



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA
DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**INFORME FINAL DE MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**EFEECTO DEL FENOTIPO SECRETOR ASOCIADO A SENESCENCIA SOBRE
LA RESPUESTA INMUNE**

AUTORES: VALERIA ACEITUNO REYES

CRISTIAN GONZÁLEZ GONZÁLEZ

PROFESOR GUÍA: DR. RODRIGO MOORE CARRASCO

CO-GUÍA: DR. CLAUDIO VALENZUELA CABEZAS

TALCA-CHILE 2020

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

DEDICATORIA

A nuestras familias, Aceituno Reyes y González González, como también a nuestros amigos más cercanos, quienes nos han apoyado a través de este largo proceso y nos brindaron contención en los momentos más difíciles.

A nuestros profesores, quienes nos aportaron sus conocimientos y dedicación a través de nuestros años de estudio.

A todos quienes aportaron un grano de arena para dar término a nuestra memoria.

Sin ellos, no hubiera sido posible nada esto...

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos en especial a nuestro profesor guía el Dr. Rodrigo Moore Carrasco y a nuestro profesor co-guía el Dr. Claudio Valenzuela Cabezas, quienes estuvieron desde un comienzo brindándonos su apoyo y conocimientos, aún más durante la difícil situación por la cual está pasando nuestra comunidad. Agradecemos además a los integrantes del Centro de Investigaciones Médicas de la Universidad de Talca por su apoyo y disposición ante el uso de sus instalaciones y recursos.

Por último, agradecemos a nuestros padres por otorgarnos la posibilidad de haber llegado hasta esta instancia, por todo su esfuerzo y dedicación entregada.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. OBJETIVOS	4
3.1 OBJETIVO GENERAL	4
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	5
5. MARCO TEÓRICO	6
5.1 ENVEJECIMIENTO.....	6
5.2 SENESCENCIA CELULAR.....	8
5.3 FENOTIPO SECRETOR ASOCIADO A LA SENESCENCIA (SASP).....	13
5.3.1 SASP E INFLAMACIÓN	19
5.4 ALTERACIONES EN OTROS SISTEMAS RELACIONADOS A LA SENESCENCIA Y EL ENVEJECIMIENTO.	22
5.5 SENESCENCIA, SASP Y SISTEMA INMUNITARIO.....	25
5.5.1 ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE INNATO	32
5.5.2 ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE ADQUIRIDO	39
6. CONCLUSIÓN	42
7. REFERENCIAS.....	44

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

1. FIGURA N°1: SENESCENCIA REPLICATIVA Y SENESCENCIA INDUCIDA POR ESTRÉS.....	9
2. FIGURA N°2: DIFERENCIAS MORFOLÓGICAS ENTRE CÉLULAS PROLIFERATIVAS Y SENESCENTES EN CULTIVOS CELULARES AL MICROSCOPIO SIN TINCIÓN.....	11
3. TABLA N°1. PRINCIPALES FACTORES DEL SASP Y SUS EFECTOS SOBRE LAS CÉLULAS INMUNES.....	16
4. FIGURA N°3: FENOTIPO SECRETOR ASOCIADO A LA INMUNOSENESCENCIA EN DIFERENTES CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE.....	25
5. FIGURA N°4: EFECTOS EN LA ELIMINACIÓN DE CELULAS SENESCENTES (SC) POR EL SISTEMA INMUNE EN LA SALUD Y EL ENVEJECIMIENTO.....	28

1. RESUMEN

El proceso de envejecimiento es uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades y discapacidades en los países en desarrollo. Es conocido que, durante el paso de los años, y en diversos tipos de organismos, existe una acumulación progresiva de células senescentes a través de los diferentes tejidos. Este proceso llamado “Senescencia” implica un mecanismo biológico caracterizado por una detención irreversible de la proliferación celular, diferenciándose respecto al origen del estímulo el cual haya desencadenado el fenómeno. Evidenciándose dos tipos clásicos de senescencia, la replicativa y prematura o inducida. La primera tiene lugar frente a la reiterada erosión de los telómeros la cual culmina al llegar a un punto crítico conocido como “Límite de Hayflick”, desde entonces se propiciará la maquinaria celular necesaria para detener la proliferación de la célula afectada. La senescencia prematura es generada frente a estímulos o estresores que inducen la senescencia celular. Se ha demostrado que en edades tempranas la senescencia brinda un efecto benéfico al suprimir células premalignas, no obstante, en edades avanzadas, la acumulación de células senescentes contribuye al deterioro en el microambiente en el cual se encuentran. Este dualismo ejercido por las células senescentes ha sido atribuido en parte a un conjunto de moléculas, principalmente de carácter proinflamatorio, conocido como el fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP). Este perfil de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y metaloproteinasas, es sin duda, un elemento clave para comprender los fenómenos asociados a la disfunción celular. En esta revisión, abordaremos cómo el SASP se ve involucrado en la disrupción del sistema inmune, favoreciendo la persistencia de un ambiente inflamatorio crónico, el cual se ve agravado por las diferentes condicionantes y trastornos propios del envejecimiento.

Palabras clave: Senescencia, SASP, sistema inmune, inflamación, envejecimiento.

2. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es el proceso de deterioro paulatino del organismo, este deterioro es causado entre otros factores por el agotamiento en el proceso de proliferación celular, el que conlleva a una desregulación en la respuesta celular, metabólica y genética de las células senescentes en los tejidos donde se acumulan. Si bien existe un daño latente en diversos tejidos, todas las células de organismos multicelulares están sometidos a un riguroso control que abarca tanto su potencial de proliferación y diferenciación, como la muerte celular por senescencia y apoptosis (1).

Diversos factores, entre ellos internos y externos, influyen en el fenotipo envejecido, contribuyendo al deterioro celular asociado al envejecimiento, de los cuales se puede mencionar: fallo inmunológico, alteración de la hemostasia, disfunción de la médula ósea, comunicación intracelular deteriorada, senescencia celular, entre otras (2, 3). Dentro los diversos tópicos expuestos, la senescencia celular se ha transformado en los últimos años en un foco de investigación cada vez más relevante. Este en un principio se definía como una serie de cambios asociados al envejecimiento; no obstante, ahora se refiere a un programa de transducciones de señales que conllevan a la detención irreversible del ciclo celular originado por diversos estímulos (acortamiento de los telómeros, daño en el ADN, estrés oxidativo, activación de oncogenes y especies reactivas de oxígeno) para prevenir la propagación de células dañadas (4), las cuales, si bien no siguen proliferando, se ha demostrado que son metabólicamente activas. Por otra parte, presentan una expresión génica perturbada, lo cual conlleva una alteración en la expresión de proteínas, junto con la carencia de respuesta a estímulos mitogénicos y/o apoptóticos y un perfil secretor característico conocido como fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP) (5-7).

Si bien el SASP en organismos sanos y jóvenes, tiene varios efectos positivos, como mantener una inflamación transitoria, que permita la remodelación de tejidos y cicatrización de heridas, a medida que van pasando los años, y el organismo envejece, su rol va modificándose, tornándose negativo. En conjunto con varios factores, como la difusión de células inmunes, daños progresivos y enfermedades inflamatorias, el SASP mantendrá un entorno inflamatorio, liberando diversas citoquinas, principalmente IL-6, IL-8 e IL-1 β , permitiendo permanecer en este estado inflamatorio, generando daños en los tejidos y a la vez a diversos tipos celulares

Es importante mencionar el papel del sistema inmune, pues una de sus principales funciones es fagocitar a las células senescentes mediante la expresión del SASP, cuyo perfil preferentemente proinflamatorio atraerá a las células inmunes, permitiendo eliminarlas (8). Sin embargo, cuando el organismo sano comienza a envejecer o es predispuesto a alguna enfermedad inflamatoria, el sistema inmune innato y adquirido se ve suprimido y/o alterado, lo que implica una disfunción de las células inmunes (9), permitiendo la acumulación de las células senescentes manteniendo un microambiente inflamatorio persistente debido al SASP, el cual a su vez, puede inducir senescencia a otras células, conocido como senescencia paracrina (10). El conjunto de estos fenómenos predispondrá la pérdida de la función del sistema inmune y de sus diversos tipos celulares, así como a su vez, la alteración de los mecanismos de regulación inmunes.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

-Investigar el rol del SASP en la disfunción de la respuesta inmune asociada al envejecimiento.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Indicar los principales daños producidos por el antagonismo pleiotrópico durante la senescencia en el sistema inmune envejecido.

-Estudiar los mecanismos implicados en el fenómeno de “inflamación” durante la senescencia.

4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Para esta memoria se realizó una Revisión bibliográfica relacionada con la información disponible acerca de los tópicos de: Senescencia, SASP, sistema inmune adaptativo e innato, envejecimiento e inflamación. Para esta búsqueda, se consultó en revistas indexadas de tal forma de asegurar que estos artículos han cumplido con criterios de calidad, los cuales les han permitido ingresar a bases de datos internacionales y/o nacionales. Las bases de datos consultadas fueron: PubMed, Medline, Scopus, Scielo, Web of Science, Elsevier, SpringerLink, entre otras, con el propósito de revisar trabajos publicados relacionados con el tema investigado, durante los últimos 10 años.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 ENVEJECIMIENTO

El proceso de envejecimiento es uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades y discapacidades en los países en desarrollo (11), donde gran parte de estas son conocidas como enfermedades no transmisibles (ENT), o también como enfermedades crónicas. Dentro de las principales tipos de ENT se encuentran las enfermedades cardiovasculares (infarto agudo al miocardio (IAM) y los accidentes cerebrovasculares), el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma) y la diabetes (12). Es así como, en la evolución de estas enfermedades juegan un rol activo diversos factores de riesgo tales como, predisposición genética, factores fisiológicos, ambientales y conductuales (13).

Desde un punto de vista biológico, el envejecimiento es la consecuencia de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que conlleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales y a un aumento del riesgo de enfermedades, lo cual podría desencadenar en la muerte (14). Debido a la gran cantidad de mecanismos implicados durante el envejecimiento es que se ha catalogado como un proceso complejo(15). A nivel celular rasgos como la inestabilidad genómica, cambios epigenéticos o simple alteración genética, suelen ser las primeras señales detectables asociadas a una disfunción celular a raíz del envejecimiento, entramando cambios a nivel de comunicación celular, alteraciones del sistema inmunitario o la senescencia celular (16). Pudiendo

considerar al envejecimiento, como una consecuencia de la pérdida de la funcionalidad, adaptabilidad y resistencia frente al estrés, debido a la incapacidad progresiva del organismo, en función de la edad, para mantener la homeostasis (17, 18).

Entre otra de las manifestaciones características de este proceso, se encuentra la acumulación progresiva en diferentes tejidos de células senescentes, células las cuales han perdido la capacidad de proliferar, no obstante, permanecen metabólicamente activas, capaces de expresar y secretar una diversa gama de citoquinas e interleuquinas (19).

Existe evidencia que sugiere que la acumulación de células senescentes con la edad, pueden causar o contribuir significativamente a una variedad de patologías que son distintivas del envejecimiento (18, 20). Se han podido encontrar células senescentes de los distintos tipos celulares, entre ellos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales, entre otras (19). Donde lo observado en células humanas se ha podido confirmar mediante la realización de diversos estudios en modelos murinos (21). Además, se ha demostrado que las células senescentes se acumulan en sitios específicos del organismo predominantes a enfermedades relacionados con el envejecimiento y en respuesta al daño de los tejidos usualmente originado por la inflamación producida en el lugar (22). Un claro ejemplo, son las enfermedades neurodegenerativas (23), donde, se observa un aumento de células madres neurales, astrocitos y microglías senescentes en la vejez, los cuales normalmente cumplen funciones moduladoras de la función sináptica de las neuronas y de defensa primaria ante daños hacia el sistema nervioso central (SNC), sin embargo, cuando se vuelven senescentes pierden su función, por ende, también la neuroprotección lo que puede conllevar a defectos en la función neuronal (24, 25). La célula senescente juega un rol importante en el proceso de neuro inflamación, debido a los factores neurotóxicos que liberan, logrando alterar y modificar la estructura, función y metabolismo del cerebro.

5.2 SENESCENCIA CELULAR

En 1965, Leonard Hayflick describió por primera vez a la senescencia celular como el proceso en el cual las células en cultivo de fibroblastos humanos dejaban de replicarse después de una serie extensa de pasajes en el cultivo (26, 27).

Actualmente se asume que la señal para que las células detengan su proliferación es el acortamiento de los telómeros (28, 29), proceso conocido como senescencia replicativa o clásica (30, 31), donde, con cada duplicación celular ocurre una pérdida gradual del ADN en los extremos cromosómicos, fenómeno más conocido como erosión de telómeros. Esto ocurre durante la fase G1 y S del ciclo celular (32, 33), cuyas ADN polimerasas al ser unidireccionales no pueden sintetizar la porción de ADN que funciona como primer o cebador. Cuando los telómeros alcanzan una longitud crítica las células normales detienen su proliferación, lo que produce que las células alcancen su "límite de Hayflick", correspondiente al número de duplicaciones que puede sufrir una célula eucariota antes de entrar en senescencia (34, 35). La erosión de los telómeros activa una respuesta clásica de daño al ADN (DDR), lo que induce la detención del ciclo celular, desencadenando la reparación de este (31), sin embargo, las células no consiguen iniciar nuevamente la replicación del ADN, debido a la expresión de inhibidores del ciclo celular (36) lo que conlleva a que las células adquieran características morfológicas y funcionales diferentes (5, 37). Cabe destacar que la mayoría de las células somáticas en mamíferos, exceptuando las células germinales y las embrionarias tempranas, no expresan telomerasa o la expresan en bajas cantidades y bajo situaciones de estrés (38).

