía regresión tumoral a través de la senescencia y no de la apoptosis, promoviendo la infiltración de células NK y otros efectores innatos responsables de la eliminación tumoral.

Posteriormente, se evidenció que el reclutamiento de células NK dependía de la quimiocina CCL2 y que su actividad citotóxica estaba mediada por el receptor NKG2D (Salama et al., 2014). En sistemas inmunes completos, las respuestas de linfocitos T CD4+ contra oncogenes activados también resultan cruciales para la eliminación de células senescentes, fenómeno conocido como vigilancia inmunitaria de la senescencia.

Asimismo, se ha observado que células inmunes infiltrantes en lesiones neoplásicas tempranas presentan activación focal de p16, lo que sugiere que las actividades paracrinas del SASP no solo permiten el reclutamiento inmunitario, sino que podrían también inducir senescencia en estas células. Sin embargo, las funciones específicas de la senescencia en células inmunes requieren mayor validación experimental (Salama et al., 2014).

Más allá de la comunicación intercelular, la senescencia desempeña un papel relevante en la integridad arquitectónica tisular. En modelos murinos de lesión hepática crónica, las HSCs activadas inicialmente secretan factores profibróticos; no obstante, al entrar en senescencia, adoptan un perfil SASP caracterizado por citocinas proinflamatorias y MMPs que degradan componentes de la matriz extracelular, favoreciendo un efecto fibrolítico y limitando la fibrosis hepática (Salama et al., 2014; McHugh & Gil, 2018). En ausencia de p53, las HSCs no alcanzan la senescencia y continúan promoviendo fibrosis. La eliminación inmunitaria de HSCs senescentes por células NK y macrófagos es esencial para una adecuada reparación tisular.

En cuanto a los mecanismos desencadenantes, se ha identificado que hepatocitos dañados incrementan la secreción de la proteína matricelular CCN1, la cual induce senescencia en HSCs mediante su unión a la integrina $\alpha 6 \beta 1$. Este mecanismo también ha sido descrito en cicatrización cutánea y en otros contextos tisulares, lo que sugiere un papel generalizado de CCN1 en la regulación de la senescencia y la reparación (Salama et al., 2014).

Finalmente, el SASP se ha vinculado estrechamente con el envejecimiento y la inflamación crónica asociada a la edad ("inflammaging"). Modelos senolíticos han demostrado que la eliminación de células senescentes reduce niveles de IL-6 e IL-1 β en múltiples órganos envejecidos, lo que refuerza la idea de que el SASP contribuye significativamente al deterioro tisular relacionado con la edad (McHugh & Gil, 2018; Amaya-Montoya et al., 2020).

En conjunto, las funciones del SASP no son mutuamente excluyentes. Dentro de un mismo microambiente, la compleja red de interacciones celulares y extracelulares puede generar efectos heterogéneos que dependen del tipo celular y de su estado fisiopatológico. Comprender y modular los

efectos netos de esta red de señalización representa un desafío considerable, pero también una oportunidad terapéutica prometedora en el contexto del cáncer, la fibrosis y el envejecimiento (Salama et al., 2014).

Senescencia y envejecimiento

La acumulación aberrante de células senescentes, ya sea por disminución en su eliminación o por inducción crónica sostenida, puede contribuir al desarrollo de diversas patologías asociadas al envejecimiento. Este proceso degenerativo se caracteriza por pérdida de la homeostasis tisular, menor capacidad regenerativa, deterioro funcional de órganos y mayor riesgo de enfermedades como Alzheimer, enfermedades cardiovasculares y cáncer (Roger et al., 2021; Zhang et al., 2022).

La relación entre senescencia celular y envejecimiento se evidencia en la acumulación progresiva de estas células en múltiples tejidos, especialmente en disfunciones relacionadas con la edad. Por ejemplo, se observa mayor cantidad de células senescentes en tejido adiposo de mujeres ancianas frágiles en comparación con mujeres con envejecimiento saludable. Además, estas células se encuentran en sitios afectados por enfermedades crónicas incluso en individuos jóvenes (Roger et al., 2021; Zhang et al., 2022).

Estudios experimentales muestran que el trasplante de pocas células senescentes acelera el envejecimiento en ratones jóvenes sanos. En contraste, su eliminación o reducción atenúa fenotipos de envejecimiento, disminuye fragilidad, mejora la salud y aumenta la esperanza de vida en modelos murinos envejecidos (Roger et al., 2021; Zhang et al., 2022).

Dado el papel de la senescencia y del SASP en el envejecimiento, resulta fundamental entender los mecanismos específicos mediante los cuales este proceso contribuye a las patologías relacionadas con la edad, para así desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas (McHugh & Gil, 2018).

Enfermedades relacionadas con la senescencia en el envejecimiento

Sarcopenia

La sarcopenia se caracteriza por la pérdida progresiva de masa y función del músculo esquelético durante el envejecimiento, asociada con fragilidad, mayor riesgo de caídas, lesiones y aumento de mortalidad. En músculo de ratas envejecidas se identifican marcadores de senescencia, como p16^{INK4a} y p21^{CIP1}, junto con miofibras atroficas. Con la edad, también disminuye la capacidad regenerativa, en parte por la entrada de células satélite musculares (SCs) en senescencia tras lesiones (Moiseeva et al., 2023).

En ratones geriátricos, las SCs muestran aumento de SA-β-gal, niveles elevados de p15^{INK4b}, p16^{INK4a} e Igfbp5 y activación de la vía p38α/p38β. Estas alteraciones retrasan la regeneración tras lesión y reducen la formación de nuevas miofibras, incluso tras trasplante en ratones jóvenes. La senescencia de SCs envejecidas se asocia con autofagia y mitofagia deficientes, acumulación de mitocondrias disfuncionales y exceso de ROS. Además, la sobreexpresión de TGF-β altera el equilibrio entre pSmad3 y Notch e incrementa inhibidores de CDK como p15^{INK4b}, p16^{INK4a}, p21^{CIP1} y p27^{KIP1} (Moiseeva et al., 2023).

