

Universidad de Camagüey

SENESCENCIA CELULAR Y ENVEJECIMIENTO

Lic. Gilberto Pardo Andreu y Dr. René Delgado Hernández

RESUMEN

Se realizó una revisión acerca de la senescencia celular. El envejecimiento en organismos complejos multicelulares como los mamíferos comprende cambios distintivos en células y moléculas que comprometen finalmente su adecuada funcionalidad. Muchos de estos cambios se producen como resultado de respuestas celulares, que han evolucionado para reducir el impacto inevitable de insultos tanto endógenos como ambientales y que conducen finalmente al fenotipo característico de la vejez. Debido a que la fuerza de la selección natural disminuye con la edad, es probable que estas respuestas celulares no hayan sido optimizadas durante la evolución para beneficiar a los organismos viejos. Esto quiere decir que algunos cambios celulares asociados a la edad pueden ser el resultado de la actividad de genes que fueron seleccionados por sus efectos beneficiosos en edades tempranas y que a su vez, presentan acciones deletéreas y pobremente seleccionadas en edades avanzadas. La senescencia celular puede ser un ejemplo de este fenómeno. Es esencial para la viabilidad y el buen funcionamiento de los organismos jóvenes, pero puede contribuir al fenotipo envejecido y a algunas enfermedades asociadas a este. De esa forma se puede decir que el envejecimiento podría ser el precio que se paga por una óptima salud en edades tempranas del desarrollo.

DeCS: ENVEJECIMIENTO CELULAR; SELECCION (GENETICA); FENOTIPO.

El envejecimiento es en última instancia un fenómeno de los organismos intactos, sin embargo, es el resultado de reacciones bioquímicas, respuestas celulares y acciones de genes que pueden tener diferentes efectos en diferentes tejidos de organismos multicelulares.

En las actuales teorías evolutivas del envejecimiento, se propone que la causa primaria de este surge de acciones no seleccionadas de genes específicos, los cuales evolucionaron en condiciones ambienta-

les que difieren significativamente de las actuales. De esta forma es muy probable que el fenotipo envejecido surja debido a que la fuerza de la selección natural disminuye con la edad. Esto puede tener 2 efectos; en primer lugar, puede permitir la acumulación de mutaciones deletéreas de efecto retardado que comprometan la salud de los organismos viejos y en segundo lugar, puede permitir procesos que fueron seleccionados por sus efectos beneficiosos en edades tempranas pero que a su vez presentan

efectos dañinos, no seleccionados en edades avanzadas. Este fenómeno se conoce como pleiotropismo antagónico¹ y es una de las principales teorías evolutivas del envejecimiento.

Para los organismos multicelulares complejos como los mamíferos serían necesarios cientos de páginas, para revisar todas las modificaciones celulares y moleculares reportadas que ocurren como resultado del envejecimiento: sin embargo, no se pretende en esta revisión abarcarlo todo, sino más bien centrarse en una respuesta celular que se produce en mamíferos, de gran importancia para el mantenimiento de la funcionalidad de los tejidos adultos pero que puede contribuir al fenotipo envejecido, que es la senescencia celular o la respuesta senescente.

Las células responden adoptando un fenotipo senescente frente a varias señales intrínsecas y extrínsecas. Se conoce que este proceso es de suma importancia en la conservación de la salud y funcionalidad de muchos tejidos de organismos complejos adultos como los mamíferos. Sin embargo, se ha propuesto que contribuye al fenotipo envejecido y/o desarrollo de ciertas enfermedades asociadas a la vejez.² ¿Cómo este proceso puede ser al mismo tiempo beneficioso y dañino para organismos complejos y cómo puede contribuir al envejecimiento? No existen hasta la fecha respuestas definitivas aunque en la última década se han alcanzado importantes avances en el entendimiento de la regulación y las consecuencias biológicas de la senescencia celular. Se han logrado, además, progresos importantes en el entendimiento de algunas de las causas del envejecimiento. La convergencia de estos 2 aspectos brinda elementos para especular sobre cómo la senescencia celular podría afectar el envejecimiento de los organismos complejos.