Además de la senescencia replicativa, se ha evidenciado que existen ciertos estímulos o estresores que pueden inducir senescencia celular independiente del número de duplicaciones que haya acumulado una célula (37), a la que se le conoce como senescencia prematura inducida por estrés (30, 31, 39) (SIPS, por sus siglas en inglés) producido por agentes físicos o químicos que inducen estrés oxidativo y/o daño en el ADN (4, 5, 40). Dentro de los cuales se pueden mencionar: estrés oxidante (41), exposición a radiación UV, RAS (senescencia inducida por oncogenes) hiperoxia, fármacos e inhibición del proteosoma (24, 42-44). Ambos tipos de senescencia se encuentran representados en la figura N°1.

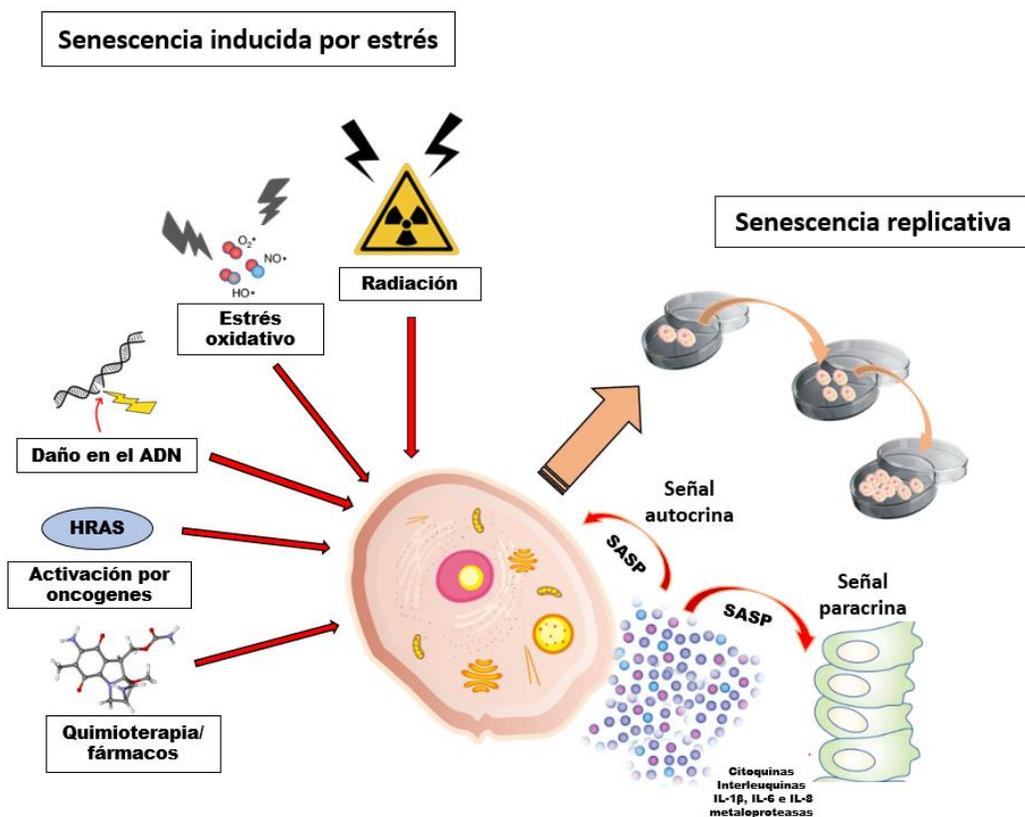


Figura N°1: Senescencia Replicativa y Senescencia inducida por estrés. Representación de una célula senescente y su principal mecanismo efector, el fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP), sobre las células de su entorno (señal paracrina). En la figura, se puede observar ambos fenómenos de senescencia, por un lado (costado

izquierdo) aquella que es inducida frente a estímulos estresores, tales como, el daño por estrés oxidativo, daño al ADN, radiación, entre otros. Por otro lado (costado derecho), se aprecia la senescencia replicativa producida por el acortamiento excesivo de telómeros, la cual se evidencia tras una serie extensa de pasajes en el cultivo. Autoría propia, (Aceituno, Valeria; González, Cristian. 2020).

Entre las principales características morfológicas de las células senescentes observadas en cultivo, se ha podido evidenciar un aumento importante de su tamaño, en comparación con células proliferativas, denotando una hipertrofia celular, la cual puede significar en un aumento de hasta el doble del tamaño de células no senescentes, a su vez estas células generalmente adoptan una morfología aplanada y alargada (45, 46). Estas características pueden apreciarse en la figura N°2.

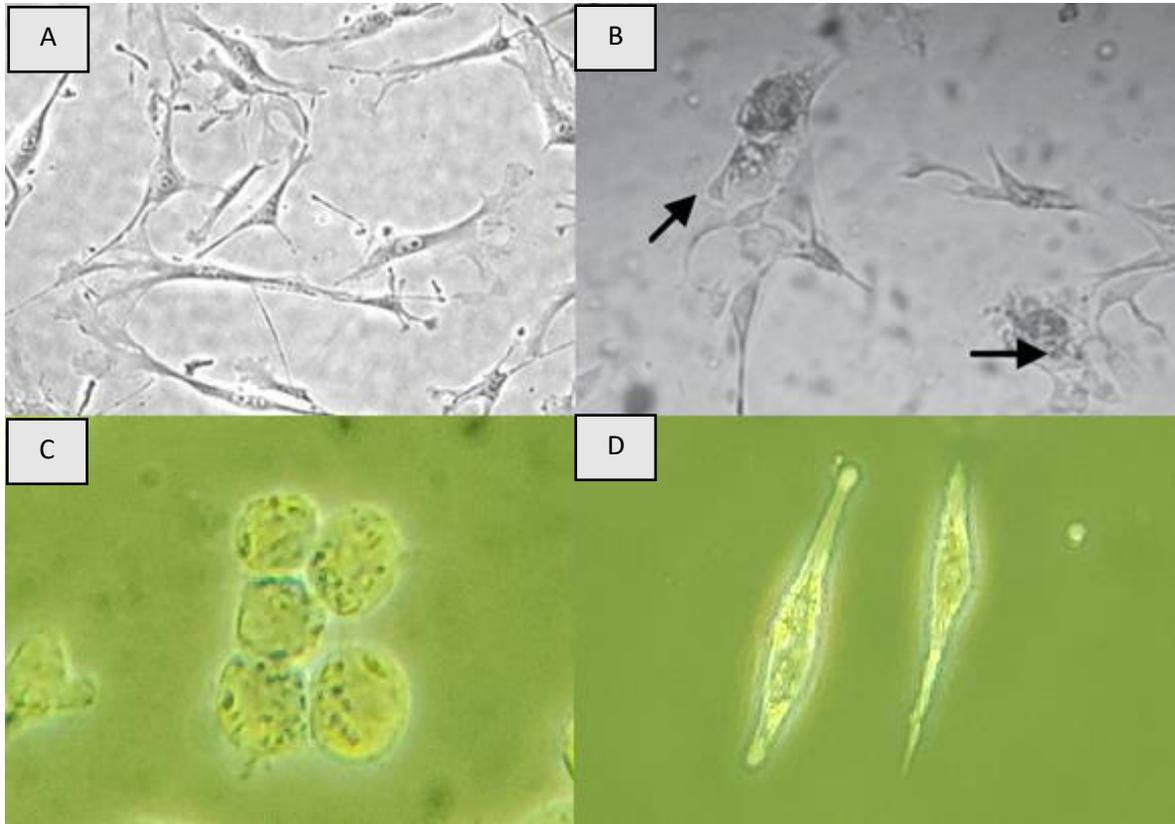


Figura N°2: Diferencias morfológicas entre células proliferativas y senescentes en cultivos celulares al microscopio sin tinción. Se presenta tanto en A como en C, células proliferativas de fibroblastos y una línea celular monocítica humana (THP-1) respectivamente, las cuales aún conservan su morfología característica en cultivo. Por otro lado, se presenta en B y D, células senescentes de los respectivos cultivos presentados en A y C, caracterizando su aumento de tamaño, junto con una modificación morfológica hacia células alargadas y aplanadas. A, tomada y adaptado desde Estandarización de un protocolo para el aislamiento, cultivo y mantenimiento de células primarias de fibroblastos de piel de neonato de rata *in vitro*; B, tomada y adaptada de Senescence-associated β -galactosidase activity in the *in vitro* ovarian stromal fibroblasts (Bolaños, María; Chuaire-Noack, Lilian *et al* (47, 48)); C y D, Autoría propia, (Aceituno, Valeria; González, Cristian. 2020).

Una manera de diferenciarlas con células proliferativas es mediante la expresión de β -galactosidasa, la cual se asocia a la senescencia, siendo citológicamente detectable en células y tejidos. En experimentos con fibroblastos cultivados (49), se describió por primera vez un biomarcador potencial para la senescencia celular. Este biomarcador se basa en la actividad beta-galactosidasa lisosómica, que se expresa de manera ubicua en la mayoría de las células cuando se analiza a un pH de 4.0. Sin embargo, se encontró que solo las células senescentes se tiñen positivamente para la beta-galactosidasa cuando se analizan a un pH de 6.0. Esta nueva capacidad de tinción se denominó finalmente actividad de beta-galactosidasa senescencia activa (SA-b-gal) (50).

Otra característica importante es que la gran mayoría de las células que se vuelven senescentes adquieren resistencia a ciertas señales apoptóticas, en donde podemos explicar el proceso de apoptosis como una muerte celular programada. La cuál se puede presentar durante las primeras etapas de desarrollo como en la etapa adulta, siendo su propósito general el deshacerse de las células que han sido dañadas irreversiblemente (51). Esta característica ha permitido a las células senescentes permanecer por tiempos más prolongados en los tejidos sin ser influenciadas significativamente por estímulos apoptóticos tanto internos como externos. Entre los mecanismos de resistencia se ha encontrado la capacidad de las células senescentes de aumentar el factor antiapoptótico BCL2 y de regular negativamente el factor proapoptótico Bax (52, 53). Otra vía que puede llevar a la prolongación de células senescentes en los tejidos es la alteración propia del sistema inmune durante el envejecimiento, debido a que no logra mantener una respuesta efectiva ante los factores quimioattractantes secretados por las células senescentes generando a su vez un estrés importante en las células de su entorno (54, 55).

Más allá de las características mencionadas, una de las cualidades propias de toda célula senescente es su elevada actividad metabólica favorecida por los cambios morfológicos,

remodelación de la cromatina y reprogramación metabólica, secretando a su entorno una mezcla compleja de factores, en su mayoría proinflamatorios, denominado fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) (56, 57). Este fenotipo secretado afectará a las células circundantes (señales paracrinas) activando varios receptores de la superficie celular y las correspondientes vías de transducción de señales, pudiendo ser un factor de riesgo que conduce a múltiples patologías asociadas a inflamación permanente, además de favorecer a la formación de células premalignas (58, 59).

Cabe destacar que la senescencia celular a edades tempranas puede generar un efecto benéfico. 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, sin embargo, a edades avanzadas, la acumulación de estas células produce cambios en la función celular del entorno, sobre todo en las funciones secretoras contribuyendo al deterioro de los tejidos (60).

5.3 FENOTIPO SECRETOR ASOCIADO A LA SENESCENCIA (SASP)

Una de las características principales de las células senescentes es la secreción de un conjunto de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, metaloproteinasas, proteasas y especies reactivas de oxígeno (ERO), en su mayoría proinflamatorio, comúnmente denominado SASP. El cual varía según el tipo celular del cual se originó, así mismo, mediante diversos mecanismos son capaces de propagar la senescencia a otros tipos celulares (señales paracrinas) y exacerbar la inflamación que se produce en la zona (19, 43).

Es necesario destacar que los efectos provenientes del SASP no son totalmente nocivos para el organismo. En tejidos sanos y jóvenes, la secreción del SASP es temporal, generando una inflamación transitoria, la cual se considera como un proceso positivo, debido a que no se mantiene en el tiempo, cumpliendo diversas funciones, tales como: 1) contribuye a la preservación o restauración de la homeostasis tisular (61, 62), mediante la remodelación de células y tejidos, y la cicatrización de heridas (63), 2) perpetua el estado anti proliferativo y genera señales que fomentan la eliminación de las células senescentes por el sistema inmune (17, 24, 64), reforzando la detención del crecimiento por senescencia *in vitro* mediante la implementación de un ciclo de retroalimentación positiva autocrina a través de IL-6, IL-8, GRO α e IGFBP-7 (63-65), interferir con estos bucles de retroalimentación provocará el colapso de la red, perjudicando la inducción del SASP y la activación de la detención del ciclo celular (66, 67). Sin embargo, es importante reconocer que los efectos del SASP en contextos específicos son pleiotrópicos, ello implica que genes de expresión pueden afectar a múltiples fenotipos que pueden llegar a ser contrarios (68). Como, por ejemplo, puede verse afectada *in situ* la homeostasis del tejido, promoviendo el envejecimiento al alterar la estructura y función de estos directa o indirectamente al atraer al sistema inmunológico (65), atribuyendo además otros efectos negativos de los cuales se hablará más adelante.

En un principio algunos autores conjeturaron que esta función preventiva de tumores (otorgada por el SASP) inicialmente beneficiosa, podría producir a lo largo de los años, una disminución de la capacidad regenerativa de los tejidos que podría superar el beneficio inicial (63, 68). Cuanto mayor sea el número de células que se someten a detención senescente, menor será la capacidad del tejido para reemplazar las células perdidas en el área afectada, lo que resultará en una disminución de la capacidad regenerativa de los tejidos corporales y una mayor fragilidad del organismo (69).

