

POTENCIAL USO DE
SENOLÍTICOS PARA
TRATAR
ENFERMEDADES OCULARES



Inés Núñez González



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

POTENCIAL USO DE SENOLÍTICOS PARA TRATAR ENFERMEDADES OCULARES

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

Doble Grado en Farmacia y Óptica y Optometría

Autora: Inés Núñez González

Tutor: Sandro Argüelles Castilla

TRABAJO FIN DE GRADO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Sevilla, Julio de 2023

RESUMEN

Las enfermedades crónicas y degenerativas suponen un problema económico y de salud mundial donde el envejecimiento juega un papel importante como factor de riesgo en la aparición y desarrollo de las mismas. Dentro de los mecanismos que conllevan al envejecimiento de los tejidos encontramos la senescencia celular. La senescencia implica un destino celular en el que se detiene la replicación de las células provocando su acumulación, la eliminación de dichas células se consigue con el uso de unos agentes con efecto senolítico que inducen la apoptosis de las células en estado senescente. El principal objetivo de este TFG es estudiar el potencial uso de este tipo de fármacos para tratar enfermedades degenerativas dentro del campo ocular, más concretamente, este trabajo se centra en el abordaje terapéutico de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) con senolíticos. Los ensayos clínicos demuestran que los senolíticos son eficaces para eliminar células senescentes y su enfoque novedoso supone una puerta abierta al mundo de la senoterapia como tratamiento de la DMAE. Sin embargo, la evidencia aún no es lo suficientemente amplia como para permitir que los senolíticos se usen fuera de las condiciones de los ensayos clínicos rigurosamente monitoreados por los profesionales competentes. El campo emergente de los senolíticos dirigidos a enfermedades relacionadas con la edad tiene por delante un abanico de posibilidades del que no se tardará en sacarle partido. En comparación con los enfoques existentes, los senoterapéuticos apuntan a la base causal de la progresión de la DMAE, por lo que el conocimiento del desarrollo de la enfermedad, así como los efectos a corto y largo plazo de los senolíticos en las células retinianas senescentes son aspectos clave para este abordaje terapéutico.

PALABRAS CLAVE: Senescencia, Senolíticos, Envejecimiento, Senoterapia, Degeneración macular asociada a la edad.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	7
3. METODOLOGÍA	8
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
4.1. PROCESO DE SENESCENCIA CELULAR Y SU CONTROL MEDIANTE EL USO DE SENOTERAPÉUTICOS	9
4.1.1. Proceso de senescencia celular	9
4.1.2. Senoterapéuticos	13
4.2. ENVEJECIMIENTO OCULAR, DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD Y LA IMPLICACIÓN DE LA SENESCENCIA EN SU PATOGENIA.....	16
4.2.1. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE).....	18
4.2.2. Implicación de la senescencia en la patogenia de la DMAE.....	25
4.3. USO DE SENOTERAPÉUTICOS COMO POSIBLE TRATAMIENTO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD	28
4.3.1. Ensayos clínicos con senolíticos para el tratamiento de la DMAE.....	29
5. CONCLUSIONES.....	32
6. BIBLIOGRAFÍA	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Proceso de inducción al estado senescente.	11
Figura 2: Anatomía del ojo (A) y Células senescentes de la retina (B).	17
Figura 3: Disposición de la mácula (A) y Distribución de los fotorreceptores en la retina (B).	19
Figura 4: Rejilla de Amsler vista por un paciente con visión normal (A) y Rejilla de Amsler vista por un paciente con DMAE (B).	19
Figura 5: Capas de la retina	20
Figura 6: Desarrollo de la DMAE (AMD en inglés).	22
Figura 7: Fondo de ojo de paciente sano (A) y Fondo de ojo de paciente con DMAE seca (B).	22
Figura 8: Corte histológico de una mácula sana (A) y Corte histológico de la mácula de un paciente con DMAE (B).	23
Figura 9: Fondo de ojo de un paciente con atrofia geográfica (AG).	23
Figura 10: Fondo de ojo de un paciente con DMAE húmeda.	24
Figura 11: Características de la DMAE seca y húmeda.	25
Figura 12: Etiología y consecuencias de la senescencia celular que contribuye al desarrollo de la DMAE.	27
Figura 13: Fondo de ojo en el que se observa la acumulación de lipofuscina en la retina de un paciente con DMAE.	28

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Marcadores de senescencia	12
Tabla 2. Clasificación de los senolíticos.....	14
Tabla 3. Ensayos clínicos con senolíticos como terapia para tratar la DMAE.....	30

1. INTRODUCCIÓN

El aumento de la esperanza de vida de la población se ha convertido en un problema económico y de salud pública a nivel mundial (Ellison-Hughes, 2020). El envejecimiento cronológico es el principal factor de riesgo de las enfermedades crónicas que representan la mayor parte de la morbilidad, la mortalidad y los costos de salud en todo el mundo. Entre ellas se incluyen la diabetes, enfermedades cardiovasculares, la mayoría de los cánceres, demencias, enfermedades neurodegenerativas, artritis, osteoporosis, ceguera, la degeneración retiniana y muchas otras (Kirkland et al., 2017). De hecho, estudios realizados en la última década señalan que más del 90 % de las personas mayores de 65 años tienen al menos una enfermedad crónica (Barnett et al., 2012; Marengoni et al., 2011).

La tasa de envejecimiento está controlada por vías genéticas y procesos bioquímicos conservados en la evolución. Entre los denominadores comunes del envejecimiento de los organismos encontramos la inestabilidad genómica, el desgaste de los telómeros, alteraciones epigenéticas y senescencia celular, entre otras (López-Otín et al., 2013).

El término de senescencia celular se dio a conocer en la comunidad científica en 1961 (Hayflick & Moorhead, 1961) la cual se define como una detención estable del ciclo celular resultado de su agotamiento replicativo. Desde su descubrimiento, numerosos estudios han investigado el papel de dichas células, demostrándose que, uno de sus principales propósitos es prevenir la proliferación y propagación de células dañadas para provocar su eliminación por parte del sistema inmunitario. Este proceso se considera beneficioso ya que ayuda a los tejidos a retirar las células que han perdido su funcionalidad, así como a las células potencialmente oncogénicas. La regulación de este sistema de reemplazo celular debe ser eficiente ya que, si se consume la capacidad regenerativa de las células progenitoras, las que se encuentran en estado senescente se acumularán en los tejidos agravando el daño, jugando un papel causal en enfermedades crónicas, contribuyendo al envejecimiento (López-Otín et al., 2013). Por ejemplo, en los seres humanos, las células senescentes se acumulan en el hipocampo y la corteza frontal en la enfermedad de Alzheimer, la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson, en el corazón y las arterias principales en la enfermedad cardiovascular y en las retinas en la degeneración macular, entre otras muchas otras afecciones (Kirkland & Tchkonja, 2020). La acumulación de células senescentes es un proceso de respuesta al estrés por el cual las células dañadas salen del ciclo celular de forma permanente produciendo un fenotipo secretor proinflamatorio asociado a la senescencia denominado SASP. La persistencia a largo plazo de las células senescentes y su SASP interrumpen la estructura y la función del tejido, lo que tiene efectos paracrinos y sistémicos

nocivos que provocan fibrosis, inflamación y una posible respuesta cancerígena (Ellison-Hughes, 2020).

En base a estos hallazgos, la comunidad científica se centró en averiguar si disminuir la cantidad de células senescentes de un tejido podría tener alguna repercusión en la aparición y transcurso de las enfermedades. Estudios posteriores demostraron que la eliminación de dichas células mediante estrategias transgénicas o farmacéuticas retrasa el envejecimiento, trata enfermedades relacionadas con la edad y prolonga la vida de los individuos libre de discapacidad (Ge et al., 2021). Los compuestos encargados de disminuir el número de células senescentes se conocen como senolíticos. El primer senolítico descrito en la literatura científica se trató de un cóctel de dasatinib, un inhibidor de tirosina-quinasa y quercetina, un flavonoide natural (Zhu et al., 2015). Desde entonces, se ha ampliado el campo de los senolíticos a siete clases distintas entre las que se encuentran compuestos naturales, inhibidores de quinasas, inhibidores de la familia BCL-2, inhibidores de la interacción MDM2/p53, inhibidores de HSP90, inhibidores de unión a p53 e inhibidores de histona desacetilasa (Lagoumtzi & Chondrogianni, 2021). Entre los senolíticos más conocidos y probados hasta el momento están el dasatinib, la quercetina, un potente inhibidor de la familia BCL-2 conocido como navitoclax (ABT-263) y la fisetina, un flavonoide natural con actividad senolítica.

Sin embargo, aunque este nuevo enfoque supone una propuesta interesante para el abordaje terapéutico de enfermedades crónicas relacionadas con la edad, su tratamiento con este tipo de fármacos requiere aún mucho de estudio pues se han notificado efectos secundarios no deseados como el retraso en la cicatrización de heridas, neutrofilia y trombocitopenia (Lee et al., 2021).

En este Trabajo de Fin de Grado (TFG) se investigará sobre los senolíticos y su uso potencial para el tratamiento de enfermedades degenerativas centrándose en el ámbito del envejecimiento ocular y la degeneración de la retina. La senescencia juega un papel fundamental en el desarrollo del daño del tejido retinal conllevando a la degeneración del mismo, los senolíticos aparecen como una buena estrategia para intentar tratar de frenar la aparición y el desarrollo de enfermedades asociadas a la edad como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

2. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

El principal objetivo de este TFG consiste en el **estudio de los senolíticos y su uso potencial en el tratamiento en enfermedades crónicas y degenerativas de carácter ocular relacionadas con el envejecimiento**. Para alcanzarlo, se definieron los siguientes objetivos concretos:

- Describir el proceso de la senescencia celular y su control mediante el uso de senolíticos.
- Describir la enfermedad de la degeneración macular asociada a la edad y la implicación de la senescencia en su patogenia.
- Investigar sobre el posible tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad con senolíticos y sus perspectivas de futuro, mostrando los fármacos que se encuentran actualmente en ensayos clínicos.

3. METODOLOGÍA

En el proceso de elaboración de este trabajo bibliográfico se consultaron diferentes bases de datos en busca de información sobre el tema escogido, dichas bases fueron ScienceDirect y PubMed, entre otras, de las que se han sacado la mayoría de los artículos referenciados en el texto.

El idioma utilizado para la búsqueda de información ha sido el inglés, puesto que la mayoría de los trabajos de investigación están publicados en este idioma, facilitando así la selección de artículos. Para encontrar artículos relevantes se han usado palabras clave como “senolytics”, “senescence”, “senolytics eye disease”, “senolytics drugs”, “senolytics drugs eye disease”, “senolytic retinopathy”, “senolytic age related degeneration”. Las fechas de publicación de los artículos escogidos abarcan los 10 últimos años en su mayoría.

