

Temas actualizados

Universidad de Camagüey
Departamento de Farmacia
Centro de Química Farmacéutica

La apoptosis y la senescencia celular: mecanismos supresores de tumores

Lic. Gilberto Pardo Andreu,¹ Lic. Patricia Hernández Casaña² y Dr. René Delgado Hernández³

Resumen

Los organismos con tejidos renovables tuvieron que evolucionar mecanismos que le permitieran prevenir el desarrollo de tumores. Entre esos mecanismos está la senescencia celular y la apoptosis o muerte celular programada. El primero impide de forma irreversible el crecimiento de células propensas a sufrir transformaciones neoplásicas; el segundo, mata células dañadas, que posean mutaciones y que puedan resultar peligrosas para el organismo. En trabajos recientes se ha demostrado cómo la pérdida de la apoptosis repercute en la iniciación del tumor, la progresión y el desarrollo de las metástasis. Por otra parte, se ha estudiado la complejidad del fenotipo senescente y su influencia sobre el organismo. Ambos mecanismos pudieran constituir ejemplos de pleiotropismo antagónico y la profundización en el balance que existe entre sus propiedades supresoras de tumores y sus aportes al fenotipo envejecido será esencial en el desarrollo de estrategias racionales para prevenir el cáncer y el proceso de envejecimiento.

Palabras clave: *Apoptosis, senescencia, cáncer.*

El cáncer se inicia cuando una célula escapa a los controles de división y muerte celular y comienza a proliferar descontroladamente.

Todas las células de un organismo multicelular complejo están sometidas a un riguroso control que abarca tanto su potencial de proliferación y diferenciación como la muerte celular por senescencia o apoptosis. El triángulo que se establece entre los índices de proliferación, diferenciación y apoptosis constituye la base sobre la cual se asienta la homeostasia de órganos y tejidos.

La proliferación y diferenciación celular son esenciales para la formación, reparación y mantenimiento de la adecuada funcionalidad de todos los tejidos y órganos en el organismo. Cuando un tejido en desarrollo alcanza un cierto tamaño y organización, sus células dejan progresivamente de proliferar y diferencian. El retorno al estado proliferativo se produce cuando el tejido debe regenerarse pero al

diferenciarse, ciertas células pierden irreversiblemente la capacidad de división. Desequilibrios de este control conducen a trastornos de proliferación y junto a ciertas mutaciones convierten genes reguladores de proliferación y diferenciación en oncogenes desencadenantes de cáncer.

Las mutaciones constituyen el principal riesgo de daño genómico en células mitóticas. El genoma continuamente es afectado por influencia del entorno, por subproductos del metabolismo oxidativo y en el caso de las células que se dividen, por errores en la replicación del ADN y la mitosis. En función del tipo y la cuantía del daño, las células pueden intentar repararlo o morir. Si estos cambios confieren ventajas para el crecimiento, la supervivencia o provocan que el genoma se transforme en inestable y de esta forma en hipermutable, entonces se establecen condiciones para el desarrollo del cáncer.

Los organismos multicelulares han desarrollado al menos 2 mecanismos celulares para impedir la proliferación de células con riesgo de padecer transformaciones oncogénicas: la apoptosis o muerte celular programada y la senescencia celular. Ambos mecanismos poseen características en común, sin embargo, mientras la apoptosis mata y elimina a las células potencialmente cancerígenas, la senescencia detiene irreversiblemente su crecimiento, constituyendo barreras que las células deben vencer para progresar hacia la malignidad.¹

La senescencia celular

La senescencia celular se reconoció por primera vez hace más de 40 años como un proceso que prevenía el crecimiento indefinido en cultivo de fibroblastos humanos normales. En los 90 se estableció que este proceso, ahora conocido como senescencia replicativa, es gobernado por un acortamiento del telómero.

Los telómeros en mamíferos, al igual que en todos los vertebrados, están constituidos por la secuencia 5'-TTAGGG-3', repetida cientos y miles de veces al final de cada cromosoma.² Tanto ellos como sus proteínas especializadas asociadas (TRF1, TRF2, POT1, TIN2, hRAP1) son esenciales para la integridad de los cromosomas.³⁻⁶

Por mecanismos bioquímicos propios de la replicación del ADN, de 50 a 200 pares de bases del ADN telomérico dejan de ser replicados durante cada fase S. Debido a esto y a que la enzima responsable de la síntesis de novo del ADN telomérico no se expresa en la mayoría de las células humanas, los telómeros se acortan en cada ciclo celular.