La eliminación de SCs senescentes mejora la capacidad de las células restantes para formar nuevas colonias. La inhibición de p38 o p16^{INK4a} previene la senescencia y mejora la función muscular en ratones geriátricos (McHugh & Gil, 2018). Otros tipos celulares del músculo envejecido también muestran senescencia: los progenitores fibro-adipogénicos (FAPs) presentan altos niveles de

p15^{INK4b}, p16^{INK4a} y p21^{CIP1} en ratones progeroides BubR1, contribuyendo a la regeneración muscular defectuosa observada en estos modelos (Moiseeva et al., 2023).

Fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad intersticial crónica que afecta principalmente a personas mayores, con edad media de diagnóstico cercana a los 70 años. Se caracteriza por daño epitelial progresivo, inflamación persistente y acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular, especialmente colágeno, en el intersticio pulmonar.

Este proceso genera tejido cicatricial, distorsiona la arquitectura pulmonar y reduce progresivamente la función respiratoria (McHugh & Gil, 2018; Moiseeva et al., 2023; Calcinotto et al., 2019). Entre los factores de riesgo destacan el tabaquismo y la exposición prolongada a toxinas ambientales (Calcinotto et al., 2019).

Células epiteliales alveolares, endoteliales y fibroblastos experimentan senescencia en los pulmones de pacientes con FPI. Los fibroblastos senescentes secretan un fenotipo SASP con propiedades profibróticas, incluyendo TGF- β , MMP2 y MMP12, que promueven la fibrogénesis mediante señales parácrinas.

En modelos murinos envejecidos, los miofibroblastos pulmonares senescentes muestran resistencia a la apoptosis, asociándose con resolución deficiente de la fibrosis. Este fenómeno se relaciona con la sobreexpresión de Nox4, una enzima productora de ROS que altera la homeostasis redox e interfiere con la respuesta antioxidante mediada por Nrf2 (Moiseeva et al., 2023; Calcinotto et al., 2019).

Aproximadamente un tercio de los casos de FPI presenta una base genética identificable. Mutaciones en genes del mantenimiento telomérico, como TERT y TERC, se detectan en cerca del 25% de los pacientes, acelerando el acortamiento de los telómeros y favoreciendo la senescencia celular pulmonar. Dado que las ROS también contribuyen al daño telomérico, se plantea un papel importante del estrés oxidativo en casos esporádicos (Calcinotto et al., 2019).

Estudios experimentales muestran que la eliminación selectiva de células senescentes o la inhibición de ROS atenúan la fibrosis pulmonar en modelos murinos tratados con bleomicina. Estos hallazgos respaldan que estrategias terapéuticas dirigidas a la senescencia celular y al estrés oxidativo podrían constituir alternativas prometedoras para el tratamiento de la FPI (Calcinotto et al., 2019; Moiseeva et al., 2023).

Glaucoma

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera irreversible y se caracteriza por la degeneración progresiva del nervio óptico, lo que reduce el campo visual y puede causar pérdida permanente de la visión. La forma más frecuente es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) (Calcinotto et al., 2019). En adultos mayores, el GPAA se asocia con un aumento de la presión intraocular debido a la mayor resistencia al drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular (Calcinotto et al., 2019; Moiseeva et al., 2023). Esta presión elevada es el principal factor que provoca la muerte de las células ganglionares de la retina (CGR).

La senescencia celular juega un papel clave en la fisiopatología del glaucoma. En pacientes con GPAA se observa un aumento de la actividad SA- β -gal en córnea, esclera y estructuras de drenaje ocular, así como una mayor expresión del gen Cdkn2a en la retina de modelos experimentales (Moiseeva et al., 2023). La presión intraocular elevada puede inducir la expresión de SIX6, un factor de

transcripción tipo homeobox implicado en el desarrollo ocular. Una variante de riesgo de SIX6 (His141Asn) aumenta la susceptibilidad al GPAA al promover la expresión de p16^{INK4a}, induciendo senescencia y degeneración de las CGR.

La ausencia de p16^{INK4a} en modelos murinos knockout protege frente a la muerte celular inducida por presión intraocular elevada (Calcinotto et al., 2019; Moiseeva et al., 2023). Además, la senescencia de las CGR parece tener un efecto perjudicial en etapas tempranas del daño glaucomatoso. En modelos de hipertensión ocular aguda, la sobreexpresión de la quinasa de unión a Tank 1 (TBK1) regula positivamente p16^{INK4a} y promueve un fenotipo senescente en estas células (Moiseeva et al., 2023; Calcinotto et al., 2019).

En conjunto, la evidencia sugiere que la senescencia celular contribuye activamente al desarrollo y progresión del glaucoma, constituyendo un mecanismo clave en la pérdida de células ganglionares de la retina y en la degeneración óptica asociada a la enfermedad.

Enfermedades neurodegenerativas

La edad avanzada constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo y progresión de enfermedades neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple. Estas patologías comparten una característica central: la pérdida progresiva de neuronas y sinapsis, lo que conduce a deterioro funcional gradual. Además, presentan mecanismos comunes como neuroinflamación, daño en el ADN, alteración de la proteostasis, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, estrechamente vinculados con la senescencia celular.

Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que múltiples poblaciones del sistema nervioso central adquieren un fenotipo senescente. Entre ellas se incluyen astrocitos, microglía, oligodendrocitos, células madre neuronales e incluso neuronas postmitóticas, lo cual es relevante dada su naturaleza no proliferativa (Moiseeva et al., 2023).

En pacientes con Alzheimer y Parkinson se detectan niveles elevados de moléculas proinflamatorias, incluidas diversas interleucinas, fenómeno denominado neuroinflamación. Las células senescentes en el tejido cerebral podrían constituir una fuente significativa de estas citocinas proinflamatorias (Kritsilis et al., 2018; Calcinotto et al., 2019). Astrocitos de la corteza frontal de pacientes con Alzheimer muestran mayor expresión de p16, γ -H2AX y MMP1 que controles de edad similar. Sin embargo, aún no se ha definido cómo estas alteraciones contribuyen directamente a la progresión de la enfermedad.

