



# Senescencia Celular

Annemarie Ziegler B., Ph.D.

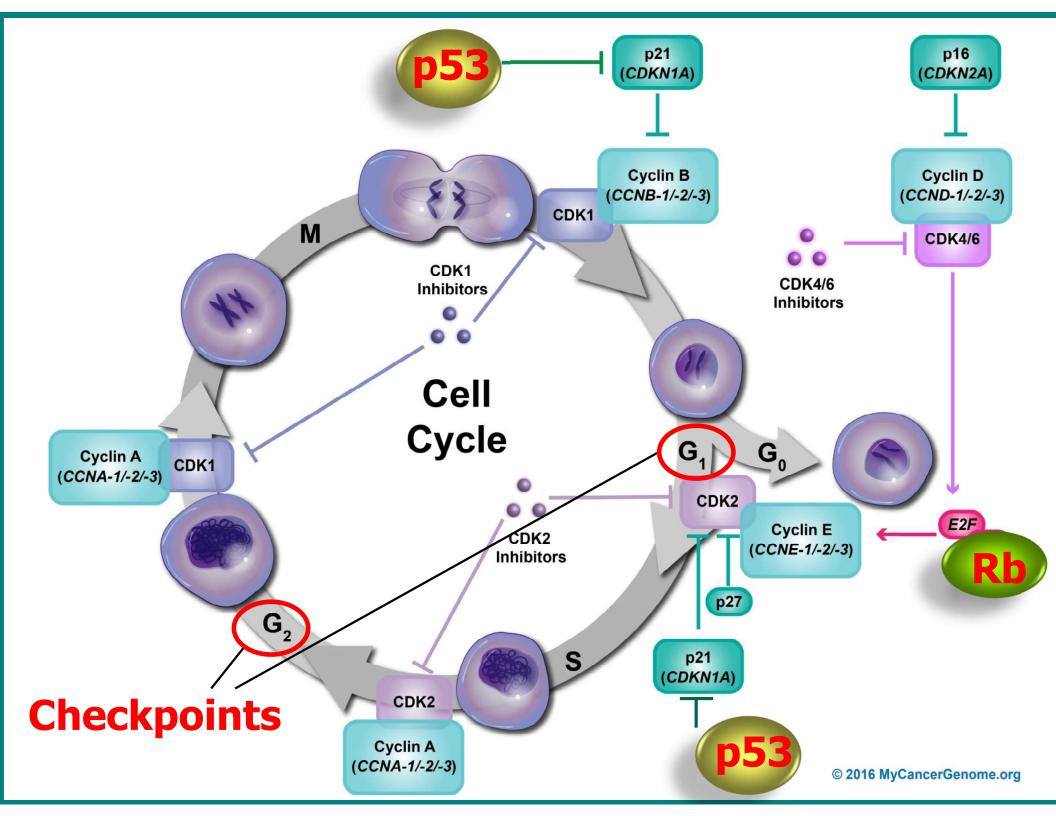
Oncología Molecular Agosto 2020

#### <u>Objetivos</u>

- Conocer el ciclo celular y sus puntos de control
- Distinguir mecanismos que alteran la capacidad proliferativa de las células
- Comprender la relación entre la capacidad replicativa y los telómeros
- Comprender las consecuencias de la activación de la telomerasa

