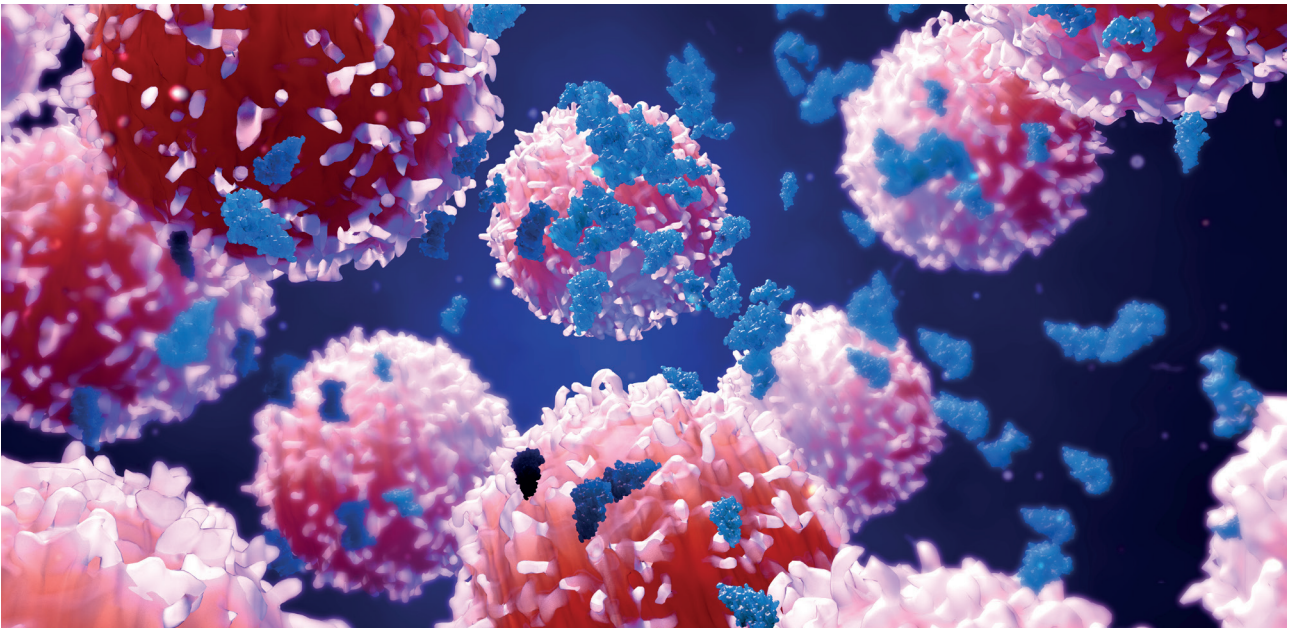


## Senescencia celular y COVID-19: interés de la fórmula MISEN

Dra. Lourdes Reig (España)



La senescencia celular es un mecanismo de respuesta al estrés inducido por diferentes agresiones, entre ellas el desgaste de los telómeros, el daño del ADN o las mutaciones, y que conduce a una detención permanente del ciclo celular<sup>1</sup>. La senescencia, tanto como la apoptosis, es un proceso crítico para garantizar la funcionalidad de nuestros tejidos<sup>2</sup>. No obstante, la acumulación de células senescentes de forma crónica puede impedir la reparación y regeneración de los diferentes tejidos, contribuyendo al envejecimiento de éstos<sup>3</sup>.

Los informes recientes están revelando un aumento en la expresión de los marcadores de senescencia y un agotamiento funcional de las células T en pacientes habiendo pasado la COVID-19, durante meses después del inicio de los síntomas<sup>4-9</sup>. Estos hechos pueden desempeñar un papel importante en las complicaciones posteriores asociadas a la infección<sup>10</sup>.

### ***La senescencia celular y sus implicaciones***

El envejecimiento y su asociación con la senescencia celular se reconoce hoy como uno de los factores de riesgo principales en el desarrollo de enfermedades crónicas como el cáncer o las enfermedades cardiovasculares<sup>8</sup>. La acumulación de células senescentes se reporta, también, en patologías como la diabetes, la neurodegeneración, la fibrosis, la osteoporosis o la obesidad<sup>1,11-16</sup>.