Actualmente, esta hipótesis ha sido formulada con más firmeza y ha sido ligeramente modificada, gracias a estudios más acabados y mediante la observación con métodos *in vitro* de la secreción de péptidos activos provenientes de las células senescentes, los cuales

correspondían al SASP. Estos estudios apuntan a que en tejidos envejecidos existe un aumento de la disfunción celular provocada en presencia de células senescentes, viéndose alterada la integridad de su microentorno. De este modo, es que moléculas propias del SASP como lo son las citocinas, proteasas, factores de crecimiento, entre otros (69-71), contribuyen tanto al inicio y/o al mantenimiento de la senescencia celular (65), de esta manera poder modificar el microambiente, favoreciendo la conversión de células pre-oncogénicas en células cancerosas (72). Este fenómeno, se puede explicar mediante el efecto paracrino que genera el SASP de las células senescentes (66). Este les permite inducir senescencia a las células vecinas proliferantes (73, 74), permitiendo que las células senescentes aumenten y posteriormente se acumulan en los diferentes tejidos, lo que a su vez exacerba la secreción del fenotipo secretor asociado a la senescencia, aportando a la formación de un microambiente inflamatorio persistente o prolongado (54). Correspondiendo con la teoría pleiotrópica de las células senescentes y su respectivo SASP.

Entre los principales factores secretados por las células senescentes, destacan las interleucinas, IL-6, IL-8 e IL-1 β , las cuales mantienen y propagan la senescencia celular. A su vez, existen otras quimioquinas que participan como: MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos 2), MIP-1 α (proteína inflamatoria 1 α de macrófagos), GRO α (oncogén de crecimiento regulado α), GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), metaloproteinasas de matriz (MMP), entre otras (24). Estos factores secretados actúan sinérgicamente generando un ambiente inflamatorio local, cuya función y efectos se pueden observar en la tabla N°1.

Tabla N°1. Principales factores del SASP y sus efectos sobre las células inmunes

Factor SASP	Función general	Efectos	referencias
IL-6	Pleiotrópico; proinflamatorio	<p>Atrae: células T, células B, MO, DC, NK, neutrófilos eosinófilos.</p> <p>Otros:</p> <p>T-CD4+ inhibición de células reguladoras (Treg).</p> <p>Polariza a MO al estado M2.</p> <p>Supresión de NK.</p> <p>Depuración de neutrófilos.</p>	(59)
IL-8	Proinflamatorio	<p>Atrae: células T, células B, MO, DC, NK, neutrófilos y basófilos.</p> <p>Otros:</p> <p>Tráfico de neutrófilos y activación.</p> <p>Activación de linfocitos T citotóxicos CD8+.</p> <p>Activación de basófilos.</p>	(75)
IL-1β	Proinflamatorio	<p>Afecta: células T, NK, neutrófilos, MO y eosinófilos.</p> <p>Otros:</p> <p>Migración y retención de MO.</p> <p>Expansión y diferenciación de T-CD4+.</p> <p>Citotoxicidad de NK.</p> <p>Desgranulación de eosinófilos.</p>	(76, 77)
TGF-β	Pleiotrópico; Proinflamatorio	<p>Atrae/estimula: MO, DC, neutrófilos, eosinófilos y Treg.</p>	(78)

		Inhibe: macrófagos, DC, T-CD8+CTL, células B y NK.	
GM-CSF	Pleiotrópico; proinflamatorio	Atrae: células T, MO, DC, neutrófilos, basófilos y eosinófilos. Otros: Maduración de MO y granulocitos. Polarización de macrófagos a M1 .	(79)
MCP-1 (CCL-2)	Proinflamatorio	Atrae: células T, B, MO, DC, NK, neutrófilos y basófilos. Otros: Tráfico de monocitos. Activación de T-CD8+ CTL. Polarización de MO a M2. Activación de neutrófilos. Desgranulación de basófilos.	(80) (81)
MIP-1α (CCL3)	Proinflamatorio	Atrae: células T (T-CD8+CTL), células B, MO, DC, NK, neutrófilos, basófilos y eosinófilos. Otros: Tráfico de monocitos y NK. T-CD4+ polarización a Th1.	(82)

GROα (CXCL1)	Proinflamatorio	Principal: tráfico de neutrófilos Atrae: células T (CD8+ CTL), células B, MO, DC, NK, neutrófilos, basófilos y eosinófilos. Otros: Tráfico de monocitos. Diferenciación de células B.	(82)
---	-----------------	---	------

En la tabla, se observan alguno de los principales factores del SASP, entre ellos, IL-6, IL-8, IL-1 β , TGF- β , GM-CSF, MCP-1, MIP-1 α y GRO α , tienen diversos efectos en la atracción de células inmunes alterando así su función. Además, se indican algunos de sus efectos clave. IL = interleucina, TGF = factor de crecimiento transformante, MCP = proteína quimioatrayente de macrófagos / monocitos, MIP = proteína inflamatoria de macrófagos, GRO = oncogén relacionado con el crecimiento, MOs = monocitos / macrófagos, DC = célula dendrítica, NK = célula asesina natural, T-CD8 + CTL = T-CD8 + Linfocito T citotóxico. Tomada y adaptada de Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities (Langui, L., et al. 2019) (19).

Si bien ya se ha destacado anteriormente los principales componentes que conforman al SASP, estos no son los únicos elementos implicados en el fenotipo secretor de las células senescentes, además se incluyen algunas microvesículas y exosomas, microARN y otros ARN no codificantes, fragmentos de ADN mitocondrial y otros nucleótidos, ROS, prostanoïdes, ceramidas, bradicinas, agregados de proteínas y otros factores que también pueden propagar la senescencia y exacerbar la inflamación (83, 84).

5.3.1 SASP E INFLAMACIÓN

Tal y como se ha descrito las células senescentes son una fuente importante de inflamación local, aguda, de bajo grado y crónica, donde, la última puede conllevar efectos deletéreos graves (85). Usualmente la inflamación es una respuesta de los organismos a diferentes agresiones endógenas o exógenas. Tanto la respuesta inmune innata como la adquirida intervienen en este proceso que tiene numerosos efectos locales y sistémicos. Según el tiempo de evolución y la resolución de la respuesta inflamatoria, puede ser aguda o crónica, aunque a veces los patrones convencionales no pueden detectar un suceso previo, es por lo mismo, la dificultad en caracterizar el tipo de daño producido por la senescencia celular entorno a la inflamación (86).

El proceso de envejecimiento está asociado a un aumento general en los factores proinflamatorios circulantes, ello se puede evidenciar, ya que, en promedio, hay un aumento de 2 a 4 veces en los niveles séricos de mediadores proinflamatorios en edades adultas, estos generan un estado de inflamación basal permanente. En particular, la senescencia se asocia a un proceso inflamatorio de carácter transitorio en la temprana y mediana edad, en cambio, en edades avanzadas, si la respuesta inflamatoria no permite la restauración del tejido o se produce una respuesta a una irritación estable de bajo grado, la inflamación se convierte en una condición crónica que daña continuamente los tejidos circundantes, siendo considerado uno de los elementos importante dentro del perfil inflamatorio crónico durante el envejecimiento (87). La inflamación a través de su estudio ha evolucionado, es así como se ha visto que, durante periodos muy cortos de tiempo, favorece dirigiendo los recursos para combatir las infecciones y reparar el tejido dañado. Sin embargo, durante largos periodos de tiempo, estas condiciones se vuelven muy tóxicas (86).

Entre los factores inflamatorios mayormente reportados se encuentran IL-6, IL-1 β , IL-8, entre otros, dependiendo del tejido (19), sin embargo, también se relaciona con la disminución gradual de la capacidad funcional de las células a nivel de todos los tejidos y órganos (88).

Por un lado, se encuentra la IL-8 (CXCL-8), el cual se caracteriza por su actividad quimiotáctica de leucocitos, además de poseer propiedades tumorigénicas y proangiogénicas al reclutar neutrófilos (89), sin embargo, esta última ocurre en ausencia de células inflamatorias.

Por otro lado, se menciona a la IL-1 β , la cual es una potente citoquina proinflamatoria que es crucial para las respuestas de defensa del huésped a infecciones y lesiones, el cual es secretado por una gran variedad de células, incluyendo entre ellas, a monocitos y macrófagos, células del sistema inmune innato. Estos son liberados bajo muchas respuestas a daños moleculares asociados a patógenos y daños moleculares asociados a moléculas endógenas (90).

Finalmente, se encuentra la IL-6, la cual corresponde a un mediador soluble con efecto pleiotrópico sobre la inflamación y la respuesta inmunitaria (83). En las etapas iniciales de la inflamación al sintetizar IL-6 luego de una lesión, inducirá una amplia gama de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), suero amiloide A (SAA), fibrinógeno, entre otras. Cuando las concentraciones elevadas de suero amiloide A persisten durante un

tiempo prolongado, se produce una complicación grave de varias enfermedades inflamatorias crónicas, dando como resultado un depósito de fibrillas de amiloide, lo que provoca un deterioro progresivo en varios órganos, donde, el aumento de SAA es considerado un marcador sistémico de enfermedades inflamatorias agudas. A su vez, otra de las muchas funciones que posee, y considerable como relevante, es que IL-6 promueve la diferenciación específica de células T CD4+ vírgenes, vinculando la respuesta innata con la adquirida. Cabe destacar que no solo las células inmunomediadas, producen IL-6, sino que también la producen células mesenquimales, células endoteliales, fibroblastos, entre otras, a través de diversos estímulos, como lesiones tisulares, donde, IL-6 también emite una señal de advertencia en caso de daño tisular, teniendo patrones moleculares asociados al daño, que se liberan de las células dañadas o moribundas en inflamaciones no infecciosas, como quemaduras o traumatismos, promueven la inflamación directa o indirectamente (91).

Con la información recabada hemos dejado claro que tanto moléculas mensajeras como citoquinas son de suma importancia para la orquestación de la respuesta inflamatoria, entendiendo a la inflamación como la primera línea de defensa contra moléculas derivadas de patógenos o señales de peligro endógenas, la cual ha evolucionado durante muchos años. En este contexto es necesario destacar 2 de los principales mecanismos por los cuales se vera desencadenado el proceso de la inflamación. Por un lado, los patrones moleculares asociados a patógenos que inducen inflamación (PAMP)(92) incluyen estructuras altamente conservadas como citosina-fosfato-guanina, proteínas de choque térmico (HSP), peptidoglicanos (PGN) y lipopolisacáridos (LPS)(93), mientras que los patrones moleculares asociados al peligro (DAMP) son originalmente proteínas intracelulares o ácidos nucleicos que normalmente no se encuentran fuera de la célula (94), como lo son, el cuadro de grupo de alta movilidad de proteínas asociadas a cromatina 1 (HMGB1), trifosfato de adenosina (ATP), ácido úrico ácido desoxirribonucleico (ADN) y heparán sulfato e hialuronano de tipo matriz extracelular degradados. Tanto los PAMP como los DAMP se reconocen a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs)(95). Siendo los receptores tipo Toll (TLR), los receptores similares al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) (NLR)

y la lectina de unión a manosa (MBL) algunos de los PRR importantes implicados en las vías inflamatorias. Tras su activación, los PRR transducen señales intracelulares (96), en donde se destaca la activación de vías de señalización de la proteína activada por mitógenos (MAP) quinasa hacia los núcleos donde se encuentran diversos factores de transcripción, como el factor nuclear 'potenciador de la cadena ligera kappa' de las células B (NF- κ B), ya activados inducirán una respuesta celular (97). Esta respuesta a menudo implica la inducción de moléculas de adhesión que aceleran la inflamación y la diapédesis de las células efectoras de la inmunidad innata. Además, conduce a la inducción, producción y liberación de mediadores proinflamatorios, incluidas citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina IL-1, IL-6 e IL-10, o tipo 1 interferones (IFN) (98). Además, los propios mediadores inflamatorios pueden inducir, por ejemplo, DAMP para potenciar la inflamación (99, 100), ello sustenta aún más la teoría en la cual el SASP contribuye a modular y baipasear alguna de las vías de la inflamación liberando al medio citoquinas y factores proinflamatorios, los cuales están supeditados y regulados clásicamente al reconocimiento de elementos extraños o señales asociadas al daño.

5.4 ALTERACIONES EN OTROS SISTEMAS RELACIONADOS A LA SENESCENCIA Y EL ENVEJECIMIENTO.

A lo largo de los años, se ha ido observado que las células senescentes aumentan proporcionalmente con la edad de las personas (101), dentro, de los sistemas que más se ven alterados, el sistema hematopoyético es el que más relevancia tiene, debido a que, es el que origina todas las células, cuyo órgano de importancia sería, la médula ósea.

En el sistema hematopoyético el potencial de autorrenovación y diferenciación de las células madre, junto con su capacidad de reconstitución de células sanguíneas, se consideró durante mucho tiempo como infinito, sin embargo, la creciente evidencia de los últimos años indica que este no es el caso (102), ya que, en condiciones de estrés, las células madres hematopoyéticas (HSC) eventualmente exhiben varios defectos funcionales, incluido un potencial regenerativo y de autorrenovación disminuido, además de que con la edad, la estructura de la médula ósea cambia significativamente, ya que, el componente celular se reemplaza gradualmente por tejido adiposo (103).

Las HSC funcionan a lo largo de la vida para generar todas las células efectoras del sistema hematopoyético y del organismo (104), por lo que la pérdida de actividad se asocia a un mecanismo probable de deterioro común a muchos tipos de células maduras, lo que representa una causa central de disminución de la efectividad del sistema inmune en el envejecimiento (102), ya que, se ven afectadas las células progenitoras linfoides, mieloides y eritroides (105). Un ejemplo de la disfunción es el éxito reducido del trasplante en pacientes que reciben HSC aisladas de médulas óseas de donantes mayores (45 años y más) lo que indica que la capacidad regenerativa de HSC humano también disminuye con el envejecimiento (106). Otro estudio en donde se aislaron muestras de médula ósea humana envejecida confirmó el potencial de diferenciación linfocítica alterada de las HSC, observándose una diferenciación sesgada hacia el linaje mielocítico (107, 108). Sin embargo, la información acerca de las HSC en humanos en edad avanzada es muy escasa debido al acceso limitado y desafiante a muestras de médula ósea, por ello, la mayoría de los estudios sobre el envejecimiento de HSC se han llevado a cabo en modelos murinos.

