

Abordar la senescencia celular para deconstruir el envejecimiento

Autora

Corina Amor¹ Vegas

Corina se licenció en medicina por la Universidad Complutense de Madrid en 2017. Durante sus estudios, colaboró como investigadora con el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de España, la Facultad de Medicina de Harvard, la Universidad de Oxford y el Laboratorio Europeo de Biología Molecular. Tras su graduación, se matriculó en la Gerstner Sloan Kettering Graduate School en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, donde obtuvo su doctorado en el laboratorio de Scott W. Lowe. Su tesis se centró en el desarrollo de estrategias inmunológicas contra las células senescentes, incluyendo estudios para identificar los marcadores de superficie de las células senescentes y el uso pionero de células CAR T como terapia senolítica, entre otros. Su trabajo sobre las células T CAR fue destacado en las principales revistas del campo y le valió el Premio del Presidente del Memorial Sloan Kettering. En 2022, Corina estableció su propio grupo de investigación en el Cold Spring Harbor Laboratory, cuyo objetivo es estudiar la senescencia celular en el cáncer y el envejecimiento y el desarrollo de senolíticos celulares.

¹ Laboratorio Cold Spring Harbor.
Cold Spring Harbor, NY, Estados Unidos

índice

01	Introducción	04
02	La relevancia de la investigación sobre el envejecimiento	05
03	La senescencia celular	06
04	Estrategias para atacar a las células senescentes	14
05	Conclusión: orientaciones futuras en la investigación de la senescencia y el desarrollo senoterapéutico	21
<hr/>		
	Referencias	23

01

Introducción

Entender mejor la biología del envejecimiento es una cuestión socioeconómica y de salud urgente. En este sentido, la senescencia es un determinante clave del envejecimiento del organismo, aunque su comprensión siga siendo insuficiente.

La senescencia celular es un proceso de respuesta al estrés por el cual las células dejan de dividirse y de desempeñar su función para convertirse en entidades muy proinflamatorias. En condiciones fisiológicas, esta inflamación recluta células inmunes que, a su vez, eliminan a las células senescentes y restauran la homeostasis tisular. Pero, si bien en los organismos más jóvenes la senescencia es beneficiosa, con el tiempo el proceso se desregula debido al envejecimiento del propio sistema inmunitario, lo que genera un microambiente inflamatorio crónico que es clave para el envejecimiento y las patologías relacionadas con la edad.

Los estudios genéticos en animales han demostrado el potencial terapéutico que tiene eliminar las células senescentes para prolongar tanto la esperanza de vida como los años que se viven con buena salud. Sin embargo, traducir estas estrategias en terapias que puedan utilizarse en la práctica clínica en un futuro próximo sigue siendo un área de investigación en desarrollo.

En este artículo se analiza la función que desempeñan las células senescentes en el envejecimiento, además de los biomarcadores para su identificación, y se exploran **las vías terapéuticas actuales y potenciales para su eliminación**. En general, las estrategias personalizadas que eliminan las células senescentes en patologías específicas presentan el mayor potencial de eficacia y seguridad.

02

La relevancia de la investigación sobre el envejecimiento

En la actualidad, el porcentaje de individuos mayores de 65 años supera al de niños menores de 5¹ y Naciones Unidas prevé que en 2050 también supere al de personas entre 15 y 24 años^{1,2}. Sin embargo, a pesar de estos cambios demográficos, el número de años de vida en los que una persona suele tener buena salud se ha mantenido más constante³ y han aumentado las enfermedades crónicas relacionadas con la edad, como las enfermedades vasculares, la diabetes, el cáncer y las demencias³. Hay estudios que han demostrado que centrarse **en el proceso de envejecimiento en lugar de en enfermedades concretas³** generará un **mayor impacto económico y en la salud**, lo que pone de manifiesto la necesidad de comprender la biología del envejecimiento.

Hasta la fecha, se han descrito nueve sellos distintivos (o mecanismos moleculares) del proceso de envejecimiento. Pueden agruparse en tres grandes categorías: sellos primarios o causas del daño, sellos antagonistas o respuestas al daño y sellos integradores o manifestaciones del fenotipo de envejecimiento. Para que un proceso celular sea considerado un sello distintivo debe cumplir tres criterios⁴:

- 1) estar presente durante el envejecimiento fisiológico;
- 2) su agravamiento debe acelerar el envejecimiento y
- 3) su eliminación corrige el ritmo de envejecimiento.

La **senescencia celular cumple los tres criterios y los estudios genéticos han demostrado que la eliminación de las células senescentes mejora de manera directa tanto la esperanza de vida como los años de vida con buena salud^{5,6}**.

03

La senescencia celular

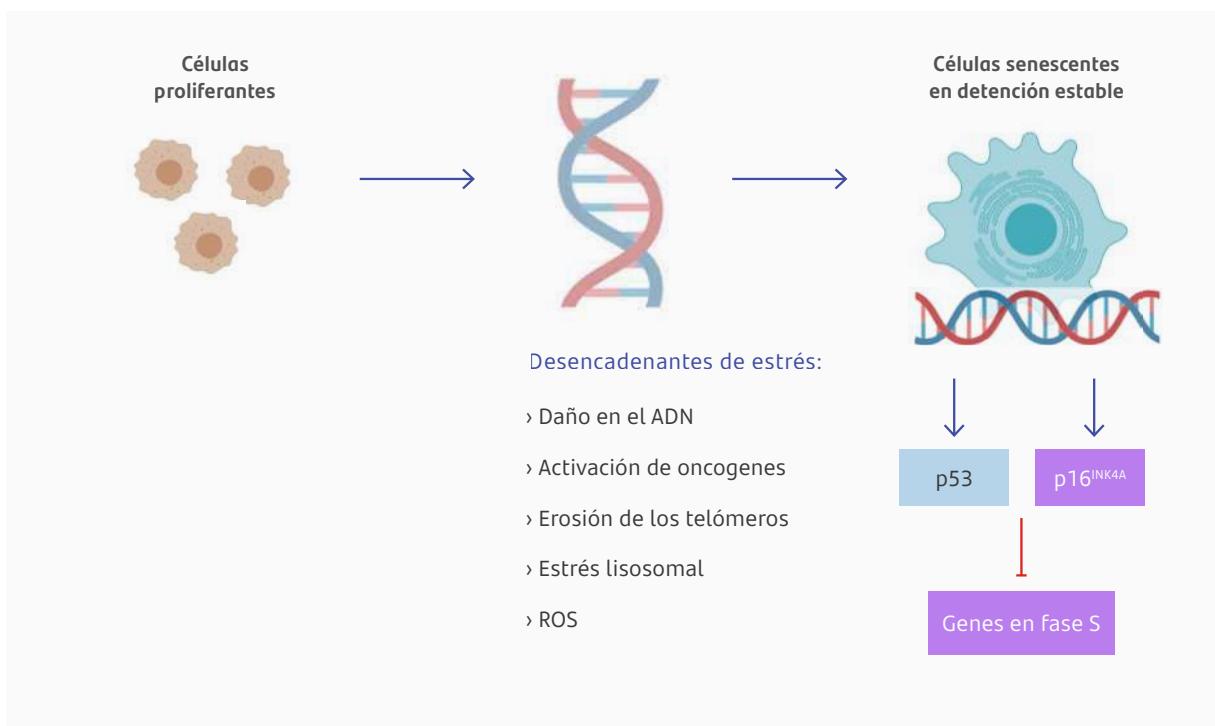
3.1. La senescencia como un proceso celular