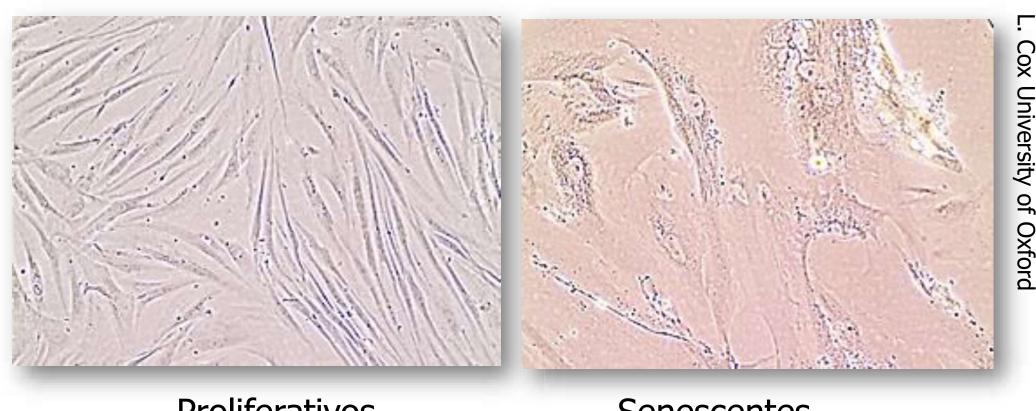
#### <u>Proliferación</u>

- La proliferación celular es necesaria para la mantención de los tejidos
- Mitosis (células somáticas), Meiosis (células germinales)
- La proliferación ocurre en forma altamente regulada en respuesta a estímulos específicos
- Ciclo Celular: describe el estado replicativo de una célula y los puntos de control de la división celular