La senescencia celular es un estado de detención del ciclo celular estable y generalmente irreversible, caracterizado por una morfología y un metabolismo celular alterados, junto con la generación de un entorno proinflamatorio secretor potente: el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), caracterizado por la secreción de diferentes citoquinas inflamatorias, quimioquinas

(TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) y proteasas. En las células senescentes, se dan toda una serie de cambios característicos: se detiene el ciclo celular, aumenta la expresión de moléculas anti-proliferativas como p16<sup>INK4a</sup>, se promueve la apoptosis asociada a la activación de las caspasas, así como se inducen vías de señalización de daño celular, como p38<sup>MAPK</sup> y NF- $\kappa$ B.

Existen distintos tipos de senescencia, desde la senescencia fisiológica (asociada a procesos como la cicatrización, la remodelación tisular, la protección antitumoral...), la senescencia replicativa (asociada al acortamiento telomérico), la senescencia inducida por estrés (debida a la activación de oncogenes, estrés metabólico, estrés oxidativo, presencia de citoquinas inflamatorias o daño celular) o la senescencia inducida por fármacos<sup>8</sup>.

Al igual que la muerte celular programada, la senescencia celular es un proceso estrictamente controlado en el organismo. Una capacidad disminuida de la inmunidad para eliminar las células senescentes puede conducir a un aumento y acumulación de células alteradas. Igualmente, la inflamación crónica debida al SASP también puede reducir la capacidad del sistema inmunitario para controlar y eliminar las células senescentes. Una buena estrategia para atacar las células senescentes es fortalecer el sistema inmunitario para que reconozca y elimine eficazmente estas células, proceso denominado inmunovigilancia<sup>17</sup>.

### **Inmunosenescencia: envejecimiento del sistema inmunitario**

Paradójicamente, el mismo envejecimiento del sistema inmunitario, también llamado inmunosenescencia, da como resultado una menor capacidad para controlar las células senescentes. Aunque la senescencia celular en general y la inmunosenescencia son dos procesos íntimamente similares, se refieren a poblaciones celulares diferentes, una incluyendo a la otra.

La inmunosenescencia afecta tanto a la inmunidad innata como adaptativa. Por ejemplo, la acumulación de macrófagos senescentes puede estar relacionada con el envejecimiento mismo y la influencia de factores de su microambiente y, en este caso concreto, parece estar más ligada con un cambio de fenotipo. En general, con la inmunosenescencia, parece observarse un descenso de macrófagos proinflamatorios M1 y un aumento de macrófagos de fenotipo M2, lo que podría asociarse con una capacidad disminuida de eliminación viral y una menor capacidad para eliminar células senescentes<sup>18</sup>. En el caso de las células NK, el envejecimiento estaría particularmente ligado a cambios funcionales como una menor capacidad citotóxica o modificaciones en sus moléculas de superficie<sup>18</sup>. En relación a la inmunidad adaptativa, es sabido que, en general, en el envejecimiento se observa una menor diversidad del receptor de las células T (TCR), la acumulación de células funcionalmente agotadas, y células de memoria. También aumentan fenotipos reguladores, disminuyen los TCD8+ citotóxicos y se reduce la secreción de anticuerpos por las células plasmáticas<sup>19</sup>. Entre los cambios que se producen también en los linfocitos, puede nombrarse el descenso de moléculas coestimuladoras como CD28 tanto en las células TCD4+ como TCD8+, necesarias para la activación y proliferación de estas células a múltiples niveles, mediando la progresión de la fase G0 a la fase G1<sup>20</sup>. Las células CD28 nulas participan en varias respuestas inapropiadas que crean un estado inflamatorio e inmunosupresor dual. Además de su naturaleza senescente, tanto las células CD4+ como CD8+ CD28 nulas son resistentes a la apoptosis, lo que resulta en la acumulación de estas células en condiciones crónicas como cáncer, hipertensión, diabetes, EPOC o infección viral crónica<sup>21-26</sup>.

En resumen, los cambios asociados a la inmunosenescencia conllevan una mayor susceptibilidad a patologías asociadas a la edad, a través de una menor capacidad de defensa frente a patógenos, acumulación de células senescentes y promoción de un entorno inflamatorio crónico.

## **SARS-COV-2 y senescencia celular**

Se conoce que la senescencia celular puede también ser inducida por virus (VIS), tanto en respuesta a los mismos patógenos como mecanismo de defensa antiviral o en respuesta a terapias antivirales<sup>27,28</sup>. Sin embargo, algunos virus también pueden explotar el programa de senescencia en beneficio propio para mejorar su replicación<sup>27</sup>. Así pues, se han descrito mecanismos de inducción de senescencia por patógenos como el virus de Epstein-Barr (EBV) o el Citomegalovirus, así como procesos de inhibición de la senescencia por otros como el virus del Papiloma Humano o también el EBV<sup>29</sup>. Concretamente, la senescencia puede ser mediada directa o indirectamente por el patógeno, mediante la elevación de los niveles de interferón por parte de las células infectadas o a través de la liberación de patrones moleculares asociados a peligro (del inglés, DAMPs) de células en proceso de muerte celular<sup>8</sup>. Asimismo, cabe destacar que en la senescencia inducida por virus, la capacidad de las células senescentes de albergar los virus durante periodos de tiempo más largos aumenta la probabilidad de que el huésped edite el genoma viral e induzca mutagénesis<sup>30</sup>.