Un estudio en el cual se utilizaron células progenitoras hematopoyéticas (HPC) de murinos logró demostrar que estas células en los ancianos, en lugar de estar inactivas, se encuentran en un estado activo, lo que es probablemente una consecuencia del fuerte entorno

proinflamatorio característico de la edad avanzada y su movilización para reponer o reemplazar los compartimientos celulares inmunocompetentes en declive. En este estudio se pudo observar un evidente estrés celular (producción de ROS), una actividad deficiente de la telomerasa junto con un desgaste significativo de los telómeros y la presencia de los factores p53, p23 y p15, factores asociados a la senescencia celular. Por lo que todos estos hallazgos, evidencian el desencadenamiento de un estado de senescencia celular en las HPC en edades avanzadas, además de su posterior expresión del SASP y por ende un cambio en el ambiente celular manteniendo o exacerbando la disfunción de las células (102, 109).

Las células del sistema inmunitario se renuevan constantemente desde las células madre hematopoyéticas (HSC), sin embargo, esta capacidad tal como se mencionó anteriormente, disminuye con el envejecimiento (105). Los órganos y compartimientos en los que las células inmunes se diferencian, maduran o circulan, tales como, la médula ósea, el timo, el bazo, los ganglios linfáticos y la sangre, sufren cambios morfológicos y funcionales que perturban la cantidad y calidad de las células inmunitaria. Se presume que como factor de riesgo se encuentran la acumulación de células senescentes en los diferentes tejidos, además de que también hay un aumento general en los factores proinflamatorios circulantes relacionados con la inflamación basal crónica, con aumentos de citocinas inflamatorias tales como IL-6, IL-1 β y TNF α , liberados por el SASP, el cual contribuye significativamente a la inflamación. En general, los efectos del envejecimiento son más profundos en la inmunidad adaptativa que en la inmunidad innata, aunque también existen algunas deficiencias funcionales en las células dendríticas (110), monocitos /macrófagos y células asesinas naturales (88).

5.5 SENESCENCIA, SASP Y SISTEMA INMUNITARIO.

El sistema inmune es el sistema fisiológico protector más importante del organismo. Tiene muchas conexiones con otros sistemas y, de hecho, a menudo se considera parte del eje neuroendocrino-inmune más grande. Ello implica que una inmunidad efectiva del huésped es esencial para el mantenimiento de la homeostasis y la salud de los tejidos, pero tanto las respuestas innatas como las adaptativas están sujetas a un deterioro funcional natural relacionado con la edad denominado "inmunosenescencia" (111). Este fenómeno implica que los componentes del sistema inmunitario se verán alterados con el tiempo, entre los cuales se destaca la inmunidad innata, siendo la primera defensa, menos específica y evolucionada que la adaptativa (112). Esta requiere de mecanismos y elementos celulares propios, tales como, barreras físicas, químicas y biológicas; citoquinas, moléculas del complemento, proteínas proinflamatorias; y células fagocíticas como neutrófilos, eosinófilos, basófilo, macrófagos y células dendríticas (113, 114). Las células del sistema inmune poseen fenotipos secretores característicos ante una desregulación de su función producto de un estado característico, conocido como inmunosenescencia, esto se puede observar en la figura N°3.

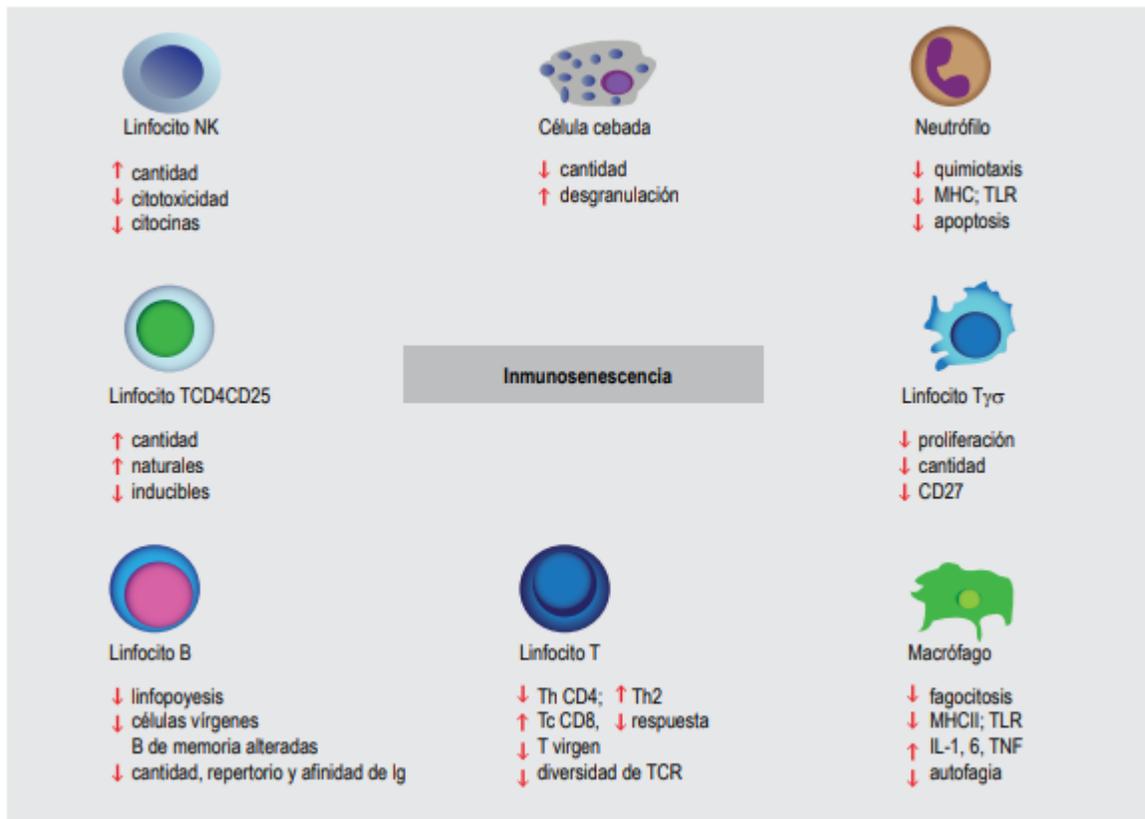


Figura N°3: Fenotipo secretor asociado a la inmunosenescencia en diferentes células del sistema inmune. Se observa en general que las células del sistema inmune ven alterada su función normal en el organismo frente al fenómeno de Inmunosenescencia, en donde se puede observar que las diferentes células alteran su perfil secretor común, así mismo puede verse alterada la expresión de receptores de membrana, como el número celular en periferia, ello en su conjunto denota una disfunción en el mecanismo de producción y/o maduración de estos elementos celulares. Tomado desde, Senescence of the immune system and alterations related with asthma (Vega, Gloria. et al., 2017) (113).

Un deterioro progresivo de las funciones inmunitarias puede contribuir a un aumento en la susceptibilidad a infecciones, enfermedades autoinmunes, entre otras afecciones. En este proceso se ven afectados la médula ósea, el timo, los linfocitos T con deficiencias en su formación, maduración, homeostasis, migración y función. Además, la interacción de la inmunidad innata con la respuesta adquirida se deteriora, la función de las citoquinas se ve

alterada, disminuye la reparación del ADN y se alteran los mecanismos antioxidantes, junto con un stress antigénico persistente (115).

Numerosos estudios muestran que, en condiciones normales, el mecanismo de la senescencia, principalmente la dependiente de telómeros, puede ser utilizada por el sistema inmune para regular su respuesta y la homeostasis celular durante toda la vida del individuo (21, 116), un ejemplo de ello es la inducción de senescencia en células inmunes, dado a que la estimulación repetida de las células T puede conducir a una pérdida de la capacidad de replicación de algunas poblaciones de células T específicas de antígeno, como resultado de la erosión de los telómeros y / o daño del ADN no reparado (senescencia replicativa) (21).

En general, las células senescentes pueden eliminarse mediante apoptosis y el sistema inmune (19, 117). Sin embargo y debido a que la evasión de apoptosis se presenta en la mayoría de las células senescentes, el sistema inmunitario (células inmunes adaptativas e innatas) desempeña un papel fundamental en la erradicación de las células senescentes en una etapa joven o en condiciones fisiológicas. Aunque las células senescentes pueden ser inducidas a sufrir apoptosis por senolíticos (118, 119), deben ser finalmente eliminadas por el sistema inmune. Esto implica que la interacción entre las células senescentes e inmunes afecta la función del sistema inmunitario. Las células senescentes reclutan a otros tipos celulares y generan que las células inmunes se vuelvan senescentes y disfuncionales a través de SASP, lo que lleva a una acumulación persistente y excesiva de células senescentes (8, 19) acentuados por los cambios propios asociados con la edad en el sistema inmunitario, esto se puede observar en la figura N°4 (41, 120-122).

Vigilancia de senescencia de células inmunes sanas



Vigilancia de senescencia de células inmunes deterioradas

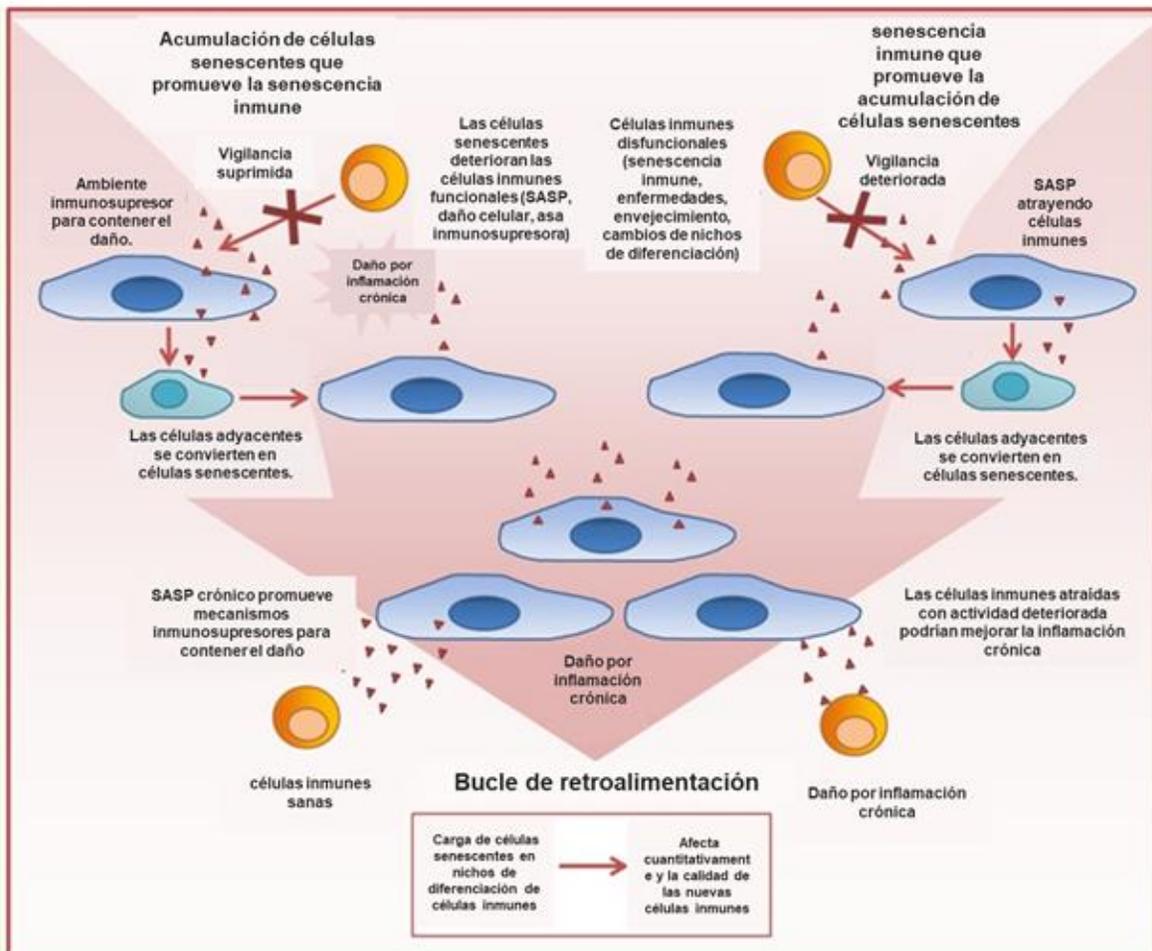


Figura N°4: Efectos en la eliminación de células senescentes (SC) por el sistema inmune en la salud y el envejecimiento. En la figura se muestran las posibles cadenas de eventos. En los individuos más jóvenes, el sistema inmune continúa vigilando a las SC, y la eliminación de estas conduce a la atenuación de las señales de daño y del SASP. En personas mayores, la eliminación de SC por el sistema inmune se ve afectada. Las SC podrían

acumularse y causar disfunción de las células inmunes o, por el contrario, los cambios relacionados con la edad en el sistema inmunitario podrían permitir que los SC se acumulen. Una vez que se acumulan suficientes SC la función de las células inmunes se ve afectada, produciendo un ciclo de avance de acumulación adicional y disfunción del sistema. Tomada y adaptada desde Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities (Langhi, L. et al., 2019) (19).

Se han implicado diferentes tipos de células inmunes, incluidos macrófagos, neutrófilos, células asesinas naturales (NK) y células T CD4 + en la vigilancia de las células senescentes, dependiendo del contexto fisiopatológico (123, 124). Se ha descubierto que las células senescentes se vuelven inmunogénicas al expresar ligandos estimuladores como MIC A / MIC B, que corresponden a la proteína A relacionada con la cadena del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y la proteína B relacionada con la cadena del MHC clase I(125), respectivamente, las cuales se inducen tras el estrés, el daño o la transformación de las células que actúan como un sensor de muerte a través del receptor del miembro D del grupo Natural Killer (NKG2D)(126) activando la destrucción de las células senescentes por las células NK (127).