Los experimentos realizados por Hayflick y Moorhead en 1961 constataron por primera vez que las células humanas solo se podían subcultivar o dividir en el laboratorio un número limitado de veces⁷. A partir de ahí, las células empezaban a no poder dividirse, se expandían y presentaban cambios notables en su morfología: se volvían grandes y planas. Este fenómeno se denominó agotamiento replicativo. El trabajo realizado por Carol Greider varias décadas más tarde demostró que este efecto estaba mediado por el acortamiento de los telómeros en las líneas celulares humanas; un proceso conocido como "senescencia replicativa"⁸. Otros trabajos de Manuel Serrano, David Beach y Scott Lowe demostraron que cuando las células adquirían mutaciones oncogénicas se podía desencadenar un fenómeno similar. Eso supuso el descubrimiento de la "senescencia inducida por oncogenes"⁹. Durante varias décadas se debatió si la senescencia era solo un artefacto *in vitro* o si realmente tenía alguna relevancia fisiológica. La identificación, en 2005, de células senescentes *in vivo*¹⁰ sugirió claramente esto último.

En la actualidad, suele aceptarse que la senescencia celular es un proceso de respuesta al estrés desencadenado como consecuencia de un daño en el ADN, por el cual las células con una capacidad proliferativa normal dejan de dividirse y entran en un estado de detención estable del ciclo celular¹¹ (**figura 1**). A nivel molecular, la inducción de la senescencia celular implica la activación de genes supresores de tumores (como RB y p53), lo que provoca el silenciamiento de los genes vinculados a la proliferación (**figura 1**)¹²⁻¹⁴.

Figura 1. La senescencia celular es un programa de respuesta al estrés.

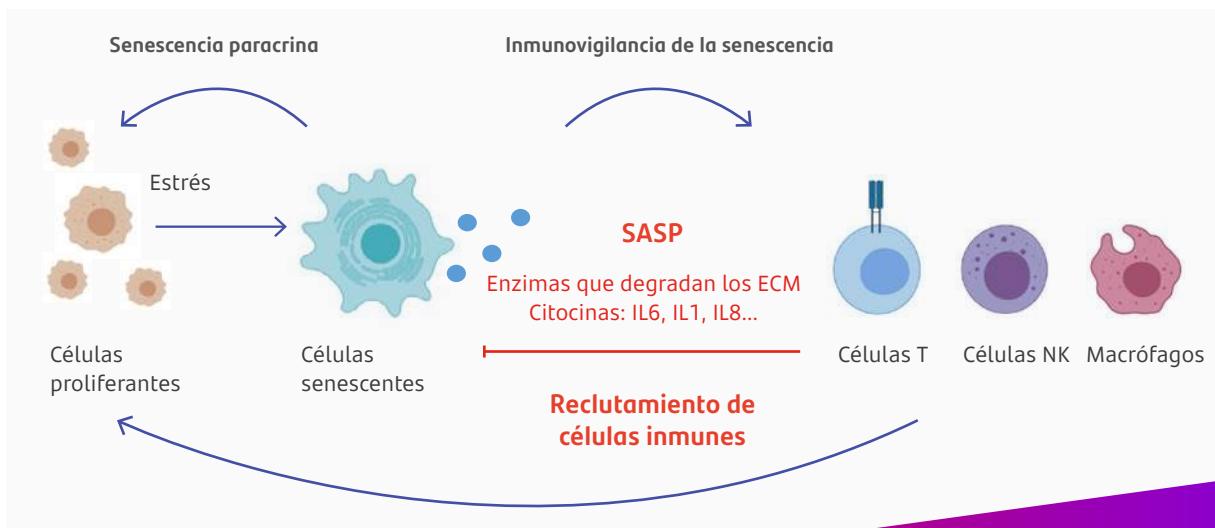
Las células proliferantes entran en detención estable en respuesta al estrés, que suele manifestarse en forma de daño en el ADN debido a la activación de oncogenes, erosión de los telómeros o estrés lisosomal. Este proceso se desencadena a través de diferentes mecanismos moleculares. Una posibilidad es la activación de p53 mediante el programa de respuesta al daño en el ADN (DDR)¹⁵. Otra opción es la activación de p16INK4A, que controla la actividad de las quinasas del ciclo celular¹¹. En última instancia, ambos procesos pueden detener la progresión del ciclo celular, al impedir la transcripción de los genes necesarios para que esta se produzca¹¹. En particular, se acepta que p16INK4a es un marcador bastante específico de las células senescentes, y ambos se han utilizado para generar modelos de ratón en los que se pueden detectar o eliminar las células senescentes^{6,16,17}.



Además, las células senescentes son muy proinflamatorias y secretan el “**fenotipo secretor asociado a la senescencia**” (**SASP**)¹⁸. El SASP se compone de citocinas proinflamatorias y enzimas remodeladoras de la matriz extracelular. Contribuye a inducir la senescencia en las células vecinas (senescencia paracrina) y recluta células inmunes que, a su vez, atacan a la célula senescente restaurando la homeostasis tisular¹⁹ (el estado de equilibrio entre todos los sistemas corporales necesarios para que el organismo funcione correctamente), un proceso conocido como inmunovigilancia de la senescencia^{14,20-22}. En este proceso participan tanto la inmunidad innata como la adaptativa (**figura 2**).

Figura 2. El fenotipo secretor asociado a la senescencia es un componente clave de la biología de la senescencia

Los factores proinflamatorios y de remodelación extracelular secretados por las células senescentes cumplen dos funciones: por un lado, inducen la senescencia en las células vecinas y, por otro, reclutan células inmunes que, a su vez, atacan a las células senescentes. Ambos brazos del sistema inmunitario, el innato y el adaptativo, están involucrados en este proceso. Las células T forman parte del sistema inmunitario adaptativo y están implicadas en la eliminación de células senescentes en las células onco génicas premalignas²¹, los tumores senescentes²³ y el envejecimiento²⁴. Las células asesinas naturales (células NK) son células capaces de reconocer a las células “estresadas”, como las transformadas y las que están infectadas por virus²⁵. Son cruciales para la eliminación de las células senescentes en el contexto del cáncer^{22,26}, la fibrosis hepática²⁷ y el envejecimiento²⁴. Además de las células NK, también se ha demostrado que otras células del sistema inmunitario innato, como los macrófagos, desempeñan un papel clave en la inmunovigilancia de la senescencia. Los macrófagos son importantes para la eliminación de las células tumorales senescentes²⁸ así como de las células senescentes en el útero posparto²⁹.