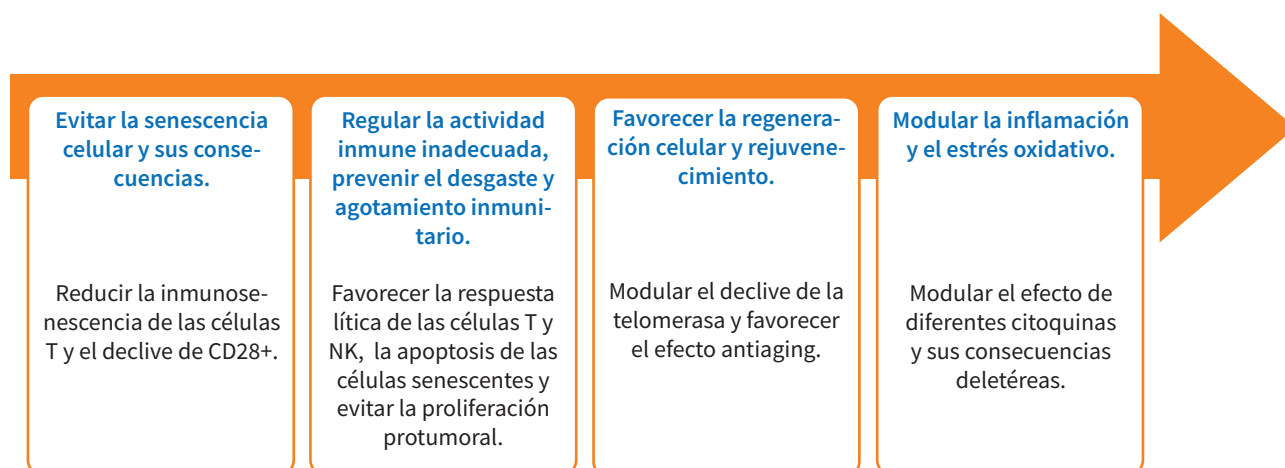
Aunque la edad es uno de los principales factores de riesgo para la COVID-19, aún poco se conoce sobre la senescencia en esta enfermedad. Si bien varios estudios apuntan a que la senescencia y el envejecimiento juntos, juegan un rol central en la patogénesis de la COVID-19. Y es que muchas de las condiciones vinculadas a la senescencia celular comparten características con las complicaciones asociadas a las secuelas de la COVID-19<sup>10</sup>, incluyendo el incremento del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial<sup>18</sup>. De hecho, algunos estudios apuntan directamente a la senescencia celular como diana terapéutica en la infección por SARS-CoV-2, y es que se plantea que la senescencia inducida por virus podría ser un impulsor de la tormenta de citoquinas y el daño al tejido. El mismo estudio reveló precisamente la presencia de marcadores de senescencia en la mucosa de las vías respiratorias de pacientes con COVID-19, además de concentraciones elevadas de factores SASP en el suero de estos pacientes<sup>7,31</sup>. Ya en 2020, otras investigaciones apuntaron a la presencia de un fenotipo inmunosenescente asociado a los niveles elevados de parámetros inflamatorios y ratio neutrófilos-linfocitos<sup>32,33</sup>. Estudios más recientes han mostrado también como en enfermos graves hay elevación del nivel de citoquinas plasmáticas acompañadas de una disminución de linfocitos T (especialmente CD4+ y CD8+) y acumulación de neutrófilos, deficiencia plaquetaria, elevación de ferritina y aumento de otros marcadores inflamatorios<sup>18</sup>. También, algunos autores han reportado menores números de células NK y un fenotipo de agotamiento en pacientes con COVID-19<sup>34</sup>.