Recientemente se ha informado que los fibroblastos dérmicos humanos de cultivos primarios, senescentes, expresan niveles aumentados de la molécula MHC de clase IB (no clásicas, ya que, no presentan antígenos a los linfocitos T, sino que, se unen a receptores inhibidores de las células NK) unida a HLA-E (proteína inmunosupresora), la cual inhibe las respuestas inmunes contra las células senescentes, al interactuar con el receptor NKG2A expresado en NK y las células T CD8 + altamente diferenciadas (128). En consecuencia, se encuentra una mayor frecuencia de células senescentes que expresan HLA-E en la piel de sujetos viejos en comparación con sujetos jóvenes (129). Además, la expresión de HLA-E es inducida por citocinas proinflamatorias relacionadas con SASP, en particular IL-6. Así mismo, el bloqueo de la interacción entre HLA-E y NKG2A aumenta la respuesta inmune contra las células senescentes *in vitro* (130).

Ciertos componentes del SASP son reconocidos por los receptores presentes en las células Natural Killer (NK), monocitos / macrófagos (MO) y células T, induciendo la internalización de señales, las cuales tendrán efectos sobre otros tipos de células inmunes, tales como, neutrófilos, basófilos, mastocitos (MC), eosinófilos y células dendríticas, amplificando el efecto ejercido en una primera instancia por el SASP. Específicamente, la secreción de IFN tipo I (IFN- α , IFN- β), II (IFN- γ) (76, 77, 79, 83, 131) y de quimiocinas (GM-CSF, CCL2, 3, 4 y 5, CXCL1, 9, 10 y 11) inician diversas respuestas innatas, mediando la inflamación y la quimiotaxis. De igual manera, aumenta la actividad de los NK, observándose una mayor fagocitosis local como así también la producción de radicales de oxígeno/nitrógeno. Paralelamente, se ve favorecida la infiltración y acción de neutrófilos, impulsando la maduración y activación de las células presentadoras de antígeno (APC), aumentando la inmunidad celular (132).

Mientras tanto, los componentes del SASP como IL-6 e IL-8 actúan de manera autocrina para reforzar la detención del crecimiento a través de un circuito de retroalimentación positiva (66). Sin embargo, es importante destacar que los componentes secretores pueden ejercer funciones beneficiosas a corto plazo, pero si no se resuelven, promueven efectos nocivos en el microambiente circundante. Del mismo modo, la señalización proinflamatoria persistente destinada a promover la infiltración de las células inmunes puede eventualmente provocar una inflamación crónica disruptiva y una homeostasis del tejido alterada a través de la senescencia paracrina (133).

Este perfil inflamatorio propio de edades avanzadas, acentuado frente a la expresión del SASP, es el resultado de un desequilibrio entre los mecanismos inflamatorios y antiinflamatorios, con la consecuencia de un estado definido por algunos autores como

“inflammaging” (134-136), existiendo un daño exacerbado y desregulado favorecido ante un estado de inmunosenescencia. Este proceso de inflamación se debe a la estimulación crónica de precursores inflamatorios y al estrés oxidativo por los radicales libres emanados por células envejecidas del microambiente. Este conjunto de cambios ocurridos frente a los diferentes procesos nombrados implica un fenómeno de "remodelación" y "regulación positiva" de las citocinas proinflamatorias (implicando citoquinas de importancia secretadas como IL-6), ante el fallo de una serie de puntos reguladores, tanto a nivel funcional inmune como en la expresión de genes, alterados por los variados perfiles secretores presentes, en su mayoría deletéreos para el organismo. Son estos componentes implicados en los procesos de longevidad celular y enfermedades relacionadas con la senescencia.

En este mismo contexto de daño tisular, la IL-6 es proinflamatoria, activa el fenotipo antitumoral de las células auxiliares T-CD4+ y linfocitos citotóxicos T-CD8+ (T-CD8+ CTLs), y suprime células reguladoras antiinflamatorias T-CD4+ (T regs) (137). A su vez, IL-6 también juega un rol importante en la resolución de la inflamación, protegiendo así los tejidos contra lesiones excesivas, permitiendo la restauración de la homeostasis (138).

Después de la respuesta inflamatoria aguda, IL-6 promueve un cambio de células T-CD4+ del estado Th1 a Th2. Esto conduce a la atenuación de la actividad de T-CD8+ CTL y generación de células T-CD4+ Treg debido a la acción de células dendríticas antiinflamatorias. IL-6 también desplaza a los macrófagos al fenotipo M2 inmunosupresor (19).

5.5.1 ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE INNATO

En vista de lo ya mencionado, los cambios o alteraciones ocurridas en las células pertenecientes de la inmunidad innata son específicamente para cada tipo celular, es decir, en los neutrófilos se altera su apoptosis, y aun cuando su actividad para fagocitar no se modifica, la destrucción de microorganismos fagocitados disminuye (139), así como su reclutamiento y migración, lo cual afecta a la cantidad que accede al sitio dañado, alterándose su actividad en la inflamación aguda debido al fallo en su receptor.

En cuanto a las células específicas propias de este sistema es importante mencionar a los monocitos, de los cuales no se conoce muy bien la alteración producida a nivel de diferenciación y secreción de elementos moduladores (140, 141), sin embargo, se sabe que su actividad fagocítica disminuye, al igual que el MHC-II y la expresión de las moléculas co-estimuladoras B-7 (CD80) (142), lo que altera su función microbicida, presentadora de antígenos y activadora de los linfocitos T. Por otro lado, estudios recientes proponen que por medio de la clasificación de la heterogeneidad de los monocitos circundantes, podría aportar a esclarecer la exacerbación de fenotipos inflamatorios propios del envejecimiento, los cuales son fuertemente influenciados por la inducción de senescencia en diversas células incluidas las células inmunes (143, 144), estos sub conjuntos según la expresión de CD14 y CD16, son: clásica (CD14 alta / CD16 -), intermedia (CD14 alta / CD16 +) y no clásica (CD14 baja / CD16 +), donde se observa que monocitos no clásicos son los más proinflamatorios en respuesta a la estimulación Toll Like Receptor (TLR) *in vitro* (145). En paralelo los subconjuntos de datos para monocitos CD16+ sugieren que ambos exhiben un fenotipo secretor proinflamatorio que recuerda al SASP, y la presencia de más monocitos no clásicos puede contribuir a un aumento en los niveles plasmáticos de citocinas (en específico TNF- α , CCL3, CCL4, mientras que IL-6, IL-8, IL-1 β y CCL5 se secretan a niveles igualmente altos en los subconjuntos intermedios y no clásicos) (145).

Análogamente los monocitos maduros no experimentan más división celular después de la activación. Por lo tanto, las variaciones en la longitud de los telómeros en monocitos con el envejecimiento pueden reflejar los cambios en la longitud de los telómeros en las células progenitoras hematopoyéticas (144, 146) las cuales pueden frente a una alteración o desgaste extremo presentar características senescentes, de hecho se observó que los monocitos no clásicos tienen la longitud de telómero más corta, lo que indica que han experimentado más repeticiones que los otros dos subconjuntos, reforzando aún más su “estado de senescencia”. El SASP de los monocitos no clásicos es probablemente inducido por los altos niveles basales de NF- κ B fosforilado (p65), que es un factor de transcripción para las citocinas proinflamatorias, alternamente p-p65 puede inducir la transcripción de miR-146a (145), en un mecanismo de retroalimentación negativa de la vía de señalización de TLR, para así limitar las respuestas proinflamatorias excesivas (147, 148), si bien ello puede ser contraproducente y enmascarar el estado inflamatorio propio de senescencia, se demostró que el subconjunto no clásico sigue siendo aquel más proinflamatorio de los tres, produciendo la mayor cantidad de TNF- α en respuesta a la estimulación con LPS. Por lo tanto, los resultados encontrados respaldan que los subconjuntos no clásicos y en menor medida intermedio son células senescentes que se diferencian cuando las células CD14 ++ CD16- (subconjunto clásico) prolongan su supervivencia (149).

Actualmente, la mayor parte de nuestro conocimiento sobre la señalización en la inflamación se obtiene estudiando los miembros de las familias de receptores de IL-1 y TNF y los receptores de reconocimiento de patrones microbianos tipo Toll (TLR), que pertenecen a la familia de IL-1R. A su vez, IL-1 y TNF α representan las citocinas proinflamatorias arquetípicas que se liberan rápidamente en la lesión o infección tisular. Los TLR representan un sistema de reconocimiento no propio codificado en la línea germinal que está programado para desencadenar la inflamación. Los cuales usualmente reconocen patrones moleculares microbianos. Sin embargo, existen indicios que indican que ligandos endógenos pueden desencadenar TLR durante la lesión tisular y ciertos estados patológicos, que pueden actuar para promover la inflamación en ausencia de infección (150). Aunque son estructuralmente diferentes, estos receptores utilizan mecanismos de transducción de señales similares que

incluyen la activación de la quinasa I κ B (IKK) y NF- κ B (151). Mecanismos de transducción típicamente desencadenados y elevados en la presencia de una secreción tisular activa del SASP.

En cuanto a los macrófagos se puede decir que, el número de macrófagos en la médula ósea decrece con la edad, así como su actividad fagocítica y microbicida. En cuanto al compartimento inmune innato, después de los estímulos inflamatorios la aparición de la senescencia celular también influye en la polarización de los macrófagos, que desempeñan un papel crítico en la inmunidad innata, actuando como centinelas para combatir patógenos, promoviendo la cicatrización de heridas, y orquestando el desarrollo de la respuesta inmune adquirida específica. Específicamente, la deficiencia del marcador de senescencia, inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina (p16^{INK4a}) fue responsable de la polarización tanto de los macrófagos derivados de la médula ósea murina (152) como de los macrófagos del tejido adiposo (153) hacia un estado antiinflamatorio activado alternativamente, como sugiere la regulación hacia arriba de los genes asociados con el fenotipo M2, como ARG1 (arginase-1), y Ym1/2 en comparación con las células de tipo silvestre (154), mientras que una presencia activa de estos marcadores de senescencia provocaría una polarización contraria a lo observado, evidenciando una polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M1, inflamatorio.

Los neutrófilos pueden ser descritos como células altamente funcionales, estas pueden responder tanto a infecciones bacterianas como patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) siendo este último uno de los factores desencadenantes de la senescencia. Los neutrófilos suelen ser las primeras células de respuesta inmunitaria en llegar a los sitios de inflamación, ello mediante la señalización de citoquinas, donde IL-8 juega un rol fundamental. El SASP mediante su activa liberación de mediadores desencadenantes de inflamación atraerá a los neutrófilos, que posterior a su llegada liberan gránulos microbicidas, liberando su carga de óxido nítrico y ROS. Paralelamente, entre las funciones comunes de neutrófilos se encuentra la fagocitosis por medio del reconocimiento de regiones FcR,

asociado a su vez con el proceso de NETosis (liberación de NETs), el cual conlleva una respuesta citotóxica a través de la liberación de ADN cromosómico en el ambiente extracelular para atacar a los patógenos. La señalización de IL-8, TNF α e IFN γ están conectadas a la NETosis, ello debido a la respuesta de neutrófilos posterior a su activación (155). Acorde a esta relación, senescencia y NETosis se verían asociados frente el aumento del daño tisular local provocado por la inflamación, favorecido por el aumento de neutrófilos ante la atracción provocada por el SASP de SC. Pese al daño e inflamación provocados, esto podría contrarrestarse mediante la fagocitosis de SC por parte de los neutrófilos que actúan a través del reconocimiento de FcR, ello indica que los neutrófilos contribuyen a la vigilancia de SC (156).

Si bien los eosinófilos, están relacionados con las respuestas inmunitarias alérgicas y antihelmínticas. Se ha descubierto que factores SASP como GM-CSF, IL-1 β y TNF α (157) promueven una mayor supervivencia en los eosinófilos, a su vez también responden a los DAMP que pueden ser liberados por las células senescentes. Se cree que tienen funciones efectoras que contribuyen con la fisiopatología del asma, incluida la desgranulación y la producción de superóxido. Esto sería explicado, ya que, en el asma crónico, debido a la lesión e inflamación se comienzan a generar células senescentes, lo que da inicio a una remodelación de las vías respiratorias, sin embargo, esta se asocia con una fibrosis, debido a estímulos profibrótico de lo eosinófilos al producir moléculas extracelulares a través de TGF- β (158), lo que nos lleva a pensar en la posibilidad de que las células senescentes generadas debido a la lesión promuevan la fibrosis en el pulmón. También se ha evidenciado que los eosinófilos pueden suprimir la eliminación de SC debido a la secreción de IL-4, la que regula negativamente la expresión del receptor NKGD2 de NK (159).

Los basófilos al igual que los eosinófilos son células relativamente raras de encontrar en circulación y al igual que los eosinófilos se asocian con infecciones helmínticas y alérgicas. Estos pueden ser activados y atraídos por citocinas, factores del complemento, DAMP y por patrones molecular asociado a patógenos (PAMP), que se elevan en el microentorno de

células senescentes, pudiendo desplazar las células auxiliares T-CD4⁺ del estado proinflamatorio tipo Th1 al estado similar al Th2 relacionado con las alergias, lo que podría reducir el SASP en un momento dado (160), sin embargo, con el envejecimiento esto cambia totalmente evidenciándose un aumento general de células Th1 vs células similares al Th2 (161), lo que podría fomentar la acumulación de células senescentes. Podría decirse que en edades tempranas el aumento de basófilos podría contribuir a la resistencia frente a la inflamación y podrían ser un posible objetivo de intervenciones terapéuticas.