En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión, se han elegido aquellos artículos con información relevante para el trabajo bibliográfico, realizando un análisis completo sobre el panorama de la senescencia y los senolíticos que culmina con el estudio en profundidad del potencial uso de estos fármacos en la degeneración macular asociada a la edad. En total, los estudios incluidos han sido 29.

Asimismo, se consultó la página NIH (National Institutes of Health), así como clinicaltrials.gov para investigar sobre los ensayos clínicos en curso sobre los senolíticos usados como terapia para la degeneración macular asociada a la edad.

Finalmente, las citas y bibliografía utilizadas en este trabajo han sido elaboradas con ayuda del programa Mendeley. Como apoyo visual aparecen figuras realizadas con un programa web llamado BioRender, el cual permite hacer imágenes de carácter científico para ejemplificar de manera gráfica lo que se expone previamente en el texto.

La duración aproximada de elaboración del presente TFG ha sido de unos 5 meses, abarcando desde el mes de febrero hasta el mes de junio.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. PROCESO DE SENESCENCIA CELULAR Y SU CONTROL MEDIANTE EL USO DE SENOTERAPÉUTICOS

4.1.1. Proceso de senescencia celular

La senescencia, descrita por primera vez en 1961 (Hayflick & Moorhead, 1961), es un destino celular que implica una parada en el proceso de replicación esencialmente irreversible. Las características más significativas que se producen cuando las células entran en este estado son el aumento de la producción de proteínas, al igual que, una actividad metabólica alterada. Con frecuencia, este tipo de células desarrolla un fenotipo secretor asociado a la senescencia, también denominado SASP por sus siglas en inglés “Senescence-Associated Secretory Phenotype”, que incide sobre los tejidos adyacentes y elimina a las células vecinas debido a la creación de un medio poco viable. Sin embargo, las células senescentes son capaces de resistir la apoptosis puesto que sus vías antiapoptóticas las defienden de su propio fenotipo secretor, permitiendo de esta forma su viabilidad. (Kirkland et al., 2017; Kirkland & Tchkonja, 2020).

La senescencia celular tiene un papel beneficioso para el organismo puesto que actúa mediante mecanismos supresores de tumores inhibiendo la proliferación de células cancerosas, también participa en otros procesos biológicos como el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas y la reparación de tejidos. No obstante, el proceso de la senescencia puede verse comprometido en los tejidos envejecidos provocando la acumulación de células senescentes que podrían potenciar la disfunción tisular debido al SASP liberado (Sreekumar et al., 2020).

Tal y como se ha explicado previamente, algunas, pero no todas las células senescentes, se caracterizan por adquirir un fenotipo secretor asociado a la senescencia. Este proceso implica la liberación de sustancias y factores entre los que se encuentran las citoquinas y quimocinas proinflamatorias, lípidos bioactivos, nucleótidos, vesículas extracelulares, proteasas que dañan los tejidos, factores que pueden afectar la función de las células madre y progenitoras, factores hemostáticos y factores de crecimiento. Estos compuestos pueden variar dependiendo del tipo de célula que se ha vuelto senescente, así como por la propia causa de la senescencia (por ejemplo, estrés mecánico, replicación repetida, radiación, quimioterapia, etc) (Kirkland & Tchkonja, 2020; Kowald & Kirkwood, 2021; Zhang et al., 2021)

Los componentes del SASP actúan sobre las células sanas vecinas creando un medio proinflamatorio, afectando a su función e induciendo potencialmente su entrada en el estado

de senescencia (Massoud et al., 2023). Debido a esta propagación, el sistema inmunitario también puede verse afectado produciéndose efectos locales y sistémicos incluso con un pequeño número de células senescentes (Kirkland et al., 2017). Estudios realizados determinan que el número de células senescentes que poseen este fenotipo es variable, pudiendo comprender entre el 30 y el 70 % de la población de células senescentes (Kirkland & Tchkonja, 2020).

La entrada en el estado senescente está regulada por señales intra y extracelulares relacionadas con el daño tisular o celular y/o el desarrollo de cáncer. Entre los inductores se halla el estrés replicativo, genotóxico y oxidativo, incluyéndose además la activación de oncogenes y la erosión de los telómeros, agregados de proteínas, proteínas mal plegadas, eliminación fallida de proteínas a través de una autofagia disminuida, lípidos saturados y otros lípidos bioactivos (bradiquininas, ciertas prostaglandinas, etc.), metabolitos reactivos como por ejemplo especies reactivas de oxígeno (ERO), reacciones mecánicas de estrés, exposición a radiación ionizante, agentes de quimioterapia como el etopósido, citoquinas inflamatorias (IL-6, IL-1, TNF α) y por último, también se encuentran patrones moleculares asociados con daños y patógenos (por ejemplo, ARN viral y endotoxinas bacterianas) (Figura 1) (Kirkland & Tchkonja, 2020; Zhang et al., 2021).

Estos inductores activan una o más cascadas de factores de transcripción promoviendo de esta manera el inicio de la senescencia, en algunos casos involucrando a la proteína del retinoblastoma (Rb) p16INK4a, p53 y p21CIP1, u otras vías (Kirkland & Tchkonja, 2020). Estas cascadas de factores de transcripción imponen la detención de la replicación y provocan la liberación de SASP, la activación de vías anti apoptóticas favorables para la supervivencia (SCAPs), el aumento de la actividad SA- β -galactosidasa y otras alteraciones metabólicas (Zhang et al., 2021).

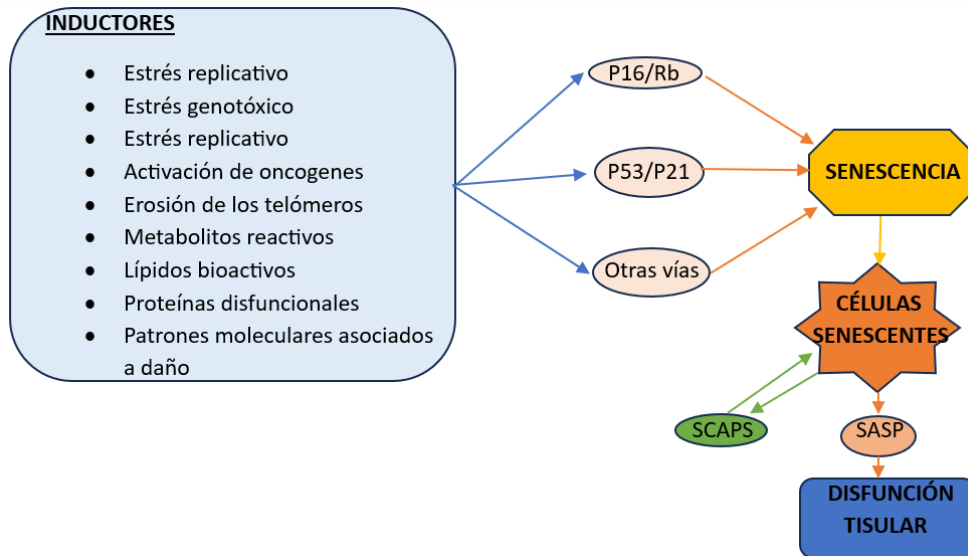


Figura 1: Proceso de inducción al estado senescente. Varios factores pueden provocar la entrada de las células al destino senescente involucrando cascadas de factores de transcripción como p16/Rb y p53/p21, entre otras vías. En consecuencia, las células senescentes liberan su fenotipo secretor, lo que conlleva a una degeneración de los tejidos. Del mismo, las células senescentes tienen mecanismos de defensa para protegerse de su SASP, sobreviviendo de esta manera a su entorno proinflamatorio. Abreviaturas: P16: inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina; Rb: retinoblastoma; P53: proteína supresora de tumores; P21: inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 1A; SASP: fenotipo secretor asociado a la senescencia; SCAPS: vías anti-apoptóticas de las células senescentes. Fuente: Elaboración propia.

Las alteraciones asociadas a la senescencia en las macromoléculas y el metabolismo proporcionan marcadores clave para la identificación de células senescentes tales como las que se muestran en la tabla (Tabla 1).

Tabla 1. Marcadores de senescencia

Cambios en proteínas y ADN	Cambios en el metabolismo celular	Cambios en el aspecto celular
Regulación al alza y activación de proteínas involucradas en la reparación del daño del ADN y la regulación del ciclo celular (p16, p21 y p53)	Reducción de ácidos grasos	Aumento del tamaño de las células senescentes
Presencia de componentes SASP (IL-6, IL-8 y TNF α)	Aumento de la glucólisis	Acumulación de lipofuscina
Aumento en la actividad SA- β -gal	Generación de ERO	Disfunción de la membrana celular
Reducción de laminina B1		
Alteraciones epigenéticas asociadas al daño del ADN identificables con inmunotinción para γ H2AX		
Erosión de los telómeros		

Nota. Abreviaturas: P16: inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina; P21: inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 1A; P53: proteína supresora de tumores; SASP: fenotipo secretor asociado a la senescencia; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; SA- β -gal: β -galactosidasa asociada a la senescencia celular; γ H2AX: γ -histona-2AX; ERO: especie reactiva de oxígeno. Fuente (Kirkland et al., 2017; Zhang et al., 2021).

Actualmente, no hay establecido un único biomarcador universal para identificar a las células senescentes porque las alteraciones que ocurren en las vías de señalización y el metabolismo, al igual que la expresión relativa de los inhibidores del ciclo celular y los factores SASP son diferentes entre los organismos, tipos de célula e inductores de senescencia. Por lo que, para

distinguir a las células senescentes del resto, son necesarios varios marcadores (Zhang et al., 2021).

4.1.2. Senoterapéuticos

El abordaje terapéutico de la senescencia consiste en retrasar el proceso de envejecimiento y las patologías crónicas que aparecen en la edad avanzada de los individuos. En consecuencia, las células senescentes y los compuestos derivados del fenotipo secretor se consideran objetivos terapéuticos potenciales ya sea a través de la destrucción selectiva de las células senescentes o el bloqueo selectivo de SASP con agentes naturales o sintéticos. Estos agentes son conocidos como senoterapéuticos. Los senoterapéuticos se clasifican como senolíticos, que eliminan selectivamente las células en estado de senescencia; senomorfos que modulan las células senescentes bloqueando su SASP; y senoinflamación, que consiste en la eliminación de células senescentes mediada por el sistema inmunitario (Kim & Kim, 2019; Lagoumtzi & Chondrogianni, 2021).

