

La jubilación celular: entre azúcar y tiempo

Natalia Reyes Vallejo y
Jessica Elena Mendieta Wejebe

La tecnología actual se ha dispuesto a prolongar la vida dando a luz al miedo más apesadumbrado de la población: el envejecimiento. Pocos pensarían que existe un acechador más temible que la misma muerte, pero el miedo a la vejez ha llevado a la humanidad a soñar con la fuente de la eterna juventud y a buscarla por todos los medios posibles.

"¿Cuánto tiempo pueden vivir los humanos?, ¿es posible la inmortalidad? El envejecimiento e inevitable muerte del cuerpo humano ha inspirado más mitos y charlatanería escandalosa que cualquier otra cosa sujeta a una investigación científica...". *San Francisco Chronicle*, el periódico más grande del Norte de California hace referencia a la extraordinaria obra científica "How and Why We Age" (1994, Ballantine Books), la cual está basada en más de treinta años de investigación realizada por el prominente biólogo celular Leonard Hayflick, quien presenta la verdad sobre el envejecimiento humano y cómo afecta a cada parte del cuerpo. En él, no solo respondió cómo los sistemas biológicos cambian a medida que envejecen, sino que también examinó de manera perspicaz y académica las alteraciones intangibles en los modos de pensamiento y sentimiento, estados de ánimo, deseos sexuales, rasgos de personalidad e incluso los recuerdos.

Hayflick desarrolló el primer microscopio invertido para su uso en la investigación de cultivos celulares en 1959, y el primer método práctico para producir medios de cultivo celular en polvo en 1965. Sin embargo, esto no es lo que lo llevó a ser una figura legendaria en el campo de la biogerontología moderna. Con sus observaciones, Hayflick desafió un dogma de sesenta años, refutando las declaraciones hechas por Alexis Carrel a principios del siglo XX, quien afirmaba que las células normales humanas eran inmortales y podían proliferar continuamente dentro de un ambiente adecuado.

Hayflick demostró a partir de diversos experimentos *in vitro* la triste conciencia de las células normales de los mamíferos, pues tienen memoria y son capaces de recordar a qué nivel de replicación han llegado limitando el número de veces que se dividen, considerándose finalmente mortales, a comparación de las células malignas, tumorales y cancerosas que son las únicas consideradas inmortales.

De hecho, este afamado científico ha escrito numerosos artículos en los que critica tanto la viabilidad como la conveniencia de prolongar la vida humana a través de la *medicina antienvejecimiento*, lo que ha sido tema de debate en los últimos tiempos.

Dichos hallazgos llevaron a Hayflick a comprender el proceso de envejecimiento celular como un proceso programado, y a establecer el llamado *Límite de Hayflick* a principios de la década de 1960, refiriéndose al número de duplicaciones (entre 40 y 60) que puede sufrir una célula eucariota antes de entrar en *senescencia*, una fase semejante a un estado vegetativo perpetuo que nos lleva al duelo prolongado del envejecimiento.

En realidad, el término senescencia celular se puede definir como un proceso fisiológico normal e irreversible por el cual las células pierden su

capacidad de proliferación a partir de la detención programada del ciclo celular, con el propósito de evitar mutaciones dañinas; es decir, la senescencia es un proceso que induce a la célula a dejar de dividirse cuando acumula muchos defectos, por lo que se considera un estado de latencia que alcanzan las células dañadas o envejecidas, en el que no se reproducen, pero tampoco desaparecen (Rodríguez, 2020).

Por consiguiente, ¿no somos nosotros un reflejo de la propia senescencia? ¿Culminando nuestro propio ciclo reproductivo y permaneciendo en la vida, envejeciendo? Particularmente, el doctor Ignacio Palmero Rodríguez, del Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y de la Universidad Autónoma de Madrid, España, define a la senescencia en términos más formales como “una respuesta clave en el control del balance celular, mediante el bloqueo de la división celular y la eliminación mediada por el sistema inmune”.

Mecanismos implicados en la senescencia celular

Si bien la senescencia celular está programada, también se ve favorecida por una serie de mecanismos que implican la liberación de factores solubles conocidos como el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), sustancias que cumplen la bien conocida frase de “todo es veneno dependiendo la dosis”, pues ejerce efectos positivos como la cicatrización de heridas, pero también la producción crónica y excesiva del SASP promueve un entorno inflamatorio de bajo grado que conlleva al deterioro del microambiente celular e integridad de los tejidos, lo que a su vez provoca una alteración funcional, llevando finalmente al envejecimiento (Iwasaki *et al*., 2023) (Figura 1).