En modelos murinos de Parkinson, los astrocitos senescentes alteran la neurogénesis y aceleran la neurodegeneración, mientras que su eliminación retrasa el deterioro cognitivo. Estudios en tejido cerebral humano muestran un incremento en la expresión de marcadores de senescencia en pacientes con esta patología. No obstante, la evidencia aún es limitada para establecer vínculos causales definitivos entre senescencia celular y neurodegeneración (Calcinotto et al., 2019).

Osteoarthritis

La osteoartritis es una enfermedad degenerativa caracterizada por la alteración estructural y funcional de las articulaciones sinoviales. El cartílago articular experimenta degeneración progresiva acompañada de formación de osteofitos, engrosamiento del hueso subcondral, hipertrofia de la cápsula articular y presencia de inflamación local (Calcinotto et al., 2019; Moiseeva et al., 2023). Estos cambios estructurales se traducen clínicamente en dolor crónico y limitación progresiva de la movilidad.

Los condrocitos mantienen el cartílago mediante la síntesis de componentes de la matriz extracelular. Sin embargo, cuando entran en senescencia, disminuye su capacidad biosintética y adquieren un fenotipo secretor proinflamatorio, lo que contribuye a la degradación del tejido articular (Calcinotto et al., 2019; McHugh & Gil, 2018). La edad avanzada y el desgaste mecánico acumulado son factores de riesgo importantes para la osteoartritis (McHugh & Gil, 2018; Moiseeva et al., 2023).

En esta patología, condrocitos y fibroblastos sinoviales senescentes presentan marcadores como SA- β -gal, sobreexpresión de p16 y aumento en la producción de metaloproteinasas de matriz. Su acumulación se correlaciona con la edad, la gravedad y la progresión de la enfermedad (Calcinotto et al., 2019; McHugh & Gil, 2018; Moiseeva et al., 2023). Modelos animales muestran que la presencia local de células senescentes induce daño del cartílago, osteofitos, dolor y pérdida de movilidad, evidenciando su rol activo en la patogénesis.

En pacientes con osteoartritis se observan niveles elevados de IL-6 y aumento de vesículas extracelulares en líquido sinovial, reforzando la participación de mecanismos inflamatorios y de señalización intercelular. Experimentos de parabiosis muestran que ratones envejecidos expuestos a circulación de ratones jóvenes desarrollan formas menos severas de la enfermedad, sugiriendo la influencia de factores circulantes sistémicos (Moiseeva et al., 2023).

La eliminación de células senescentes positivas para p16^{INK4a} reduce la degeneración del cartílago asociada a la edad, evidenciada por mayor grosor del cartílago, aumento de proteoglicanos y mejora de parámetros histológicos. Los condrocitos senescentes inhiben la proliferación y condrogénesis, además de inducir apoptosis y senescencia en células madre mesenquimales de médula ósea, tanto *in vitro* como *in vivo*.

En conjunto, la evidencia respalda que la acumulación de células senescentes no solo es un factor predisponente, sino un impulsor activo de la progresión de la osteoartritis. Por ello, la eliminación selectiva de células senescentes se perfila como una estrategia terapéutica prometedora para retrasar o atenuar la progresión de la enfermedad (Calcinotto et al., 2019; Moiseeva et al., 2023).

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, especialmente en poblaciones envejecidas. La acumulación de células senescentes en el sistema cardiovascular contribuye al deterioro de la función cardíaca y favorece el desarrollo de patologías asociadas al envejecimiento, como la aterosclerosis, el infarto de miocardio, la enfermedad valvular y la insuficiencia cardíaca.

Diversos tipos celulares cardíacos pueden entrar en senescencia tanto durante el envejecimiento fisiológico como en el contexto de enfermedad. En cardiomiocitos humanos y murinos envejecidos, la senescencia puede ser inducida por daño persistente en el ADN telomérico, promovido por disfunción mitocondrial, independientemente de la división celular o de la longitud telomérica.

Este daño activa vías de señalización asociadas a senescencia, como p16^{INK4a} y p21^{CIP1}, y conduce a la secreción de un SASP atípico que incluye factores como GDF15, TGF- β 2 y EDN3 (Moiseeva et al., 2023). En este contexto, la atrofia progresiva de los cardiomiocitos contribuye a la vulnerabilidad miocárdica en individuos de edad avanzada y puede favorecer la aparición de eventos isquémicos, como el infarto de miocardio (McHugh & Gil, 2018).

La aterosclerosis se inicia con la acumulación de lipoproteínas en la íntima arterial, lo que induce la activación de células endoteliales y musculares lisas vasculares. Estas células activadas desencadenan

una respuesta inflamatoria caracterizada por el reclutamiento de monocitos, que se diferencian en macrófagos cargados de lípidos, contribuyendo a la formación de la placa aterosclerótica.

Tanto las células endoteliales como las musculares lisas vasculares presentes en placas humanas muestran una mayor expresión de marcadores de senescencia, incluyendo SA- β -gal, p16 y p21. Estudios genéticos sugieren que la senescencia podría ejercer inicialmente un papel protector, ya que individuos portadores de polimorfismos en CDKN2A asociados con menor expresión de p16 presentan un mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis (Calcinotto et al., 2019).

No obstante, la evidencia indica que la senescencia celular desempeña funciones perjudiciales en etapas tempranas y avanzadas de la enfermedad. En modelos murinos *Ldlr*^{-/-} alimentados con dieta aterogénica, se observaron estrías grasas tempranas con macrófagos cargados de lípidos positivos para SA- β -gal y sobreexpresión de CCL2 y VCAM1, favoreciendo el reclutamiento adicional de monocitos.