Los ensayos realizados hasta el momento pronostican un buen futuro para estos compuestos en el tratamiento de enfermedades degenerativas o relacionadas con la edad como la aterosclerosis, artrosis, osteoporosis, cáncer, diabetes, enfermedad de Alzheimer y enfermedades oculares como la degeneración macular asociada a la edad, entre otras (Lagoumtzi & Chondrogianni, 2021).

Este **trabajo bibliográfico se centra en el estudio de los senolíticos y su potencial uso en el tratamiento de enfermedades oculares.** Los senolíticos son agentes que inducen selectivamente la apoptosis de las células senescentes. Estos fármacos son moléculas pequeñas, péptidos y anticuerpos que desactivan transitoriamente las vías de supervivencia causando la apoptosis de las células senescentes que poseen un SASP destructor de tejidos (Kirkland et al., 2017). Los estudios preclínicos realizados en ratones han demostrado que los senolíticos eliminan las células senescentes, lo que retrasa, previene o alivia múltiples afecciones relacionadas con la edad y la senescencia. En ratones se ha demostrado además que la administración de agentes senolíticos y la eliminación de células senescentes mejoran la función física y prolongan la vida útil del individuo y su salud (Ellison-Hughes, 2020; Kowald & Kirkwood, 2021).

Los senolíticos se clasifican dentro de siete grupos dependiendo de su origen y mecanismos de acción, entre ellos encontramos compuestos naturales, inhibidores de quinasas, inhibidores de la familia BCL-2, inhibidores de la interacción MDM2/p53, inhibidores de HSP90, inhibidores de

unión a p53 e inhibidores de histona desacetilasa (Tabla 2) (Lagoumtzi & Chondrogianni, 2021). Dentro de los más utilizados y estudiados hasta el momento tenemos al dasatinib, cuya combinación con quercetina fue descrita por primera vez en 2015, en dicho estudio se detalla que el uso de estos compuestos a la vez induce la apoptosis de las células senescentes de manera más eficiente que por separado (Zhu et al., 2015). Así mismo, otros senolíticos conocidos son el navitoclax o ABT-263 (un potente inhibidor de proteínas de la familia BCL-2) y la fisetina (un flavonoide natural). Se ha aprovechado la capacidad para eliminar células de los tejidos de estos fármacos para investigar en modelos de ratones su posible implicación en los tratamientos de enfermedades como osteoporosis, fibrosis pulmonar, diabetes, demencia, disfunción cardíaca y vascular, cáncer, cataratas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y degeneración macular asociada a la edad entre otras (Ellison-Hughes, 2020).

Tabla 2. Clasificación de los senolíticos

Tipo de senolítico	Ejemplo
Compuestos naturales	Quercetina
Inhibidor de tirosinas quinasas	Dasatinib
Inhibidor de la familia BCL-2	Nativoclax (ABT263)
Inhibidor de la interacción MDM2/P53	UBX0101
Inhibidor de HSP90	Geldanamicina
Inhibidor de la unión de p53-FOXO4	Péptido FOXO4
Inhibidor de la histona desacetilasa	Panobinostat

Nota: Abreviaciones: *p53*: proteína supresora de tumores; *HSP90*: proteína de choque térmico 90; *FOXO4*: proteína O4 forkhead box. Fuente (Lagoumtzi & Chondrogianni, 2021)

La eliminación selectiva de las células senescentes es posible debido al mecanismo de acción de los senolíticos. Las células en estado de senescencia se protegen contra su propio SASP gracias a sus vías anti-apoptóticas conocidas como SCAPs, cuyas siglas en inglés significan “Senescent Cell Anti-apoptotic Pathways”. Para verificar que dichas vías son necesarias para la viabilidad celular se llevaron a cabo estudios de interferencia de ARN en los que se redujeron niveles de proteínas clave para su supervivencia, obteniéndose como resultado la muerte de las células senescentes, pero no de las células no senescentes. Los senolíticos se dirigen selectivamente a estas vías para eliminar a las células senescentes a través de la apoptosis. Varias SCAPs clave identificadas son la familia BCL-2, tirosinas quinasas, p53/p21, entre otras (Lagoumtzi & Chondrogianni, 2021; Zhang et al., 2021).

Los SCAPs necesarios para la resistencia a la apoptosis de las células senescentes varían según el tipo de célula. Los fármacos que se dirigen selectivamente a una sola vía pueden no ser eficaces en todos los tipos de células senescentes, por ejemplo, el navitoclax ejerce su acción senolítica sobre cepas de células endoteliales de la vena umbilical humana pero no tiene ese efecto en las células progenitoras humanas del tejido graso senescentes. Por lo tanto, es difícil afirmar que un senolítico sea un candidato universalmente efectivo para todos los tipos de células senescentes. En este caso, la solución es usar una combinación de senolíticos como por ejemplo dasatinib y quercetina. Dasatinib es un inhibidor de múltiples tirosinas quinasas utilizado clínicamente para el tratamiento del cáncer y es eficaz para eliminar los preadipocitos senescentes, mientras que la quercetina es un flavonoide natural que se dirige a la vía BCL-2, PI3K/AKT, insulina/IGF-1 y otros SCAP, eliminando preferentemente células endoteliales senescentes. La combinación de estos compuestos induce más eficientemente la apoptosis en ambos tipos de células senescentes. Este hecho prueba que se debe estudiar para cada indicación, el abordaje terapéutico más adecuado y eficaz para alcanzar los objetivos propuestos en el tratamiento de la patología (Kirkland et al., 2017; Zhang et al., 2021; Zhu et al., 2015). La búsqueda de agentes que actúen en múltiples nodulos de las redes SCAPs aumenta la especificidad para las células senescentes y reducen los efectos adversos en células que no se encuentran en senescencia (Kirkland & Tchkonja, 2020).

Tras los estudios y ensayos realizados, se determinó que no era necesario que los senolíticos estuvieran presente de manera continuada en el organismo para ejercer su efecto puesto que una breve interrupción de las vías SCAPs es suficiente para eliminar a las células senescentes. Por lo tanto, estos fármacos son efectivos cuando se administran de manera intermitente. Por ejemplo, el dasatinib y la quercetina tienen una vida media de eliminación de unas pocas horas, sin embargo, un solo ciclo corto alivia los efectos durante al menos siete meses. Esto puede deberse a que las células senescentes humanas tardan aproximadamente un mes en aparecer y expresar un SASP, al menos en cultivo celular; por lo tanto, a diferencia de los fármacos que actúan ocupando un receptor o dirigiéndose a una enzima, los senolíticos no necesitan estar presentes continuamente (Kirkland et al., 2017).

La frecuencia del tratamiento con senolíticos dependerá de las tasas de reacumulación de células senescentes, que probablemente varíe según las condiciones que inducen la senescencia celular. Por ejemplo, es probable que la alimentación continua con alto contenido de grasas o la exposición a terapias genotóxicas contra el cáncer provoquen una acumulación más rápida de células senescentes que el envejecimiento cronológico (Kirkland et al., 2017).

Las ventajas de la administración intermitente incluyen una menor oportunidad de desarrollar efectos secundarios, la viabilidad de administrar fármacos senolíticos durante períodos de salud relativamente buenos y un menor riesgo de efectos fuera del objetivo causados por la exposición continua a los fármacos. Otra ventaja de los senolíticos es la poca probabilidad de que aparezca resistencia a los medicamentos, porque las células senescentes no se dividen y, por lo tanto, no pueden adquirir mutaciones ventajosas, a diferencia de los tratamientos de cánceres o agentes infecciosos (Kirkland et al., 2017).

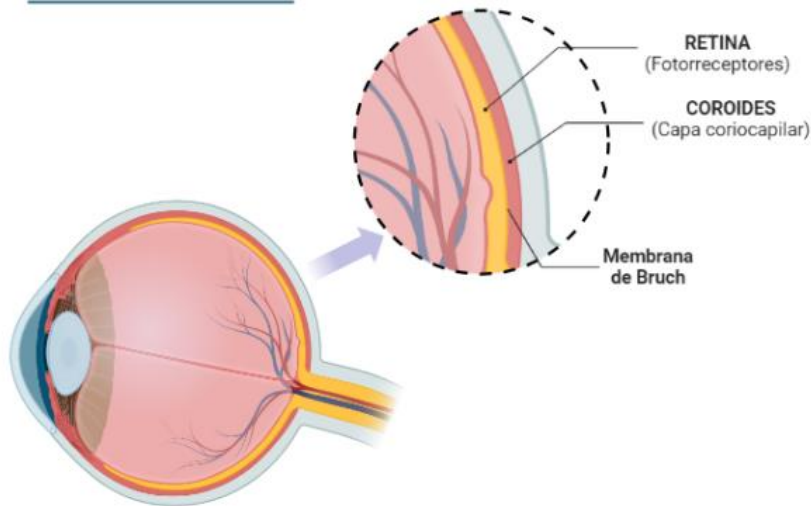
4.2. ENVEJECIMIENTO OCULAR, DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD Y LA IMPLICACIÓN DE LA SENESENCIA EN SU PATOGENIA.

La retina es un tejido rico en neuronas cuya función se centra en el procesamiento de la información visual. Una retina sana posee redes reguladoras inmunitarias activas cuyas células respaldan la morfología y la función normal de las células de la retina (Lee et al., 2021). En el proceso de envejecimiento, este tejido sufre cambios estructurales y fisiológicos que contribuyen a la degeneración de la retina y al desarrollo de enfermedades oculares. Según estudios realizados, con el envejecimiento se observan un menor número de neuronas retinianas, así como una disminución de las áreas de los árboles dendríticos y axonales y la disminución de células y sinapsis (Samuel et al., 2011).

En la retina senescente, las células se encuentran dañadas y su función está deteriorada presentando al mismo tiempo alteraciones en la morfología de las microglías, migración e infiltración de células inmunitarias sistémicas. Las células de la retina que son susceptibles a entrar en un estado de senescencia son los fotorreceptores (conos y bastones), las células ganglionares, las células amacrinas y células horizontales (Figura 2). Así mismo, en el proceso de envejecimiento aparecen unos depósitos llamados drusas, los cuales comienzan a acumularse en la membrana de Bruch y en el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Otros cambios que se observan son el engrosamiento de la membrana de Bruch y el adelgazamiento y disminución de los vasos de la capa coriocapilar de la coroides (Lee et al., 2021).