Figura 1. Generación y afectaciones de la senescencia celular. Figura generada y modificada con IA.

En los últimos años, el papel de la senescencia celular ha tomado mayor relevancia considerando que el fenómeno de envejecimiento demográfico, antes característico de países de ingresos altos, ha comenzado a extenderse en todo el mundo.

Tanto así, que se estima que para el año 2050, el porcentaje de personas mayores de 60 años se duplicará. Esto supondrá un problema sociosanitario grave, debido a las implicaciones que tiene la senescencia en diversas enfermedades crónicas (de larga duración), como el cáncer, la ateroesclerosis y la diabetes, entre otras (Figura 2).

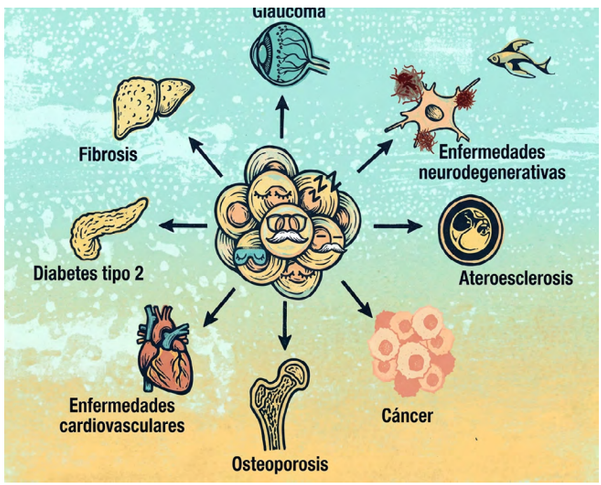


Figura 2. La senescencia y los riesgos para la salud. Figura generada y modificada con IA.

Al respecto, se ha descrito que las enfermedades relacionadas a la edad podrían deberse a defectos en el proceso de senescencia, ya sea por su falta de activación, o por la acumulación excesiva de células senescentes aunado a la capacidad disminuida de regeneración, como es el caso de las células beta pancreáticas durante el desarrollo de la diabetes (Bonnin, 2021).

La complejidad de la diabetes

La diabetes es una enfermedad crónica que afecta la forma en la que el cuerpo convierte los alimentos en energía. Es tan compleja, que explicar únicamente las causas de su desarrollo nos llevaría páginas completas, esto debido a que es el resultado de varios factores genéticos y/o ambientales, dentro de los cuales, la edad es un factor relevante. Aunque la diabetes puede aparecer desde edades tempranas, las propias características de la edad pueden enmascarar los síntomas, además de que el estilo de vida de los adultos mayores también puede contribuir al desarrollo de la enfermedad.

En este contexto, los malos hábitos de la población general han provocado el aumento exponencial de la incidencia y prevalencia de la diabetes, puesto que las últimas cifras de la Federación Internacional de Diabetes (FID, 2025) han estimado que para el 2024, la prevalencia de personas de 20 a 79 años que vivían hasta el momento con diabetes era de 588.7 millones y prevén que para el año 2050 esta cifra aumentará a 852.5 millones.

Esto representa una carga económica importante ya que, en 2024, el gasto sanitario mundial total relacionado con la diabetes superó por primera vez el billón de dólares.

Cuando hablamos de los malos hábitos causantes de la enfermedad, nos referimos a la epidemia de adicción por los alimentos con azúcar añadida, que se han vuelto el pan de cada día de la población mundial, pues los azúcares (glucosa, fructosa, sacarosa) crean un efecto de dependencia por la sensación de placer que causa en nuestro cerebro.

En condiciones normales, el cuerpo descompone la mayor parte de los alimentos que come en glucosa, la gasolina de nuestras células, y esta es liberada en el torrente sanguíneo (Figura 3). Por otro lado, el páncreas produce una hormona llamada *insulina*, que actúa como una llave que permite que la glucosa entre a las células del cuerpo para que estas la utilicen como energía.

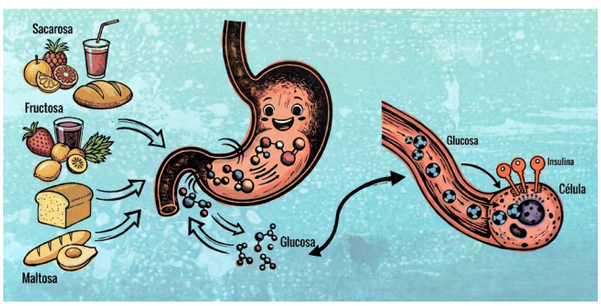


Figura 3. El paso de los azúcares hasta la energía celular. Figura generada y modificada con IA.