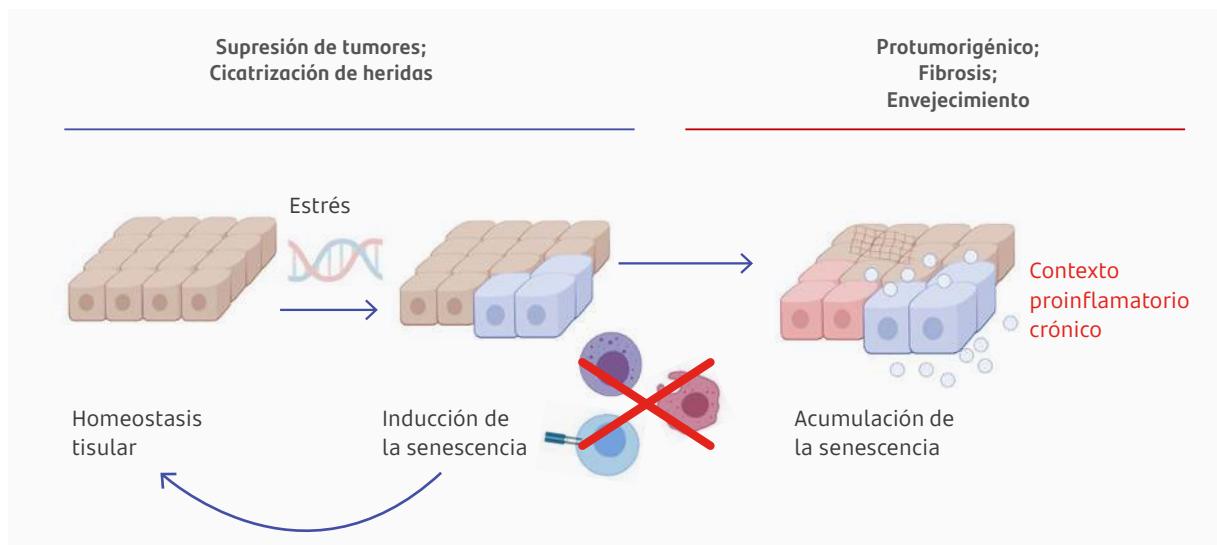


3.2. Las funciones beneficiosas de la senescencia celular

Para comprender la biología de la senescencia, es fundamental considerarla desde un punto de vista evolutivo. En la actualidad, se cree que la senescencia celular es fruto de la evolución de un mecanismo supresor de tumores³⁰. De este modo, las células dañadas portadoras de mutaciones oncogénicas, pero que aún no son plenamente tumorigénicas, desencadenarían el programa de senescencia, secretarían factores inflamatorios y el sistema inmunitario las eliminaría de los tejidos, impidiendo así la posibilidad de desarrollo tumoral³⁰ (**figura 3**). De hecho, al bloquear la inmunovigilancia de las células senescentes premalignas aumenta significativamente la incidencia tumoral en los animales portadores de lesiones premalignas²¹.

Figura 3. Las dos caras de la senescencia celular

En condiciones fisiológicas, siempre que se produce un daño en el tejido, algunas células se vuelven senescentes y reclutan células inmunes. A su vez, el sistema inmunitario elimina estas células senescentes y restablece la homeostasis tisular. De hecho, esto es lo que ocurre en la supresión de tumores o la cicatrización de heridas. Sin embargo, debido a mecanismos que siguen sin estar claros, en determinados contextos, como el envejecimiento, el sistema inmunitario no es capaz de eliminar eficazmente las células senescentes al ritmo necesario, y como resultado estas células se acumulan en los tejidos. Esta acumulación genera un ambiente muy proinflamatorio que se ha demostrado que contribuye al desarrollo de tumores, a la fibrosis, el envejecimiento acelerado y las patologías crónicas relacionadas con la edad.



Además de la supresión de tumores, se ha demostrado que la senescencia celular desempeña un papel clave en la remodelación de los tejidos, por ejemplo en la cicatrización de heridas¹⁶ y el desarrollo embrionario^{31,32} (**figura 3**). En respuesta a una herida, los factores secretados por las células senescentes aceleran el cierre de esta¹⁶. También se ha demostrado que la senescencia celular es importante para el correcto desarrollo de los embriones de ratón^{31,32}.

Dadas las funciones beneficiosas de la senescencia celular en los individuos jóvenes (el desarrollo embrionario, la supresión de tumores, la cicatrización eficiente de las heridas) y el hecho de que en la naturaleza rara vez se alcanza la vejez biológicaⁱ, existe una fuerte presión evolutiva para optar por la senescencia celular³⁰. Con la edad, sin embargo, se produce una acumulación de daños en el ADN, lo que aumenta la carga de células senescentes en el organismo^{33,34}, así como una disminución de la funcionalidad del propio sistema inmunitario^{24,35,36}. Todo esto conduce a una acumulación de células senescentes aberrante y deletérea. **Así, el proceso de la senescencia, que en la juventud es beneficioso, contribuye a/impulsa el deterioro del organismo según avanza la vida (figura 3).**

3.3. Implicaciones patológicas de la senescencia celular: el cáncer y las patologías asociadas al envejecimiento

Aunque los mecanismos moleculares exactos que permiten a las células senescentes evitar que el sistema inmunitario las elimine siguen siendo objeto de una intensa investigación, se sabe que su acumulación aberrante genera un microambiente proinflamatorio crónico que es muy deletéreo. De hecho, varios estudios genéticos previos han demostrado que, en modelos de ratón genéticos de envejecimiento acelerado y natural, la eliminación de determinadas células senescentes mejora tanto la esperanza de vida como los años de vida en los que se tiene buena salud^{5,6}.

Asimismo, se ha documentado la presencia de células senescentes en muestras de ratón y humanas de patologías crónicas relacionadas con la edad, como la aterosclerosis, la fibrosis pulmonar y hepática, la diabetes y la enfermedad de Alzheimer, entre otras^{18,37-39}. Y se ha demostrado que su eliminación en modelos de ratón genéticos atenúa significativamente la gravedad de la enfermedad^{18,37-39}.

En general, estos datos confirman la idea de que la acumulación de células senescentes es un factor clave en la patología del envejecimiento y las enfermedades crónicas relacionadas con la edad, y **subrayan la necesidad y el potencial de desarrollar estrategias farmacológicas y terapéuticas** para eliminar o incluso prevenir la acumulación de células senescentes.

i. En la naturaleza, los animales no suelen vivir toda su esperanza de vida potencial.

In focus

La identificación de las células senescentes

La importancia de los biomarcadores de senescencia

El primer paso para desarrollar estrategias dirigidas a las células senescentes es caracterizar estas células. Unos marcadores fiables de las células senescentes no solo permitirían detectarlas, sino aislarlas de los tejidos en diferentes contextos y estudiarlas. Además, los biomarcadores son clave para 1) identificar qué pacientes tienen una carga elevada de células senescentes y podrían beneficiarse de las terapias y 2) evaluar de manera no invasiva la eficacia de la terapia a lo largo del tiempo.

Los biomarcadores de la senescencia existentes

No hay un único marcador que demuestre por sí solo que una célula es senescente¹¹. En la actualidad, la senescencia se define más bien por la adquisición de múltiples características (**tabla 1**):

Tabla 1. Marcadores de las células senescentes

In vitro se refiere a experimentos realizados en cultivos celulares en laboratorio. *Ex vivo* se refiere a experimentos realizados con tejidos y material aislado procedentes de humanos y animales. *In vivo* se refiere a los ensayos que pueden realizarse en un organismo vivo

Marcador	Descripción	Detalles técnicos	Detección
Morfología	Mayor volumen y granularidad, forma plana		<i>In vitro</i> : líneas celulares
Actividad lisosomal	Aumento de la expresión de la enzima β-galactosidasa y detección de su actividad en condiciones de pH subóptimas.		<i>In vitro</i> : líneas celulares <i>Ex vivo</i> : tejidos
Detención del ciclo celular	Falta de división celular y expresión de supresores tumorales	Negativo para Ki-67, Edu p16 ^{INK4A} , Rb, p53, p21.	<i>In vitro</i> : líneas celulares <i>Ex vivo</i> : tejidos