Tras periodos prolongados de dieta, estos animales desarrollaron placas avanzadas compuestas por células endoteliales, musculares lisas y macrófagos senescentes que incrementaban la expresión de metaloproteinasas del SASP, como MMP12 y MMP13, contribuyendo a la inestabilidad de la placa. En conjunto, estos hallazgos respaldan un papel dual de la senescencia en la aterosclerosis: el arresto proliferativo puede limitar el crecimiento celular excesivo, pero la secreción de factores proinflamatorios y proteolíticos favorece la progresión y complicación de la enfermedad (Calcinotto et al., 2019).

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) comprende un conjunto de patologías caracterizadas por glomeruloesclerosis progresiva, fibrosis intersticial, atrofia tubular y deterioro gradual de la función renal. Tanto la acumulación de células senescentes en el riñón como el riesgo de desarrollar ERC aumentan con la edad (Moiseeva et al., 2023). En individuos de edad avanzada, es frecuente la disminución de la tasa de filtración glomerular y del volumen cortical renal, lo que puede conducir a glomeruloesclerosis y pérdida de nefronas.

Estas alteraciones se asocian con un incremento en la expresión de marcadores de senescencia como p16^{INK4a} y p53 (McHugh & Gil, 2018). En biopsias renales de pacientes con ERC se han identificado células senescentes en compartimentos glomerulares, tubulares e intersticiales mediante tinción para p16^{INK4a}, y la presencia de componentes del SASP, como TNF- α e IL-6, se correlaciona con progresión más rápida de la enfermedad (Moiseeva et al., 2023).

La manipulación experimental de la senescencia en el riñón ha mostrado resultados variables. En algunos estudios, la eliminación de células senescentes protegió frente a glomeruloesclerosis y mejoró la función renal en modelos murinos envejecidos (McHugh & Gil, 2018).

De manera similar, modelos de nefropatía diabética deficientes en p21^{CIP1} y p27^{KIP1} mostraron protección frente a proteinuria y expansión glomerular. En contraste, la deficiencia de p16^{INK4a} se asoció con fibrosis exacerbada en modelos de obstrucción ureteral unilateral, aunque también con mejor recuperación funcional tras lesión por isquemia-reperusión y menor atrofia y fibrosis en modelos de trasplante renal.

Estos hallazgos sugieren que el papel de la senescencia en la ERC es altamente dependiente del contexto y del tipo de lesión renal, lo que resalta la complejidad de su función biológica y la necesidad de estudios adicionales para definir con mayor precisión su potencial como diana terapéutica (Moiseeva et al., 2023).

Diabetes tipo 2

La edad avanzada constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 (DM2). Estudios de asociación del genoma completo han identificado variantes en el locus INK4/ARF, lo que sugiere una relación entre la regulación de la senescencia celular y la susceptibilidad a esta enfermedad metabólica (McHugh & Gil, 2018).

En modelos murinos de diabetes se han detectado niveles elevados de marcadores de senescencia en células β pancreáticas, junto con mayor expresión de IL-1 β . La sobreexpresión de p16^{INK4a} se asocia con menor capacidad regenerativa, reducción en la proliferación de los islotes y mayor predisposición a alteraciones glucémicas leves.

Sin embargo, evidencia reciente sugiere que p16^{INK4a} también podría cumplir funciones beneficiosas en la fisiología pancreática. Se ha observado que esta proteína puede potenciar la secreción de insulina y contribuir a una mejor homeostasis glucémica.

Algunos estudios muestran que los islotes pancreáticos de ratones envejecidos secretan más insulina en respuesta a la glucosa que los de animales jóvenes. Esto indica que la capacidad secretora no depende exclusivamente de la proliferación o regeneración insular. En conjunto, estos hallazgos evidencian que el papel de la senescencia en la homeostasis glucémica es complejo y aún debatido (McHugh & Gil, 2018; Calcinotto et al., 2019).

Estrategias Terapéuticas

El envejecimiento se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, síndromes geriátricos, deterioro funcional progresivo y mayor mortalidad. Dado que la senescencia celular contribuye a múltiples patologías relacionadas con la edad, existe un creciente interés en estrategias orientadas a mitigar o eliminar sus efectos adversos.

En este contexto, durante la última década ha emergido la senoterapia, definida como el conjunto de intervenciones dirigidas específicamente contra células senescentes y sus efectos biológicos, con el objetivo de extender la longevidad y mejorar la calidad de vida (Kudlova et al., 2022).

Las estrategias senoterapéuticas con potencial aplicación clínica pueden clasificarse en cuatro grandes grupos:

1. **Senolíticos:** terapias farmacológicas diseñadas para inducir selectivamente la apoptosis de células senescentes y reducir su número en los tejidos.
2. **Senomórficos:** fármacos orientados a modular o suprimir la secreción de factores del SASP sin eliminar necesariamente las células senescentes.
3. **Intervenciones no farmacológicas:** estrategias dirigidas a prevenir o retrasar la acumulación de células senescentes, como modificaciones en el estilo de vida o intervenciones metabólicas.
4. **Inmunoterapia:** aproximaciones basadas en potenciar la eliminación de células senescentes mediante el sistema inmunitario (Amaya-Montoya et al., 2020; Kim & Kim, 2019).

En conjunto, estas aproximaciones representan un campo emergente con un potencial significativo para el tratamiento de enfermedades asociadas al envejecimiento; sin embargo, su aplicación clínica aún requiere mayor validación en estudios preclínicos y ensayos controlados en humanos.

Senolíticos

Los senolíticos son compuestos capaces de eliminar selectivamente células senescentes o reducir su carga tisular (Amaya-Montoya et al., 2020). Se han identificado diversas clases de agentes senolíticos: inhibidores de quinasas, de la familia Bcl-2, compuestos naturales, inhibidores de la interacción p53, de HSP90, UBX0101 e inhibidores de histona desacetilasas (HDAC) (Kim & Kim, 2019).