SENESCENCIA CELULAR

La senescencia celular se refiere a la respuesta de las células, mitóticamente competentes (células no diferenciadas terminalmente y que por lo tanto tienen la capacidad de dividirse) frente a estímulos que tienen la potencialidad de causar transformaciones neoplásicas y está dada entre otros aspectos, en un arresto de su crecimiento.³

La mayoría de las células somáticas en mamíferos, exceptuando las células germinales y las embrionarias tempranas, no expresan telomerasa (complejo ribonucleoproteico que adiciona repeticiones teloméricas de novo a los cromosomas).^{4,5} Debido a que la replicación del ADN es bidireccional, a que las ADN polimerasas son unidireccionales y requieren un “primer” o iniciador de la transcripción (fragmento corto e inestable de ARN), de 50-200 pares de bases de ADN telomérico, permanece sin replicar al final de cada fase S. De esta forma, en ausencia de telomerasa, los telómeros se acortan con cada división celular. Cuando alcanzan una longitud crítica, las células normales detienen su proliferación y adquieren características morfológicas y funcionales diferentes. A esta respuesta se le llama senescencia celular o replicativa.^{6,7} Esta longitud crítica es de 4 a 6 Kb en células germinales (de un tamaño máximo de 10-15 Kb).^{2,8} No obstante es muy probable que la célula responda a una modificación de la estructura del telómero más que a su acortamiento *per se*.⁹

Algunas células somáticas adultas expresan telomerasa, aunque esto no es común, en particular entre las células humanas. Así por ejemplo, las células T humanas activadas la expresan transitoriamente.¹⁰ Independiente de la actividad telomerasa, estas células pierden ADN

telomérico con cada división celular y senescen.¹¹ De esta forma, en algunos casos, la presencia de telomerasa es insuficiente para prevenir la erosión telomérica y la senescencia como resultado de la replicación del ADN.⁶ Por otro lado, la expresión ectópica de telomerasa puede prevenir el acortamiento de los telómeros y la senescencia replicativa en algunas células humanas como fibroblastos y células epiteliales.¹²⁻¹⁴

Varias evidencias sugieren que la respuesta senescente evolucionó para suprimir la tumorigénesis, actuando como mecanismo de seguridad para prevenir la proliferación de células con riesgo de sufrir transformaciones neoplásicas.^{2,15} De acuerdo con esto, las células normales sufren el arresto senescente cuando se enfrentan a diferentes estímulos capaces de inducir o promover transformaciones neoplásicas. Estos estímulos incluyen a telómeros cuya función ha sido afectada, algunos tipos y niveles de daño al ADN, perturbación en la estructura de la cromatina y ciertas señales mutagénicas transductoras de oncogenes como RAS mutado. De hecho, la telomerasa es incapaz de prevenir la senescencia en fibroblastos humanos en respuesta a RAS mutado,¹⁶ lo cual indica que las células pueden expresar un fenotipo senescente independientemente de contar con telómeros funcionales.

La senescencia celular no solo se expresa a través de un arresto en el crecimiento de la célula sino que también, y estrechamente vinculado a este, se manifiestan cambios funcionales que en su conjunto definen al fenotipo senescente.^{2,17,18}

CAUSAS DEL FENOTIPO SENESCENTE

Acortamiento del telómero: no se conocen aún con certeza las señales a través de las cuales el acortamiento del telómero

conduce al arresto del crecimiento en células normales, aunque estudios en hongos han suministrado algunos mecanismos posibles. Algunos de estos incluyen un daño al ADN inducido por el telómero corto, la liberación de factores de transcripción-modulación por dichos telómeros y cambios en la heterocromatina inducidos por estos.¹⁹ Esos mecanismos potenciales no son mutuamente excluyentes. Desafortunadamente, hasta el momento no se puede decir con certeza si alguno de estos mecanismos potenciales operan en células de mamíferos.