Marcador	Descripción	Detalles técnicos	Detección
Daño en el ADN	Expresión de proteínas de respuesta al daño en el ADN o telómeros cortos y/o disfuncionales	SAHF (focos heterocromáticos asociados a la senescencia). Expresión de proteínas en respuesta al daño en el ADN: ATM, ATR, 53BP1, γH2AX.	<i>In vitro</i> : líneas celulares <i>Ex vivo</i> : tejidos
SASP (fenotipo secretor asociado a la senescencia)	Citocinas proinflamatorias	IL-1 α , IL-6, IL-8, TGF β , MMP1, MMP2, MMP3, MMP10.	<i>In vitro</i> : líneas celulares <i>In vivo</i> : organismo
Marcadores de superficie	Campo de investigación en desarrollo	uPAR, DPP4, PD-L2.	<i>In vitro</i> : líneas celulares <i>Ex vivo</i> : tissues <i>In vivo</i> : organism ⁱⁱ

Los dos primeros rasgos que describen a las células senescentes se refieren a cambios en su morfología y en la actividad de su lisosoma, un orgánulo celular. Así, *in vitro*, una de sus características más llamativas es que adquieren una forma plana y extendida, y aumentan su volumen y granularidad celular en comparación con las células proliferantes¹¹. Otro marcador clásico de las células senescentes, que se utiliza mucho tanto *in vitro* como *ex vivo* en tejidos y células, es la actividad de la β-galactosidasa ácida, una enzima lisosomal que en condiciones fisiológicas tiene una actividad óptima con un pH de 4,0-4,5. Las células senescentes sobrerregulan mucho la expresión de esta enzima, hasta el punto de que es posible detectar su actividad en pH subóptimos de 5,5 o 6⁴⁰.

Otra característica de las células senescentes es su falta de proliferación. La detención del ciclo celular puede medirse con ensayos de proliferación y se caracteriza por la elevada expresión de ciertos supresores tumorales (**véase la figura 1**). Además, las células senescentes llevan marcas del daño en el ADN que desencadenó el programa, son positivas para determinados marcadores⁴¹ y presentan telómeros acortados y/o disfuncionales^{8,42}.



ii. Potencialmente.

Por último, la manera en que las células senescentes interactúan con su microentorno proporciona pistas adicionales para identificarlas. Por un lado, secretan el SASP compuesto de factores proinflamatorios¹⁸. Y además, en los últimos años ha aumentado el interés por identificar moléculas de superficie preferentemente sobreexpresadas por las células senescentes (como uPAR⁴³, DPP4⁴⁴ or PD-L2⁴⁵).

Retos y orientaciones futuras

Una limitación importante en la identificación de las células senescentes tiene que ver con la gran heterogeneidad del proceso⁴⁶. Los marcadores que se expresan dependen del tipo de célula y del factor desencadenante de la senescencia⁴⁶. Por lo tanto, no existe un único marcador que esté sistemáticamente sobreexpresado en las células senescentes para cualquier tipo de células. Además, varios de estos marcadores pueden ser expresados por células no senescentes. Por eso es necesario identificar con urgencia marcadores de senescencia más sólidos y específicos. A diferencia de otros enfoques anteriores, demasiado dirigidos a tratar de encontrar marcadores universales de las células senescentes, un enfoque más limitado, centrado en la identificación de los *marcadores expresados por las células senescentes en tejidos específicos en el caso de determinadas patologías* (por ejemplo: las células senescentes β pancreáticas en la diabetes tipo 2) tiene más probabilidades de obtener marcadores muy específicos para un contexto determinado.

Además, la mayoría de los marcadores mencionados permiten identificar las células senescentes *in vitro* o *ex vivo*, pero pocos permiten *monitorizar la carga senescente* *in vivo en un organismo vivo a lo largo del tiempo*. Las posibles estrategias que están empezando a desarrollarse a este respecto están relacionadas con las tecnologías de imágenes y los biomarcadores sanguíneos. Por lo que respecta a las imágenes, en teoría las propiedades físicas de las células senescentes podrían permitir su identificación mediante imágenes por resonancia magnética (IRM). Una alternativa sería utilizar las moléculas de superficie sobreexpresadas de las células senescentes para obtener imágenes de ellas mediante la tomografía por emisión de positrones inmunes (ImmunoPET). Sin embargo, las tecnologías de imágenes son caras y requieren mucho tiempo. Por otro lado, los biomarcadores basados en la sangre no proporcionan información espacial, pero podrían implementarse fácilmente en la práctica clínica mediante una simple extracción de sangre. De nuevo, aunque se han propuesto algunos marcadores, por ejemplo el uPAR⁴³ soluble, como posibles biomarcadores plasmáticos, es necesario seguir investigando en los próximos años para identificar otras moléculas solubles producidas por las células senescentes. Igual que sucede con los marcadores, es más probable que un enfoque más estrecho, centrado en entornos específicos, produzca biomarcadores sanguíneos específicos y clínicamente aplicables.

04

Estrategias para atacar a las células senescentes

Las estrategias para atacar a las células senescentes en el contexto del envejecimiento y la enfermedad se denominan colectivamente "senoterapéuticos". En la actualidad existen dos tipos de senoterapéuticos: los senomórficos y los senolíticos.

4.1. Los senomórficos

Concepto

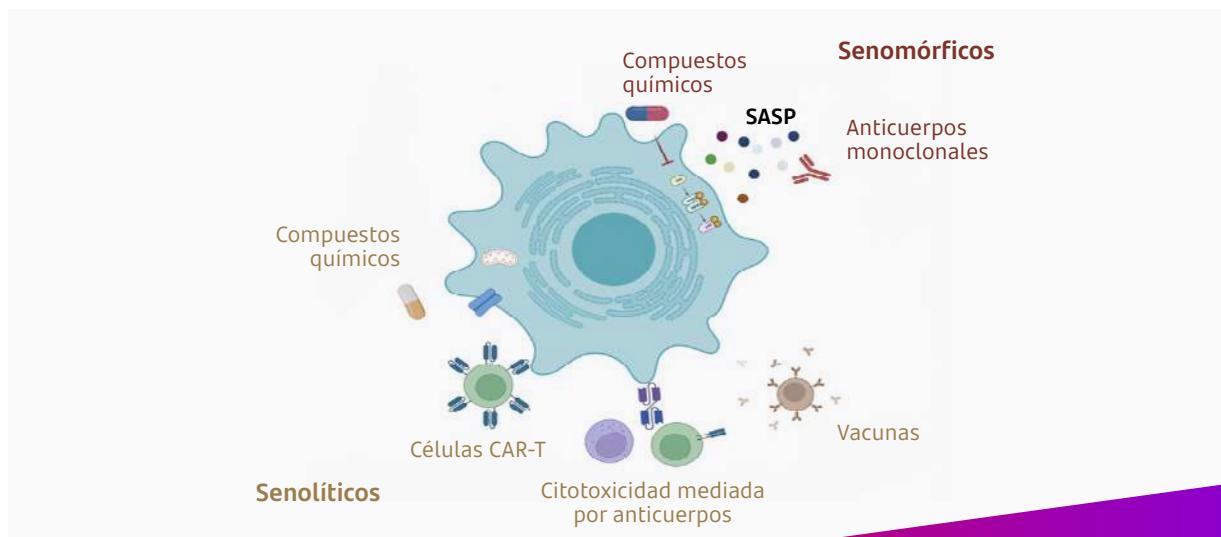
Los senomórficos son terapias que suprime el fenotipo secretor de las células senescentes sin eliminar estas. Se basan en la idea de que silenciar su efecto proinflamatorio en los tejidos sería suficiente para obtener un beneficio terapéutico^{47,48}.