Los primeros senolíticos descritos fueron dasatinib, inhibidor de tirosina quinasas, y quercetina, un flavonoide. Estudios *in vitro* mostraron que dasatinib elimina preadipocitos senescentes, mientras que quercetina actúa sobre células endoteliales y mesenquimales. La combinación D+Q redujo la carga de células senescentes en modelos murinos envejecidos, irradiados y progeroides, aumentando la esperanza de vida y disminuyendo patologías asociadas al envejecimiento (Kim & Kim, 2019; Amaya-Montoya et al., 2020).

Además, D+Q mejoró el curso de enfermedades relacionadas con la edad, como envejecimiento cardíaco, aterosclerosis, osteoporosis, fibrosis pulmonar, esteatosis hepática y Alzheimer. En modelos murinos redujo la fragilidad y mejoró parámetros funcionales como actividad física, fuerza y peso corporal. En humanos, estudios preliminares mostraron mejoría en la función física en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y reducción de marcadores de senescencia en nefropatía diabética (Witham et al., 2023; Prieto et al., 2020).

El reconocimiento de que las células senescentes sobreviven gracias a proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 y Bcl-xL impulsó el desarrollo de inhibidores dirigidos a esta familia. Entre ellos destacan ABT-263 (navitoclax), ABT-737, A1331852 y A1155463 (Kim & Kim, 2019). Navitoclax promueve la liberación de factores proapoptóticos y reduce la carga de células senescentes en modelos murinos expuestos a radiación o quimioterapia (Amaya-Montoya et al., 2020).

ABT-737 eliminó fibroblastos IMR90 senescentes inducidos por etopósido, H-Ras o replicación *in vitro*. A1331852 y A1155463, inhibidores selectivos de Bcl-xL, indujeron apoptosis en células endoteliales senescentes y fibroblastos irradiados, aunque no en preadipocitos. A1331852 redujo fibrosis hepática y factores SASP en modelos murinos de colangitis esclerosante primaria (Kim & Kim, 2019).

Los inhibidores de HSP90, como geldanamicina y tanespimicina, inducen apoptosis en fibroblastos embrionarios senescentes. La administración de 17-DMAG en ratones progeroides redujo alteraciones asociadas a la edad, mejoró la condición física y disminuyó la expresión de p16^{INK4a} en riñón, prolongando la esperanza de vida saludable (Amaya-Montoya et al., 2020; Kim & Kim, 2019).

Entre los compuestos naturales con actividad senolítica destacan fisetina, piperlongumina y curcumina. La fisetina, un polifenol presente en frutas y vegetales, elimina selectivamente células endoteliales senescentes, reduciendo p16^{INK4a}, p21^{CIP1} y factores SASP en modelos murinos envejecidos y progeroides, así como en explantes de tejido adiposo humano (Wissler et al., 2020; Amaya-Montoya et al., 2020; Kim & Kim, 2019).

Otros enfoques incluyen inhibir interacciones críticas para la supervivencia de células senescentes, como FOXO4-p53 o MDM2-p53 (Zhang et al., 2022). UBX0101, inhibidor de MDM2/p53, indujo apoptosis en células senescentes y atenuó la progresión de osteoartritis en modelos murinos. El péptido FOXO4-DRI bloquea FOXO4-p53 y mejoró función física y renal en modelos murinos envejecidos (Amaya-Montoya et al., 2020; Kim & Kim, 2019).

El desarrollo de senolíticos apunta a terapias específicas y selectivas para subpoblaciones celulares relevantes en distintas patologías. No obstante, dada la complejidad de las enfermedades asociadas al

envejecimiento, será fundamental determinar si la senólisis aislada es suficiente o si requiere combinarse con otras estrategias terapéuticas (Prieto et al., 2020).

Senomorficos

Los senomórficos, también denominados senostáticos, son compuestos que atenúan los efectos perjudiciales del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) o suprimen características de la senescencia sin inducir la muerte de las células senescentes. La mayoría actúa interfiriendo en reguladores transcripcionales del SASP, incluyendo inhibidores de ATM, p38 MAPK, JAK/STAT y moduladores de las vías NF- κ B y mTOR. A diferencia de los senolíticos, que pueden administrarse de manera intermitente, una limitación potencial de los senomórficos es que probablemente requieran administración continua para mantener su efecto (Zhang et al., 2022).

Dentro de los compuestos anti-SASP destacan fármacos previamente aprobados para otras indicaciones que han mostrado propiedades antisenescencia en estudios *in vitro*, modelos animales e investigaciones traslacionales. Entre ellos, la metformina ha demostrado bloquear el SASP en fibroblastos transformados y asociarse con mayor longevidad y extensión del período de vida saludable, independientemente de su efecto antihiper glucemiante (Amaya-Montoya et al., 2020).

En modelos murinos, suprime el SASP y aumenta la esperanza de vida; en pacientes con diabetes, se ha vinculado con menor mortalidad y reducción de enfermedades relacionadas con la edad. Estos hallazgos respaldan el ensayo clínico TAME (Targeting Aging with Metformin), que evalúa si este fármaco puede retrasar la aparición de condiciones asociadas al envejecimiento (Witham et al., 2023).

Otro agente relevante es la rapamicina (sirolimus), un inmunosupresor que, al inhibir mTOR, reduce la transcripción de componentes del SASP y favorece la autofagia (Amaya-Montoya et al., 2020). En modelos murinos, dosis bajas disminuyen el SASP y prolongan la esperanza de vida (Witham et al., 2023). Cabe señalar que algunos compuestos pueden presentar efectos duales dependiendo del tipo celular y la dosis. Por ejemplo, la procianidina C1 actúa como senomórfico a bajas concentraciones y como senolítico a dosis más elevadas (Zhang et al., 2022).

Los inhibidores de la vía JAK/STAT constituyen otro grupo con propiedades anti-SASP. Esta vía regula múltiples respuestas proinflamatorias y su inhibición reduce la senoinflamación, atenúa la disfunción tisular asociada a la edad y mejora la función física en ratones envejecidos (Amaya-Montoya et al., 2020; Kim & Kim, 2019). Dado que varios inhibidores de JAK ya se emplean en enfermedades autoinmunes, su potencial en el contexto de la senescencia celular merece evaluación clínica.