Sólidas evidencias demuestran que las células expresan el fenotipo senescente cuando uno o más de sus telómeros alcanzan una longitud crítica.^{4,5} Así por ejemplo, en células humanas donde la longitud del fragmento telomérico de restricción terminal promedia de 15 a 200 000 pares de bases, la senescencia replicativa se produce cuando dicho fragmento adquiere una longitud promedio de 5 a 7 000 pares de bases.⁶ Es interesante que tal longitud del telómero puede comprometer la integridad del cromosoma.⁷

Ciertos tipos de daño al ADN también pueden producir senescencia celular.⁸ Esto puede explicar la

senescencia replicativa prematura de las células de donantes con el síndrome de Werner o del envejecimiento prematuro, que senescen con longitudes de telómeros superiores (7-9 Kb) a las de las células senescentes normales (5-7 Kb).⁹

Aunque numerosos estudios muestran que niveles moderados de daño al ADN con frecuencia resultan en apoptosis, mucho de estos estudios utilizaron células inmortales y fundamentalmente células inmortales de roedores. Las células normales, particularmente las humanas, frecuentemente no responden "suicidándose" frente a un daño moderado en su ADN, sino adoptando un fenotipo senescente.⁸

También, estímulos mitogénicos pueden desencadenar un fenotipo senescente. La primera evidencia surgió en estudios en los cuales una forma activada del gen RAS se introdujo en fibroblastos humanos normales. Las formas activadas de RAS estimulan el crecimiento de muchas células de roedores y transforman a las células inmortales en células tumorigénicas.¹⁰ No se esperaba, por tanto, que los fibroblastos humanos respondieran a la introducción de un gen RAS oncogénico, deteniendo su crecimiento y adoptando características de células senescentes.¹¹ Sin embargo, las formas activadas de RAS estimularon la proliferación en células inmortales o en células donde la proteína supresora de tumores p53 estaba inactivada. De esta forma, señales mitogénicas inadecuadas y por tanto potencialmente oncogénicas, estimularon la proliferación en células con la función p53 comprometida, pero indujeron un fenotipo senescente en células humanas normales.

También, la sobreexpresión del factor de transcripción E2F1 induce una respuesta senescente en fibroblastos humanos.¹² Se requiere además que la función p53 no esté comprometida. Es muy probable que este efecto sea a través de uno de sus genes blancos, el gen supresor de tumores p14/ARF. E2F1 es un factor de transcripción multifuncional que es negativamente regulado por la proteína supresora del retinoblastoma y es muy importante para la transcripción de muchos genes involucrados en la síntesis del ADN.¹³

Numerosos agentes que abren o descompactan la cromatina inducen senescencia.¹⁴ Debido a que estos perturban la estructura de la cromatina, pueden eliminar el silenciamiento de genes mediado por esta, lo cual puede trastornar la diferenciación normal, cuestión muy común en células cancerígenas.

Todos estos estímulos tienen en común el potencial de causar o contribuir al origen del cáncer. La erosión telomérica inevitablemente conduce a una inestabilidad genómica y por tanto a una hipermutabilidad. De esta misma forma, el daño al ADN puede originar mutaciones (en oncogenes o genes supresores de tumores), aberraciones cromosómicas e inestabilidad genómica. La desorganización de la cromatina, particularmente la pérdida del silenciamiento, puede alterar la diferenciación normal, provocar crecimientos no regulados, invasividad y otras propiedades típicas de células tumorales. Además, señales mitogénicas suprafisiológicas pueden conducir irremediablemente a crecimiento no regulado. De esta forma, las células normales mitóticas responden a estímulos potencialmente oncogénicos y adoptan un fenotipo senescente, el cual se erige como la primera línea de defensa contra la tumorigénesis para muchas células normales.

La apoptosis

La mayoría de las células animales tienen la capacidad de autodestruirse, mediante la activación de un programa suicida, cuando no son necesarias o sufren un daño irreversible en el genoma. Este fenómeno ocurre de forma natural en diferentes tejidos a lo largo de la vida con lo cual se garantiza la homeostasia. En el hombre, la apoptosis está relacionada con procesos que abarcan desde el desarrollo de tejidos y órganos durante la embriogénesis hasta la regulación del recambio celular en el individuo adulto, el desarrollo y la funcionalidad del sistema nervioso y el control de la respuesta inmune. También constituye un mecanismo de defensa para eliminar células potencialmente peligrosas como aquellas que han sido infectadas por virus o células que portan alteraciones genéticas, incluyendo las células tumorales. La eliminación por apoptosis de células portadoras de mutaciones como consecuencia de la irradiación ionizante, la exposición a luz ultravioleta y otros agentes mutagénicos posee especial relevancia.