En una persona diabética, las cosas cambian, ya que no tienen suficientes llaves de insulina o no pueden usarlas adecuadamente, llevando a un exceso de glucosa en la sangre, que si seguimos nuestra analogía de la gasolina, sería lo mismo que un derrame en el medio ambiente que causa devastación en varios sistemas vivos, en este caso, corazón, ojos, riñones, sistema nervioso y más, provocando lo que conocemos como complicaciones diabéticas (enfermedades del corazón, catarata, insuficiencia renal, pie diabético, manifestaciones cutáneas y mucho más).

El daño por la diabetes es tan extenso y grave que ha llevado a analizar la probabilidad de que aspectos locales de este entorno diabético aumenten la propensión de las células a envejecer (Palmer *et al*., 2019).

Senescencia celular y diabetes

Entonces, ¿la diabetes afecta la senescencia o la senescencia a la diabetes? En el caso de la diabetes tipo 2, esta enfermedad es significativamente afectada por el envejecimiento, ya que la masa de células beta disminuye con la edad, es decir, hay menos insulino-llaves. Sin embargo, los cambios metabólicos relacionados con la obesidad y los niveles elevados de azúcar en sangre son asociados a la acumulación de células senescentes en múltiples órganos y al ambiente proinflamatorio generado por el SASP (Iwasaki *et al*., 2023).

A pesar de que desde 1960, Hayflick demostró la acumulación de las células y su impacto en la vejez y el deterioro de la salud,

hasta hace muy pocos años se comenzó a esclarecer cómo el envejecimiento celular contribuye a patologías como la diabetes y a pensar en cómo las terapias actuales se enfocan en este aspecto de la enfermedad.

En este sentido, se ha sugerido que las senoterapias dirigidas a células beta pancreáticas pueden producir una mejora de su función, probablemente a través de la regulación genética de dichas células y mediante la atenuación del SASP (Figura 4).

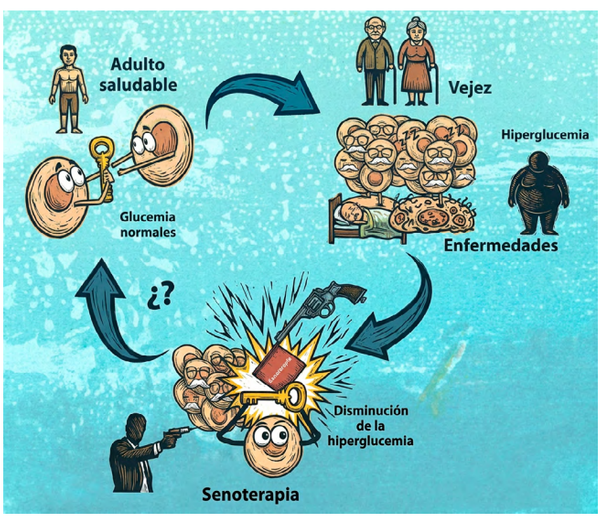


Figura 4. Cambios producidos por la acumulación de las células senescentes y el posible tratamiento con senoterapia. Figura generada y modificada con IA.

Senoterapia en diabetes

La senoterapia entonces, utópicamente, puede eliminar las células senescentes (senolíticos) o inhibir al SASP (senomorfos) de manera específica, mejorando a su vez el sistema inmune para la eliminación de células senescentes (Palmer *et al*., 2019). No obstante, todos ellos se encuentran en fase experimental y aún no hay una aprobación para su uso en humanos. Bueno, casi.

En contexto, resulta que se pueden modificar productos naturales o crear especies nuevas con ciertas características para que tengan la función específica de combatir la senescencia, pero sorpresivamente esto podría no ser tan necesario.

¿Te suena la metformina? Estudios recientes han observado que este fármaco, tan común entre los pacientes diabéticos, tiene efectos senomórficos al ser administrado en animales de laboratorio.

Lamentablemente, los mecanismos por los cuales la metformina beneficia al organismo son incluso tan complicados como explicar la misma aparición de la diabetes. Pero en palabras burdas, podemos decir que reduce los ingredientes necesarios para la preparación de SASP al bloquear algunas vías intramoleculares tan profundas como el ADN. Pero esto último, solo es respecto a su actividad senomórfica, todavía habría que visualizar su impacto en la glucosa sanguínea y la disminución del estrés oxidativo ya que también es un antioxidante, como los que frecuentemente son ingeridos para prevenir el envejecimiento prematuro (Iwasaki *et al*., 2023).