ANATOMÍA DEL OJO

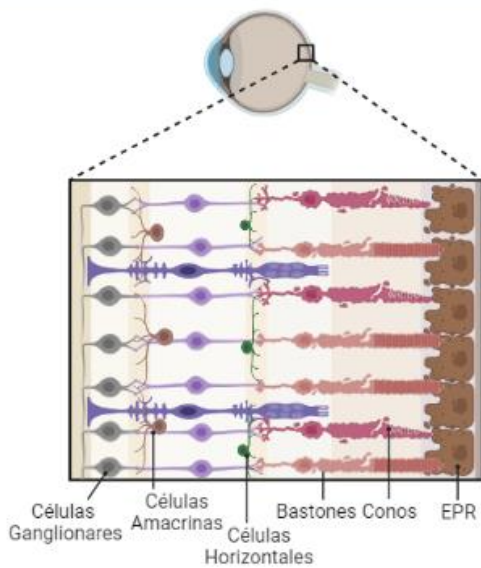
A



Created in BioRender.com bio

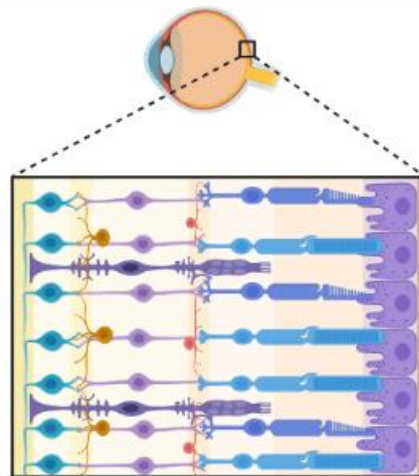
B

Retina Senescente



- Células de la retina que pueden entrar en senescencia:
 - Fotorreceptores (conos y bastones)
 - Células horizontales y amacrinas
 - Células ganglionares

Retina Sana



Created in BioRender.com bio

Figura 2: Anatomía del ojo (A) y Células senescentes de la retina (B). En la figura 2A vienen representadas varias capas del ojo siendo la más interna la retina donde se encuentran los fotorreceptores, seguida de la membrana de Bruch y la coroides donde está la capa coriocapilar. En la figura 2B aparece una comparación entre la retina senescente y la retina de un ojo sano. En la retina senescente, las células que pueden entrar en estado senescentes son los fotorreceptores (conos y bastones), las células horizontales, las células amacrinas y células ganglionares. Creado con BioRender.com

Como consecuencia, en la retina se produce un proceso de degeneración que se caracteriza por la pérdida progresiva de fotorreceptores y otras neuronas retinianas. Dicho proceso es notorio en enfermedades retinianas como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la retinopatía diabética y el glaucoma. Estas patologías son cada vez más prevalentes en ancianos y suponen importantes problemas de salud pública en todo el mundo debido al envejecimiento generalizado de la población y la falta de tratamientos que sean eficaces. Las etiologías de estas enfermedades varían entre sí; no obstante, si no se tratan, la pérdida de neuronas retinianas y células de soporte, así como las alteraciones producidas en el epitelio pigmentario, el endotelio microvascular y la glía pueden provocar una discapacidad visual grave consecuencia de la degeneración retiniana (Lagoumtzi & Chondrogianni, 2021).

Concretamente, este trabajo fin de grado se centra en la enfermedad de la DMAE en la cual la senescencia juega un papel crucial en el envejecimiento del tejido y, por lo tanto, en el desarrollo de la enfermedad.

4.2.1. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

La DMAE es una enfermedad degenerativa que afecta a la zona central de la retina, concretamente a la mácula lútea, un área ovalada de 3 a 5 milímetros de diámetro que se caracteriza por la presencia de depósitos de pigmentos amarillos de xantofila y se localiza temporal al disco óptico, estando delimitada por las arcadas vasculares temporal superior e inferior (Figura 3A). Esta estructura comprende el 4% del área de la retina y es responsable de la mayor parte de la visión fotópica útil. En su centro se encuentra la fovea de unos 2 milímetros de diámetro aproximadamente, en ella se obtiene la mayor agudeza visual debido a que es la zona de la retina con mayor densidad de conos (células fotorreceptoras especializadas para trabajar en condiciones de alta luminosidad, encargadas de la visión fina y los colores) (Figura 3B). La mácula es responsable de la visión central y del detalle, por lo tanto, las lesiones que se desarrollen en esta región provocan un gran deterioro en la función visual de los pacientes (Hageman et al., 1995; Lee et al., 2021).

Los síntomas que presentan las personas afectadas por esta enfermedad son visión borrosa, ondulación de líneas rectas, objetos distorsionados y pérdida de visión central debido a un escotoma. En los gabinetes optométricos y las clínicas oftalmológicas, la detección de este tipo de pacientes puede hacerse fácilmente realizando una prueba llamada rejilla de Amsler. Se trata de una cuadrícula de líneas negras sobre fondo blanco que se examina con la corrección adecuada para visión próxima, a una distancia de lectura y tapando el ojo no explorado.

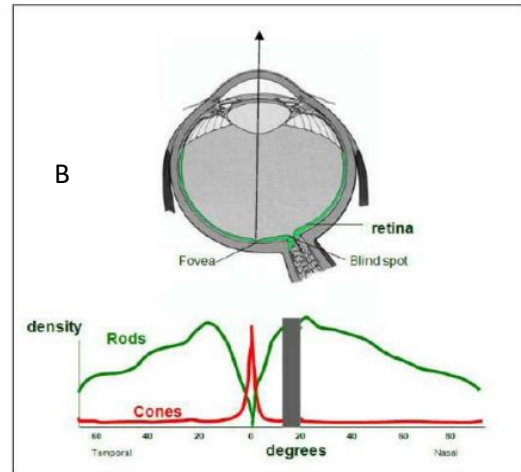
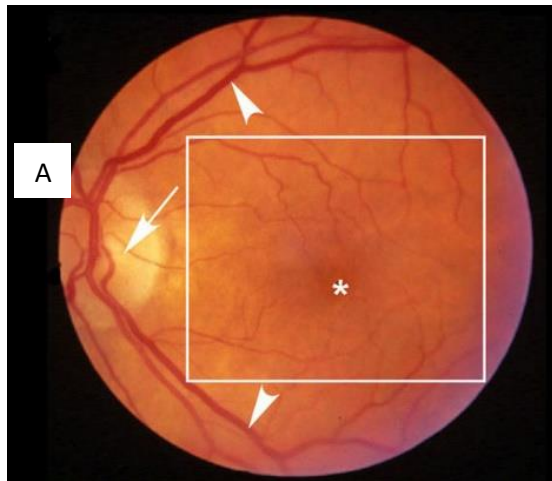


Figura 3: Disposición de la mácula (A) y Distribución de los fotorreceptores en la retina (B). En la figura 3A, el asterisco indica la ubicación de la fovea que se encuentra en el centro de la mácula, las flechas señalan las arcadas vasculares temporal superior e inferior. En la figura 3B se observa la densidad de conos y bastones a lo largo de la retina, siendo la mácula el punto en el que los bastones disminuyen su número en picado y los conos aumentan. La franja negra corresponde al nervio óptico donde no hay fotorreceptores. Tomado de: (Hageman et al., 1995; Van Bommel, 2009)

Esta prueba permite examinar de manera rápida los 20º de visión centrales manifestando, si los hubiera, escotomas centrales. La rejilla de Amsler servirá, posteriormente, para la valoración de la progresión y la respuesta al tratamiento, además de emplearse como medio de autocontrol del paciente domiciliario (Figura 4) (García Lozano et al., 2012).

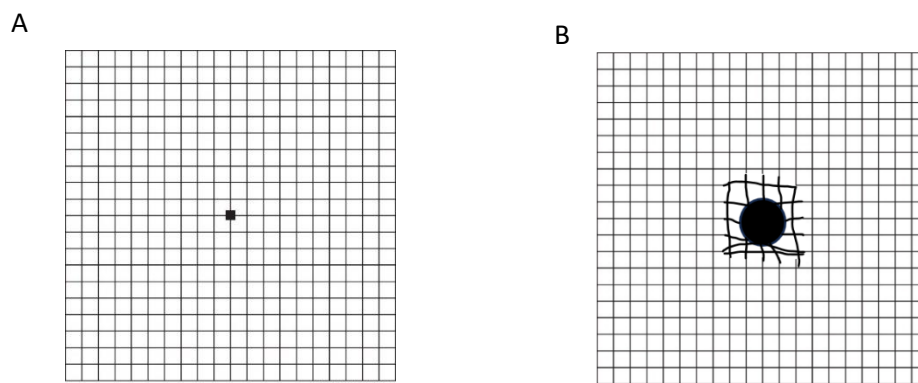


Figura 4: Rejilla de Amsler vista por un paciente con visión normal (A) y Rejilla de Amsler vista por un paciente con DMAE (B). En la figura 4B se observan deformaciones de las líneas de la cuadrícula y un escotoma central. Tomado de: (García Lozano et al., 2012).

Para entender mejor el impacto de la DMAE, es conveniente profundizar acerca de las estructuras que se ven afectadas por esta enfermedad. La primera capa de la retina y la más externa es el epitelio pigmentario. Dicha capa está formada por células epiteliales cuya parte apical está en contacto con los segmentos externos de los fotorreceptores y su cara basal se encuentra adherida a la membrana de Bruch, una capa que separa el epitelio pigmentario de la capa coriocapilar de la coroides (Figura 5).