Daño al ADN: agentes que producen lesiones oxidativas en el ADN o rupturas de doble cadena, inducen a las células humanas normales a detener de forma irreversible su crecimiento, con cambios fenotípicos asociados similares a los de la senescencia replicativa.^{20,21} Aunque numerosos estudios muestran que niveles moderados de daño al ADN frecuentemente resultan en apoptosis, la mayoría utilizaron células inmortales de roedores. Las células normales, particularmente las humanas, no sufren con frecuencia apoptosis en respuesta a daños moderados al ADN, sino que responden adoptando un fenotipo senescente.²²

La capacidad de ciertos tipos de daño al ADN para inducir un fenotipo senescente puede explicar la senescencia replicativa prematura mostrada por células de donantes con el síndrome de Werner (SW). Este es un síndrome hereditario de envejecimiento prematuro en el hombre.²³ Los pacientes con el SW son asintomáticos hasta la pubertad, e incluso en esta etapa los síntomas son menores. Sin embargo, a partir de los 20 ó 30 años, desarrollan un conjunto de patologías asociadas a la vejez incluidos cáncer, aterosclerosis, diabetes tipo II, cataratas, osteoporosis, caída del cabello y atrofia de la piel. El SW no es una fenocopia exacta del envejecimiento normal, pero se

caracteriza por el desarrollo prematuro de un conjunto de patologías asociadas a este. La expectativa media de vida de individuos con el SW es de aproximadamente 45 años y son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer las principales causas de muerte.

Este síndrome es causado por una inactivación homocigótica del gen WRN recientemente clonado y que se localiza en el cromosoma 8 humano.²⁴ WRN codifica una proteína de elevado peso molecular que posee actividad ADN helicasa y actividad 3'-5' exonucleasa.²⁵ Aunque la función precisa de esta proteína no se conoce todavía, sus actividades bioquímicas y su marcada homología con el dominio del gen RecQ de *E. coli* que codifica para una helicasa, sugieren con mucha fuerza que participa en una o más vías de reparación del ADN. Las células de donantes con el SW acumulan una gran variedad de mutaciones, con una elevada proporción de deleciones y translocaciones cromosómicas.²⁶ Se conoce que estas células senescen replicativamente después de muchas menos duplicaciones que células de donantes de la misma edad.²⁷ Hay también evidencias de que estas células senescen con longitudes del telómero mayores (7-9 Kb) que la de las células senescentes de donantes normales (5-7 Kb).²⁸ De esta forma, el daño acumulado sobre el ADN, más que el acortamiento del telómero, puede ser la causa de la senescencia prematura en las células con SW. El hecho de que la pérdida de la función de un gen (WRN) cause tanto la aceleración de los fenotipos envejecidos *in vivo* como la aceleración de la senescencia de las células *in vitro*, apoya la idea de que la senescencia celular puede contribuir al envejecimiento, o al menos a varias enfermedades asociadas a la vejez.²²

Estímulos oncogénicos o mutagénicos inapropiados: resultados recientes sugieren que las células normales pueden responder

a estímulos oncogénicos adoptando un fenotipo senescente. La primera evidencia para esta idea deriva de estudios en los cuales una forma activada del gen RAS (oncogénico) se introdujo en fibroblastos humanos normales.

RAS es un proto-oncogen bien caracterizado que transduce señales de ciertos receptores de crecimiento. Los receptores de respuesta a RAS, una vez que reciben sus ligandos, estimulan a la proteína RAS a unirse al GTP. Este complejo transmite señales mitogénicas a través de la activación de la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno. La señal se termina por la actividad GTPasa de RAS. Las mutaciones que convierten a RAS en una oncoproteína inactivan su actividad GTPasa, pero no su capacidad de unirse al GTP, provocando que la proteína transmita continuamente señales mitogénicas. Las formas activadas de RAS estimulan el crecimiento de muchas células de roedores y transforman a las células inmortales en células tumorigénicas;²⁹ por lo que no se esperaba que la introducción de un gen RAS oncogénico en fibroblastos humanos normales provocara la detención del crecimiento de estos con un fenotipo similar al senescente.³⁰ Esta misma respuesta también fue observada al introducir 2 efectores activados de la actividad RAS; las proteínas cinasas RAF y MEK.^{31,32} Por el contrario, formas activadas de RAS y MEK estimularon la proliferación en células inmortales o en células en las que la proteína supresora de tumores p53 estaba inactivada. De esta forma, señales mitogénicas inapropiadas y potencialmente oncogénicas estimularon la proliferación en células con la función p53 comprometida, pero indujeron el fenotipo senescente en células humanas normales.