#### ¿Por qué Envejecen las Células?

#### Fibroblastos en cultivo

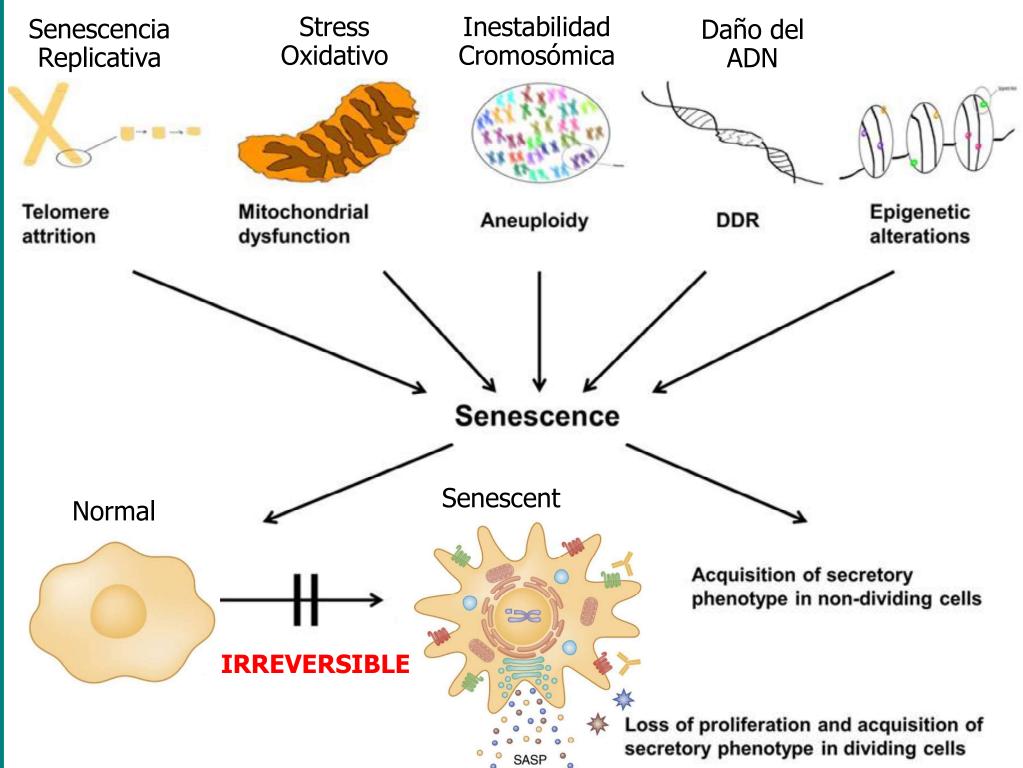


**Proliferativos** 

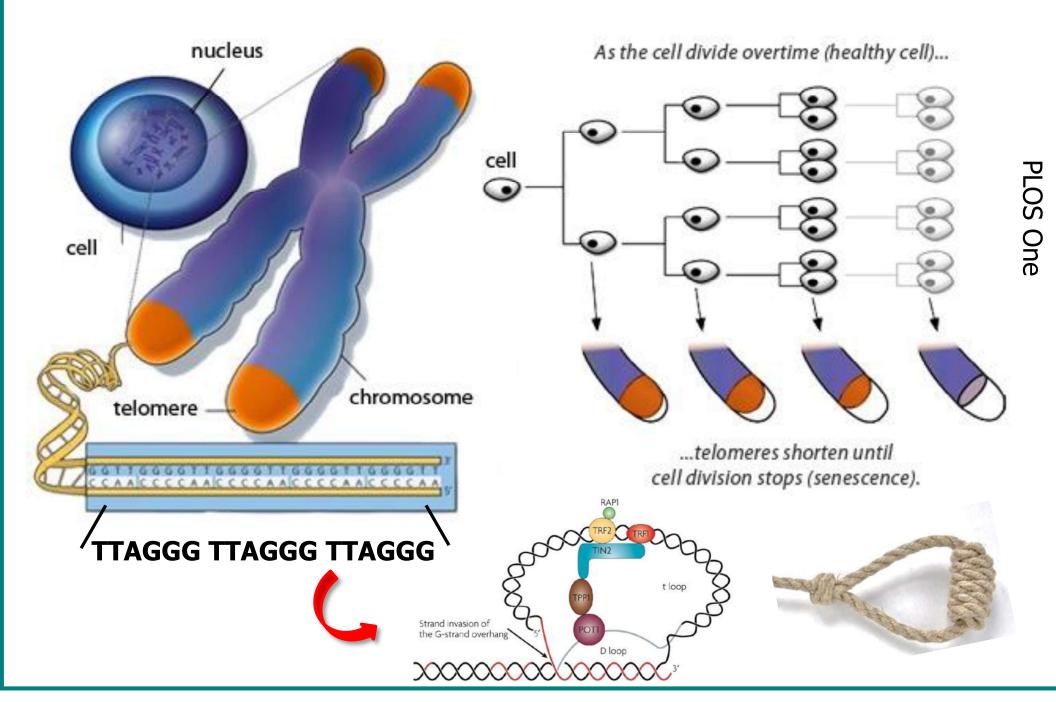
Senescentes

En cultivo: número máximo de divisiones (~50) o Límite de Hayflick

Cox University of Oxford

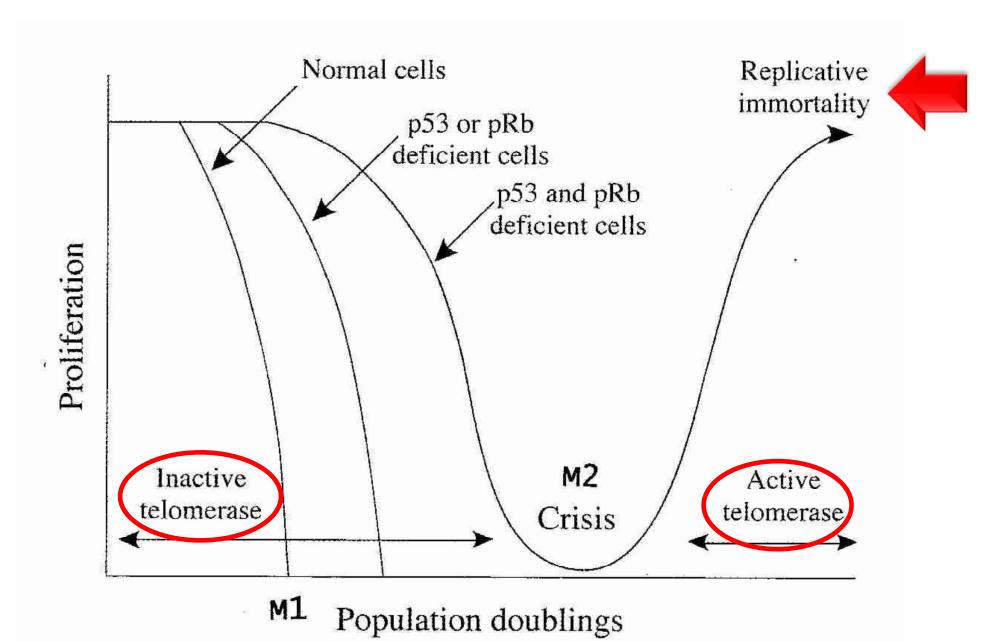


#### Telómeros y Senescencia Replicativa



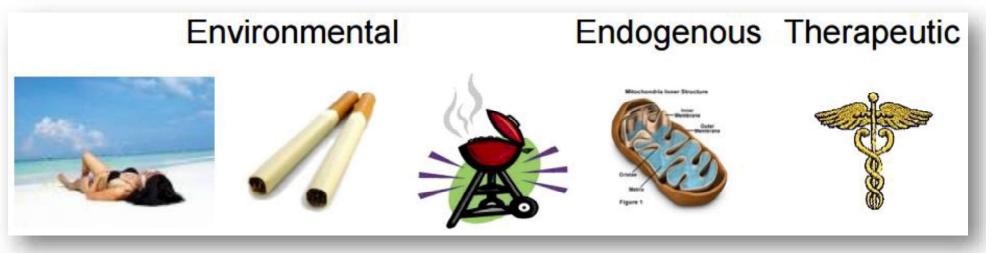
# Counter CM, 1992. EMBO J 11:1921-29

## Telomerasa y Capacidad Replicativa



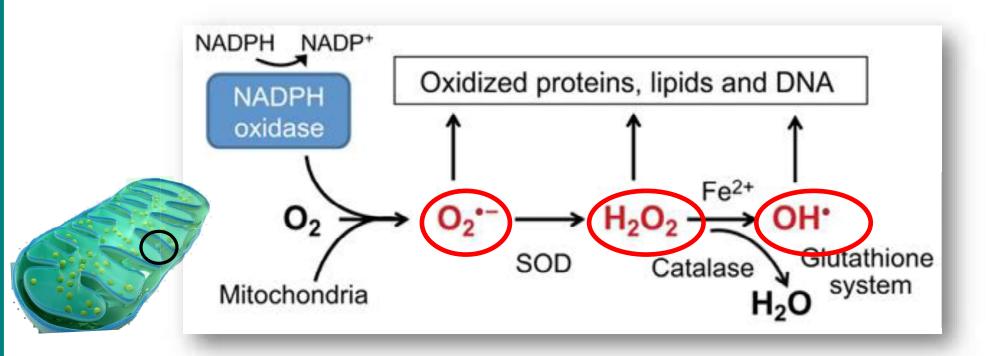
#### Daño al ADN

Factores causales ambientales y endógenos



- Luz UV, radiación ionizante
- Componentes del humo: tabaco, vehículos
- Radicales libres: metabolismo mitocondrial
- Drogas antineoplásicas