La ejecución de la apoptosis está asociada a una serie de características morfológicas y cambios bioquímicos. Este proceso está directamente relacionado con la activación de una cascada de proteasas denominadas caspasas así como nucleasas que degradan el ADN en fragmentos de tamaño nucleosomal (180 pares de bases y múltiplos) aunque este requisito no es imprescindible. Paralelamente, se observan cambios morfológicos como la condensación nuclear y citoplásmica y la aparición de cuerpos apoptóticos de manera que la célula en proceso de muerte se fragmenta y es rápidamente fagocitada por macrófagos o células adyacentes. De esta forma, las células muertas son rápidamente eliminadas y se evita la liberación de material citoplásmico asociado a una respuesta inflamatoria.

La célula debe ejercer un fuerte control sobre la ejecución de los mecanismos de muerte celular. En este sentido, existen importantes evidencias que demuestran que la desregulación de la apoptosis se relaciona con un amplio rango de anomalías en el desarrollo embrionario y contribuye a la patogénesis de múltiples enfermedades humanas entre las que se encuentra el cáncer.^{15,16}

La apoptosis y el cáncer

Uno de los principales adelantos ocurridos en la última década, en el campo de la investigación sobre el cáncer, lo constituyó el estudio de la apoptosis y su marcado efecto en el fenotipo maligno. En este sentido existe, un consenso en plantear que junto a la desregulación del crecimiento, la inhibición de la apoptosis desempeña un papel esencial en el proceso tumoral.

La idea acerca de la influencia de la apoptosis sobre el fenotipo maligno de la mayoría de los tumores surgió a principios de los años 70. Se apoyó en evidencias que demuestran que la muerte celular, al igual que cualquier proceso metabólico, es un programa regulado genéticamente. Este control sobre los mecanismos de muerte influye tanto en la supervivencia de la célula como en el control de la proliferación y la diferenciación.

Estudios cinéticos del crecimiento tumoral han revelado una alta frecuencia de apoptosis tanto en tumores que regresan de manera espontánea, como en tumores tratados con drogas quimioterapéuticas y tratamientos radiactivos.¹⁷

Las células cancerosas adquieren mutaciones que convierten a genes reguladores de la proliferación o diferenciación en oncogenes desencadenantes del cáncer. Esto se logra al inactivar vías que fisiológicamente inducen la apoptosis o al activar la maquinaria regulatoria que inhibe la apoptosis.

Es la combinación de estímulos apoptóticos, tanto internos como externos, y la aparición de mutaciones que interrumpen de alguna forma la ejecución del proceso de muerte celular lo que conlleva la progresión tumoral. Entre los estímulos externos capaces de inducir apoptosis está la disponibilidad limitada de nutrientes, factores de crecimiento, oxígeno, la pérdida de interacciones matriz extracelular-célula, entre otros. Los estímulos internos resultan aun más importantes en el desarrollo de algunos tumores al limitar su crecimiento en etapas tempranas o en etapas tardías cuando comienza la metástasis. Este es el caso de daños en el ADN, daños en los telómeros y señales de proliferación alterada producida por mutaciones oncogénicas. Las células tumorales pueden soportar esta serie de daños que en células normales induciría la muerte celular por un proceso fisiológico. La célula tumoral durante el proceso de progresión tumoral adquiere un fenotipo caracterizado no solo por la capacidad de no responder ante señales de inhibición por contacto y proliferar de manera incontrolada, sino que posee la capacidad adaptativa de sobrevivir y expandirse clonalmente al tener bloqueada la muerte celular programada e inducir el crecimiento de vasos sanguíneos.¹⁸

La interrupción de la apoptosis puede también contribuir al desarrollo de las metástasis. Algunas células tumorales adquieren la capacidad de sobrevivir en el torrente sanguíneo e invadir otros tejidos. En condiciones normales, este fenómeno es controlado mediante la inducción de apoptosis en células en suspensión. Algunos estudios indican que p53 y Bcl-2 también influyen en la muerte celular en suspensión.¹⁹

Genes relacionados con el cáncer y la regulación de la apoptosis

Estudios en ratones transgénicos y *knock-out* han aportado evidencias directas de cómo la interrupción de la apoptosis promueve el desarrollo tumoral. Este es el caso de p53, importante regulador del ciclo celular y primer gen supresor de tumor que se asoció a la apoptosis. La p53 induce la expresión de proteínas reguladoras como p21 y p16 que bloquean la actividad de la cdk2. Las células, al no replicar su ADN se estabilizan en la fase G1. Si el ADN replicado tiene un daño peligroso para las células hijas, la proteína p53 se encarga de la muerte celular. Hoy se conoce que p53 puede inducir apoptosis ante diferentes estímulos como el daño en el ADN provocado por radiaciones, la falta de oxígeno y el efecto de oncogenes mitogénicos.