El factor de transcripción E2F1 se encuentra negativamente regulado por la proteína supresora del retinoblastoma (pRb) y

es importante para la transcripción de muchos genes que se requieren para la síntesis del ADN.³³ La sobreexpresión de este factor de transcripción también induce una respuesta senescente en fibroblastos humanos normales.³⁴

Recientemente se ha detectado que la ruptura en la organización de la cromatina también origina una respuesta senescente de las células.^{2,9,35}

IMPLICACIÓN EN EL ENVEJECIMIENTO

La senescencia celular se ha implicado en el envejecimiento. Debido a que las células senescentes son incapaces de autorrenovarse, se ha propuesto que estas células podrían contribuir a fenotipos de envejecimiento como el fallo inmunológico, pobre cicatrización, atrofia de la piel, disminución de la función gastrointestinal, etc. Se presume que estos fenotipos surgen debido a la pérdida de la capacidad proliferativa de la célula y por lo tanto de la capacidad regenerativa del tejido. Esta idea surge primariamente debido a que el primer estímulo que se reconoce como causa de la senescencia celular fue la división celular repetida (senescencia replicativa).³⁶

Estudios posteriores mostraron que la senescencia replicativa es causada por el acortamiento progresivo de los telómeros, el cual se produce en cada ciclo celular de células que no expresan la enzima telomerasa.⁷ La mayoría de los mamíferos no expresan telomerasa en sus células somáticas, aunque hay algunas excepciones y diferencias en cuanto al rigor con el cual la telomerasa es reprimida en el soma.³⁷ En especies con telómeros relativamente cortos como en los humanos, las células que se dividen adquieren uno o más telómeros críticamente cortos y no funcionales.^{7,9,38} Esto provoca el arresto senescente e irreversible del crecimiento celular. El papel

particular de los telómeros en el desencadenamiento de esta respuesta dio lugar a la llamada “hipótesis del envejecimiento asociado al telómero”, que realmente debería llamarse “hipótesis del envejecimiento asociado a la senescencia celular”,³⁷ pues la funcionalidad del telómero es solo uno de los mecanismos involucrados en el desencadenamiento de la respuesta senescente.

De mayor relevancia quizás para el envejecimiento es el hecho ya reconocido de que la respuesta senescente también resulta en cambios en la morfología y funcionalidad de la célula. Debido a la senescencia, algunos tipos celulares resisten ciertas señales apoptóticas.³⁹ Esto puede explicar por qué las células senescentes se acumulan en los tejidos con la edad.⁴⁰⁻⁴² De igual importancia es el hecho de que las células senescentes tienden a sobreexpresar moléculas de secreción, las cuales pueden actuar en sitios distantes de su lugar de producción dentro del tejido y afectar el microentorno local. Como ejemplos de estas moléculas se encuentran varias metaloproteinasas de matriz y otras enzimas degradativas, citocinas inflamatorias y ciertos factores de crecimiento.^{43,44}

Los cambios funcionales asociados con la senescencia celular sugieren un mecanismo adicional por el cual este proceso puede contribuir al envejecimiento. Debido a que las células senescentes, funcionalmente afectadas se acumulan *in vivo*, sus fenotipos secretores pueden provocar afectaciones en el entorno tisular local. Esto pudiera explicar la pérdida de la integridad tisular y funcionalidad durante el envejecimiento.² Además, esto podría iniciar o promover ciertas enfermedades asociadas a la vejez. Así por ejemplo, se ha propuesto que la aterosclerosis puede ser iniciada por las secreciones producidas por células endoteliales senescentes.⁴⁵ Por otra parte se ha propuesto que las células senescentes

pueden estimular la progresión del cáncer,⁴⁶ lo cual requiere tanto de mutaciones oncogénicas, como de un microentorno tisular afectado o dañado en el cual las células mutadas puedan expresar su fenotipo neoplásico. En tal sentido, estudios recientes reportaron que fibroblastos humanos senescentes estimularon a proliferar en cultivo a células epiteliales preneoplásicas, pero fueron incapaces de estimular la proliferación de células epiteliales normales. Mucha de esa estimulación se debió a factores secretados por las células senescentes.⁴⁶ Esto se ve favorecido en edades avanzadas donde las células senescentes y las células con mutaciones preneoplásicas se acumulan.