#### **Especies Reactivas (ROS)**

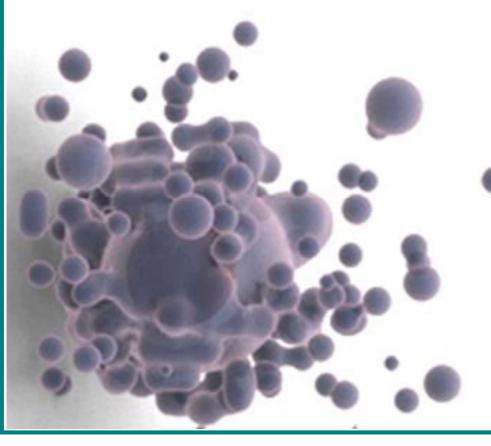


- Estrés oxidativo: la producción de especies reactivas sobrepasa la capacidad antioxidante de la célula para neutralizar estas moléculas
- Se genera daño a proteínas, ADN y lípidos





## Muerte Celular



Annemarie Ziegler B., Ph.D.

Oncología Molecular Agosto 2020

#### <u>Objetivos</u>

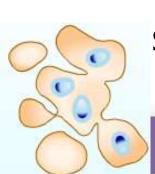
- Conocer factores que pueden desencadenar la muerte celular
- Distinguir diferentes tipos de muerte celular y los procesos involucrados
- Conocer algunos genes que regulan la apoptosis

#### ¿Qué ocurre con una célula senescente?

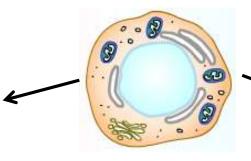


¿Qué efecto tiene el daño al ADN sobre las células?