La senoinflamación o “inflammaging” se caracteriza por ser crónica, estéril, de bajo grado y persistente. El factor de transcripción NF- κ B desempeña un papel central en este proceso; por ello, su inhibición representa un objetivo terapéutico relevante. Un péptido inhibidor de IKK redujo la senescencia celular *in vitro* e *in vivo* y retrasó manifestaciones relacionadas con la edad en ratones progeroides *Ercc1*^{-/-} (Kim & Kim, 2019).

Entre otros candidatos se encuentra el inhibidor de ATM KU-60019, que en modelos experimentales promovió la recuperación de la función lisosomal/autofágica, la mejora mitocondrial y la reprogramación metabólica (Kim & Kim, 2019). Asimismo, se han descrito compuestos naturales con potencial senomórfico, como juglanina, quercetina-3-O- β -D-glucuronido, (-)-loliolide y quercetagina 3,4'-dimetil éter, los cuales redujeron la actividad SA- β -gal y los niveles de p53 en fibroblastos dérmicos humanos y células endoteliales de vena umbilical humana (Kim & Kim, 2019).

Finalmente, las células madre embrionarias y sus medios condicionados (ESC-CM) se han propuesto como estrategias con potencial senomórfico. El ESC-CM y sus factores derivados, incluidos

factores de crecimiento y microARN, mejoraron el SASP mediante vías mediadas por PDGF y FGF y aceleraron la cicatrización en modelos murinos. En particular, el microARN mmu-miR-291a-3p, presente en exosomas de células madre embrionarias, mitigó el SASP a través de la vía TGFBR2-p21 y contribuyó a la regeneración tisular en ratones envejecidos (Kim & Kim, 2019).

Estrategias no farmacológicas

Dieta

Una estrategia terapéutica alternativa para contrarrestar la senescencia celular es la adopción de dietas ricas en compuestos de origen vegetal, especialmente aquellas con alto contenido de flavonoides, como la dieta mediterránea. Estos patrones alimentarios podrían modular procesos asociados a la senescencia celular mediante acciones senolíticas y senomórficas. No obstante, aún no se ha establecido si estos efectos se traducen en beneficios sostenidos a largo plazo (Witham et al., 2023).

La restricción calórica reducción de la ingesta energética por debajo de los requerimientos habituales, manteniendo una nutrición adecuada ha mostrado efectos consistentes en modelos animales, asociados a menor acumulación de células senescentes. En contraste, la obesidad se relaciona con un aumento en la generación de estas células (Witham et al., 2023).

En ratones adultos, una restricción calórica del 26 % durante tres meses disminuyó células senescentes en tejidos de rápida proliferación, como el intestino, y en tejidos de proliferación más lenta, como el hígado. En humanos, un estudio en mucosa colónica mostró que individuos con restricción calórica voluntaria del 30 % durante más de diez años presentaban menor expresión de p16^{INK4a} y concentraciones reducidas de IL-6 (Amaya-Montoya et al., 2020).

En modelos murinos, la restricción calórica previno la acumulación de tejido adiposo y la aparición de focos de daño en el ADN asociados a los telómeros en hepatocitos. Evidencia reciente indica que incluso neuronas postmitóticas pueden adquirir un fenotipo senescente, el cual puede atenuarse mediante una dieta hipocalórica.

Entre los mecanismos propuestos se incluyen la reducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), el aumento de la autofagia, la mayor expresión de sirtuinas y la optimización de la respuesta al daño en el ADN. A nivel sistémico, la restricción calórica se asocia con menor disponibilidad de IGF-1, un inductor reconocido de senescencia celular a largo plazo (Amaya-Montoya et al., 2020).

Estrategias no farmacológicas

Ejercicio

El ejercicio físico ejerce múltiples efectos beneficiosos sobre los mecanismos biológicos implicados en enfermedades asociadas a la edad. Parte de sus beneficios sobre la salud y la funcionalidad podrían estar mediados por su impacto en la senescencia celular. Estudios en modelos animales y humanos respaldan su potencial como estrategia senoterapéutica no farmacológica (Witham et al., 2023).

Entre los mecanismos propuestos se incluyen la mejora en la reparación del ADN y en la inmunosenescencia. También se ha descrito regulación positiva de citocinas antiinflamatorias y disminución de marcadores de inflamación sistémica, incluidos componentes del SASP. Estos efectos contribuyen a un entorno tisular más homeostático.

Asimismo, el ejercicio puede activar la telomerasa y reducir la expresión de reguladores del ciclo celular asociados a la senescencia, como p16^{INK4a} y p53. Estos hallazgos sugieren un posible efecto

protector frente a la acumulación de células senescentes. Sin embargo, aún es limitada la evidencia sobre la interacción molecular entre ejercicio y dieta en este contexto (Witham et al., 2023).

Immunoterapia

Las células senescentes activan respuestas inmunitarias innatas y adaptativas que favorecen su eliminación y contribuyen a la homeostasis tisular (Kim & Kim, 2019). En condiciones fisiológicas, secretan factores del SASP y expresan antígenos de superficie que reclutan linfocitos T, macrófagos, células NK y neutrófilos (Zhang et al., 2022). Este proceso participa en fenómenos como la cicatrización y el desarrollo embrionario.

Sin embargo, el deterioro de la vigilancia inmunitaria asociado al envejecimiento facilita su acumulación progresiva (Kim & Kim, 2019). Además, estas células pueden activar programas de supresión inmunitaria que favorecen su evasión (Zhang et al., 2022). Esta persistencia contribuye al desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad.

En este contexto, la inmunoterapia orientada a potenciar su reconocimiento y eliminación surge como estrategia prometedora. Estas aproximaciones explotan el “surfaceoma senescente”, integrado por proteínas sobreexpresadas como B2M, uPAR, DPP4, GPNMB, CD9 y receptores NOTCH (Zhang et al., 2022). Dichas moléculas constituyen potenciales dianas terapéuticas.