El fenotipo senescente y el pleiotropismo antagónico

Es muy probable que la senescencia celular haya evolucionado para proteger a los mamíferos del cáncer. Si además de esto también contribuye al envejecimiento, se puede decir que constituye un ejemplo de pleiotropismo antagónico evolutivo. Según esta teoría, algunos eventos que fueron seleccionados para optimizar el buen estado de salud en los organismos adultos jóvenes, pueden ejercer además efectos dañinos pobremente seleccionados sobre el organismo envejecido.¹ El arresto del crecimiento, que permite suprimir la tumorigénesis en organismos jóvenes, puede ser el evento seleccionado. Por el contrario, la funcionalidad afectada de la célula, puede ser el evento no seleccionado con efectos dañinos para el tejido envejecido. Presumiblemente estos efectos dañinos son despreciables en los tejidos jóvenes, donde las células senescentes son raras. Sin embargo, en la medida en que el organismo envejece, las células senescentes se acumulan y es posible entonces que sus funciones alte-

radas, particularmente sus fenotipos secretorios, comprometan la fisiología e integridad del tejido.^{17,37}

Considerando el pleiotropismo antagónico de la senescencia celular, se ha propuesto que las células senescentes pueden también contribuir al incremento exponencial de la incidencia del cáncer que se produce con la edad en mamíferos.^{2,47} El fenotipo secretorio de las células senescentes puede afectar su microentorno en el tejido. De esta forma el daño al ADN, la pérdida de función de los telómeros o errores en señales mitogénicas puede causar una acumulación de células senescentes, pero su influencia puede que solo sea significativa y dañina en edades avanzadas, donde estas alcanzan suficiente cantidad. Simultáneamente, las mutaciones se acumulan con la edad.⁴⁸ Es posible entonces que en la medida en que envejecemos se incremente la probabilidad de que las células senescentes y las células con mutaciones oncogénicas se produzcan muy próximamente. Las células senescentes pueden entonces crear el microentorno que promueva el crecimiento y la progresión neoplásica de las células mutadas.⁴⁶

Otro posible ejemplo de pleiotropismo antagónico de la senescencia celular se ha propuesto para la psoriasis.⁴⁹ Esta enfermedad de la piel se caracteriza por un crecimiento excesivo de los queratinocitos epidérmicos, los cuales forman una capa gruesa, con pérdida de su funcionalidad y resistentes a la apoptosis. Los queratinocitos psoriásicos muestran un fenotipo similar al senescente, sugiriendo que las placas están constituidas por queratinocitos senescentes. Es extremadamente rara la aparición de tumores en las lesiones psoriásicas, aunque pueden desarrollarse en la piel intacta adyacente a estas lesiones.⁴⁹

CONSIDERACIONES FINALES

La senescencia celular es un proceso que evolucionó para prevenir el desarrollo de tumores en células mitóticamente competentes de organismos jóvenes para garantizar, en última instancia, la supervivencia de la especie. Precisamente los mecanismos que la inducen pueden provocar crecimientos neoplásicos. El arresto irreversible del crecimiento celular no es el único rasgo característico de su fenotipo, también incluye cambios en la función celular, sobre todo en las funciones secretoras, que pueden afectar la integridad del tejido y contribuir de esta for-

ma a las disfunciones orgánicas asociadas a la vejez. Esto sugiere que la senescencia celular puede ser un ejemplo de pleiotropismo antagónico y que es precisamente la vejez el precio que se paga por un óptimo estado de salud en la juventud.

Es obvio que se requieren muchos más aportes al conocimiento para entender el complejo balance entre la actividad supresora de tumores de la senescencia celular y su contribución al envejecimiento. Un mayor entendimiento de esta relación será esencial para el desarrollo de estrategias racionales para intervenir en el proceso de envejecimiento.

SUMMARY

A review about cellular senescence was made. Aging in multicellular complex organisms, such as the mammals leads to distinctive changes in cells and molecules that compromise finally their adequate functioning. Many of these changes result from the cellular responses that have evolved to reduce the inevitable impact of endogenous and environmental changes leading finally to the phenotype characteristic of oldness. This means that some cellular changes associated with age may be the result of the activity of genes that were selected because of their beneficial effects at early ages and that, at the same time, present deleterious and poorly selected actions at advanced ages. Cell aging may be an example of this phenomenon. It is essential for the viability and the good functioning of young organisms, but it may also contribute to the aging phenotype and to some diseases associated with it. This way, we can say that aging may be the price you have to pay for having an optimum health at early ages of development.