Las terapias anticancerosas como la quimioterapia y radioterapia actúan provocando alteraciones en la replicación del ADN y desencadenando la apoptosis. Y para ello requieren que la célula tumoral posea una p53 funcional capaz de activar este proceso.

La pérdida de función de p53 se asocia a la reducción de la apoptosis *in situ* lo cual permite la sobrevivencia de células dañadas y contribuye al desarrollo del tumor.²⁰ En estudios con ratones *knock-out* se ha observado una progresión tumoral acelerada que abarca retina, lente ocular, plexo corioideo y compartimentos linfoides.²¹ En la mayoría de los tumores humanos p53 está mutada principalmente en etapas avanzadas de progresión y en pacientes con pronóstico reservado.²²

Muchas moléculas que participan en la regulación de la apoptosis poseen funciones adicionales que en ocasiones dificultan la demostración del papel que desempeña la apoptosis en el desarrollo del cáncer. La p53, por ejemplo, además de promover la apoptosis controla la integridad del ADN e induce arresto del ciclo celular y senescencia. La pérdida de su función está relacionada con el incremento de la viabilidad, la inestabilidad cromosomal y el incremento de los ciclos de vida.

Otro de los genes relacionados con la apoptosis que desempeña un importante papel en el desarrollo de numerosos tumores es Bcl-2. Este oncogen, a diferencia de la mayoría que interrumpen los controles de proliferación, promueve la supervivencia celular con lo cual bloquea el programa de muerte.²³ Formando parte de una variada familia se encuentran además de Bcl-2, un variado conjunto de proteínas con propiedades proapoptóticas y antiapoptóticas.²⁴ Como ejemplo, podemos citar el gen Bcl-xL, potente supresor de la apoptosis, sobreexpresado en algunos tumores.²⁵ Por el contrario, Bax, que es capaz de activar la maquinaria proapoptótica, se encuentra inactivo en ciertos tipos de cáncer de colon y tumores hematopoiéticos.²⁶ Se cree, por tanto, que en muchos tipos de cáncer los mecanismos que controlan el gen Bcl-2 y sus homólogos funcionales están desregulados e impiden la muerte celular inducida por estímulos internos y externos.

En ratones transgénicos se ha observado que el incremento en expresión de Bcl-2 promueve linfoproliferación.²⁷

Genes relacionados con el cáncer y la senescencia celular

La senescencia celular es controlada por varios genes supresores de tumores, fundamentalmente por p53 y pRb, cuya función se afecta frecuentemente en cánceres de mamíferos.^{28,29} p53 es un activador y represor transcripcional que controla la expresión de genes que causan arresto del ciclo celular o apoptosis en respuesta a daños genómicos. El pRb regula indirectamente la transcripción e interactúa con factores de transcripción y recluta proteínas remodeladoras de la cromatina en genes que controlan la progresión del ciclo celular y la diferenciación. Las vías controladas por p53 y pRb son esenciales en las células para establecer y mantener el arresto del crecimiento en respuesta a diversos estímulos.

La actividad p53, y en ocasiones sus niveles de expresión, se incrementa cuando las células senescen.³⁰ Los mecanismos responsables de esta activación no están completamente dilucidados, pero están surgiendo algunos detalles moleculares. Una causa de la activación de p53 parece ser un incremento en la expresión de p14^{ARF}, un supresor de tumores codificado por el locus INK4a. p14^{ARF} (p19^{ARF} en

ratones) estimula la actividad p53 porque secuestra MDM2, una proteína que facilita la degradación de p53. De esta forma, p14^{ARF} previene la regulación por retroalimentación negativa de p53 a través de MDM2.¹⁹ p14^{ARF} se induce por E2F1, RAS oncogénico y daño al ADN. Se reprime por TBX₂, un factor de transcripción y un oncogen potencial.³¹ Los mecanismos de esta represión en respuesta a señales inductoras de senescencia no se conocen aun. Otra causa del incremento de la actividad p53 puede ser el supresor tumoral de la leucemia promielocítica (PML). Esta proteína se induce por senescencia replicativa y por RAS oncogénico por un mecanismo aun no conocido.^{32,33} PML interactúa con una acetiltransferasa (CBP/p300) que acetila a p53 y estimula su actividad.