Enfoques actuales

Esta clase de senoterapéuticos puede dividirse en dos grandes grupos (**figura 4**). Por un lado, los compuestos químicos dirigidos a las vías moleculares, los factores de transcripción y los moduladores epigenéticos relacionados con la expresión del SASP^{47,48}. Por otro, los anticuerpos monoclonales que bloquean componentes específicos del SASP^{47,48}.

Figura 4. Descripción de las estrategias senomórficas y senolíticas.

El objetivo de los senomórficos es bloquear la producción del fenotipo secretor proinflamatorio (SASP) de las células senescentes o sus consecuencias. Pueden ser compuestos químicos que inhiben diferentes vías moleculares dentro de las células necesarias para producir el SASP o pueden ser anticuerpos monoclonales que se unen a los factores y bloquean su efecto. Los senolíticos eliminan a las células senescentes. Pueden ser fármacos químicos dirigidos a las vulnerabilidades de estas células o enfoques basados en la inmunidad.



La actividad senomórfica de los compuestos químicos se descubrió por casualidad. Entre ellos se encuentra la conocida rapamicina. Descubierta en 1972 en muestras de suelo de la Isla de Pascua, se ha demostrado que en ratones el tratamiento con rapamicina imita la restricción calórica y prolonga en los animales la esperanza de vida y los años que viven con buena salud⁴⁹. Otros compuestos de esta primera clase son los corticosteroides, la metformina (un fármaco aprobado inicialmente por la FDA para el tratamiento de la diabetes tipo 2), el resveratrol (un antioxidante) y la aspirina. Los trabajos posteriores se han centrado en el uso preferente de moléculas pequeñas, a menudo readaptadas de terapias contra el cáncer. Algunos ejemplos son: el ruxolitinib (un inhibidor de JAK1/2 aprobado inicialmente por la FDA para el tratamiento de la mielofibrosis) o JQ1 (un inhibidor de BRD4, un remodelador epigenético).

Otros trabajos recientes han explorado el potencial senomórfico del uso de anticuerpos monoclonales para bloquear bien las citocinas proinflamatorias del SASP o sus receptores⁵⁰. Algunos ejemplos son el siltuximab y el tocilizumab, o el canakinumab y el anakinra.

Limitaciones y orientaciones futuras

La principal debilidad de los enfoques senomórficos es que, si bien mitigan los efectos de las células senescentes, no abordan la fuente en sí. Además, al eliminar la parte proinflamatoria del SASP, excluyen la posibilidad de que el sistema inmunitario elimine estas células. Por lo tanto, se trata de enfoques crónicos que requieren una administración continua en el tiempo.

Además, en general, esta clase de senoterapéuticos suelen ser moléculas inespecíficas con mecanismos de acción no del todo conocidos, propensas a unirse a múltiples dianas moleculares, lo que limita su potencia y aumenta el riesgo de efectos secundarios. La excepción serían los anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas específicas o sus receptores. Sin embargo, las células no senescentes (por ejemplo, la mayoría de las células inmunes) también secretan citocinas proinflamatorias y se desconoce si los efectos beneficiosos observados pueden atribuirse al bloqueo de las citocinas producidas por las células senescentes o simplemente al bloqueo de la inflamación general. Además, hasta la fecha, no existe suficiente investigación sobre qué factores concretos del SASP son clave en la mediación de la patología asociada a las células senescentes, para todas las enfermedades en las que se ha demostrado su implicación.

En general, aunque los senomórficos fueron los primeros compuestos empleados para atacar terapéuticamente el efecto de las células senescentes, debido a sus limitaciones (falta de especificidad, efectos secundarios, administración crónica) es necesario desarrollar enfoques alternativos.

4.2. Los senolíticos

Concepto

Los senolíticos son terapias que inducen directamente la muerte de las células senescentes^{47,48}.

Enfoques actuales

Existen dos grandes clases de senolíticos: moléculas pequeñas que se dirigen a las dependencias (o vulnerabilidades específicas) de las células senescentes para inducir la muerte celular (apoptosis) o enfoques inmunológicos sintéticos que hacen que el sistema inmunitario elimine las células senescentes (**figura 4**).

El primer enfoque se basa en el concepto, desarrollado primeramente en tratamientos contra del cáncer, de identificar vulnerabilidades en las células senescentes. Por ejemplo, cuando están entre la apoptosis y la senescencia, las células senescentes tienden a sobreregular las moléculas que impiden su muerte (las llamadas antiapoptóticas) y dependen de su expresión para sobrevivir. Se ha demostrado que los inhibidores de estas moléculas matan preferentemente a las células senescentes⁵¹. Esta estrategia plantea un reto que está relacionado con la heterogeneidad de las células senescentes antes mencionada, lo que subraya la importancia de adaptar los enfoques senolíticos a contextos específicos. Dentro de esta clase, otros ejemplos son los glucósidos cardíacos, que desestabilizan el potencial de membrana de estas células y aumentan la acidificación intracelular⁵². Sin embargo, en esta clase de senolíticos también encontramos moléculas, que sorprendentemente se utilizan mucho en el campo, cuyo mecanismo de acción y fundamento para eliminar las células senescentes siguen siendo desconocidos. Un buen ejemplo de esto es la combinación de dasatinib (un inhibidor de multicinasas) y quercetina (un flavonoide) para atacar células que se encuentran en detención estable⁵³. A pesar de que los estudios preclínicos han sido prometedores, hasta ahora los ensayos clínicos con senolíticos químicos de esta clase han obtenido resultados desiguales⁵⁴.

Algunos trabajos recientes han empezado a explorar la idea de utilizar el sistema inmunitario para eliminar las células senescentes. Este enfoque se inspira en la eliminación eficaz de las células senescentes que lleva a cabo el sistema inmunitario en condiciones fisiológicas más jóvenes. Así pues, la identificación de marcadores de superficie sobreregulados en las células senescentes abre la puerta a estrategias que redirigen el sistema inmunitario endógeno para atacarlas, por ejemplo la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos⁴⁴ (que recluta células NK) o los captadores biespecíficos de células T (BiTE) (que reclutan células T⁵⁵). Sin embargo, cuando no es posible restablecer la inmunovigilancia endógena, una alternativa poderosa podría ser la utilización de la inmunidad sintética, en concreto la terapia celular, como el uso de receptores de antígenos químéricos (CAR), que son receptores sintéticos que dirigen las células inmunes a antígenos específicos en la superficie de las células y redirigen su potencial efecto^{56,57}.

Las células CAR-T dirigidas al antígeno CD19 en la superficie de las células B han demostrado una eficacia notable en pacientes con neoplasias malignas de células B (como linfomas no Hodgkin o la leucemia linfocítica crónica⁵⁸). Otros antígenos en la superficie celular han demostrado ser dianas prometedoras para la terapia CAR-T en enfermedades distintas del cáncer, como aquellas autoinmunes^{59,60} o las infecciones crónicas⁶¹. Recientemente se han desarrollado las primeras células T-CAR dirigidas a células senescentes^{43,62}.

Limitaciones y orientaciones futuras

El desarrollo de enfoques senolíticos plantea una dificultad general, que radica en la heterogeneidad de las células senescentes, la cual se manifiesta como diferentes dependencias genéticas o una expresión de proteínas en la superficie de una manera que depende del contexto⁴⁶. Esta heterogeneidad limita la potencia de los enfoques químicos e inmunológicos, por lo que la investigación futura debería centrarse en identificar y adaptar las estrategias senolíticas a enfermedades específicas.