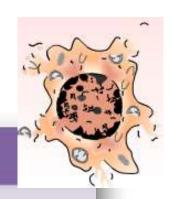
#### Muerte Celular: Apoptosis vs. Necrosis



Suicidio celular <



Daño externo



#### Apoptosis

- Controlled death of individual cells
- Induced by physiological stimuli
- No inflammation
- · Shrinking of cytoplasm and condensation of nucleus
- Blebbing of plasma membrane with no loss of integrity
- Energy (ATP)-dependent; active process; functional mitochondria
- Cell death pathway activation

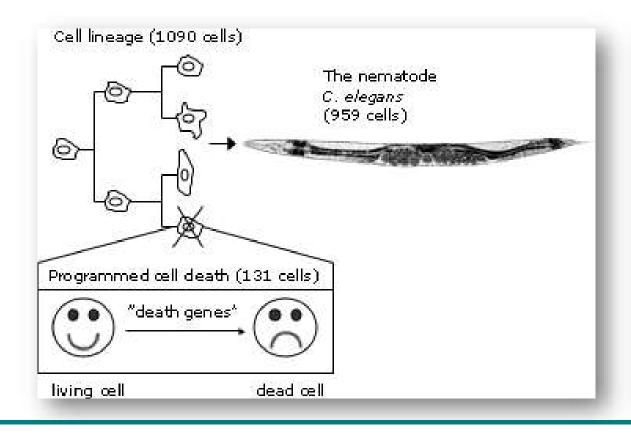
**ACTIVO** 

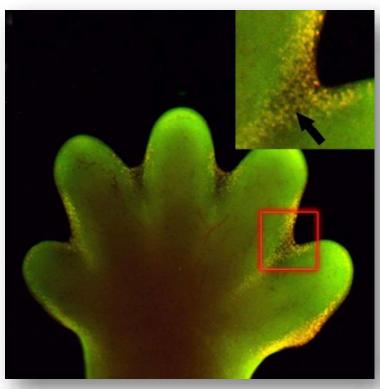
#### Necrosis

- Affects groups of cells
- Evoked by non-physiological events (viruses, ischaemia, toxins, etc) (PASIVO)
- Inflammation
- Swelling of the cytoplasm and mitochondria
- Loss of plasma membrane integrity
- No energy requirement; passive process
- Calcium overload a key feature

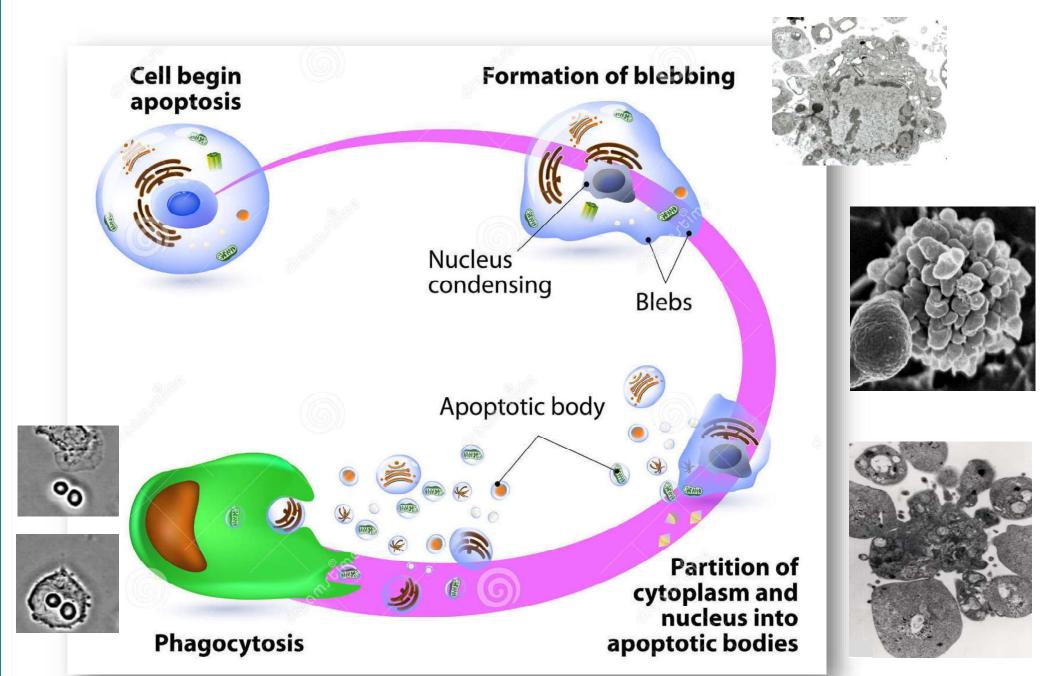
#### Apoptosis: Función Normal

- Premio Nobel 2002: Sydney Brenner, H.
   Robert Horvitz and John E. Sulston
- Rol fisiológico en morfogénsis C. elegans
   (linaje celular) y organogénesis