En las células senescentes, la proteína pRb existe solo en su forma activa (hipofosforilada), inhibiendo el crecimiento celular. Esto se debe a la expresión de altos niveles de p21, p16 y en algunos casos, de p27.¹⁹ Estas proteínas inhiben las quinasas dependientes de ciclina (CDKs) que fosforilan e inactivan pRb durante la progresión del ciclo celular. No se conoce porqué p27 se incrementa en las células senescentes. p21 se eleva porque constituye un blanco directo de la transactivación de p53 aunque existen otros mecanismos independientes de p53 capaces de elevar su expresión.³⁴ p16, el segundo supresor de tumores codificado por el locus INK4a,^{19,20} se incrementa, en parte, porque Ets1, un factor de transcripción que estimula la expresión de p16, se acumula en las células senescentes, mientras que Id1, regulador negativo de Ets1, disminuye sus niveles.³⁵ El incremento en la actividad de Ets1, libera de la represión por BMI-1 a p16. BMI-1 es un oncogen de la familia Polycomb de proteínas remodeladoras de la cromatina. RAS oncogénico puede inducir senescencia celular activando la cascada de la proteína quinasa activadora de la mitogénesis, la cual estimula la actividad Ets.

Estos datos identifican a la expresión de p16 como un blanco importante de las señales inductoras de senescencia que se vinculan con la vía de pRB.

Pleiotropismo antagónico: El lado oscuro de la senescencia y la apoptosis

Se ha propuesto que la senescencia contribuye al envejecimiento y/o a la aparición de ciertas enfermedades asociadas a la vejez.² Pudiera parecer paradójico que un mismo proceso sea al mismo tiempo beneficioso (previene la tumorigénesis) y dañino (contribuye al envejecimiento). Una explicación para esto pudiera ser el considerar la senescencia como un ejemplo de pleiotropismo antagónico. Esto significa que la senescencia celular evolucionó para mantener al organismo joven libre de cáncer, saludable y, por tanto, apto para procrear y perpetuarse, pero algunos efectos dañinos pobremente seleccionados por la evolución se mantuvieron en edades avanzadas.

Se conoce que el fenotipo senescente es mucho más que el cese de la división celular. Además del arresto irreversible de la división celular, está la resistencia a la muerte apoptótica en algunos tipos celulares y modificaciones en las funciones diferenciadas de las células.²

Estas modificaciones funcionales asociadas a la senescencia incluyen la secreción de una gran variedad de moléculas (proteasas, citoquinas, factores de crecimiento) que pueden actuar a distancia dentro del tejido y alterar drásticamente el microentorno de la célula senescente. El arresto irreversible del

crecimiento parece ser el fenotipo seleccionado lo cual asegura que las células con daños potencialmente oncogénicos sean incapaces de dividirse y, por tanto, impedir algún crecimiento neoplásico. Por el contrario, la resistencia a la apoptosis y las funciones alteradas de la célula senescente, pueden ser los procesos no seleccionados. El primer caso puede contribuir a la acumulación de células senescentes en el tejido envejecido,³⁶ el segundo, particularmente la alteración en las funciones secretoras, puede contribuir a una disminución de las funciones hísticas e integridad del tejido.³⁷ Este microentorno afectado puede promover la proliferación de células preneoplásicas próximas a él.³⁸

También es posible que la respuesta apoptótica normal conduzca al fenotipo envejecido y/o a enfermedades asociadas a la vejez con el transcurrir del tiempo. Por ejemplo, este proceso normalmente actúa para eliminar células dañadas o con su funcionalidad afectada. Como se mencionó anteriormente, esta función es crítica en la protección de los organismos mamíferos del cáncer. Sin embargo, la apoptosis puede también actuar sobre células posmitóticas dañadas como las neuronas. Estas células pueden ser dañadas por procesos endógenos como las especies reactivas del oxígeno, generadas por el metabolismo mitocondrial o por agentes externos como ciertos neurotransmisores o xenobióticos. Las neuronas dañadas pueden ser eliminadas por apoptosis. Esto puede no tener consecuencias fenotípicas para los organismos jóvenes, en los cuales la plasticidad sináptica permite al entramado neuronal compensar la pérdida ocasional de células. Sin embargo, en los organismos viejos, la pérdida neuronal puede superar la capacidad de las neuronas remanentes de establecer mecanismos compensatorios. Esto podría conducir a una insuficiencia neuronal dañina y a neurodegeneración, aspectos relacionados con el envejecimiento.