Además, la especificidad de los efectos, es decir, la eliminación de las células senescentes sin afectar a las células sanas del tejido, es uno de los principales retos de las estrategias químicas. Sin embargo, recientemente algunas estrategias prometedoras han intentado redirigir la acción de los compuestos hacia las células senescentes empleando profármacos y nanopartículas. Por ejemplo, dado que las células senescentes tienen una mayor actividad SA-β-Gal lisosomal, una estrategia podría consistir en acoplar los compuestos a un resto de galactosa escindible⁶³ o encapsularlos en nanopartículas de galacto-oligosacáridos⁶⁴ para que las células senescentes absorban y activen preferentemente los fármacos. Otro enfoque que podría utilizarse para reducir la dosis del medicamento y limitar la toxicidad es la utilización de quimeras dirigidas a la proteólisis (PROTAC). A diferencia de los fármacos tradicionales, las PROTAC son muy selectivas para dianas específicas, lo que aumenta significativamente la eficacia⁶⁵.

En cuanto a los enfoques basados en la inmunidad, su principal limitación está relacionada con la identificación de moléculas de superficie específicamente sobreexpresadas en las células senescentes. Una posibilidad podría ser la incorporación de CAR o anticuerpos con especificidades duales y/o enfoques de puerta lógica⁵⁷. De hecho, una de las principales ventajas de la terapia celular y los CAR es la versatilidad del sistema, y en el futuro el trabajo debería centrarse en identificar el diseño óptimo de los CAR en cuanto a seguridad y eficacia. Además, para limitar las toxicidades potenciales, la incorporación de interruptores de seguridad podría minimizarlas y proporcionar una capa adicional de control.

Asimismo, es probable que la investigación sobre las moléculas de superficie que sobrerregulan las células senescentes también ayude a arrojar luz sobre los mecanismos de inmunovigilancia en la senescencia y su evasión por parte de las células inmunitarias, lo que podría contribuir a nuevas vías terapéuticas.

Case in point

Nuevas vías terapéuticas: ¿es posible la prevención?

Hasta ahora, la investigación sobre los senoterapéuticos se ha centrado en las estrategias de tratamiento, pero ¿sería posible prevenir la acumulación de células senescentes? Algunos trabajos recientes han explorado la idea de vacunar contra las células senescentes, aprovechando los antígenos presentes exclusiva o preferentemente en estas células⁶⁶. Si bien preliminar, la investigación preclínica apoya la viabilidad de este enfoque⁶⁶, siempre que los antígenos puedan encontrarse en las células senescentes humanas.

Además, a diferencia de cualquier planteamiento basado en fármacos, la terapia celular tiene el potencial de desarrollar células CAR-T de memoria y persistir durante décadas tras una única administración⁶⁷. Por lo tanto, es posible que las células CAR-T senolíticas puedan mediar efectos terapéuticos a largo plazo e incluso preventivos durante años tras una sola dosis. Esto podría tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento que ahora requieren un tratamiento diario crónico. Además, justificaría el uso de estas costosas terapias para hacer frente a las células senescentes en términos de coste-efectividad.

Case in point

Los senolíticos en la biotecnología

El ámbito de los senolíticos en la biotecnología es novedoso y las empresas de este sector son recientes. Hasta la fecha, todas las empresas cotizadas se basan en enfoques basados en moléculas pequeñas. La primera en realizar ensayos clínicos fue Unity Biotechnology, que está invirtiendo en la combinación de dasatinib y quercetina (un senomórfico y un senolítico inespecífico) y en el compuesto UBX1325 (un inhibidor de Bcl-xL, que es un inhibidor de una molécula antiapoptótica). Los resultados clínicos realizados hasta ahora han obtenido resultados desiguales: un fallido ensayo clínico de fase 2 sobre osteoartritis (NCT04129944) y otros ensayos aún en curso. Otras empresas que desarrollan enfoques similares son FoxBio, Numeric Biotech, Rubedo Science y Juvenescence.

Aunque la mayoría de los esfuerzos se centran en los senolíticos, hay algunas empresas que también están invirtiendo en senomórficos, por ejemplo Senisca, Atropos Therapeutics y Dorian Therapeutics.

Un ámbito poco desarrollado en la biotecnología senolítica son los enfoques inmunológicos. En la actualidad, algunas empresas se están centrando en el desarrollo de células CAR-T contra las células senescentes, pero sigue siendo un campo abierto. Otros enfoques basados en la terapia celular, así como las estrategias con anticuerpos o puntos de control inmunitarios, podrían ser prometedores. Como ya se ha mencionado, las estrategias inmunológicas son interesantes porque proporcionan una mayor especificidad, lo que se traduce en una mayor eficacia y seguridad y, a diferencia de las moléculas pequeñas, tienen el potencial de producir beneficios a largo plazo. Sin embargo, sus costes de producción son mucho más elevados.



Un caso interesante, dada su amplia cartera, es el de Senolytic Therapeutics, que está desarrollando inhibidores de una molécula antiapoptótica como senolíticos, pero también tiene un enfoque senomórfico y hace poco ha patentado uno inmunológico centrado en la inhibición de puntos de control inmunológicos.

Por último, más allá de un enfoque específico de la senescencia, vale la pena mencionar a dos grandes empresas que trabajan en la investigación del envejecimiento desde una perspectiva más general (que incluye la senescencia), que son Altos Labs (que se centra en la regeneración) y Calico. Ambas tienen un capital considerable y han reclutado a directores científicos excepcionales para apoyar sus esfuerzos.

En general, la biotecnología senolítica es un ámbito nuevo que merece un mayor crecimiento en los próximos años. A medida que la población mundial envejece, aumenta la demanda (y la justificación) de estas terapias que podrían utilizarse para tratar múltiples patologías relacionadas con la edad, del mismo modo que en la actualidad hay varios tipos de cáncer que se tratan en función del estado mutacional y no del tejido de origen.

05

Conclusión: orientaciones futuras en la investigación de la senescencia y el desarrollo senoterapéutico

En general, aunque se ha avanzado en el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a las células senescentes, es necesaria una inversión significativa para optimizar la generación de enfoques potentes y coste-efectivos.

La principal limitación de los senomórficos y los senolíticos de moléculas pequeñas reside en la falta de especificidad de la mayoría de estos compuestos, lo que limita su potencia y eficacia. Por otro lado, son más asequibles y fáciles de administrar a los pacientes. Los trabajos futuros centrados en el desarrollo de moléculas muy específicas utilizando PROTAC u otros enfoques químicos mejorarían su perfil, aunque eso requeriría la identificación de vulnerabilidades sólidas de las células senescentes en distintos entornos. Las estrategias para redirigir su acción únicamente a las células senescentes mediante nanopartículas o incluso enfoques basados en anticuerpos podrían mejorar su eficacia y seguridad. Esto acercaría este planteamiento a las estrategias inmunológicas (o lo fusionaría) que, por otra parte, son muy precisas y potentes pero tienen un coste mayor. Sin embargo, si los enfoques basados en la terapia celular pudieran generar ciertamente efectos a largo plazo (durante años) tras una única administración, el perfil coste-efectividad de estos productos podría cambiar.