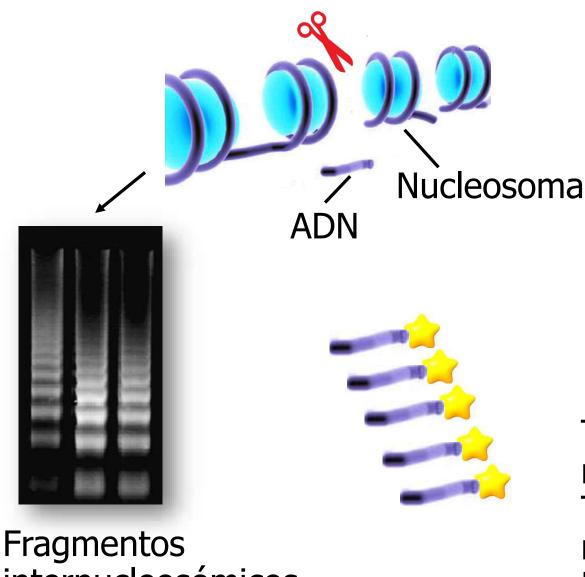


## Apoptosis: Cambios Morfológicos

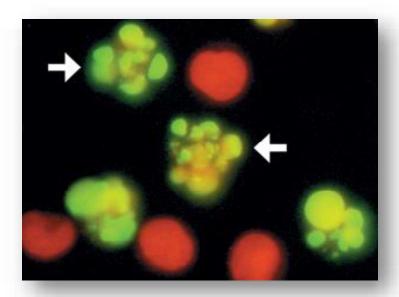


#### Apoptosis: Fragmentación del ADN

Permite visualizar células en vías de apoptosis

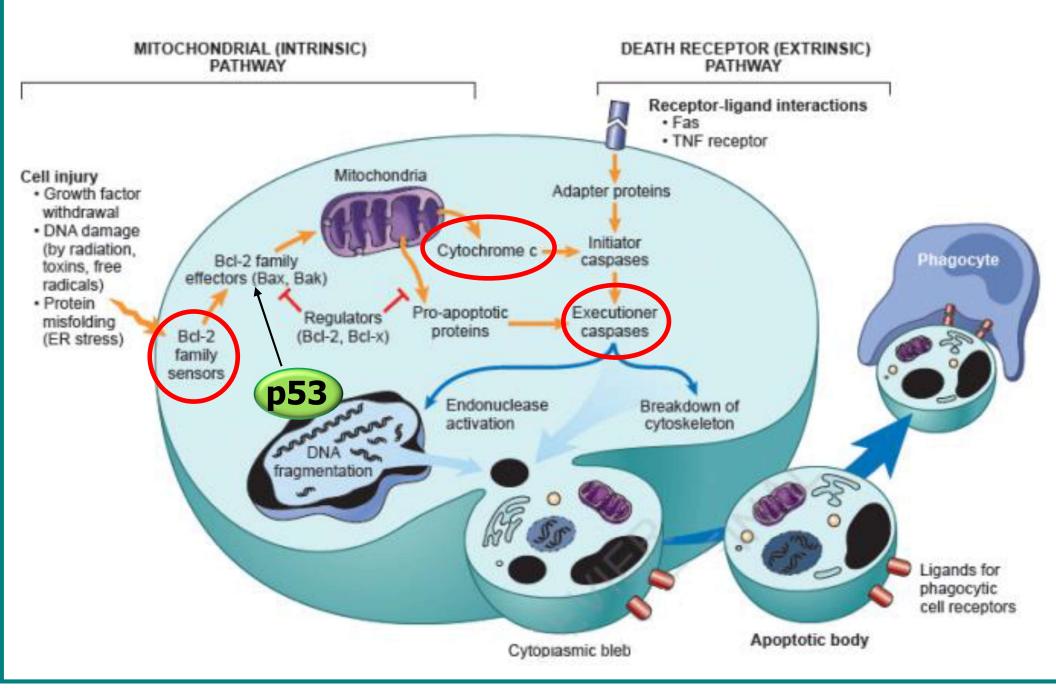






Tinción del ADN con nucleótidos fluorescentes: TUNEL (Transferasemediated dUTP Nick-End Labeling)

#### Apoptosis: Extrínseca e Intrínseca



#### Apoptosis: Resumen



https://www.youtube.com/watch?v=-vmtK-bAC5E

#### Existen otros tipos de muerte celular

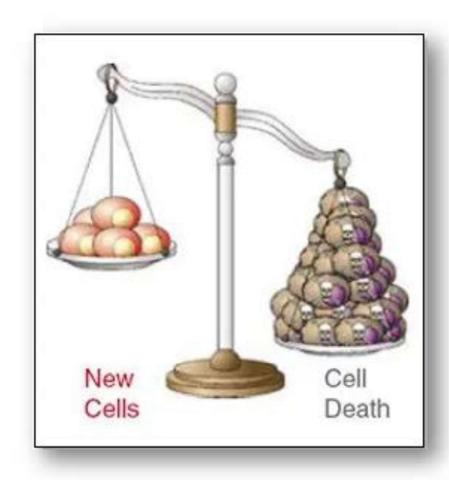
	Apoptosis	Autophagy	Necrosis	Senescence	Mitotic catastrophe
Morphologic changes					
Cell membrane	Blebbing, membrane integrity maintained	Blebbing	Loss of membrane integrity	Flattening; increase in cell size	?
Nucleus	Chromatin conden- sation, DNA ladder- ing, nuclear fragmen- tation	Partial chromatin condensation, no DNA laddering	Random DNA degradation	Accumulation of heterochromatin foci	Mis-segregation of chromosomes during cytokine- sis; micronuclei
Cytoplasm	Condensed mem- brane-bound cellular fragments; depoly- merization of cytoskeleton	Increased number of autophagic ves- icles, degradation of Golgi, polyribo- somes, and the ER	Swelling of cellular organelles	Granularity	?