Terapia contra el cáncer

En la actualidad, el enfoque en la búsqueda de nuevas drogas dirigidas contra el cáncer se centra en identificar agentes dirigidos de manera específica contra la célula tumoral. Hoy en día está bien establecido que la mayoría de los agentes anticancerosos inducen apoptosis y se conoce que mutaciones en este programa reducen la sensibilidad al tratamiento³⁹ y, en el peor de los casos, la resistencia a la terapia.

Muchas drogas antitumorales inducen apoptosis a través de p53. Sin embargo, p53 no es estrictamente necesaria para la inducción de la muerte celular y de hecho todas las drogas antitumorales en dosis adecuadas producen apoptosis u otros tipos de muerte celular. Bcl-2 también puede promover la resistencia a un amplio rango de agentes antitumorales⁴⁰ por una vía independiente de p53, según demuestran estudios hechos a corto plazo,⁴¹ aunque altos niveles de esta proteína constituyen un buen pronóstico en pacientes con cáncer de mamas.

Estudios cinéticos del crecimiento tumoral han revelado una alta frecuencia de apoptosis, tanto en tumores que regresan de manera espontánea, como en tumores tratados con drogas quimioterapéuticas y tratamientos radiactivos.⁴² Muchos tumores sólidos en estadios avanzados se hacen resistentes al tratamiento con drogas anticancerosas habituales y en ocasiones existen tumores que desde un inicio

responden muy poco al tratamiento aunque nunca antes se hayan enfrentado al mismo. Ello se debe a la co-selección que se produce, como parte del desarrollo tumoral, de aquellas células que desarrollan mutaciones en genes involucrados en la apoptosis ante fenómenos como la carencia de nutrientes, y la falta de oxígeno junto al efecto citotóxico de las drogas.⁴³

Agentes que inducen apoptosis, al ser comparados con drogas citotóxicas, tienen la ventaja de ser menos mutagénicos, menos tóxicos y representarán menos riesgo en el origen de resistencia al tratamiento.⁴⁴ Sin embargo, algunos autores plantean que las drogas antitumorales que provocan apoptosis actúan tanto sobre células tumorales como sobre células normales con lo que contribuyen al desarrollo de los efectos secundarios que caracterizan la terapia antitumoral.⁴⁵

En conclusión, la apoptosis y la senescencia son 2 procesos celulares fenotípicamente diferentes; el primero es un proceso altamente conservado de muerte celular programada y controlada que elimina las células no funcionales, dañadas o potencialmente neoplásicas y el segundo, inhibe irreversiblemente la proliferación de tales células (mitóticamente competentes), pero no las elimina. A pesar de tales diferencias, hemos comentado los mecanismos mediante los cuales ambos procesos previenen de la formación de tumores. Precisamente esta capacidad de suprimir la tumorigénesis fue seleccionada tempranamente para garantizar un óptimo estado de salud en los organismos jóvenes antes de la reproducción, sin embargo, otras características no tan deseables de sus fenotipos prevalecieron por la baja incidencia de las fuerzas naturales seleccionadoras después de la reproducción, lo cual contribuye al envejecimiento.

Existen sin embargo, muchas cuestiones no respondidas acerca de cómo las señales apoptóticas y de senescencia son transmitidas y de cómo impactan al organismo intacto. Se necesitarán futuros estudios para establecer definitivamente si ambos procesos son ejemplos de pleiotropismo antagónico. De ser así, futuros enfoques en la prevención y tratamiento del cáncer pudieran incluir estrategias para eliminar células senescentes (muchas de ellas resistentes a la apoptosis) o sus efectos.

En la última década, el estudio de la apoptosis ha contribuido extraordinariamente a las investigaciones en el campo de la oncología tanto en el diagnóstico, como en el pronóstico y la terapia antitumoral. En los próximos años la estrategia dirigida a manipular el programa de suicidio celular permitirá establecer nuevas terapias menos tóxicas y mutagénicas que las existentes hoy en día.

El desarrollo de estrategias racionales de intervención en el proceso de envejecimiento y algunas enfermedades asociadas a este requerirá comprender el balance entre la actividad supresora de tumores de la apoptosis y la senescencia celular y sus aportes o influencias al fenotipo envejecido.