Este agotamiento de las células T podría estar jugando un rol importante también en las etapas posteriores a la enfermedad. De hecho, varios informes han mostrado que la convalecencia de la COVID-19 puede ser prolongada y se caracteriza por una desregulación de la inmunidad adaptativa, con respecto a las células TCD4+ y TCD8+ específicas, que expresan marcadores de agotamiento durante meses después del inicio de los síntomas<sup>5,6,35</sup>. De hecho, se ha visto que los pacientes con COVID-19 tienen un mayor número de células T senescentes/agotadas CD28 nulas tanto en los compartimentos CD4+ como CD8+, y que éstas empeoran el pronóstico de trastornos crónicos y fomentan el desarrollo de consecuencias asociadas a la COVID-19, contribuyendo a la disminución de la inmunidad protectora y la elevación de la inflamación patógena<sup>5,9,36-41</sup>.

## **Microinmunoterapia en la prevención de la inmunosenescencia inducida por la COVID-19**

Las fórmulas de microinmunoterapia, son compuestos integrados por varios principios activos de carácter inmunorregulador, donde cada uno de ellos persigue diferentes objetivos dirigidos a ejercer una acción global en el organismo. Por su composición y objetivos de inmunorregulación,

así como por la amplia experiencia acumulada con este tratamiento en el agotamiento inmunitario derivado del estrés crónico y como apoyo inmunitario de base en el paciente mayor, la **fórmula MISEN** es de interés en la infección por SARS-CoV-2 como apoyo inmunomodulador frente a la presencia de células senescentes, tanto en marco de la infección aguda como en pacientes con Long COVID. A continuación, se presentan de forma resumida los niveles de inmunorregulación en los que la **fórmula MISEN** muestra un interés particular en el marco de la COVID-19:



En base a la práctica y experiencia clínica de los médicos de las asociaciones internacionales de microinmunoterapia, la **fórmula MISEN** podría utilizarse como apoyo a la funcionalidad inmunitaria en base a la siguiente pauta terapéutica:

### Fórmula MISEN



**1 cáps./día**, de 3 a 6 meses.

## Bibliografía

1. He, S. & Sharpless, N. E. Senescence in Health and Disease. *Cell* 169, 1000–1011 (2017).
2. Childs, B. G., Baker, D. J., Kirkland, J. L., Campisi, J. & Deursen, J. M. Senescence and apoptosis: dueling or complementary cell fates? *EMBO Rep.* 15, 1139–1153 (2014).
3. Coppé, J. P. et al. Senescence-Associated Secretory Phenotypes Reveal Cell-Nonautonomous Functions of Oncogenic RAS and the p53 Tumor Suppressor. *PLOS Biol.* 6, e301 (2008).
4. Diao, B. et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 11, 827 (2020).
5. De Biasi, S. et al. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat. Commun.* 11, (2020).
6. Files, J. K. et al. Sustained cellular immune dysregulation in individuals recovering from SARS-CoV-2 infection. *J. Clin. Invest.* 131, (2021).
7. Denholm, M., Rintoul, R. C. & Muñoz-Espín, D. SARS-CoV-2-induced senescence as a potential therapeutic target. *Eur. Respir. J.* 60, (2022).
8. Lynch, S. M., Guo, G., Gibson, D. S., Bjourson, A. J. & Rai, T. S. Role of Senescence and Aging in SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Disease. *Cells* 2021, Vol. 10, Page 3367 10, 3367 (2021).
9. Coleman, M. J., Zimmerly, K. M. & Yang, X. O. Accumulation of CD28null Senescent T-Cells Is Associated with Poorer Outcomes in COVID19 Patients. *Biomol.* 2021, Vol. 11, Page 1425 11, 1425 (2021).
10. Tripathi, U. et al. SARS-CoV-2 causes senescence in human cells and exacerbates the senescence-associated secretory phenotype through TLR-3. *Aging (Albany NY)* 13, 21838 (2021).
11. Lin, Y. F., Wang, L. Y., Chen, C. S., Li, C. C. & Hsiao, Y. H. Cellular senescence as a driver of cognitive decline triggered by chronic unpredictable stress. *Neurobiol. Stress* 15, 100341 (2021).