Por último, más allá de los enfoques actuales, un ámbito poco estudiado de la senescencia celular es su conexión con los demás sellos distintivos del envejecimiento⁴. Así, aunque se han dedicado importantes esfuerzos a caracterizar las contribuciones individuales de cada sello distintivo al envejecimiento, sigue sabiéndose poco de las interacciones entre ellos. Se desconoce aún si existen jerarquías entre los sellos distintivos, los determinantes temporales y espaciales de estas interacciones o cómo se modulan en las patologías relacionadas con la edad. Comprender estas dinámicas también podría proporcionar nuevas alternativas para atacar a las células senescentes durante el envejecimiento.

Anexo 1. Senomórficos existentes y el mecanismo de acción descrito

Tipo de senomórfico	Clase de compuesto	Ejemplo de compuestos	Mecanismo de acción
Compuestos químicos		Rapamicina	Incierto, inhibidor de mTOR
		Metformina	Incierto, inhibición de NK-κB, AMPK, STAT3...
		Resveratrol	Incierto, inhibición de SIRT1, NK-κB
		Aspirina	Incierto. Inhibición de COX1/2
	Inhibidores NK-κB	Corticosteroides SR12343	Inhibe NK-κB
	Inhibidores JAK/STAT	Ruxolitinib	Inhibe JAK1/2
	Estatinas	Atovarstatina, pravastatina, simvastatina	Inhibe la reductasa HMG-CoA
	Inhibidores ATM	KU-55933, KU-60019	Inhibe la proteína ATM de respuesta al daño en el ADN
	Inhibidores BET	JQ1	Inhibe BRD4
Anticuerpos monoclonales	Productos naturales	Quercetina	Flavonoide, activa el proteasoma
		Siltuximab	Inhibe la IL-6
		Tocilizumab	Inhibe el receptor de la IL-6
		Canakinumab	Inhibe la IL-1β
		Anakinra	Inhibe el receptor de la IL-1β

Anexo 2. Senolíticos existentes y el mecanismo de acción descrito

Tipo de senolítico	Clase de compuesto	Ejemplo de compuestos	Mecanismo de acción
Compuestos químicos	Inhibidores BCL-2	ABT-263, ABT737	Inhibe BCL-2, BCL-XL, BCL-W
	Dirigido a p53	FOXO4-DRI	Altera la interacción FOXO4-p53
	Inhibidores HSP90	Ganetespic, geldanamicina	Inhibe HSP90
	Glucósidos cardíacos	Proscilaridina A, ouabaína, digoxina, bufalina.	Inhibe Na+/K+ ATPase
	Inhibidor multicinasa	Dasatinib	Inhibe preferencialmente BCR-ABL
	Productos naturales	Quercetina, fisetina	Flavonoides. Incierto
Citotoxicidad mediada por anticuerpos	Anticuerpos contra DPP4		Los anticuerpos se unen a las células DPP4 positivas y las células NK son reclutadas para eliminarlas
Vacunas	Vacuna contra CD153 Vacuna contra GPNMB		Se generan anticuerpos que eliminan las células CD153 positivas Se generan anticuerpos que eliminan las células GPNMB positivas
Células CAR-T	Células CAR-T anti-uPAR		Elimina las células uPAR positivas
	Células CAR-T anti p16-MHC		Elimina las células p16-MHC positivas

Referencias

1. Naciones Unidas. World Population Prospects 2019. *Department of Economic and Social Affairs. Population Division.* (2019).
2. Naciones Unidas. World Population Prospects 2022. *Department of Economic and Social Affairs. Population Division.* (2022).
3. Scott, A. J., Ellison M., Sinclair, D.A. The economic value of targeting aging. *Nat Aging* 1, 616-623 (2021).
4. Lopez-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. & Kroemer, G. The hallmarks of aging. *Cell* 153, 1194-1217, doi:10.1016/j.cell.2013.05.039 (2013).
5. Baker, D. J. *et al.* Naturally occurring p16(INK4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature* 530, 184-189, doi:10.1038/nature16932 (2016).
6. Baker, D. J. *et al.* Clearance of p16INK4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 479, 232-236, doi:10.1038/nature10600 (2011).
7. Hayflick, L. y Moorhead, P. S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research* 25, 585-621, doi:10.1016/0014-4827(61)90192-6 (1961).
8. Harley, C. B., Futcher, A. B. y Greider, C. W. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 345, 458-460, doi:10.1038/345458a0 (1990).
9. Serrano, M., Lin, A. W., McCurrach, M. E., Beach, D. y Lowe, S. W. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell* 88, 593-602, doi:10.1016/s0092-8674(00)81902-9 (1997).
10. Collado, M. *et al.* Tumour biology: senescence in premalignant tumours. *Nature* 436, 642, doi:10.1038/436642a (2005).
11. Sharpless, N. E. y Sherr, C. J. Forging a signature of in vivo senescence. *Nature Reviews Cancer* 15, 397-408, doi:10.1038/nrc3960 (2015).
12. Narita, M. *et al.* Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell* 113, 703-716, doi:10.1016/s0092-8674(03)00401-x (2003).
13. Chicas, A. *et al.* Dissecting the unique role of the retinoblastoma tumor suppressor during cellular senescence. *Cancer Cell* 17, 376-387, doi:10.1016/j.ccr.2010.01.023 (2010).
14. Tasdemir, N. *et al.* BRD4 Connects Enhancer Remodeling to Senescence Immune Surveillance. *Cancer Discovery* 6, 612-629, doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0217 (2016).
15. D'Adda di Fagagna, F. Living on a break: cellular senescence as a DNA-damage response. *Nature Reviews Cancer* 8, 512-522, doi:10.1038/nrc2440 (2008).

Referencias

16. Demaria, M. *et al.* An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Developmental Cell* 31, 722-733, doi:10.1016/j.devcel.2014.11.012 (2014).
17. Burd, C. E. *et al.* Monitoring tumorigenesis and senescence in vivo with a p16(INK4a)-luciferase model. *Cell* 152, 340-351, doi:10.1016/j.cell.2012.12.010 (2013).
18. Lasry, A. y Ben-Neriah, Y. Senescence-associated inflammatory responses: aging and cancer perspectives. *Trends in Immunology* 36, 217-228, doi:10.1016/j.it.2015.02.009 (2015).
19. Acosta, J. C. *et al.* A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nature Cell Biology* 15, 978-990, doi:10.1038/ncb2784 (2013).
20. Coppe, J. P. *et al.* Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biology* 6, 2853-2868, doi:10.1371/journal.pbio.0060301 (2008).
21. Kang, T. W. *et al.* Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature* 479, 547-551, doi:10.1038/nature10599 (2011).
22. Ruscetti, M. *et al.* NK cell-mediated cytotoxicity contributes to tumor control by a cytostatic drug combination. *Science* 362, 1416-1422, doi:10.1126/science.aas9090 (2018).
23. Ruscetti, M. *et al.* Senescence-Induced Vascular Remodeling Creates Therapeutic Vulnerabilities in Pancreas Cancer. *Cell* 181, 424-441 e421, doi:10.1016/j.cell.2020.03.008 (2020).
24. Ovadya, Y. *et al.* Impaired immune surveillance accelerates accumulation of senescent cells and aging. *Nature Communications* 9, 5435, doi:10.1038/s41467-018-07825-3 (2018).
25. Chiossone, L., Dumas, P. Y., Vienne, M. y Vivier, E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nature Reviews Immunology* 18, 671-688, doi:10.1038/s41577-018-0061-z (2018).
26. Antonangeli, F. *et al.* Natural killer cell recognition of in vivo drug-induced senescent multiple myeloma cells. *Oncimmunology* 5, e1218105, doi:10.1080/2162402X.2016.1218105 (2016).
27. Krizhanovsky, V. *et al.* Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 134, 657-667, doi:10.1016/j.cell.2008.06.049 (2008).
28. Lujambio, A. *et al.* Non-cell-autonomous tumor suppression by p53. *Cell* 153, 449-460, doi:10.1016/j.cell.2013.03.020 (2013).
29. Egashira, M. *et al.* F4/80+ Macrophages Contribute to Clearance of Senescent Cells in the Mouse Postpartum Uterus. *Endocrinology* 158, 2344-2353, doi:10.1210/en.2016-1886 (2017).