Reciclaje (organelos, proteínas)

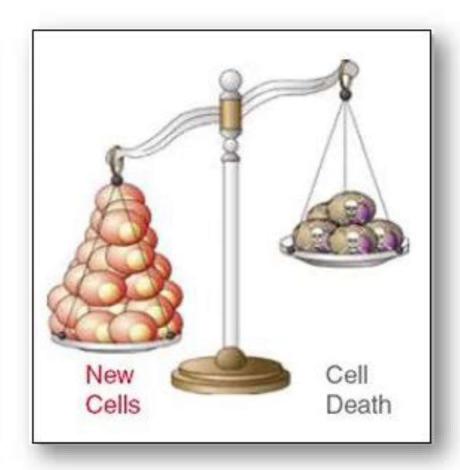
Fallas mitóticas

- Características morfológicas distinitvas
- Diferentes estímulos

### Balance Proliferación/Apoptosis



Alzheimer's Parkinson's Huntington's diseases Stroke AIDS



Cancer Autoimmune disease

#### <u>Resumen</u>

- La proliferación ocurre en forma regulada y en etapas (ciclo celular)
- Las células normales tienen una capacidad replicativa limitada
- Diversos factores pueden inducir la senescencia celular
- La apoptosis es un mecanismo fisiológico que responde a diversos estímulos
- Defectos en el balance entre proliferación y muerte celular pueden originar estados patológicos

#### Links Bibliográficos

- Molecular Cell Biology (4th edition). Harvey Lodish, Arnold Berk, S Lawrence Zipursky, Paul Matsudaira, David Baltimore https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21475/
- Molecular Biology of the Cell (4th edition).
   Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis,
   Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter.
   <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/</a>
- Scitable (Nature Education)
   http://www.nature.com/scitable/topicpage/what-is-a-cell-14023083