12. Liu, D. & Hornsby, P. J. Senescent human fibroblasts increase the early growth of xenograft tumors via matrix metalloproteinase secretion. *Cancer Res.* 67, 3117–3126 (2007).
13. Bussian, T. J. et al. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. *Nature* 562, 578–582 (2018).
14. Golde, T. E. & Miller, V. M. Proteinopathy-induced neuronal senescence: a hypothesis for brain failure in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimers. Res. Ther.* 1, 5 (2009).
15. Effros, R. B. Replicative senescence of CD8 T cells: Effect on human ageing. *Exp. Gerontol.* 39, 517–524 (2004).
16. Myrianthopoulos, V. et al. Senescence and senotherapeutics: a new field in cancer therapy. *Pharmacol. Ther.* 193, 31–49 (2019).
17. von Kobbe, C. Targeting senescent cells: approaches, opportunities, challenges. *Aging (Albany NY)* 11, 12844 (2019).
18. Witkowski, J. M., Fulop, T. & Bryl, E. Immunosenescence and COVID-19. *Mech. Ageing Dev.* 204, (2022).
19. Frasca, D. Senescent B cells in aging and age-related diseases: Their role in the regulation of antibody responses. *Exp. Gerontol.* 107, 55–58 (2018).
20. Bryl, E. & Witkowski, J. M. Decreased proliferative capability of CD4+ cells of elderly people is associated with faster loss of activation-related antigens and accumulation of regulatory T cells. *Exp. Gerontol.* 39, 587–595 (2004).
21. Hodge, G., Mukaro, V., Reynolds, P. N. & Hodge, S. Role of increased CD8/CD28null T cells and alternative co-stimulatory molecules in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Immunol.* 166, 94 (2011).
22. Giubilato, S. et al. Expansion of CD4+CD28null T-lymphocytes in diabetic patients: exploring new pathogenetic mechanisms of increased cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Eur. Heart J.* 32, 1214–1226 (2011).
23. Spaulding, C., Guo, W. & Effros, R. B. Resistance to apoptosis in human CD8+ T cells that reach replicative senescence after multiple rounds of antigen-specific proliferation. *Exp. Gerontol.* 34, 633–644 (1999).
24. Vallejo, A. N., Schirmer, M., Weyand, C. M. & Goronzy, J. J. Clonality and longevity of CD4+CD28null T cells are associated with defects in apoptotic pathways. *J. Immunol.* 165, 6301–6307 (2000).
25. Dumitriu, I. E. The life (and death) of CD4+ CD28(null) T cells in inflammatory diseases. *Immunology* 146, 185–193 (2015).
26. Strioga, M., Pasukoniene, V. & Characiejus, D. CD8+ CD28- and CD8+ CD57+ T cells and their role in health and disease. *Immunology* 134, 17–32 (2011).
27. Baz-Martínez, M. et al. Cell senescence is an antiviral defense mechanism. *Sci. Reports* 2016 61 6, 1–11 (2016).
28. Kohli, J., Veenstra, I. & Demaria, M. The struggle of a good friend getting old: cellular senescence in viral responses and therapy. *EMBO Rep.* 22, e52243 (2021).
29. Seoane, R., Vidal, S., Hichem Bouzaher, Y., Motiam, A. El & Rivas, C. The Interaction of Viruses with the Cellular Senescence Response. *Biology (Basel)*. 9, 455 (2020).
30. Karakasiliotis, I., Lagopati, N., Evangelou, K. & Gorgoulis, V. G. Cellular senescence as a source of SARS-CoV-2 quasispecies. *FEBS J.* (2021) doi:10.1111/FEBS.16230.
31. Lee, S. et al. Virus-induced senescence is a driver and therapeutic target in COVID-19. *Nature* 599, 283–289 (2021).
32. Qun, S. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios Are Closely Associated With the Severity and Course of Non-mild COVID-19. *Front. Immunol.* 11, (2020).
33. Nikolich-Zugich, J. et al. Correction to: SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience* 42, 1013 (2020).
34. Cunningham, L. et al. Perforin, COVID-19 and a possible pathogenic auto-inflammatory feedback loop. *Scand. J. Immunol.* 94, (2021).
35. Gangaev, A. et al. Identification and characterization of a SARS-CoV-2 specific CD8+ T cell response with immunodominant features. *Nat. Commun.* 12, (2021).
36. Evangelou, K. et al. Pulmonary infection by SARS-CoV-2 induces senescence accompanied by an inflammatory phenotype in severe COVID-19: possible implications for viral mutagenesis. *Eur. Respir. J.* 60, (2022).
37. Wang, F. et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI insight* 5, (2020).
38. Anft, M. et al. COVID-19-Induced ARDS Is Associated with Decreased Frequency of Activated Memory/Effector T Cells Expressing CD11a<sup>++</sup>. *Mol. Ther.* 28, 2691 (2020).
39. Qin, C. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 71, 762–768 (2020).
40. Bartleson, J. M. et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and the aging immune system. *Nat. Aging* 2021 19 1, 769–782 (2021).
41. Prata, L. G. P. L., Ovsyannikova, I. G., Tchkonina, T. & Kirkland, J. L. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Semin. Immunol.* 40, (2018).