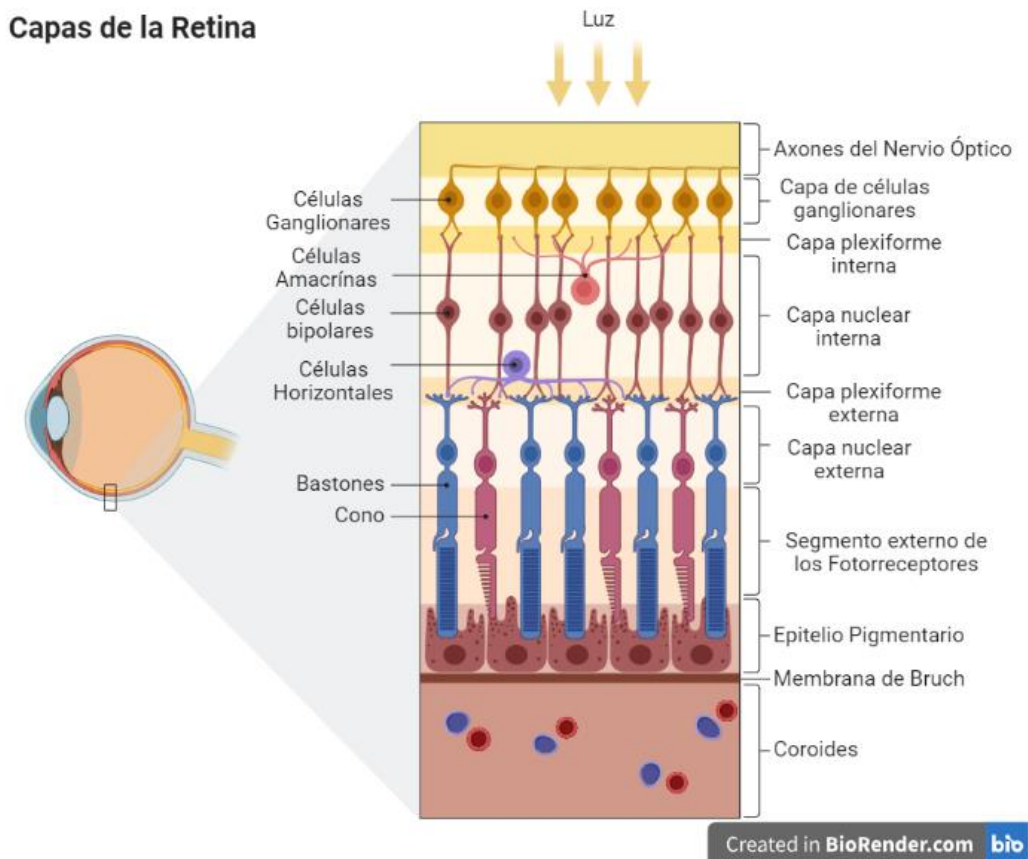


Figura 5: Capas de la retina. En la figura se representan las capas de la retina, desde la más interna a la más externa se encuentran: epitelio pigmentario, segmento externo de los fotorreceptores (conos y bastones), capa nuclear externa compuesta por los núcleos de los fotorreceptores, capa plexiforme externa donde ocurre la sinapsis entre los axones de las células fotorreceptoras y las células bipolares, capa nuclear interna que contiene los núcleos de las células bipolares así como de las células horizontales y amacrinas cuyos axones se encuentran en las capas plexiformes, capa plexiforme interna donde tiene lugar la sinapsis de las células bipolares y las células ganglionares y por último la capa de los axones de las células ganglionares que se dirigen al nervio óptico. La luz atraviesa todas las capas hasta llegar a los fotorreceptores donde es captada. También se representan en la imagen la coroides y la membrana de Bruch. Creado con BioRender.com.

Las células del epitelio pigmentario tienen como función fagocitar los segmentos externos de las células fotorreceptoras, absorber tanto luz como calor y liberar el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). También es fundamental destacar su participación en el ciclo de la vitamina A y el mantenimiento de la homeostasis de los fotorreceptores de la capa coriocalilar actuando de barrera de paso. Se trata de capas con gran importancia para el buen procesamiento de la información visual que es captada a través del ojo. La enfermedad de la DMAE se caracteriza por la muerte y la disfunción de los fotorreceptores, así como por la degeneración del epitelio pigmentario de la retina y la capa coriocalilar conduciendo a una pérdida progresiva de la visión (Blasiak, 2020).

En términos de prevalencia de la enfermedad, la DMAE es la principal causa de ceguera registrada en los países occidentales en personas mayores de 65 años, de hecho, la enfermedad no suele manifestarse clínicamente antes de los 55 años. Los estudios prevén que la DMAE afecte a 288 millones de personas en el año 2040 suponiendo un problema importante para la salud pública (Hageman et al., 1995; Lee et al., 2021; Wong et al., 2014).

La DMAE es una patología progresiva, poligénica y multifactorial con una etiología compleja. Aunque la edad sigue siendo su principal factor de riesgo, las interacciones de los genes susceptibles asociados con la activación del complemento, el metabolismo de los lípidos, el transporte de colesterol, la endocitosis mediada por receptores y la organización de la matriz extracelular, junto con los factores de riesgo ambientales, como el tabaquismo, la dieta, la obesidad, la exposición a la luz solar, el consumo de alcohol y las enfermedades cardiovasculares aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad o se asocian con una mayor gravedad de la DMAE (Lee et al., 2021).

En la clínica de la enfermedad encontramos dos formas: DMAE seca, también llamada atrófica o no exudativa, que puede progresar a un estado más avanzado denominado atrofia geográfica (AG) y DMAE húmeda, conocida además como exudativa o neovascular (Figura 6) (Blasiak, 2020).

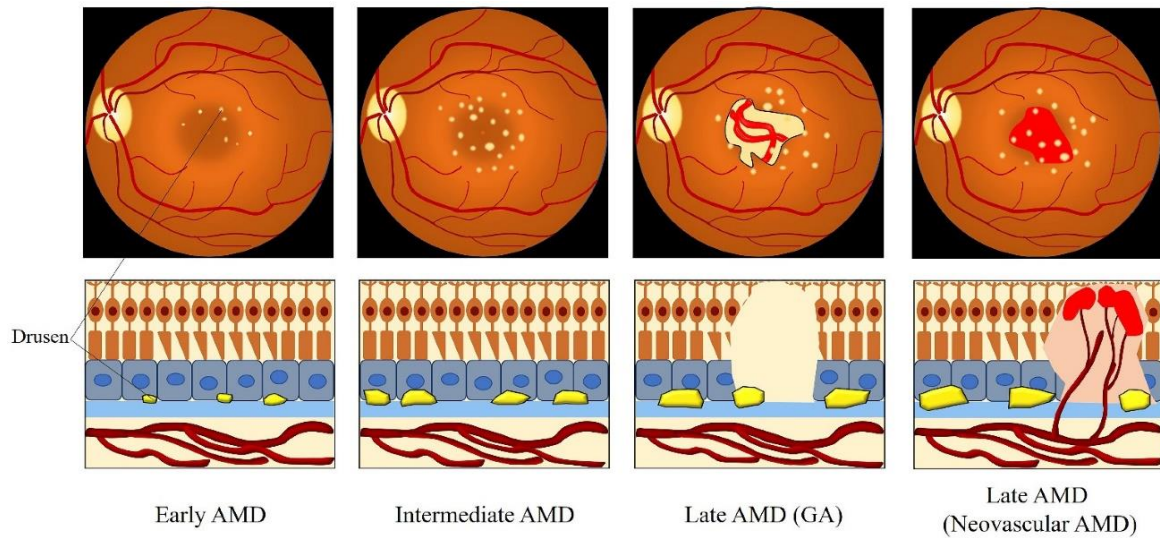


Figura 6: Desarrollo de la DMAE (AMD en inglés). De izquierda a derecha aparece la DMAE seca temprana, DMAE seca intermedia, atrofia geográfica (AG) y DMAE húmeda neovascular. Tomado de: (Ruan et al., 2021).

La DMAE seca se caracteriza por la presencia de depósitos de residuos celulares (lipofuscina) llamados drusas que no pueden ser eliminados y, por lo tanto, se van acumulando en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana de Bruch provocando daño macular (Figura 7 y Figura 8). El deterioro de la función visual es lento y progresivo, producto de las alteraciones del epitelio pigmentario y los fotorreceptores y presenta del 80 al 90% de los casos. Si sigue avanzando, la situación puede agravarse hasta tal punto de progresar a su forma tardía: AG (Figura 9) (Blasiak, 2020).

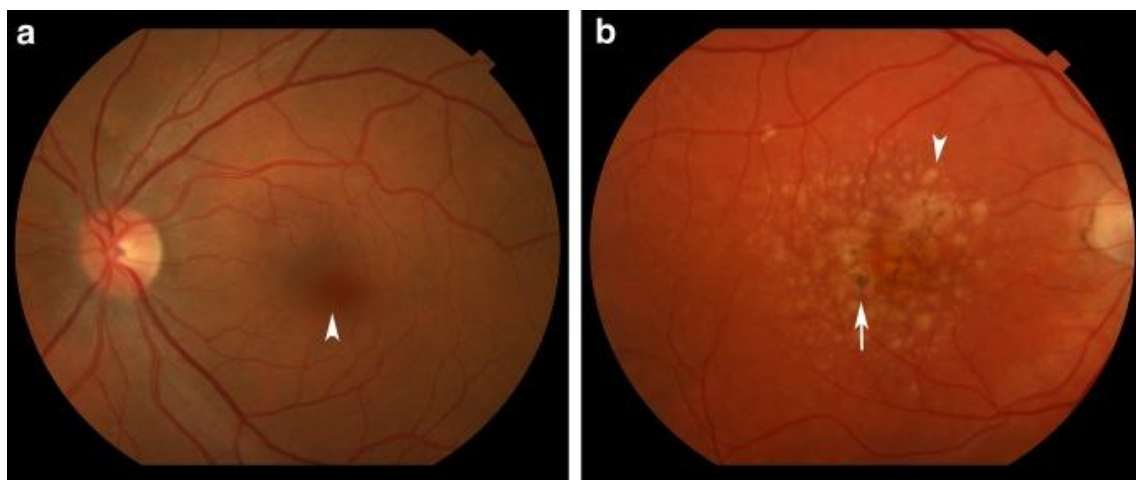


Figura 7: Fondo de ojo de paciente sano (A) y Fondo de ojo de paciente con DMAE seca (B). En la figura 7A se observa una retina sana, la zona oscura es la mácula y la punta de la flecha señala

la fovea que se encuentra en el centro de la misma. En la figura 7B se distinguen drusas en la región parafoveal señaladas por la flecha inferior, así como hiperpigmentaciones en el epitelio pigmentario de la retina señaladas por la flecha superior. Tomado de (Handa et al., 2019)

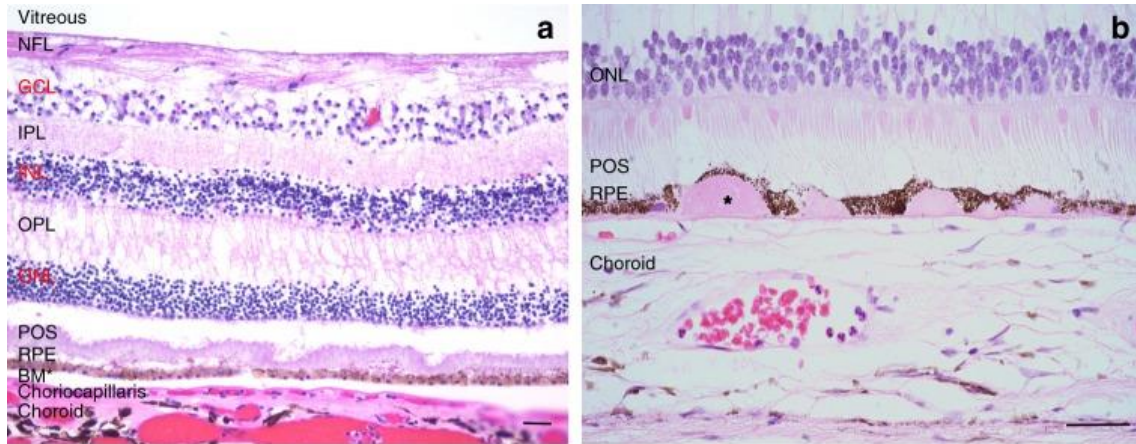


Figura 8: Corte histológico de una mácula sana (A) y Corte histológico de la mácula de un paciente con DMAE (B). En la figura 8B se indica con un asterisco la presencia de drusas acumuladas en el epitelio pigmentario de la retina (RPE siglas en inglés). Tomado de (Handa et al., 2019).