Las células senescentes también sobreexpresan ligandos como MICA y ULBP2 del receptor NKG2D en células NK. Este mecanismo favorece su eliminación y ha sido vinculado con la reducción de fibrosis hepática. Estrategias como linfocitos CAR-T dirigidos a NKG2D podrían redirigirse hacia la depuración senescente (Kim & Kim, 2019).

En modelos experimentales, células CAR-T dirigidas contra uPAR erradicaron células senescentes *in vitro* e *in vivo*. De forma similar, se propone el desarrollo de células NK-CAR o macrófagos-CAR con actividad citotóxica específica (Zhang et al., 2022). Estas tecnologías amplían el potencial de la inmunoterapia senolítica.

Otra estrategia es la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). En este enfoque, anticuerpos específicos marcan células senescentes para su eliminación por células inmunes. Un ejemplo es el uso de anticuerpos anti-DPP4 para dirigir células NK hacia células DPP4-positivas (Kim & Kim, 2019).

Los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) representan una alternativa adicional. Un ADC experimental dirigido contra B2M y conjugado con duocarmicina indujo muerte selectiva tras su internalización (Zhang et al., 2022). Asimismo, nanopartículas con anticuerpos anti-CD9 han permitido dirigir fármacos hacia fibroblastos senescentes (Kim & Kim, 2019).

La vacunación senolítica también ha mostrado resultados prometedores en modelos murinos progeroides. Una vacuna basada en péptidos de GPNMB redujo células senescentes y mejoró fenotipos asociados al envejecimiento. Se han propuesto además anticuerpos neutralizantes contra componentes del SASP, aunque su eficacia específica requiere validación clínica (Zhang et al., 2022).

En conjunto, diversas proteínas de membrana han sido identificadas como posibles dianas terapéuticas. No obstante, es necesario caracterizar con mayor precisión los antígenos específicos según el tipo celular. Este conocimiento permitirá desarrollar estrategias más selectivas y seguras para mitigar el impacto del envejecimiento (Kim & Kim, 2019).

4. Discusión

La senescencia celular es un proceso biológico con un papel dual en el envejecimiento y la fisiología tisular (McHugh & Gil, 2018; Roger et al., 2021). Actúa como mecanismo protector al impedir la proliferación de células con daño genético y favorecer la reparación tisular. Su función supresora tumoral la posiciona como un mecanismo adaptativo conservado.

En contextos fisiológicos, contribuye a la homeostasis mediante la detención estable del ciclo celular y la activación transitoria del SASP (Salama et al., 2014). Este programa resulta relevante en el desarrollo embrionario y la cicatrización. Además, reduce la susceptibilidad a la transformación neoplásica (Calcinotto et al., 2019).

Cuando la depuración inmunitaria es ineficiente, las células senescentes persisten y adquieren un carácter perjudicial (Wissler Gerdes et al., 2020). La acumulación progresiva y la secreción sostenida del SASP generan inflamación crónica de bajo grado. Este cambio constituye el eje de la paradoja biológica de la senescencia.

En el sistema cardiovascular, se asocia con disfunción endotelial y rigidez vascular (Zhang et al., 2022). En miocardiocitos, el daño telomérico y el estrés mitocondrial favorecen inflamación persistente (Eppard et al., 2024). En el sistema nervioso, su acumulación contribuye a la neuroinflamación (Kritsilis et al., 2018).

En tejidos musculoesqueléticos y conectivos, acelera procesos degenerativos relacionados con la edad (Prieto et al., 2020). En el riñón, se vincula con fibrosis progresiva (Witham et al., 2023). A nivel metabólico, interfiere con la señalización insulínica y la homeostasis energética (Kwon et al., 2019).

Gran parte de la evidencia proviene de modelos animales, por lo que su extrapolación a humanos requiere cautela. Sus efectos dependen del tipo celular y del microambiente tisular (Moiseeva et al., 2023). La senescencia debe entenderse como un proceso dinámico y contextual.

Este marco ha impulsado el desarrollo de terapias senoterapéuticas (Kim & Kim, 2019). Los senolíticos reducen la carga senescente en modelos experimentales (Zhang et al., 2022). Los senomórficos atenúan el SASP modulando vías inflamatorias y metabólicas (Zhu et al., 2021).

La aplicación clínica requiere identificar biomarcadores específicos y definir umbrales patológicos. La integración de enfoques farmacológicos e inmunoterapéuticos podría mejorar la eficacia. Comprender su dualidad será clave para diseñar intervenciones más precisas y seguras frente al envejecimiento.

5. Conclusiones

La senescencia celular cumple un papel dual: limita la proliferación de células dañadas y participa en procesos como la cicatrización y el desarrollo embrionario. Sin embargo, cuando su eliminación es ineficiente y se acumula de forma crónica, genera un entorno proinflamatorio. La secreción persistente del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) altera la homeostasis tisular. Este proceso se vincula estrechamente con el deterioro funcional asociado al envejecimiento.

Entre las patologías relacionadas se encuentra la osteoartritis, donde los condrocitos senescentes favorecen la degradación del cartílago. La fibrosis hepática y pulmonar se asocia con la activación prolongada de fibroblastos senescentes. En la diabetes tipo 2, la disfunción de células pancreáticas y adipocitos afecta el metabolismo de la glucosa. Asimismo, en enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, la acumulación celular acelera la progresión del daño crónico.

Frente a este panorama, las terapias senoterapéuticas representan una estrategia con potencial traslacional. La restricción calórica y el ejercicio modulan vías metabólicas e inflamatorias implicadas en la senescencia. Los senomórficos, como la metformina y la rapamicina, atenúan el SASP y se evalúan clínicamente. Los senolíticos, en cambio, eliminan selectivamente células senescentes y han mostrado beneficios en estudios preclínicos.