Otro ejemplo es la quercetina, un suplemento antioxidante el cual también actúa como senolítico, en este caso, quitándole el soporte vital a las células senescentes, haciéndolas perecer por apoptosis. En evaluaciones realizadas fue descubierto que su administración en ratones envejecidos mejoraba su función física y disminuía la inflamación sistémica, mientras que, en animales diabéticos, mejoraba la sensibilidad a la insulina (Bonnin, 2021).

Como lo hemos mencionado, estos fármacos ya son utilizados por la población para diferentes propósitos, pero podrían estar ayudándonos simultáneamente como senoterapias; sin embargo, esto sigue en investigación y aún no están aprobados específicamente para ello.



Entonces, la senescencia es un mecanismo defensivo que evita que las células dañadas se propaguen y así, por ejemplo, ayuda a prevenir el cáncer. Sin embargo, como nuestro propio envejecimiento lo hace, se puede convertir en un peso considerable, pues la acumulación de estas células senescentes, sumado a la secreción excesiva de moléculas que favorecen la inflamación y todos los daños metabólicos que nos vamos provocando en el camino con los malos hábitos y el sedentarismo, provoca una aceleración del envejecimiento.

Sean cual sean los males que favorecen la senescencia celular, varían conforme a cada persona, por lo que los individuos pueden presentar este fenómeno en diferentes grados incluso a la misma edad.

Aunado a esto, estudios recientes han observado poblaciones heterogéneas y complejas de células senescentes que desempeñan distintas funciones entre tejidos, etapas de la enfermedad y edades.

Por todo lo anterior, es imposible que la senoterapia tenga los mismos resultados para cada paciente, abriendo paso así a la posibilidad de un enfoque personalizado dirigido a objetivos moleculares distintivos de cada enfermedad, pero particularmente en el tejido adiposo y las células beta para crear nuevas estrategias senoterapéuticas contra la diabetes.



Conclusión

Haciendo alusión a los experimentos *in vitro de Hayflick*, en los que describió los límites del comportamiento celular, hoy en día el estudio de la senescencia ha dado paso al desarrollo de la senoterapia. Este campo despierta gran interés en la investigación biomédica actual, especialmente en una época en la que el envejecimiento es visto con incomodidad y terror. Es importante aclarar que estas investigaciones no buscan promover una visión fantasiosa de la eterna juventud desafiando el curso de la vida y la propia ideología de Hayflick, quien dudaba de la necesidad y sensatez de extender indefinidamente la existencia humana.

El objetivo, más bien, es comprender a fondo los procesos celulares que acompañan al envejecimiento, particularmente en enfermedades como la diabetes, para desarrollar estrategias terapéuticas que mejoren la calidad de vida durante esta etapa inevitable.

Sin embargo, todavía queda mucho camino por recorrer, por lo que es necesario ahondar en los mecanismos moleculares de la senescencia celular con el propósito de generar agentes senolíticos y senomórficos con mayor eficacia y seguridad.

Referencias

Bonnin, T. (2021). *¿Qué es un agente senolítico y qué relación tiene con el envejecimiento?*. Farmacia Bonnin website. https://farmabonnin.com/blogbybonnin/que-es-un-agente-senolitico-y-que-relacion-tiene-con-el-envejecimiento/

Federación Internacional de Diabetes (FID). (2025) *Atlas de la Diabetes de la FID*. International Diabetes Fedration. http://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/

saki, K., Abarca, C. & Aguayo Mazzucato, C. (2023). Regulation of cellular senescence in type 2 diabetes mellitus: From mechanisms to clinical applications. *Diabetes & Metabolism Journal*, 47(4), 441-453. http://doi.org/10.4093/dmj.2022.0416.

Kirkland, J. L. & Smith, U. (2019). Cellular senescence: at the nexus between ageing and diabetes. *Diabetologia*, 62(10), 1835-1841. http://doi.org/10.1007/s00125-019-4934-x 19

Rodríguez, M. C. (2020). *La senescencia celular: el gran desafío para entender y tratar el cáncer. The Conversation*. http://theconversation.com/la-senescencia-celular-el-gran-desafio-para-entender-y-tratar-el-cancer-149755