Subject headings: CELL AGING; SELECTION (GENETICS); PHENOTYPE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kirwood TB, Austad SN. Why do we age? *Nature* 2000;408:233-8.
2. Campisi J. Cancer, aging and cellular senescence. *In Vivo* 2000;14:183-8.
3. ————. Cellular senescence and apoptosis: how cellular response might influence aging phenotype. *Exp Gerontol* 2003;38:5-11.
4. Prowse KR, Greider CW. Developmental and tissue-specific regulation of mouse telomerase and telomere length. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:4818-22.
5. Holt SE, Wright WE, Shay JW. Multiple pathway for the regulation of telomerase activity. *Eur J Cancer* 1997;33:761-6.
6. Kim SH, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: In search of happy ending. *Oncogene* 2002;21:503-11.
7. Shay JW, Wright WE. Telomeres and telomerase: implications for cancer and aging. *Radiat Res* 2001;155:188-93.
8. Chiu CP, Harley CB. Replicative senescence and cell immortality: the role of telomeres and telomerase. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;214:99-106.
9. Blackburn EH. Telomere state and cell fates. *Nature* 2000;408:53-6.
10. Buchkovich KJ, Greider CW. Telomerase regulation during entry into the cell cycle in normal human T cell. *Mol Cell Biol* 1996;7:1443-54.
11. Effros RB. Replicative senescence in the immune system: impact of the Hayflick limit on T-cell function in the elderly. *Am J Hum Genet* 1998;62:1003-7.

12. Bodnar AG, Oullete M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. Extension of life span by introduction of telomerase into normal human cell. *Science* 1998;279:349-52.
13. Vaziri H, Benchimol S. Reconstitution of telomerase activity in normal human cells lead to elongation of telomeres and extended replicative life span. *Curr Biol* 1998;8: 279-82.
14. Yang J, Chang E, Cherry AM, Bangs CD, Oei Y, Bodnar A, et al. Human endothelial cell life extension by telomerase expression. *J Biol Chem* 1999; 274:26141-8.
15. Campisi J. From cell to organisms: can we learn about aging from cell in culture? *Exp Gerontol* 2001;36:607-18.
16. Wei S, Wei S, Sedivy JM. Expression of catalytically active telomerase does not prevent premature senescence caused by overexpression of oncogenic Ha-Ras in normal human fibroblast. *Cancer Res* 1999;59:1539-43.
17. Campisi J. Replicative senescence an old live tale? *Cell* 1996;84:497-500.
18. ————. The molecular basis of cell cycle and growth control. En: Stein G, Baserga R, Giordano A, Denhardt D, eds. New York: Wiley-Liss Press, 1999. p.348-73.
19. ————. The biology of replicative senescence. *Eur J Cancer* 1997;33:703-9.
20. Chen Q, Bartholomew JC, Campisi J, Acosta M, Reagen JD, Ames BN. Molecular analysis of H₂O₂ – induced senescence-like grow arrest in normal human fibroblast: p53 and Rb control G (1) arrest but no cell replication. *Biochem J* 1998;332: 43-50.
21. Robles SJ, Adami GR. Agent that cause DNA double strand breaks lead to p16^{INK4a} enrichment and the premature senescence of normal fibroblast. *Oncogene* 1998;16: 1113-23.
22. Campisi J, Warner RH. Aging in mitotic and post-mitotic cells. En Gilchrest BA, Bohr V A, eds. The role of DNA damage and repair in cell aging. Elsevier Science; 2001. p.1-16.
23. Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner' s syndrome: Implications for normal aging. *Mech Ageing Dev* 1997;98:239-54.
24. Yu CE, Oshima J, Fu YH, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, et al. Positional cloning of the Werner' s syndrome gene. *Science* 1996;272:258-62.
25. Huang S, Li B, Gray MD, Oshima J, Mian S, Campisi J. The premature aging syndrome protein WRN is a 3' to 5' exonuclease. *Nature Genet* 1998;20: 114-6.
26. Fukuchi K, Martin GM, Monnat RJ. Mutator phenotype of Werner syndrome is characterized by extensive deletions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5893-7.
27. Salk D, Bryant E, Hoehn H, Johnston P, Martin GM. Grow characteristics of Werner syndrome cells in vitro. *Adv Exp Biol Med* 1985;190:305-11.
28. Schultz CP, Zakian VA, Ogburn CE, McKay J, Jarzebowicz AA, Martin GM. Accelerated loss of telomeric repeats may not explain accelerated replicative decline of Werner syndrome cells. *Hum Genet* 1996;97:750-4.
29. McCormick F. Ras GTPase activating protein: signal transmitter and signal terminator. *Cell* 1989;56:5-8.
30. Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16^{INK4a}. *Cell* 1997;88:593-602.
31. Lin AW, Barradas M, Stone JC, van Aelst L, Serrano M, Lowe SW. Premature senescence involving p53 and p16 is activated in response to constitutive MEK/MAPK mitogenic signaling. *Genes Dev* 1998;12:3008-19.
32. Zhu J, Woods D, McMahon M, Bishop JM. Senescence of human fibroblast induced by oncogenic raf. *Genes Dev* 1998;12:2997-3007.
33. Helin K. Regulation of cell proliferation by E2F transcription factors. *Curr Opin Genet Dev* 1997;8:28-35.
34. Dimri GP, Acosta M, Hahana K, Campisi J. Regulations of a senescence checkpoint response by E2F1 transcription factor and p14/ARF tumor suppressor. *Mol Cell Biol* 2000;20:273-85.
35. Serrano M, Blasco MA. Putting the stress on senescence. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13:748-53.
36. Smith JR, Pereira-Smith OM. Replicative senescence: implications for in vivo aging and tumor suppression. *Science* 1996;273:63-7.
37. Campisi J, Kim SH, Lim CS, Rubio M. Cellular senescence, cancer and aging: the telomere connection. *Exp Gerontol* 2001;36:1619-37.
38. Weng NP, Hodes RJ. The role of telomerase expression and telomere length maintenance in human and mouse. *J Clin Immunol* 2000;20:257-67.
39. Seluanov A, Gorbunova V, Falcovitz A, Sigal A, Milyavski M, Zurer I, et al. Change on the death pathway in senescence human fibroblast in response to DNA damage is caused by an inability to stabilize p53. *Mol Cell Biol* 2001;21:1552-64.
40. Choi J, Shendrik I, Peacocke M, Peehl D, Buttyan R, Ikeguchi EF, et al. Expression of senescence-associated beta-galactosidase in enlarged prostates from men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000;56:160-6.