Summary

Apoptosis and cellular senescence: tumor-suppressing mechanisms

Organisms with renewable tissues had to evolve mechanisms that would allow them to prevent the development of tumors. Cellular senescence and apoptosis or programmed cell death are among those

mechanisms. The first irreversibly prevents the growth of cells prone to suffer neoplastic transformations. The second kills damaged cells that have mutations and that may be dangerous for the organism. In recent papers it has been proved how the loss of the apoptosis has a repercussion on the initiation of the tumor, the progression and the development of metastasis. On the other hand, the complexity of the senescent phenotype and its influence on the organism has been studied. Both mechanisms could be examples of antagonistic pleiotropy and the deepening in the balance existing between its tumor-suppressing properties and its contributions to the aged phenotype will be essential in the development of rational strategies to prevent cancer and the aging process.

Key words: Apoptosis, senescence, cancer.

Referencias bibliográficas

1. Campisi J. Cancer, aging and cellular senescence. *In vivo* 2000;14:183-8.
2. Kim SH, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: In search of a happy ending. *Oncogene* 2002;21:503-11.
3. Broccoli D, Smogorzewska A, Chong L, de Lange T. Human telomeres contain two distinct Myb-related proteins, TRF1 and TRF2. *Nat Genet* 1997;17:231-5.
4. Campisi J, Warner HR. Aging in mitotic and post-mitotic cells. En: Gilchrist BA, Bohr VA, editors. *The Role of DNA Damage and Repair in Cell Aging*. Amsterdam, Netherland: Elsevier Science Publishers;2001. p.1-16.
5. 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;279:349-52.
6. Wright WE, Shay JW. Mechanism of escaping senescence in human diploid cells. En: Hobrook NJ, Martin GR, Lockshin RA, editors. *Modern Cell Biology Series-Cellular aging and cell death*. Wiley and Sons, Inc;1996. p.153-67.
7. Campisi J. Cellular senescence as a tumor-suppressor mechanism. *TRENDS Cell Biol* 2001; 11 (11): S27-S31.
8. Chen Q, Bartholomew JC, Campisi J, Acosta M, Reagen JD, Ames BN. (). Molecular analysis of H₂O₂-induced senescent-like growth arrest in normal human fibroblast: p53 and Rb control G(1) arrest but not cell replication. *Biochem J* 1998;332:43-50.
9. Shultz CP, Zakian VA, Ogburn CE, McKay J, Jarzbowicz AA, Martin GM. Accelerated loss of telomeric repeats may not explain accelerates replicative decline of Werner syndrome cells. *Human Genet* 1996;97:750-4.
10. McCormick F. Ras GTPase activating protein: Signal transmitter and signal terminator. *Cell* 1989;56:5-8.
11. Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW. Oncogenic RAS provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INKa. *Cell* 1997;88: 593-602.
12. Dimri GP, Acosta M, Hahana K, Campisi J. Regulation of a senescence checkpoint response by the E2f1 transcription factor and p14/ARF tumor suppressor. *Mol Cell Biol* 2000;20:273-85.