En cuanto a los mastocitos, son células que suelen residir en los tejidos, estos son ricos en gránulos que contienen histamina y otros factores proinflamatorios, lo que les permite regular procesos inflamatorios y alérgicos. Se ha evidenciado que la desgranulación de mastocitos y también el SASP estimula la migración de células inmunes como neutrófilos y eosinófilos al sitio inflamado. También se ha observado que son capaces de secretar MCP-1, TNF- α , IL-6 y TNF- γ , provocando citotoxicidad en las células vasculares, exacerbando la inflamación (162). Durante el envejecimiento existe un aumento notorio de mastocitos en varios tejidos, al igual que en enfermedades crónicas de la piel asociadas con la edad, en vasos sanguíneos, timo e hígado (163). Sin embargo, el papel potencial de los mastocitos en la exacerbación del SASP se debe evidencia en base a una investigación exhaustiva.

En cuanto a las células Natural Killer (NK) durante el envejecimiento ocurre un fenómeno particular, donde el número de estas células aumenta, pero su citotoxicidad disminuye. De igual manera decrece la producción de IFN- γ , IL-12 y quimiocinas. Estudios recientes muestran que las células senescentes adquieren mecanismos para evadir su eliminación por células NK. Por ejemplo, los fibroblastos senescentes en cultivo y en la piel de seres humanos mayores aumentan la expresión de HLA-E, que interactúa con NKG2A para inhibir la citotoxicidad de NK (164). Las células senescentes también pueden eliminar MICA y MICB, que son ligandos para los receptores NKG2D expresados en las células NK y son los principales responsables de que las células NK se dirijan a las células senescentes (165). El

desprendimiento de estos ligandos por la secreción de metaloproteasas como parte de la SASP (166) puede evitar que las células NK se unan a las células diana (167).

Asimismo, la cantidad de células de Langerhans en piel y dendríticas en sangre disminuyen, al igual que su función presentadora de antígenos y consecuentemente, la activación de linfocitos T. De igual manera se reduce la producción de IFN I y III y la capacidad para fagocitar células apoptóticas (168). La autofagia clásica es producida por privación de nutrientes, facilitando el reciclado de proteínas y organelos dañados, sin embargo, con la edad su eficiencia va disminuyendo, lo que ocasiona acumulación de mitocondrias no funcionales, producción de ROS, alteración y activación de inflammasoma NLRP3 en macrófagos, con producción de citocinas proinflamatorias: IL-1 β , TNF, entre otras (169).

Las células dendríticas permiten conectar al sistema inmune innato con el sistema inmune adaptativo al ser una célula presentadora de antígenos profesional (CPA), la cual ensambla antígenos de tejidos periféricos y luego migra a órganos y tejidos linfoides secundarios, donde presentara los péptidos antigénicos a células T y B, desempeñando un rol importante en la vigilancia inmunológica. Son consideradas potentes inductores de la actividad de los NK y linfocitos T CD8⁺ mejorando así la eliminación de las células senescentes en organismos sanos (170). Sin embargo, en estudios de vías respiratorias pulmonares fibróticas, se ha observado que las células dendríticas amplían el entorno crónico suprimiendo la eliminación de células senescentes. Además, pueden hacer que las células T-CD4⁺ vírgenes se conviertan en células Treg inducidas a través de IFN- γ , IL-10 y TGF-1 β , principalmente. Dado el rol inmunosupresor de las células Treg, se especula que las células dendríticas suprimen indirectamente la eliminación de las células senescentes y a su vez inducir indirectamente la senescencia de células T en entornos tumorales (171). Esto demuestra la plasticidad de estas células dependiendo del contexto en el que se encuentren, donde, es posible que exacerben el microentorno inflamatorio del tejido en enfermedades inflamatorias

y en el envejecimiento, sin embargo, en organismos sanos son capaces de activar a los NK para la posterior eliminación de células senescentes (172).

Tal como se ha descrito anteriormente, la secreción y activación de citoquinas principalmente proinflamatorias, es producida desde el inicio de la senescencia e implica un proceso de suma importancia para la propagación de sus efectos, mientras que su declive puede frenar el proceso. Entre estas citoquinas, la secreción de IL-6 predomina en células senescentes (epiteliales, queratinocitos, monocitos, fibroblastos, TCD8), y en conjunto de IL-1 e IL-8, al interactuar con su receptor CXCR2, generan sobrerregulación de los factores de transcripción C/EBP β y NF κ B, que se sobre autorregulan en células senescentes e inducen la producción excesiva de estas citocinas (173). Al respecto, otros autores han señalado que las citocinas IL-6 e IL-8 y sus receptores son requeridos en la senescencia replicativa inducida por oncogenes como BRAF (65). En la etapa de senescencia, se piensa que el incremento en las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF contribuye al estado inflamatorio crónico de las células envejecidas, comúnmente vistas en ancianos.

5.5.2 ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE ADQUIRIDO

Como ya se ha nombrado, una serie de factores estresantes potencialmente pueden desencadenar la senescencia celular y la posterior inflamación, los cuales normalmente se encuentran protegidos por mecanismos específicos. Si estos mecanismos compensatorios fallan, entonces el estrés resultante se detecta señalizando vías que directamente o a través de la senescencia celular conducen a la producción de mediadores inflamatorios y la perturbación de las células inmunes (174). Si bien se producen cambios en ambos brazos de la inmunidad, innata y adaptativa, los estudios han demostrado que ciertas respuestas inmunes específicas disminuyen, dejando a otras no afectadas o exacerbadas (175). Esta disminución de la inmunidad que se produce en gran parte, a menudo denominada “senescencia inmune”, se ha atribuido en base a una mayor frecuencia y gravedad de las infecciones, una menor vigilancia inmunológica de las células malignas y una menor eficacia de la vacunación en los ancianos (176, 177). El foco de una gran cantidad de investigaciones en senescencia inmune se ha centrado en las células T actualmente, debido a su papel en la mediación y regulación de respuestas específicas de antígeno. Así mismo, los aumentos en las citocinas proinflamatorias se han atribuido a ser la base subyacente de la progresión de las enfermedades geriátricas degenerativas que a menudo acompañan a la edad avanzada (178, 179).

Los defectos funcionales identificados hasta ahora en linfocitos T incluyen una señalización de TCR alterada y fosforilación de ERK inducida por TCR, lo que resulta en una capacidad reducida para inducir respuestas de células T específicas de antígeno *de novo* y a un acortamiento de los telómeros progresivo. Con la pérdida de CD27 y CD28, hay una regulación positiva de p16 y p21, que inhibe CDK4 y CDK6 (180), ello conduce a una transición deficiente de la fase G1 a la S del ciclo celular. Similar a lo ocurrido en el sistema inmunológico innato, el sistema inmunológico adquirido ha

demostrado una función mitocondrial defectuosa, niveles elevados de ROS y alteraciones en el metabolismo energético como a su vez una autofagia que impacta en la expresión génica dependiente de NF- κ B. NF- κ B regula genes responsables de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-6, las cuales, como hemos visto contribuyen al daño en diversos procesos asociados al envejecimiento (174).

También se ha observado que un aumento de la expresión de las células T CD4⁺ polarizadas hacia el perfil similar al Th2 implica en una secreción de IL-4 y TGF- β , los que regulan negativamente al receptor NKG2D en NK y CTL en linfocitos T-CD8⁺, por lo tanto, pueden alterar la eliminación de células senescentes(181). Además, se ha observado que en microentornos con SASP activo, las NK y células T-CD8⁺ se encuentran en bajos niveles, por el contrario, se ve aumentada la prevalencia de células presentadoras de antígenos y linfocitos T CD4⁺, lo que se asocia con una disminución en la eliminación de las células senescentes. Cabe destacar y como se mencionó anteriormente en células dendríticas, las células T_{reg} pueden inducir senescencia en linfocitos T efectoras y vírgenes (182), sin embargo, esto se ha observado solo en organismos envejecidos y/o con enfermedades crónicas.

Aunque las células B pueden ser células presentadoras de antígenos, tienen la función principal de producir anticuerpos tras la estimulación de las células T. Por lo que se conoce el número de células B circulantes disminuye con la edad (183), lo que resulta en una menor producción de anticuerpos protectores de alta afinidad. Si bien esto podría deberse a la falta de ayuda de las células T, las respuestas independientes de T, como las de los polisacáridos, también están disminuidas (184). Además, se ha observado, que con la edad los niveles de expresión de p16^{INK4a} aumentan en todos los linajes, particularmente en células pro-B, pre-B, y B maduras, concluyendo que los linfocitos B

pueden volverse senescentes, sin embargo, no se sabe si esto también ocurre naturalmente in vivo en individuos jóvenes.

Por otro lado, se demostró que las células B de memoria conmutada disminuyen con la edad. Por el contrario, la proporción de células B de memoria tardía aumentan, es así como estas últimas no proliferan, pero son transcripcionalmente activas y expresan el nivel más alto de marcadores SASP, como TNF- α , IL-6 e IL-8, dentro de los subconjuntos de células B de memoria. El aumento en este subconjunto probablemente se deba a la diferenciación terminal de subconjuntos que han sufrido un cambio de clase después de una exposición crónica a antígenos. Simultáneamente con un cambio en los marcadores de superficie, cambian las funciones específicas de las células B en los ancianos. Probablemente esto se deba a una maduración de la afinidad alterada que puede ser causada por niveles elevados de TNF- α (185) o también a que las células B de memoria normales tienen en la superficie Ig con cambio de isotipo: G, A o E y el marcador CD27, sin embargo, este marcador en los ancianos disminuye, aumentando las células CD27- (poblaciones B de memoria exhaustas con una mayor producción de citocinas), las cuales contribuyen con la inflamación basal, lo que aumenta el riesgo de inflamación y disfunción endotelial, función vascular alterada y enfermedades crónicas (186).

6. CONCLUSIÓN

El envejecimiento, la senescencia y la inflamación crónica producida por el SASP secretado por las células senescentes exacerbaban y aportan a la generación del estado de inmunosenescencia que se produce en edades avanzadas, donde, tanto senescencia como inmunosenescencia suelen confundirse, sin embargo, son dos conceptos diferentes que pueden estar relacionados con el pasar del tiempo.

Año tras año los estudios clínicos han ido aseverando acerca de que un posible fenotipo celular inmune en edades avanzadas o en el periodo de envejecimiento genera un fenotipo similar al SASP en células inmunes o derechamente genera un fenotipo senescente.

Además, aún se desconoce si la senescencia es una causa o consecuencia del envejecimiento, sin embargo, algo seguro, es que con el envejecimiento todas las células hematopoyéticas comienzan a funcionar de manera inadecuada y además comienzan a proliferar de manera incorrecta, lo que quiere decir, que una vez comience a fallar el sistema hematopoyético probablemente todas las células se vean afectadas al derivarse de células madre.

Como mediadores de la inmunidad adaptativa, las células T ocupan un lugar central como reguladores y efectores. Debido a este importante papel, han sido el foco de estudios en la

senescencia inmune. La función alterada de las células T ha sido el cambio más dramático y consistente reportado durante el envejecimiento.

En cuanto a las razones del porqué no se haya en la literatura evidencia contundente respecto a la relación entre senescencia y sistema inmune puede deberse a la corta supervivencia de muchos de los elementos celulares estudiados, lo cual implica, una serie de mecanismos como estandarización de procesos en el laboratorio de suma dificultad, a su vez el estudio progresivo del tema ha permitido recabar la información presentada, ello sumado al aumento de estudios clínicos contemporáneos permitirá dilucidar los mecanismos biológicos relacionados con el aumento del daño provisto por el fenotipo secretor asociado a senescencia sobre los diversos tipos celulares inmunes.

Por último, un mayor conocimiento de los mecanismos implicados en la modulación de la senescencia por parte del sistema inmune podría conllevar a la creación de nuevas terapias asociadas a la supresión de la senescencia en enfermedades crónicas, o bien a la inducción dirigida de la senescencia en células tumorales para posteriormente ser eliminadas.

7. REFERENCIAS

1. Pardo Andreu G, Hernández Casaña P, Delgado Hernández R. La apoptosis y la senescencia celular: mecanismos supresores de tumores. *Revista Cubana de Medicina*. 2005;44:0-.
2. Schultz MB, Sinclair DA. When stem cells grow old: phenotypes and mechanisms of stem cell aging. *Development*. 2016;143(1):3-14.
3. Schmeer C, Kretz A, Wengerodt D, Stojiljkovic M, Witte OW. Dissecting Aging and Senescence-Current Concepts and Open Lessons. *Cells*. 2019;8(11):1446.
4. Ortiz P. Senescencia e inflamación en cáncer: Efecto de las citoquinas IL6 e IL8 en la inducción de la transición epitelio-mesenquimal y de CD44 en el desarrollo de funciones stem en células epiteliales tumorales. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2018.
5. Gonzalez-Puertos VY, Maciel-Baron LA, Barajas-Gomez BA, Lopez-Diazguerrero NE, Konigsberg M. [Involvement of phenotype secretor of senescent cells in the development of cancer, aging and the diseases associated with age]. *Gac Med Mex*. 2015;151(4):491-500.
6. Longo VD, Mitteldorf J, Skulachev VP. Programmed and altruistic ageing. *Nature reviews Genetics*. 2005;6(11):866-72.
7. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of gerontology*. 1956;11(3):298-300.
8. Song P, An J, Zou M-H. Immune Clearance of Senescent Cells to Combat Ageing and Chronic Diseases. *Cells*. 2020;9(3):671.
9. Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiology (Bethesda, Md)*. 2008;23:64-74.
10. Gonzalez-Meljem JM, Apps JR, Fraser HC, Martinez-Barbera JP. Paracrine roles of cellular senescence in promoting tumorigenesis. *Br J Cancer*. 2018;118(10):1283-8.
11. Jameson L, Fauci A, Kasper D, Hauser Sn, Longo D, Loscalzo J. *Harrison Principios de Medicina interna*. Mc Graw Hill; 2019.
12. W.H.O. Noncommunicable diseases: World Health Organization; 1 June 2018 [cited 2020 4 de junio]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
13. Fagalde H MdP, Solar H JAd, Guerrero B M, Atalah S E. Factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles en funcionarios de una empresa de servicios financieros de la Región Metropolitana. *Revista médica de Chile*. 2005;133:919-28.
14. W.H.O. Ageing and health: World Health Organization; 2018 [cited 2019 6 de junio]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
15. Puyol JMLNDR. Mecanismos de envejecimiento celular. *Nefrología*. 1997;17:15-22.
16. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217.
17. Ohtani N, Hara E. Roles and mechanisms of cellular senescence in regulation of tissue homeostasis. *Cancer Sci*. 2013;104(5):525-30.
18. Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochemia medica*. 2019;29(3):030501-.