Figura 9: Fondo de ojo de un paciente con atrofia geográfica (AG). Las flechas delimitan los márgenes de las de regiones atrofiadas del epitelio pigmentario, los vasos sanguíneos coroideos se visualizan de manera más clara en esa región debido a la pérdida y ausencia del pigmento del epitelio. Se espera que estos pacientes tengan una mala visión central debido a la gran extensión de la atrofia. Tomado de: (Handa et al., 2019).

Por otro lado, se encuentra la DMAE húmeda la cual tan solo del 10 al 15 % de los pacientes con DMAE seca desarrollan. La característica más significativa de este tipo de DMAE es la generación de una membrana neovascular coroidea anormal en la mácula (un proceso denominado neovascularización coroidea), que es propenso a fugas o hemorragia debajo de la retina que conduce a la cicatrización de la retina y la pérdida repentina de la visión (Figura 10). Las drusas de la DMAE húmeda son distintas a las que aparecen en la DMAE seca, las drusas de la DMAE seca son de pequeño tamaño, color amarillento y suelen estar separadas las unas de las otras, en cambio, las drusas del tipo húmedo son de mayor tamaño, color blanquecino y de bordes irregulares. En la DMAE húmeda, las lesiones iniciales comienzan por la pérdida de la vasculatura coiroidea que puede deberse a una reducción en el suministro de sangre inducido por la estenosis de los grandes vasos. Este entorno acumula moléculas proinflamatorias que contribuyen a la progresión de la enfermedad. El epitelio pigmentario permanece intacto, pero se vuelve hipóxico y comienza a producir sustancias angiogénicas, incluido VEGF, que estimula la formación de nuevos vasos a partir de la capa coroidea. Estos eventos resultan en la muerte de los fotorreceptores principalmente debido a la falta de nutrientes (Blasiak, 2020).



Figura 10: Fondo de ojo de un paciente con DMAE húmeda. Este paciente se encuentra en la etapa terminal de la DMAE exudativa, se observa una gran cicatriz disciforme señalada por las puntas de las flechas, la cicatriz cubre la región macular y está parcialmente delineada por la hemorragia subretiniana. Tomado de: (Handa et al., 2019).

Tanto la DMAE seca como la húmeda se caracterizan por la disfunción y/o muerte de los componentes de las capas del epitelio pigmentario y la capa coroidea, así como de la membrana de Bruch y los fotorreceptores, ya que están mutuamente y funcionalmente integrados; sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto por el cual la DMAE seca progresa a DMAE húmeda (Blasiak, 2020).

4.2.2. Implicación de la senescencia en la patogenia de la DMAE

La retina es uno de los tejidos metabólicamente más activos del cuerpo humano, cuyas demandas energéticas y actividad mitocondrial le hacen ser vulnerable a las agresiones nutricionales y las desregulaciones metabólicas. Hay evidencias que indican que tanto la senescencia como el SASP de las células senescentes contribuyen a la pérdida de células y la posterior acumulación de depósitos productores de especies reactivas de oxígeno (ROS), acelerando de esta manera la disfunción retiniana (Blasiak, 2020). Los mecanismos moleculares de la senescencia pueden ser provocados en el ojo por diversos factores exógenos y endógenos tales como estrés oxidativo, alteraciones metabólicas, señales de factores de crecimiento y nutrientes, disfunción de los telómeros y daño del ADN. Otros estimulantes, como la disfunción de la autofagia y la respuesta inflamatoria anormal, también desempeñan un papel en la activación de la senescencia celular (Figura 11) (Lee et al., 2021).

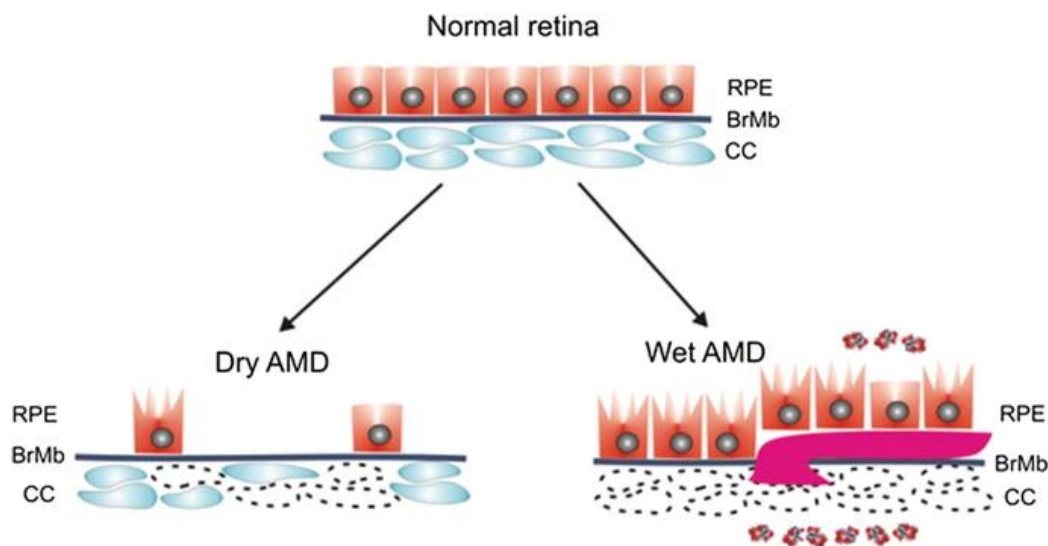


Figura 11: Características de la DMAE seca y húmeda. La retina normal tiene fotorreceptores (no representados en la figura) que están en contacto con el epitelio pigmentario de la retina (RPE), la membrana de Bruch (BrMb) y la capa coriocapilar (CC) la cual está mantenida por una gran cantidad de vasos sanguíneos coroideos (no representados en la figura). En la DMAE seca (Dry AMD), las células del RPE se pierden progresivamente con la progresión de la enfermedad al igual que las células de la CC (línea discontinua). En la DMAE húmeda, las células de la CC se pierden casi por completo, el tejido se vuelve hipóxico y se producen factores de crecimiento vascular (VEGF, representado como un agregado multicolor) los cuales inducen la formación de neovascularización coroidea (en la figura se representa como un gran vaso de color rosa que penetra la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario) Tomado de: (Blasiak, 2020).

Evidencias señalan la presencia de células senescentes del epitelio pigmentario en ojos de donantes humanos con DMAE. Además de estos hallazgos, las neuronas retinianas, las células endoteliales coroideas y la microglía también muestran senescencia asociada al envejecimiento retiniano y a la patogenia de la DMAE (Lee et al., 2021). El epitelio pigmentario es fundamental para mantener la salud de los fotorreceptores. En los pacientes con DAME, las alteraciones patológicas del epitelio ocurren con frecuencia antes de la muerte de los conos y los bastones. Dichas alteraciones pueden ser consecuencia de los cambios acontecidos en la membrana de Bruch, lo que predispone a la deposición de drusas y al daño macular progresivo (Lee et al., 2021).

En cuanto a la pérdida de células endoteliales de la capa coriocalilar, los estudios indican que las células endoteliales coroideas envejecidas en monos Rhesus presentan niveles altos de SA- β -Gal y contractilidad citoesquelética aberrante causando rigidez vascular coroidea, así como disfunción vascular y muerte de las células endoteliales (Cabrera et al., 2016; Lee et al., 2021). La microglía retiniana son células del sistema nervioso central que constituyen la primera línea de vigilancia inmunológica contra agresiones internas y externas. La senescencia de este tipo de células contribuye a una inflamación persistente y a la pérdida de la homeostasis tisular en el desarrollo de la DMAE. La morfología de la microglía senescente difiere de la sana en las dendritas, las cuales son de menor tamaño y tienen menos ramificaciones, presentando por tanto una motilidad más lenta. Estos cambios morfológicos afectan a su capacidad funcional y pueden provocar la acumulación de desechos neurotóxicos o células enfermas que conducen a inflamación y estrés metabólico. De igual manera, La senescencia de las células inmunitarias sistémicas contribuye a la degeneración de la retina al alterar la regulación inflamatoria y la eliminación inmunitaria (Lee et al., 2021).

Teniendo una **visión global**, estos son los aspectos relacionados con la senescencia que se observan en la retina senescente de un paciente con DMAE: las drusas empiezan a acumularse entre la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario. Como consecuencia, la membrana de Brush se engrosa y la capa vascular de la capa coriocalilar se reduce. Numerosos factores SASP, como IL-6, IL-12, TNF- α e IL-8, se liberan de las células retinianas senescentes y de las células inmunitarias que se infiltran en la retina. La acumulación de ROS contribuye a una inflamación crónica y, por tanto, a la progresión de la DMAE, al igual que el péptido beta amiloide (A β) presente en las drusas, el cual puede inducir la senescencia en las células del epitelio pigmentario que puedan liberar SASP y citoquinas inflamatorias. Por último, la acumulación de lipofuscina en las células del epitelio pigmentario es otra de las características más comunes en los pacientes con DMAE, este hecho aumenta con la edad debido a que la capacidad de

eliminación de los desechos celulares por las células del endotelio se ve disminuida con el envejecimiento (Figura 12 y 13) (Lee et al., 2021).