13. Helin K. Regulation of cell proliferation by E2F transcription factors. *Curr Opin Genet Dev* 1997;8:28-35.
14. Young, JI, Smith JR. DNA methyltransferase inhibition in normal human fibroblast induces a p21-dependent cell cycle arrest. *J Biol Chem* 2001;276:19610-6.
15. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995;267:1456-62.
16. Meier P, Finch A, Evan G. Apoptosis in development. *Nature* 2000;407:796-801.
17. Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980; 68:251-306.
18. Bernards R, Weinberg RA. A progression puzzle. *Nature* 2002;418 (6900):823.
19. Nikiforov MA, Hagen K, Ossovskaya VS, Connor TM, Lowe SW, Deichman GI, et al. p53 modulation of anchorage independent growth and experimental metastasis. *Oncogene* 1996; 13 (8):1709-19.
20. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994;372(6508):773-6.
21. Attardi LD, Jacks T. The role of p53 in tumour suppression: lessons from mouse models. *Cell Mol Life Sci* 1999;55(1):48-63.
22. Wallace-Brodeur RR, Lowe SW. Clinical implication of p53 mutation. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:64-75.
23. Hockenbery D, Nunez G, Millman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990;348(6299):334-6.
24. Gross A, McDonnell JM, Korsmeyer SJ. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes Dev* 1999;13(15):1899-911.
25. Reed JC. Bcl-2 family proteins. *Oncogene* 1998;17(25):3225-36.
26. Meijerink JP, Mensink EJ, Wang K, Sedlak TW, Sloetjes AW, de Witte T, et al. Hematopoietic malignancies demonstrate loss-of-function mutations of BAX. *Blood* 1998;91(8):2991-7.
27. Strasser A, Harris AW, Bath ML, Cory S. Novel primitive lymphoid tumours induced in transgenic mice by cooperation between myc and bcl-2. *Nature* 1990;348(6299):331-3.
28. Bringold F, Serrano M. Tumor suppressors and oncogenes in cellular senescence. *Exp Gerontol* 2000;35:317-29.
29. Lundberg AS, Hahn WC, Gupta P, Weinberg RA. Genes involved in senescence and immortalization. *Curr. Opin. Cell Biol* 2000;12:705-9.
30. Itahana K, Dimri G, Campisi J. Regulation of cellular senescence by p53. *Eur J Biochem* 2001;268:2784-91.
31. Jacobs JJ, Keblusek P, Robanus-Maandag E, Kristel P, Lingbeek M, Nederlof PM, et al. Senescence bypass screen identifies TBX2, which represses Cdkn2a (p19/ARF) and is amplified in a subset of human breast cancers. *Nat Genet* 2000;26:291-9.
32. Ferbeyre G, de Stanchina E, Querido E, Baptiste N, Prives C, Lowe SW. PML is induced by oncogenic ras and promotes premature senescence. *Genes Dev* 2000;14:2015-27.
33. Pearson M, Carbone R, Sebastiani C, Cioce M, Fagioli M, Saito S, et al. PML regulates p53 acetylation and premature senescence induced by oncogenic Ras. *Nature* 2000;406:207-10.
34. Burkhardt BA, Alcorta DA, Chiao C, Isaacs JS, Barrett JC. Two posttranscriptional pathways that

- regulate p21 (Cip1/Waf1/Sdi1) are identified by HPV16-E6 interaction and correlate with life span and cellular senescence. *Exp Cell Res* 1999;247:168-75.
35. Ohtani N. Opposing effects of Ets and Id proteins on p16INK4a expression during cellular senescence. *Nature* 2001;409:1067-70.
 36. Paradis V, Youssef N, Dargere D, Ba N, Bonvoust F, Bedossa P. Replicative senescence in normal liver, chronic hepatitis C, and hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2001;32:227-32.
 37. Campisi J. Cellular senescence and apoptosis: how cellular responses might influence aging phenotypes. *Exp Gerontol* 2003;38:5-11.
 38. Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, Desprez P, Campisi J. Senescent fibroblast promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12072-7.
 39. Schmitt CA, Lowe SW. Apoptosis and therapy. *J Pathol* 1999;187(1):127-37.
 40. Miyashita T, Reed JC. Bcl-2 oncoprotein blocks chemotherapy-induced apoptosis in a human leukemia cell line. *Blood* 1993;81(1):151-7.
 41. Strasser A, Harris AW, Jacks T, Cory S. DNA damage can induce apoptosis in proliferating lymphoid cells via p53-independent mechanisms inhibitable by Bcl-2. *Cell* 1994;79(2):329-39.
 42. Wyllie A.H. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol.* 1980;68:251-306.
 43. Lowe SW, Schmitt EM, Smith SW, Osborne BA, Jacks T. p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 1993;362(6423):847-9.
 44. Lowe SW, Lin AW. Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis* 2000;21:485-95.
 45. Searle J, Lawson TA, Abbott PJ, Harmon B, Kerr JF. An electron-microscope study of the mode of cell death induced by cancer-chemotherapeutic agents in populations of proliferating normal and neoplastic cells. *J Pathol* 1975;116(3):129-38.

Recibido: 3 de junio de 2003. Aprobado: 30 de marzo de 2004.

Lic. *Gilberto Pardo Andreu*. Universidad de Camagüey, Departamento de Farmacia. Carretera Circunvalación Km 5 ½. Camagüey, Cuba. Correo electrónico: g031071@yahoo.com

¹ **Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Asistente. Departamento de Farmacia.**

² **Licenciada en Bioquímica. Investigadora Agregada. Centro de Química Farmacéutica. Ciudad de La Habana. Correo electrónico: patricia.hdez@infomed.sld.cu**

³ **Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Auxiliar. Centro de Química Farmacéutica. Ciudad de La Habana. Correo electrónico: rdelgado@cqf.co.cu**