41. Ding G, Franki N, Kapasi AA, Reddy K, Gibbons N, Singhal PC. Tubular cell senescence and expression of TGF-beta1 and p21(WAF1/CIP1) in tubulointerstitial fibrosis of aging rats. *Exp Mol Pathol* 2001;70:43-53.
42. Paradis V, Youssef N, Dargere D, Ba N, Bonvoust F, Bedossa P. Replicative senescence in normal liver, chronic hepatitis C, and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol* 2001;32:327-32.
43. Jennings BJ, Ozanne SE, Hales CN. Nutrition, oxidative damage, telomere shortening, and cellular senescence: individual or connected agents in aging? *Mol Genet Metab* 2000;71:32-42.
44. Leung K, Pereira-Smith OM. Identification of genes involved in cell senescence and immortalization: potential implication for tissue ageing. *Novartis Found Symp* 2001;235:105-10.
45. Vasile E, Tomita Y, Brown LF, Kocher O, Dvorak HF. Differential expression of thymosin beta-10 by early passage and senescent vascular endothelium is modulated by VPF/VEGF: evidence for senescent endothelial cells in vivo at sites of atherosclerosis. *FASEB J* 2001;15:458-66.
46. Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, Desprez P, Campisi J. Senescent fibroblast promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12072-7.
47. DePinho R. The age of cancer. *Nature* 2000;408:248-54.
48. Dolle ME, Snyder WK, Gossen JA, Lohman PH, Vijg J. Rapid accumulation of genome rearrangements in liver but not in brain of old mice. *Nature Genet* 1997;17: 431-4.
49. Nickoloff BJ. Creation of psoriatic plaques: the ultimate tumor suppressor pathway. *J Cutaneous Pathol* 2001;28:57-64.

Recibido: 27 de febrero de 2003. Aprobado: 2 de abril de 2003.

Lic. *Gilberto Pardo Andreu*. Departamento de Farmacia. Universidad de Camagüey. Carretera Circunvalación Km 5 ½. Camagüey. Cuba. Correo electrónico: andreu@cqf.co.cu