Referencias

30. Kowald, A., Passos, J. F. y Kirkwood, T. B. L. On the evolution of cellular senescence. *Aging Cell* 19, e13270, doi:10.1111/acel.13270 (2020).
31. Muñoz-Espín, D. *et al.* Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell* 155, 1104-1118, doi:10.1016/j.cell.2013.10.019 (2013).
32. Storer, M. *et al.* Senescence is a developmental mechanism that contributes to embryonic growth and patterning. *Cell* 155, 1119-1130, doi:10.1016/j.cell.2013.10.041 (2013).
33. Baker, D. J. *et al.* BubR1 insufficiency causes early onset of aging-associated phenotypes and infertility in mice. *Nature Genetics* 36, 744-749, doi:10.1038/ng1382 (2004).
34. Yousefzadeh, M. J. *et al.* Tissue specificity of senescent cell accumulation during physiologic and accelerated aging of mice. *Aging Cell* 19, e13094, doi:10.1111/acel.13094 (2020).
35. Desdín-Micó, G. *et al.* T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence. *Science* 368, 1371-1376, doi:10.1126/science.aax0860 (2020).
36. Yousefzadeh, M. J. *et al.* An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature* 594, 100-105, doi:10.1038/s41586-021-03547-7 (2021).
37. Childs, B. G. *et al.* Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science* 354, 472-477, doi:10.1126/science.aaf6659 (2016).
38. Xu, M. *et al.* Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nature Medicine* 24, 1246-1256, doi:10.1038/s41591-018-0092-9 (2018).
39. Baar, M. P. *et al.* Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging. *Cell* 169, 132-147 e116, doi:10.1016/j.cell.2017.02.031 (2017).
40. Dimri, G. P. *et al.* A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo*. *PNAS USA* 92, 9363-9367, doi:10.1073/pnas.92.20.9363 (1995).
41. Di Micco, R. *et al.* Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyper-replication. *Nature* 444, 638-642, doi:10.1038/nature05327 (2006).
42. Bodnar, A. G. *et al.* Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279, 349-352, doi:10.1126/science.279.5349.349 (1998).
43. Amor, C. *et al.* Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies. *Nature* 583, 127-132, doi:10.1038/s41586-020-2403-9 (2020).

Referencias

44. Kim, K. M. *et al.* Identification of senescent cell surface targetable protein DPP4. *Genes & Development* 31, 1529-1534, doi:10.1101/gad.302570.117 (2017).
45. Identification and Elimination of Damaged and/or Senescent Cells. US Patent Application 202001236 (4 de abril de 2020).
46. Hernandez-Segura, A. *et al.* Unmasking Transcriptional Heterogeneity in Senescent Cells. *Current Biology* 27, 2652-2660 e2654, doi:10.1016/j.cub.2017.07.033 (2017).
47. Zhang, L., Pitcher, L. E., Prahalad, V., Niedernhofer, L. J. y Robbins, P. D. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics. *FEBS Journal*, doi:10.1111/febs.16350 (2022).
48. Lagoumtzi, S. M. y Chondrogianni, N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radical Biology and Medicine* 171, 169-190, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.003 (2021).
49. Harrison, D. E. *et al.* Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 460, 392-395, doi:10.1038/nature08221 (2009).
50. Di Micco, R., Krizhanovsky, V., Baker, D. y D'Adda di Fagagna, F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 22, 75-95, doi:10.1038/s41580-020-00314-w (2021).
51. Yosef, R. *et al.* Directed elimination of senescent cells by inhibition of BCL-W and BCL-XL. *Nature Communications* 7, 11190, doi:10.1038/ncomms11190 (2016).
52. Triana-Martínez, F. *et al.* Identification and characterization of Cardiac Glycosides as senolytic compounds. *Nature Communications* 10, 4731, doi:10.1038/s41467-019-12888-x (2019).
53. Zhu, Y. *et al.* The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell* 14, 644-658, doi:10.1111/acel.12344 (2015).
54. Chaib, S., Tchkonia, T. y Kirkland, J. L. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nature Medicine* 28, 1556-1568, doi:10.1038/s41591-022-01923-y (2022).
55. You, G. *et al.* Bispecific Antibodies: A Smart Arsenal for Cancer Immunotherapies. *Vaccines (Basel)* 9, doi:10.3390/vaccines9070724 (2021).
56. Lim, W. A. y June, C. H. The Principles of Engineering Immune Cells to Treat Cancer. *Cell* 168, 724-740, doi:10.1016/j.cell.2017.01.016 (2017).
57. Sadelain, M., Riviere, I. y Riddell, S. Therapeutic T cell engineering. *Nature* 545, 423-431, doi:10.1038/nature22395 (2017).

Referencias

58. Park, J. H. *et al.* Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *NEJM* 378, 449-459, doi:10.1056/NEJMoa1709919 (2018).
59. Mackensen, A. *et al.* Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nature Medicine* 28, 2124-2132, doi:10.1038/s41591-022-02017-5 (2022).
60. Sicard, A. *et al.* Donor-specific chimeric antigen receptor Tregs limit rejection in naive but not sensitized allograft recipients. *American Journal of Transplantation* 20, 1562-1573, doi:10.1111/ajt.15787 (2020).
61. Maldini, C. R. *et al.* Dual CD4-based CAR T cells with distinct costimulatory domains mitigate HIV pathogenesis in vivo. *Nature Medicine* 26, 1776-1787, doi:10.1038/s41591-020-1039-5 (2020).
62. Rettko, N. J., Campisi, J. y Wells, J. A. Engineering Antibodies Targeting p16 MHC-Peptide Complexes. *ACS Chemical Biology* 17, 545-555, doi:10.1021/acschembio.1c00808 (2022).
63. Cai, Y. *et al.* Elimination of senescent cells by beta-galactosidase-targeted prodrug attenuates inflammation and restores physical function in aged mice. *Cell Research* 30, 574-589, doi:10.1038/s41422-020-0314-9 (2020).
64. Muñoz-Espín, D. *et al.* A versatile drug delivery system targeting senescent cells. *EMBO Molecular Medicine* 10, doi:10.15252/emmm.201809355 (2018).
65. Winter, G. E. *et al.* DRUG DEVELOPMENT. Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation. *Science* 348, 1376-1381, doi:10.1126/science.aab1433 (2015).
66. Yoshida, S. *et al.* The CD153 vaccine is a senotherapeutic option for preventing the accumulation of senescent T cells in mice. *Nature Communications* 11, 2482, doi:10.1038/s41467-020-16347-w (2020).
67. Melenhorst, J. J. *et al.* Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4(+) CAR T cells. *Nature* 602, 503-509, doi:10.1038/s41586-021-04390-6 (2022).

esade

Santander X Innovation
Xperts

www.santander.com/santander-x-innovation-xperts-es

By  Santander