La inmunoterapia amplía estas alternativas al potenciar la eliminación específica de células senescentes mediante tecnologías como CAR-T, CAR-NK, anticuerpos dirigidos y vacunas senolíticas. Estas intervenciones buscan prolongar la longevidad y el período de vida saludable. No obstante, persisten desafíos relacionados con la especificidad, los biomarcadores y la seguridad a largo plazo. El avance del campo dependerá de una comprensión más precisa de los efectos adaptativos y perjudiciales de la senescencia celular.

Referencias

- Amaya-Montoya, M., Pérez-Londoño, A., Guatibonza-García, V., Vargas-Villanueva, A., & Mendivil, C. (2020). Cellular senescence as a therapeutic target for age-related diseases: A review. *Advances in Therapy*, 37(4), 1407–1424. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01287-0>
- Calcinotto, A., Kohli, J., Zagato, E., Pellegrini, L., Demaria, M., & Alimonti, A. (2019). Cellular senescence: Aging, cancer, and injury. *Physiological Reviews*, 99(2), 1047–1078. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2018>
- Eppard, M., Passos, J., & Vettorelli, S. (2024). Telomeres, cellular senescence, and aging: Past and future. *Biogerontology*, 25(2), 329–339. <https://doi.org/10.1007/s10522-023-10085-4>
- Huna, A., Massemin, A., Makulyte, G., Flaman, J., Martin, N., & Bernard, D. (2024). Regulation of cell function and identity by cellular senescence. *Journal of Cell Biology*, 223(8), e202401112. <https://doi.org/10.1083/jcb.202401112>
- Kim, E., & Kim, J. (2019). Senotherapeutics: Emerging strategy for healthy aging and age-related disease. *BMB Reports*, 52(1), 47–55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30526770/>
- Kowald, A., Passos, J., & Kirkwood, T. (2020). On the evolution of cellular senescence. *Aging Cell*, 19(12), e13270. <https://doi.org/10.1111/accel.13270>
- Kritsilis, M., Rizou, S., Koutsoudaki, P., Evangelou, K., Gorgoulis, V., & Papadopoulos, D. (2018). Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 2937. <https://doi.org/10.3390/ijms19102937>
- Kudlova, N., de Sanctis, J., & Hajduch, M. (2022). Cellular senescence: Molecular targets, biomarkers, and senolytic drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4168. <https://doi.org/10.3390/ijms23084168>
- Kumar, A., & Thirumurugan, K. (2023). Understanding cellular senescence: Pathways involved, therapeutics and longevity aiding. *Cell Cycle*, 22(20), 2324–2345. <https://doi.org/10.1080/15384101.2023.2287929>
- Kwon, S., Hong, S., Lee, Y., Min, S., & Yoon, G. (2019). Metabolic features and regulation in cell senescence. *BMB Reports*, 52(1), 5–12. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6386228/>
- McHugh, D., & Gil, J. (2018). Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *Journal of Cell Biology*, 217(1), 65–77. <https://doi.org/10.1083/jcb.201708092>

- Moiseeva, V., Cisneros, A., Cobos, A., Tarrega, A., Oñate, C., Perdiguero, E., Serrano, A., & Muñoz-Cánoves, P. (2023). Context-dependent roles of cellular senescence in normal, aged, and disease states. *FEBS Journal*, 290(5), 1161–1185. <https://doi.org/10.1111/febs.16573>
- Prieto, L., Graves, S., & Baker, D. (2020). Insights from in vivo studies of cellular senescence. *Cells*, 9(4), 954. <https://doi.org/10.3390/cells9040954>
- Regulski, M. (2017). Cellular senescence: What, why, and how. *Wounds*, 29(6), 168–174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28682291/>
- Roger, L., Tomas, F., & Gire, V. (2021). Mechanisms and regulation of cellular senescence. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 13173. <https://doi.org/10.3390/ijms222313173>
- Salama, R., Sadaie, M., Hoare, M., & Narita, M. (2014). Cellular senescence and its effector programs. *Genes & Development*, 28(2), 99–114. <https://doi.org/10.1101/gad.235184.113>
- Wang, X., Fukumoto, T., & Noma, K. (2024). Therapeutic strategies targeting cellular senescence for cancer and other diseases. *Journal of Biochemistry*, 175(5), 525–537. <https://doi.org/10.1093/jb/mvae015>
- Wissler, E., Zhu, Y., Weigand, B., Tripathi, U., Burns, T., Tchkonja, T., & Kirkland, J. (2020). Cellular senescence in aging and age-related diseases: Implications for neurodegenerative diseases. *International Review of Neurobiology*, 155, 203–234. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.03.019>
- Witham, M., Granic, A., Miwa, S., Passos, J., Richardson, G., & Sayer, A. (2023). New horizons in cellular senescence for clinicians. *Age and Ageing*, 52(7), afad127. <https://doi.org/10.1093/ageing/afad127>
- Zhang, L., Pitcher, L., Yousefzadeh, M., Niedernhofer, L., Robbins, P., & Zhu, Y. (2022). Cellular senescence: A key therapeutic target in aging and diseases. *Journal of Clinical Investigation*, 132(15), e158450. <https://doi.org/10.1172/JCI158450>
- Zhu, X., Chen, Z., Shen, W., Huang, G., Sedivy, J., Wang, H., & Ju, Z. (2021). Inflammation, epigenetics, and metabolism converge to cell senescence and ageing: The regulation and intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 245. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00646-9>

Transparencia

Conflicto de interés

La autora declara que no existen conflictos de interés de naturaleza alguna como parte de la presente investigación.

Fuente de financiamiento

La autora financia completamente la investigación.

Contribución de autoría

Gabriela Salomé Morales Ramos: Conceptualización, metodología, software, validación, análisis formal, investigación, gestión de datos, visualización, redacción - preparación del borrador original, redacción - revisión y edición, financiamiento, administración del proyecto, recursos, supervisión.

La autora intervino de manera activa en el análisis de los resultados, revisión y aprobación del texto final del artículo.