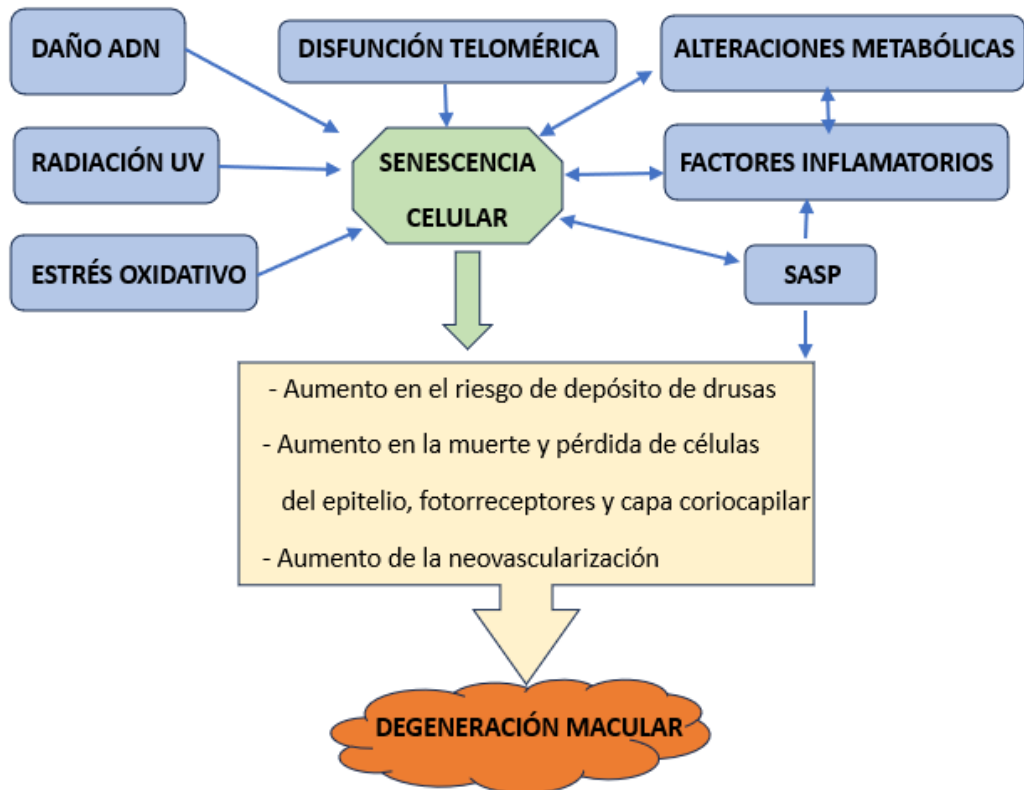


Figura 12: Etiología y consecuencias de la senescencia celular que contribuye al desarrollo de la DMAE. Diversos factores influyen tales como la radiación ultravioleta (UV), el estrés oxidativo, los daños en el ADN y la disfunción de los telómeros pueden activar la senescencia celular. Las células senescentes muestran alteraciones metabólicas y un fenotipo secretor que junto con factores inflamatorios influyen sobre la senescencia acelerando su progresión. Las consecuencias de la senescencia, como el aumento del depósito de drusas, el aumento de la neovascularización y el aumento de la muerte y pérdida de las células del epitelio pigmentario, fotorreceptores y capa coriocapilar, conducen a la degeneración macular. Fuente: Elaboración propia.

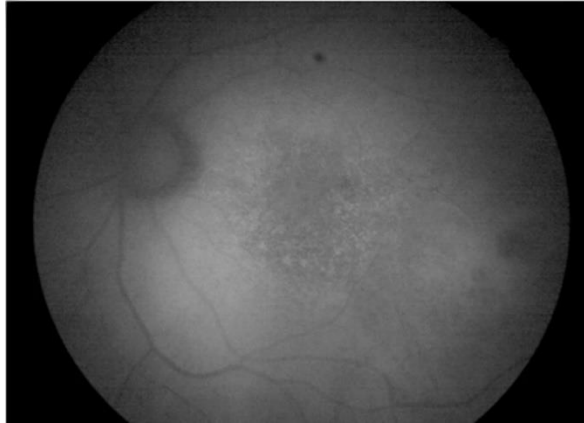


Figura 13: Fondo de ojo en el que se observa la acumulación de lipofuscina en la retina de un paciente con DMAE. Tomado de (Lee et al., 2021).

Los tratamientos actuales para la DMAE consisten en inyecciones intravítreas de fármacos anti angiogénicos como el ranibizumab en el caso de la DMAE de tipo húmedo (Kaiser & Do, 2007). El ojo es un órgano ideal para este tipo de tratamiento debido a la relativa facilidad de acceso, compartimentación y pequeño tamaño de este (Lee et al., 2021). Los ensayos clínicos indican que el tratamiento contra el factor de crecimiento endotelial vascular con ranibizumab logró una pérdida de agudeza visual menor de 15 letras, así como una mejora de la visión a los 12 y 24 meses que los grupos control (Kaiser & Do, 2007). Sin embargo, la DMAE seca y su forma tardía AG aún no disponen de un tratamiento aprobado, aunque se están llevando a cabo ensayos clínicos que estudian enfoques terapéuticos como la neuroprotección, la supresión de la inflamación y la inhibición del complemento como posibles vías de acción para tratarlas (Spaide, 2018).

4.3. USO DE SENOTERAPÉUTICOS COMO POSIBLE TRATAMIENTO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

El abordaje terapéutico desde la perspectiva de la senescencia se centra en eliminar selectivamente a las células senescentes e inhibir la liberación del fenotipo secretor SASP con senolíticos y senomorfos, respectivamente (Lee et al., 2021). Los senomorfos como la rapamicina y la metformina, mejoran la inflamación tisular crónica al regular la liberación de los compuestos SASP de las células senescentes. Sin embargo, estos fármacos ejercen efectos biológicos complejos e influyen en múltiples vías de señalización además de suprimir el SASP; por lo que, su uso para el tratamiento de enfermedades como la DMAE aún no está consolidado (Spaide, 2018).

A raíz de los estudios y los ensayos clínicos que se están llevando a cabo, los autores barajan posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento como es la DMAE. Unos autores proponen que la eliminación de la fuente de inflamación crónica mediante la eliminación de las células senescentes puede mejorar la homeostasis de los tejidos, en el caso de la DMAE, la eliminación de las células del epitelio pigmentario en estado senescente podría atenuar la degeneración de la retina y aumentar la capacidad de regeneración del tejido de la misma (Spaide, 2018). Mientras que, en otro estudio, los autores expresan que dirigir la terapia hacia los componentes específicos del SASP como las citoquinas IL-6 e IL-8 podría ser potencialmente prometedor, usándose para ello medicamentos como siltuximab o tocilizumab que actúan bloqueando la IL-6 o su receptor (Lee et al., 2021).

Por otra parte, los vasos sanguíneos de la retina y la coroides presentan una mayor capacidad de remodelación en comparación a otras partes del ojo, por ende, la eliminación de los vasos sanguíneos senescentes se ha posicionado como un posible objetivo terapéutico eficaz que podría conducir a una remodelación vascular beneficiosa y a la homeostasis tisular en enfermedades neoangiogénicas (Lee et al., 2021). Finalmente, otra estrategia senoterapéutica que se ha estado contemplando es el uso de inmunoterapia para mejorar la gravedad de la neovascularización patológica de la DMAE de tipo húmedo. Los neutrófilos infiltrados eliminan la vasculatura senescente a través de la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) que promueven la regeneración vascular de la retina y la reparación del tejido con un mecanismo alternativo a la muerte celular denominado NETosis (Lee et al., 2021).

4.3.1. Ensayos clínicos con senolíticos para el tratamiento de la DMAE

Actualmente, los ensayos clínicos se están realizando con senolíticos puesto que estos han revelado su eficacia para eliminar las células senescentes, al contrario que los senomorfos, los cuales aún no han sido introducidos en la práctica clínica. A diferencia de los senolíticos, los senomorfos deben estar presentes en el organismo de forma regular lo que conlleva a una administración durante un periodo de tiempo prolongado para comprobar su máximo efecto mientras intervienen en otros procesos y vías biológicas al mismo tiempo, aumentando el riesgo de aparición de efectos secundarios graves (Lagoumtzi & Chondrogianni, 2021).

El potencial terapéutico que presentan los senolíticos es un enfoque nuevo e interesante para el tratamiento de enfermedades degenerativas asociadas al envejecimiento como la DMAE. No obstante, los ensayos deben demostrar su seguridad, tolerabilidad, compromiso con el objetivo (eliminación de células senescentes) y eficacia, así como una dosis y vía de administración

adecuada antes de que el fármaco esté disponible para el uso de la población (Kirkland & Tchkonja, 2020).

En una perspectiva ideal, la práctica debe realizarse con fármacos cuyo perfil de seguridad esté clínicamente establecido, con datos preclínicos sólidos sobre los medicamentos e indicaciones con respecto a los que se desea investigar. Los ensayos clínicos deben monitorearse cuidadosamente, prefiriéndose la administración intermitente a la administración continua para reducir los efectos secundarios fuera del objetivo. Para acelerar el proceso, lo ideal sería realizar varios ensayos en paralelo para varias enfermedades, en vez de encadenar uno tras otro. Si el fármaco demuestra su seguridad y efectividad para enfermedades graves, se puede ir escalando el tratamiento hacia condiciones menos graves y, eventualmente, a la prevención de enfermedades asociadas a la senescencia celular (Kirkland & Tchkonja, 2020).

En la práctica actual, no hay evidencias suficientes que respalden el uso de agentes senolíticos fuera del contexto de los ensayos clínicos cuidadosamente monitoreados y supervisados por los profesionales sanitarios e investigadores (Kirkland & Tchkonja, 2020). A continuación, se detallan algunos estudios que se están llevando a cabo con senolíticos para el tratamiento de la DMAE (Tabla 3).

Tabla 3. Ensayos clínicos con senolíticos como terapia para tratar la DMAE

Compuesto senolítico en estudio	Patología	Estado	Study ID (clinicaltrials.gov)
UBX1325	DMAE húmeda	Fase 2	NCT05275205
UBX1325	DMAE húmeda Edema macular diabético	Fase 1	NCT04537884
Quercetina Resveratrol Curcumina	DMAE	Fase 2	NCT05062486
Curcumina	DMAE seca	Fase 1 temprana	NCT04590196

Nota. Fuente: Clinicaltrials.gov

El fármaco **UBX1325** es un agente senolítico inhibidor de la proteína anti apoptótica Bcl-2 (BCL-xL) y se encuentra actualmente en dos ensayos clínicos, el primero que aparece en la tabla (NCT05275205) se trata de un ensayo en fase 2 que evalúa la seguridad, la tolerabilidad y la actividad biológica de una inyección intravítrea de UBX1325 en pacientes con DMAE húmeda. El

segundo (NCT04537884) es un ensayo en fase 1 en el que se evalúa la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de una inyección, también intravítrea, de UBX1325 en pacientes diagnosticados con edema macular diabético o DMAE húmeda. De hecho, un estudio reciente realizado con otro inhibidor de la familia BCL-xL, **UBX1967**, ha demostrado prometedores resultados eliminando células endoteliales en estado senescente y promoviendo la reparación vascular en un modelo de retinopatía en ratones (Crespo-Garcia et al., 2021; Lee et al., 2021).