19. Prata LGPL, Ovsyannikova IG, Tchkonina T, Kirkland JL. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Seminars in immunology*. 2018;40:101275-.
20. Pinti M, Appay V, Campisi J, Frasca D, Fülöp T, Sauce D, et al. Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *European journal of immunology*. 2016;46(10):2286-301.
21. Baker DJ, Childs BG, Durik M, Wijers ME, Sieben CJ, Zhong J, et al. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*. 2016;530(7589):184-9.
22. Alvear G. Consecuencias favorables y dañinas de la senescencia celular en las enfermedades respiratorias Chile: Grupo Respiratorio Integramédica; 2017 [cited 2020 25 mayo]. Available from: <https://gruporespiratoriointegramedica.wordpress.com/2017/03/10/consecuencias-favorables-y-daninas-de-la-senescencia-celular-en-las-enfermedades-respiratorias/>.
23. Magistretti PJ. Neuron-glia metabolic coupling and plasticity. *Exp Physiol*. 2011;96(4):407-10.
24. Maciel-Barón LÁ, Pérez VI, Torres C, González-Puertos VY, Königsberg M, López-Diazguerrero NE. La senescencia celular como denominador común de enfermedades asociadas a la edad. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2017.
25. Salminen A, Ojala J, Kaarniranta K, Haapasalo A, Hiltunen M, Soininen H. Astrocytes in the aging brain express characteristics of senescence-associated secretory phenotype. *European Journal of Neuroscience*. 2011;34(1):3-11.
26. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental cell research*. 1961;25:585-621.
27. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*. 1998;279(5349):349-52.
28. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*. 1990;345(6274):458-60.
29. Kim SH, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: in search of a happy ending. *Oncogene*. 2002;21(4):503-11.
30. De Martino M. Senescencia e inmunoterapia por inactivación de Stat3 en cáncer. 2019.
31. Debaq-Chainiaux F, Ben Ameer R, ÉmilieDumortier, ÉliseTouffaire, MarieToussaint, Olivier. Stress-Induced (Premature) Senescence. In: Rattan S, Hayflick L, editors. *Cellular Ageing and Replicative Senescence*. The Netherlands2016. p. 243.
32. Di Micco R, Fumagalli M, Cicalese A, Piccinin S, Gasparini P, Luise C, et al. Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyper-replication. *Nature*. 2006;444(7119):638-42.
33. Stein GH, Dulić V. Origins of G1 arrest in senescent human fibroblasts. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. 1995;17(6):537-43.
34. Ogrunc M, d'Adda di Fagagna F. Never-ageing cellular senescence. *Eur J Cancer*. 2011;47(11):1616-22.
35. Rubin H. The disparity between human cell senescence in vitro and lifelong replication in vivo. *Nature Biotechnology*. 2002;20(7):675-81.
36. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2007;8(9):729-40.
37. Pardo Andreu G, Delgado Hernández R. Senescencia celular y envejecimiento. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2003;22:204-12.
38. Hiyama E, Hiyama K. Telomere and telomerase in stem cells. *British journal of cancer*. 2007;96(7):1020-4.
39. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(7):482-96.

40. Toussaint O, Medrano EE, von Zglinicki T. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes. *Exp Gerontol*. 2000;35(8):927-45.
41. Passos JF, Von Zglinicki T. Oxygen free radicals in cell senescence: are they signal transducers? *Free Radic Res*. 2006;40(12):1277-83.
42. Regulski MJ. Cellular Senescence: What, Why, and How. *Wounds*. 2017;29(6):168-74.
43. Kirkland JL, Tchkonja T. Cellular Senescence: A Translational Perspective. *EBioMedicine*. 2017;21:21-8.
44. Ventura A, Kirsch DG, McLaughlin ME, Tuveson DA, Grimm J, Lintault L, et al. Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo. *Nature*. 2007;445(7128):661-5.
45. Martínez Salazar M. Técnicas para la detección de apoptosis y senescencia celular in vitro y su importancia en biotecnología de la salud. *Revista Colombiana de Biotecnología*. 2009;11:152-66.
46. Jeyapalan JC, Sedivy JM. Cellular senescence and organismal aging. *Mechanisms of ageing and development*. 2008;129(7-8):467-74.
47. Bolaños M. Estandarización de un protocolo para el aislamiento, cultivo y mantenimiento de células primarias de fibroblastos de piel de neonato de rata in vitro. Santiago de Cali: UNIVERSIDAD ICESI; 2017.
48. Chuaire-Noack L, García-Morcote C, Ramírez-Clavijo SR. Actividad β -galactosidasa asociada con la senescencia en fibroblastos del estroma ovárico in vitro. *Revista Ciencias de la Salud*. 2011;9:17-31.
49. Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(20):9363-7.
50. Itahana K, Itahana Y, Dimri GP. Colorimetric detection of senescence-associated β galactosidase. *Methods Mol Biol*. 2013;965:143-56.
51. Austin C. Apoptosis: National Human Genome Research Institute; [cited 2020 10 de marzo]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Apoptosis>.
52. Sanders YY, Liu H, Zhang X, Hecker L, Bernard K, Desai L, et al. Histone modifications in senescence-associated resistance to apoptosis by oxidative stress. *Redox biology*. 2013;1(1):8-16.
53. Jackson JG, Pereira-Smith OM. p53 is preferentially recruited to the promoters of growth arrest genes p21 and GADD45 during replicative senescence of normal human fibroblasts. *Cancer research*. 2006;66(17):8356-60.
54. Kortlever RM, Bernards R. Senescence, wound healing and cancer: the PAI-1 connection. *Cell Cycle*. 2006;5(23):2697-703.
55. Liu Y, Johnson SM, Fedoriw Y, Rogers AB, Yuan H, Krishnamurthy J, et al. Expression of p16(INK4a) prevents cancer and promotes aging in lymphocytes. *Blood*. 2011;117(12):3257-67.
56. Wiley CD, Campisi J. From Ancient Pathways to Aging Cells-Connecting Metabolism and Cellular Senescence. *Cell Metab*. 2016;23(6):1013-21.
57. Coppé J-P, Desprez P-Y, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annual review of pathology*. 2010;5:99-118.
58. Lee S, Schmitt CA. The dynamic nature of senescence in cancer. *Nat Cell Biol*. 2019;21(1):94-101.
59. Faget DV, Ren Q, Stewart SA. Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2019;19(8):439-53.
60. Manuel F. La telomerasa: el camino hacia la inmortalidad 2012 [cited 2020 13 de agosto]. Available from: <https://www.efisioterapia.net/articulos/telomerasa-camino-hacia-inmortalidad>.
61. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2014;15(7):482-96.

62. Ritschka B, Storer M, Mas A, Heinzmann F, Ortells MC, Morton JP, et al. The senescence-associated secretory phenotype induces cellular plasticity and tissue regeneration. *Genes Dev.* 2017;31(2):172-83.
63. Herranz N, Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence. *The Journal of Clinical Investigation.* 2018;128(4):1238-46.
64. Acosta JC, O'Loghlen A, Banito A, Guijarro MV, Augert A, Raguz S, et al. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence. *Cell.* 2008;133(6):1006-18.
65. Kuilman T, Michaloglou C, Vredeveld LC, Douma S, van Doorn R, Desmet CJ, et al. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell.* 2008;133(6):1019-31.
66. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, Georgilis A, Janich P, Morton JP, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol.* 2013;15(8):978-90.
67. Orjalo AV, Bhaumik D, Gengler BK, Scott GK, Campisi J. Cell surface-bound IL-1 α is an upstream regulator of the senescence-associated IL-6/IL-8 cytokine network. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2009;106(40):17031.
68. Ingrid Lobo PD. Pleiotropy: One Gene Can Affect Multiple Traits Scitable by nature education2008 [cited 2020 13 de agosto]. Available from: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/pleiotropy-one-gene-can-affect-multiple-traits-569/#>.
69. Giaimo S, d'Adda di Fagagna F. Is cellular senescence an example of antagonistic pleiotropy? *Aging Cell.* 2012;11(3):378-83.
70. Salvioli S, Bonafé M, Barbi C, Storci G, Trapassi C, Tocco F, et al. p53 codon 72 alleles influence the response to anticancer drugs in cells from aged people by regulating the cell cycle inhibitor p21WAF1. *Cell Cycle.* 2005;4(9):1264-71.
71. Coppé J-P, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol.* 2008;6(12):2853-68.
72. Jeyapalan JC, Ferreira M, Sedivy JM, Herbig U. Accumulation of senescent cells in mitotic tissue of aging primates. *Mech Ageing Dev.* 2007;128(1):36-44.
73. Gonzalez-Meljem JM, Apps JR, Fraser HC, Martinez-Barbera JP. Paracrine roles of cellular senescence in promoting tumourigenesis. *Br J Cancer.* 2018;118(10):1283-8.
74. Ritschka B, Storer M, Mas A, Heinzmann F, Ortells MC, Morton JP, et al. The senescence-associated secretory phenotype induces cellular plasticity and tissue regeneration. *Genes & development.* 2017;31(2):172-83.
75. David JM, Dominguez C, Hamilton DH, Palena C. The IL-8/IL-8R Axis: A Double Agent in Tumor Immune Resistance. *Vaccines.* 2016;4(3):22.
76. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol.* 2014;5:491.
77. Cooper MA, Fehniger TA, Ponnappan A, Mehta V, Wewers MD, Caligiuri MA. Interleukin-1beta costimulates interferon-gamma production by human natural killer cells. *Eur J Immunol.* 2001;31(3):792-801.
78. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:99-146.
79. Sheng JR, Quan S, Soliven B. CD1d(hi)CD5+ B cells expanded by GM-CSF in vivo suppress experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950).* 2014;193(6):2669-77.

80. Sierra-Filardi E, Nieto C, Domínguez-Soto A, Barroso R, Sánchez-Mateos P, Puig-Kroger A, et al. CCL2 shapes macrophage polarization by GM-CSF and M-CSF: identification of CCL2/CCR2-dependent gene expression profile. *J Immunol*. 2014;192(8):3858-67.
81. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2009;29(6):313-26.
82. Ogradnik M, Miwa S, Tchkonja T, Tiniakos D, Wilson CL, Lahat A, et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nature Communications*. 2017;8(1):15691.
83. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2014;6(10):a016295-a.
84. Weilner S, Schraml E, Redl H, Grillari-Voglauer R, Grillari J. Secretion of microvesicular miRNAs in cellular and organismal aging. *Experimental gerontology*. 2013;48(7):626-33.
85. Stojanović SD, Fiedler J, Bauersachs J, Thum T, Sedding DG. Senescence-induced inflammation: an important player and key therapeutic target in atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2020.
86. La inflamación crónica conduce al desequilibrio del sistema de la sangre: Infosalus; 2016 [cited 2020 14 de agosto]. Available from: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-inflamacion-cronica-conduce-desequilibrio-sistema-sangre-20160428074333.html>.
87. Licastro F, Candore G, Lio D, Porcellini E, Colonna-Romano G, Franceschi C, et al. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immunity & Ageing*. 2005;2(1):8.
88. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Immunosenescence: the potential role of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in age-related immune deficiency. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2019;76(10):1901-18.
89. Brat DJ, Bellail AC, Van Meir EG. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro Oncol*. 2005;7(2):122-33.
90. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011;22(4):189-95.
91. Nishimoto N, Yoshizaki K, Tagoh H, Monden M, Kishimoto S, Hirano T, et al. Elevation of serum interleukin 6 prior to acute phase proteins on the inflammation by surgical operation. *Clinical immunology and immunopathology*. 1989;50(3):399-401.
92. Janeway CA, Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. 1989;54 Pt 1:1-13.
93. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-20.
94. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw*. 2018;18(4):e27-e.
95. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(2):95-112.
96. Creagh EM, O'Neill LA. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends Immunol*. 2006;27(8):352-7.
97. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(6):a001651.
98. Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Cell death and differentiation*. 2006;13(5):816-25.
99. Pouyssegur J. Signal transduction. An arresting start for MAPK. *Science*. 2000;290(5496):1515-8.

100. Tang D, Shi Y, Kang R, Li T, Xiao W, Wang H, et al. Hydrogen peroxide stimulates macrophages and monocytes to actively release HMGB1. *Journal of leukocyte biology*. 2007;81(3):741-7.
101. Katsuomi G, Shimizu I, Yoshida Y, Minamino T. Vascular Senescence in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5:18-.
102. Fali T, Fabre-Mersseman V, Yamamoto T, Bayard C, Papagno L, Fastenackels S, et al. Elderly human hematopoietic progenitor cells express cellular senescence markers and are more susceptible to pyroptosis. *JCI insight*. 2018;3(13):e95319.
103. Hellmich C, Moore JA, Bowles KM, Rushworth SA. Bone Marrow Senescence and the Microenvironment of Hematological Malignancies. *Frontiers in oncology*. 2020;10:230-.
104. Gazit R, Weissman IL, Rossi DJ. Hematopoietic stem cells and the aging hematopoietic system. *Semin Hematol*. 2008;45(4):218-24.
105. Ventura MT, Casciaro M, Gangemi S, Buquicchio R. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. *Clinical and molecular allergy : CMA*. 2017;15:21-.
106. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*. 2001;98(7):2043-51.
107. Pietras EM. Inflammation: a key regulator of hematopoietic stem cell fate in health and disease. *Blood*. 2017;130(15):1693-8.
108. Rundberg Nilsson A, Soneji S, Adolfsson S, Bryder D, Pronk CJ. Human and Murine Hematopoietic Stem Cell Aging Is Associated with Functional Impairments and Intrinsic Megakaryocytic/Erythroid Bias. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158369.
109. Li T, Zhou Z-W, Ju Z, Wang Z-Q. DNA Damage Response in Hematopoietic Stem Cell Ageing. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2016;14(3):147-54.
110. Agrawal A, Gupta S. Impact of aging on dendritic cell functions in humans. *Ageing research reviews*. 2011;10(3):336-45.
111. Pawelec G. Is There a Positive Side to T Cell Exhaustion? *Frontiers in Immunology*. 2019;10:111.
112. Saavedra Hernández D, García Verdecia B. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia; Vol 30, No 4 (2014): OCTUBRE - DICIEMBRE*. 2014.
113. Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. [Senescence of the immune system and alterations related with asthma]. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(2):206-19.
114. Collado VM, Porrás R, Cutuli MT, Gómez-Lucía E. El sistema inmune innato I: sus mecanismos. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*. 2008;2:1+.
115. Rozenek M. Inmunosenescencia. *Revista Argentina de Gerontología y Geriatria*. 2016 Mayo de 2016:52.
116. Cao JN, Gollapudi S, Sharman EH, Jia Z, Gupta S. Age-related alterations of gene expression patterns in human CD8+ T cells. *Aging Cell*. 2010;9(1):19-31.
117. Ovadya Y, Krizhanovsky V. Strategies targeting cellular senescence. *J Clin Invest*. 2018;128(4):1247-54.
118. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, Evans TK, Giorgadze N, Hashmi SK, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine*. 2019;47:446-56.
119. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, Weigand BM, Palmer AK, Weivoda MM, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nature medicine*. 2018;24(8):1246-56.

120. Herbig U, Ferreira M, Condel L, Carey D, Sedivy JM. Cellular senescence in aging primates. *Science*. 2006;311(5765):1257.
121. Kreiling JA, Tamamori-Adachi M, Sexton AN, Jeyapalan JC, Munoz-Najar U, Peterson AL, et al. Age-associated increase in heterochromatic marks in murine and primate tissues. *Aging Cell*. 2011;10(2):292-304.
122. Prata L, Ovsyannikova IG, Tchkonina T, Kirkland JL. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Semin Immunol*. 2018;40:101275.
123. Xue W, Zender L, Miething C, Dickins RA, Hernando E, Krizhanovsky V, et al. Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature*. 2007;445(7128):656-60.
124. Soriani A, Zingoni A, Cerboni C, Iannitto ML, Ricciardi MR, Di Galleonardo V, et al. ATM-ATR-dependent up-regulation of DNAM-1 and NKG2D ligands on multiple myeloma cells by therapeutic agents results in enhanced NK-cell susceptibility and is associated with a senescent phenotype. *Blood*. 2009;113(15):3503-11.
125. Groh V, Bahram S, Bauer S, Herman A, Beauchamp M, Spies T. Cell stress-regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed in gastrointestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(22):12445-50.
126. Ghadially H, Brown L, Lloyd C, Lewis L, Lewis A, Dillon J, et al. MHC class I chain-related protein A and B (MICA and MICB) are predominantly expressed intracellularly in tumour and normal tissue. *Br J Cancer*. 2017;116(9):1208-17.
127. Eggert T, Wolter K, Ji J, Ma C, Yevsa T, Klotz S, et al. Distinct Functions of Senescence-Associated Immune Responses in Liver Tumor Surveillance and Tumor Progression. *Cancer Cell*. 2016;30(4):533-47.
128. Béziat V, Hervier B, Achour A, Boutolleau D, Marfain-Koka A, Vieillard V. Human NKG2A overrides NKG2C effector functions to prevent autoreactivity of NK cells. *Blood*. 2011;117(16):4394-6.
129. Pereira BI, Devine OP, Vukmanovic-Stejic M, Chambers ES, Subramanian P, Patel N, et al. Senescent cells evade immune clearance via HLA-E-mediated NK and CD8+ T cell inhibition. *Nature Communications*. 2019;10(1):2387.
130. Lackner DH, Hayashi MT, Cesare AJ, Karlseder J. A genomics approach identifies senescence-specific gene expression regulation. *Aging Cell*. 2014;13(5):946-50.
131. Hess C, Means TK, Autissier P, Woodberry T, Altfeld M, Addo MM, et al. IL-8 responsiveness defines a subset of CD8 T cells poised to kill. *Blood*. 2004;104(12):3463-71.
132. Sagiv A, Krizhanovsky V. Immunosurveillance of senescent cells: the bright side of the senescence program. *Biogerontology*. 2013;14(6):617-28.
133. Soto-Gamez A, Quax WJ, Demaria M. Regulation of Survival Networks in Senescent Cells: From Mechanisms to Interventions. *Journal of Molecular Biology*. 2019;431(15):2629-43.
134. Mócsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *Journal of Experimental Medicine*. 2013;210(7):1283-99.
135. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(1):92-105.
136. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G, et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64(2):111-26.
137. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441(7090):235-8.

138. Lawrence T, Gilroy DW. Chronic inflammation: a failure of resolution? *Int J Exp Pathol*. 2007;88(2):85-94.
139. Corberand J Fau - Ngyen F, Ngyen F Fau - Laharrague P, Laharrague P Fau - Fontanilles AM, Fontanilles Am Fau - Gleyzes B, Gleyzes B Fau - Gyrard E, Gyrard E Fau - Senegas C, et al. Polymorphonuclear functions and aging in humans. (0002-8614 (Print)).
140. Sebastián C, Espia M, Serra M, Celada A, Lloberas J. MacrophAging: a cellular and molecular review. *Immunobiology*. 2005;210(2-4):121-6.
141. Fietta A, Merlini C, Dos Santos C, Rovida S, Grassi C. Influence of aging on some specific and nonspecific mechanisms of the host defense system in 146 healthy subjects. *Gerontology*. 1994;40(5):237-45.
142. van Duin D, Allore HG, Mohanty S, Ginter S, Newman FK, Belshe RB, et al. Prevacine Determination of the Expression of Costimulatory B7 Molecules in Activated Monocytes Predicts Influenza Vaccine Responses in Young and Older Adults. *The Journal of Infectious Diseases*. 2007;195(11):1590-7.
143. Rajagopalan S, Long EO. Cellular senescence induced by CD158d reprograms natural killer cells to promote vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(50):20596-601.
144. Ginaldi L, De Martinis M. Phenotypic and Functional Changes of Circulating Monocytes in Elderly. In: Fulop T, Franceschi C, Hirokawa K, Pawelec G, editors. *Handbook of Immunosenescence: Basic Understanding and Clinical Implications*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1-28.
145. Ong S-M, Hadadi E, Dang T-M, Yeap W-H, Tan CT-Y, Ng T-P, et al. The pro-inflammatory phenotype of the human non-classical monocyte subset is attributed to senescence. *Cell Death & Disease*. 2018;9(3):266.
146. Weng N. Interplay between telomere length and telomerase in human leukocyte differentiation and aging. *J Leukoc Biol*. 2001;70(6):861-7.
147. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(33):12481-6.
148. Bhaumik D, Scott GK, Schokrpur S, Patil CK, Orjalo AV, Rodier F, et al. MicroRNAs miR-146a/b negatively modulate the senescence-associated inflammatory mediators IL-6 and IL-8. *Aging (Albany NY)*. 2009;1(4):402-11.
149. Merino A, Buendia P, Martin-Malo A, Aljama P, Ramirez R, Carracedo J. Senescent CD14+CD16+ Monocytes Exhibit Proinflammatory and Proatherosclerotic Activity. *The Journal of Immunology*. 2011;186(3):1809.
150. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124(4):783-801.
151. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2009;1(6):a001651-a.
152. Cudejko C, Wouters K, Fuentes L, Hannou SA, Paquet C, Bantubungi K, et al. p16INK4a deficiency promotes IL-4-induced polarization and inhibits proinflammatory signaling in macrophages. *Blood*. 2011;118(9):2556-66.
153. Fuentes L, Wouters K, Hannou SA, Cudejko C, Rigamonti E, Mayi TH, et al. Downregulation of the tumour suppressor p16INK4A contributes to the polarisation of human macrophages toward an adipose tissue macrophage (ATM)-like phenotype. *Diabetologia*. 2011;54(12):3150-6.
154. Santoro A, Spinelli CC, Martucciello S, Nori SL, Capunzo M, Puca AA, et al. Innate immunity and cellular senescence: The good and the bad in the developmental and aged brain. *Journal of Leukocyte Biology*. 2018;103(3):509-24.

155. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol*. 2012;189(6):2689-95.
156. Kang TW, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature*. 2011;479(7374):547-51.
157. Geering B, Stoeckle C, Conus S, Simon HU. Living and dying for inflammation: neutrophils, eosinophils, basophils. *Trends Immunol*. 2013;34(8):398-409.
158. Kolb M, Bonniaud P, Galt T, Sime PJ, Kelly MM, Margetts PJ, et al. Differences in the fibrogenic response after transfer of active transforming growth factor-beta1 gene to lungs of "fibrosis-prone" and "fibrosis-resistant" mouse strains. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2002;27(2):141-50.
159. Hu J, Batth IS, Xia X, Li S. Regulation of NKG2D(+)CD8(+) T-cell-mediated antitumor immune surveillance: Identification of a novel CD28 activation-mediated, STAT3 phosphorylation-dependent mechanism. *Oncoimmunology*. 2016;5(12):e1252012.
160. Sakata-Kaneko S, Wakatsuki Y, Matsunaga Y, Usui T, Kita T. Altered Th1/Th2 commitment in human CD4+ T cells with ageing. *Clin Exp Immunol*. 2000;120(2):267-73.
161. Uciechowski P, Kahmann L, Plümäkers B, Malavolta M, Mocchegiani E, Dedoussis G, et al. TH1 and TH2 cell polarization increases with aging and is modulated by zinc supplementation. *Exp Gerontol*. 2008;43(5):493-8.
162. Kalesnikoff J, Galli SJ. New developments in mast cell biology. *Nat Immunol*. 2008;9(11):1215-23.
163. Gunin AG, Kornilova NK, Vasilieva OV, Petrov VV. Age-related changes in proliferation, the numbers of mast cells, eosinophils, and cd45-positive cells in human dermis. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2011;66(4):385-92.
164. Pereira BI, Devine OP, Vukmanovic-Stejic M, Chambers ES, Subramanian P, Patel N, et al. Senescent cells evade immune clearance via HLA-E-mediated NK and CD8(+) T cell inhibition. *Nature communications*. 2019;10(1):2387-.
165. Muñoz DP, Yannone SM, Daemen A, Sun Y, Vakar-Lopez F, Kawahara M, et al. Targetable mechanisms driving immunoevasion of persistent senescent cells link chemotherapy-resistant cancer to aging. *JCI Insight*. 2019;5(14).
166. Zingoni A, Cecere F, Vulpis E, Fionda C, Molfetta R, Soriani A, et al. Genotoxic Stress Induces Senescence-Associated ADAM10-Dependent Release of NKG2D MIC Ligands in Multiple Myeloma Cells. *J Immunol*. 2015;195(2):736-48.
167. Hazeldine J, Lord JM. The impact of ageing on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults. *Ageing Res Rev*. 2013;12(4):1069-78.
168. Agrawal A, Agrawal S, Gupta S. Dendritic cells in human aging. *Exp Gerontol*. 2007;42(5):421-6.
169. Chuang S-Y, Lin C-H, Fang J-Y. Natural Compounds and Aging: Between Autophagy and Inflammasome. *BioMed Research International*. 2014;2014:297293.
170. Rahman AH, Aloman C. Dendritic cells and liver fibrosis. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1832(7):998-1004.
171. Ye J, Huang X, Hsueh EC, Zhang Q, Ma C, Zhang Y, et al. Human regulatory T cells induce T-lymphocyte senescence. *Blood*. 2012;120(10):2021-31.
172. Bantsimba-Malanda C, Marchal-Sommé J, Goven D, Freynet O, Michel L, Crestani B, et al. A role for dendritic cells in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(3):385-95.
173. Bartek J, Hodny Z, Lukas J. Cytokine loops driving senescence. *Nature Cell Biology*. 2008;10(8):887-9.

174. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *Journal of Leukocyte Biology*. 2017;102(4):977-88.
175. Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends in immunology*. 2009;30(7):325-33.
176. Davenport MP, Price DA, McMichael AJ. The T cell repertoire in infection and vaccination: implications for control of persistent viruses. *Curr Opin Immunol*. 2007;19(3):294-300.
177. McElhanev JE, Effros RB. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? *Curr Opin Immunol*. 2009;21(4):418-24.
178. O'Mahony L, Holland J, Jackson J, Feighery C, Hennessy TP, Mealy K. Quantitative intracellular cytokine measurement: age-related changes in proinflammatory cytokine production. *Clin Exp Immunol*. 1998;113(2):213-9.
179. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;908(1):244-54.
180. Xu W, Larbi A. Markers of T Cell Senescence in Humans. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1742.
181. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol*. 2017;8:1960.
182. Liu X, Mo W, Ye J, Li L, Zhang Y, Hsueh EC, et al. Regulatory T cells trigger effector T cell DNA damage and senescence caused by metabolic competition. *Nat Commun*. 2018;9(1):249.
183. Frasca D, Blomberg BB. Effects of aging on B cell function. *Current opinion in immunology*. 2009;21(4):425-30.
184. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*. 2007;120(4):435-46.
185. Ponnappan S, Ponnappan U. Aging and immune function: molecular mechanisms to interventions. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(8):1551-85.
186. Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. Senescencia del sistema inmune y alteraciones relacionadas con el asma. *Revista alergía México*. 2017;64:206-19.