La **quercetina** es un flavonoide natural que se dirige a la vía BCL-2, PI3K/AKT, insulina/IGF-1, HIF-1 α y otros SCAP, eliminando preferentemente las células endoteliales senescentes (Zhang et al., 2021). Actualmente, la quercetina se usa en el tratamiento del cáncer, reacciones alérgicas, inflamación, artritis y trastornos cardiovasculares. Además, también juega un papel importante en la agregación plaquetaria y la peroxidación de lípidos y mejora la biogénesis de las mitocondrias. Este compuesto manifiesta propiedades antioxidantes tanto in vivo como in vitro y su actividad de eliminación de radicales libres protege de diversos trastornos asociados con la edad (Deepika & Maurya, 2022). El estudio recogido en la tabla (NCT05062486) se trata de un ensayo en fase 2 que evalúa la seguridad y eficacia de la combinación de resveratrol, quercetina y curcumina en pacientes con DMAE.

La **curcumina** es un antioxidante natural que tiene efecto senolítico induciendo la apoptosis en una gran variedad de células senescentes aumentando la degradación proteosomal de las proteínas de la familia anti apoptótica BCL-2 (Zhang et al., 2021). El estudio que se está llevando a cabo (NCT04590196) está en fase 1 temprana y su objetivo es investigar el efecto de la suplementación oral con curcumina en la progresión de la DMAE seca.

Finalmente, también se han llevado a cabo estudios preclínicos con compuestos con actividad senolítica como **Nutlin-3a**, un potente inhibidor de MDM2/p53. En dicho estudio, se creó un modelo de ratón inducido químicamente que exhibió características generales de células senescentes del epitelio pigmentario, coincidiendo además con fenotipos de células senescentes del epitelio pigmentario de pacientes con DMAE seca. La eliminación de células RPE senescentes con Nutlin-3a redujo los niveles de marcadores de senescencia, componentes SASP, mejorando la degeneración retiniana en modelos de ratón. Además, la evaluación funcional mediante electroretinogramas mostró una recuperación significativa de la función visual después del tratamiento con Nutlin-3a. Estos resultados abren las puertas a un nuevo enfoque y una posibilidad terapéutica para la DMAE de tipo seco, la cual no tiene un tratamiento aprobado actualmente (Spaide, 2018).

5. CONCLUSIONES.

La esperanza de vida de la población aumentará considerablemente en los próximos años lo que conllevará al aumento del envejecimiento de la población mundial. Esto puede incrementar el riesgo de aparición de enfermedades crónicas y degenerativas asociadas a la edad como es la DMAE. La senescencia juega un papel fundamental en el proceso del envejecimiento, por lo cual el uso de senolíticos puede ser una buena estrategia terapéutica para el futuro tratamiento de estas enfermedades.

La senescencia celular se trata de una detención estable del ciclo celular resultado de su agotamiento replicativo y su desregulación provoca la acumulación de células envejeciendo el tejido y el uso de compuestos que eliminen selectivamente células senescentes como son los senolíticos, pueden contribuir a su control.

La retina es uno de los tejidos metabólicamente más activos del cuerpo humano lo que la hace vulnerable a agresiones que promueven la senescencia y el daño de sus células aumentando el riesgo de desarrollar patologías de carácter ocular como la DMAE, la cual es causante de la mayoría de los casos de ceguera en personas mayores de 65 años en los países occidentales.

Los ensayos clínicos que se están llevando a cabo apuestan por el potencial terapéutico de los senolíticos (como por ejemplo UBX1325, quercetina y curcumina) para el tratamiento de la DMAE.

Como perspectiva futura, el uso de los senolíticos puede suponer un excelente abordaje terapéutico debido a que la senescencia es un factor de riesgo clave para la aparición y desarrollo de la DMAE. Es de esperar que las investigaciones que se están llevando a cabo actualmente aporten más evidencias sobre la efectividad de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades crónicas y degenerativas de carácter ocular relacionadas con el envejecimiento.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Barnett, K., Mercer, S. W., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S., & Guthrie, B. (2012). Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *The Lancet*, *380*(9836), 37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
- Blasiak, J. (2020). Senescence in the pathogenesis of age-related macular degeneration. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 77, Issue 5, pp. 789–805). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03420-x>
- Cabrera, A. P., Bhaskaran, A., Xu, J., Yang, X., Scott, H. A., Mohideen, U., & Ghosh, K. (2016). Senescence increases choroidal endothelial stiffness and susceptibility to complement injury: Implications for choriocapillaris loss in AMD. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *57*(14), 5910–5918. <https://doi.org/10.1167/iops.16-19727>
- Crespo-García, S., Tsuruda, P. R., Dejda, A., Ryan, R. D., Fournier, F., Chaney, S. Y., Pilon, F., Dogan, T., Cagnone, G., Patel, P., Buscarlet, M., Dasgupta, S., Girouard, G., Rao, S. R., Wilson, A. M., O'Brien, R., Juneau, R., Guber, V., Dubrac, A., ... Sapieha, P. (2021). Pathological angiogenesis in retinopathy engages cellular senescence and is amenable to therapeutic elimination via BCL-xL inhibition. *Cell Metabolism*, *33*(4), 818-832.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.011>
- Deepika, & Maurya, P. K. (2022). Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27082498>
- Ellison-Hughes, G. M. (2020). First evidence that senolytics are effective at decreasing senescent cells in humans. *EBioMedicine*, *56*, 102473. <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2019.09.053>
- García Lozano, I., López García, S., & Elosua de Juárez, I. (2012). Actualización en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad. In *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia* (Vol. 47, Issue 5, pp. 214–219). Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2011.11.011>
- Ge, M., Hu, L., Ao, H., Zi, M., Kong, Q., & He, Y. (2021). Senolytic targets and new strategies for clearing senescent cells. *Mechanisms of Ageing and Development*, *195*, 111468. <https://doi.org/10.1016/J.MAD.2021.111468>

- Hageman, G. S., Gehrs, K., Johnson, L. V., & Anderson, D. (1995). Age-Related Macular Degeneration (AMD). In *Utah Health Sciences Center*.
- Handa, J. T., Bowes Rickman, C., Dick, A. D., Gorin, M. B., Miller, J. W., Toth, C. A., Ueffing, M., Zarbin, M., & Farrer, L. A. (2019). A systems biology approach towards understanding and treating non-neovascular age-related macular degeneration. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11262-1>
- Hayflick, L., & Moorhead, P. S. (1961). THE SERIAL CULTIVATION OF HUMAN DIPLOID CELL STRAINS'. In *Experimental Cell Research* (Vol. 25).
- Kaiser, P. K., & Do, D. V. (2007). Ranibizumab for the treatment of neovascular AMD. *International Journal of Clinical Practice*, 61(3), 501–509. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01299.x>
- Kim, E. C., & Kim, J. R. (2019). Senotherapeutics: Emerging strategy for healthy aging and age-related disease. In *BMB Reports* (Vol. 52, Issue 1, pp. 47–55). The Biochemical Society of the Republic of Korea. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.1.293>
- Kirkland, J. L., & Tchkonja, T. (2020). Senolytic drugs: from discovery to translation. In *Journal of Internal Medicine* (Vol. 288, Issue 5, pp. 518–536). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/joim.13141>
- Kirkland, J. L., Tchkonja, T., Zhu, Y., Niedernhofer, L. J., & Robbins, P. D. (2017). The Clinical Potential of Senolytic Drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(10), 2297–2301. <https://doi.org/10.1111/jgs.14969>
- Kowald, A., & Kirkwood, T. B. L. (2021). Senolytics and the compression of late-life mortality. *Experimental Gerontology*, 155, 111588. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2021.111588>
- Lagoumtzi, S. M., & Chondrogianni, N. (2021). Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. In *Free Radical Biology and Medicine* (Vol. 171, pp. 169–190). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.003>
- Lee, K. S., Lin, S., Copland, D. A., Dick, A. D., & Liu, J. (2021). Cellular senescence in the aging retina and developments of senotherapies for age-related macular degeneration. In *Journal of Neuroinflammation* (Vol. 18, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02088-0>

- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. In *Cell* (Vol. 153, Issue 6, p. 1194). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Marengoni, A., Angleman, S., Melis, R., Mangialasche, F., Karp, A., Garmen, A., Meinow, B., & Fratiglioni, L. (2011). Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Research Reviews*, 10(4), 430–439. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2011.03.003>
- Massoud, G. P., Eid, A. E., Booz, G. W., Rached, L., Yabluchanskiy, A., & Zouein, F. A. (2023). Senolytics in diseases: killing to survive. *Anti-Aging Pharmacology*, 245–267. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823679-6.00009-6>
- Ruan, Y., Jiang, S., & Gericke, A. (2021). Age-related macular degeneration: Role of oxidative stress and blood vessels. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 3, pp. 1–22). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22031296>
- Samuel, M. A., Zhang, Y., Meister, M., & Sanes, J. R. (2011). Age-related alterations in neurons of the mouse retina. *Journal of Neuroscience*, 31(44), 16033–16044. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3580-11.2011>
- Spaide, R. F. (2018). Improving the age-related macular degeneration construct: A new classification system. *Retina*, 38(5), 891–899. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001732>
- Sreekumar, P. G., Hinton, D. R., Kannan, R., & Martin, P. M. (2020). The Emerging Role of Senescence in Ocular Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/2583601>
- Van Bommel, W. (2009). *El espectro de las fuentes de luz y bajos niveles de iluminación: fundamentos*.
- Wong, W. L., Su, X., Li, X., Cheung, C. M. G., Klein, R., Cheng, C. Y., & Wong, T. Y. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 2(2). [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1)
- Zhang, L., Pitcher, L. E., Prahald, V., Niedernhofer, L. J., & Robbins, P. D. (2021). Recent advances in the discovery of senolytics. *Mechanisms of Ageing and Development*, 200, 111587. <https://doi.org/10.1016/J.MAD.2021.111587>

Zhu, Y., Tchkonina, T., Pirtskhalava, T., Gower, A. C., Ding, H., Giorgadze, N., Palmer, A. K., Ikeno, Y., Hubbard, G. B., Lenburg, M., O'hara, S. P., Larusso, N. F., Miller, J. D., Roos, C. M., Verzosa, G. C., Lebrasseur, N. K., Wren, J. D., Farr, J. N., Khosla, S., ... Kirkland, J. L. (2015). The achilles' heel of senescent cells: From transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*, 14(4), 644–658. <https://doi.org/10.1111/accel.12344>