

## Enescencia, principio y fin de una célula tumoral

Doris Judith Luna Escalona,\* Norma Estela Herrera González\*\*

### RESUMEN

El organismo humano está en constante recambio celular. Un costo obvio de esta proliferación masiva y obligada es que por errores espontáneos en la replicación y reparación del ADN durante este enorme recambio celular pueden generarse genomas celulares con una lluvia de mutaciones somáticas. Algunas de las mutaciones más relevantes son las que ocurren en genes que están directamente implicados en el control del ciclo celular. Como resultado, los genes mutados ya no expresan a las proteínas que regulan el ciclo, o éstas se encuentran alteradas, lo cual culmina con la aparición de cáncer. Asimismo, las células cuentan con mecanismos bien establecidos de protección contra dichas transformaciones: la apoptosis y la inducción de senescencia celular. En individuos jóvenes las células senescentes actúan como un mecanismo de seguridad que previene la transformación tumoral. Sin embargo, en individuos mayores la acumulación de células senescentes promueve no sólo la aparición de este fenotipo, sino también la generación de un ambiente tisular que favorece la tumorigenidad y la aparición de enfermedades degenerativas. ¿Qué ruta tomará una célula? ¿La senescencia o la apoptosis? Dependerá del daño que sufra la célula y del tipo de genes que se encuentren afectados en ella.

**Palabras clave:** senescencia, tumorigénesis, cáncer.

### ABSTRACT

The human organism is in constant cellular regeneration. An obvious cost of this massive and obligated proliferation is that cellular genomes can be generated with a rain of somatic mutations due to the spontaneous mistakes in the replication and reparation of DNA during this massive cellular renewal. Some of the most relevant mutations are those that occur in genes that are directly involved with the control of the cellular cycle. As a result, the mutated genes either no longer express the proteins that regulate the cycle or these are distort, which in turn culminates in the development of cancer. On the other hand, the cells have well-established mechanisms of protection against these transformations: apoptosis (programmed cell death) and induction of cellular senescence. In younger individuals, the senescent cells act as a security mechanism that prevents the tumor transformation. That said, in older individuals the accumulation of senescent cells not only promotes the appearance of this phenotype, but it also promotes the generation of a tissular environment that favors tumorigenicity and the appearance of degenerative illnesses. The route each cell will take between the senescence and apoptosis will depend on the level of damage it suffers and the type of genes that are affected in it.

**Key words:** senescence, tumorigenesis, cancer.

\* Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México, DF.

\*\* Sección de Posgrado, Escuela Superior de Medicina y Coordinación de Investigación del ISSSTE, México, DF.

Correspondencia: Dra. Norma Estela Herrera González. Av. San Fernando 547, colonia Toriello Guerra, CP 14050, México, DF. Correo electrónico: nherrerag@issste.gob.mx

Recibido: marzo, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Luna-Escalona DJ, Herrera-González NE. Enescencia, principio y fin de una célula tumoral. Rev Esp Med Quir 2010;15(3):165-172.

**S**in duda, para sobrevivir los mamíferos adultos requieren una gran proliferación y sustitución de células en sus tejidos. Por ejemplo, la mucosa intestinal se sustituye por completo una vez por semana y la médula ósea produce miles de millones de células nuevas al día. Un costo obvio de esta proliferación masiva y obligada es que se generan genomas celulares con una lluvia de mutaciones somáticas, algunas de las cuales ocurrirán en genes directamente relacionados con el cáncer. Cuando la pérdida de las células excede a la reparación de éstas, se provoca un

desgaste celular, que finalmente lleva a una disminución de la función del órgano y, en última instancia, a insuficiencia. Como los procesos fisiológicos funcionan a través de múltiples órganos y sistemas, el deterioro multisistémico progresivo funcional puede revelarse clínicamente como enfermedad, envejecimiento acelerado y, en última instancia, muerte.<sup>1</sup> Por eso, las células desarrollan mecanismos mediante los cuales logran asegurar y mantener el mayor número de células en el tejido funcional, con lo cual se evitan las transformaciones malignas de las células ocasionadas por los estímulos dañinos que alteran el ADN, como la radiación UV, el humo del cigarrillo, el asbesto y otros agentes tóxicos del medio ambiente; además, no hay que olvidar las especies reactivas de oxígeno,<sup>2</sup> que en gran parte son radicales libres que durante el proceso de respiración se generan continuamente en el organismo. El daño al ADN puede producir mutaciones y pérdida del control celular, lo cual representa una amenaza crítica para la función celular. Si el daño al ADN es severo o si su acumulación es mayor al daño eliminado por los mecanismos de reparación del ADN, entonces la célula puede irse a la apoptosis o a la adopción de un fenotipo senescente.<sup>3</sup> Las células humanas no sufren frecuentemente apoptosis en respuesta a daños moderados al ADN, sino que responden adoptando un fenotipo senescente.<sup>4</sup> Ésta es una estrategia que nuestro organismo sigue para mantener el número de células que conforman los tejidos, ya que debe existir equilibrio entre el número de células que se pierden y el número de células que se reemplazan. El camino que la célula tome dependerá de la intensidad del daño que se genere y del tipo de genes que tuvieron cambios o mutaciones (Figura 1).

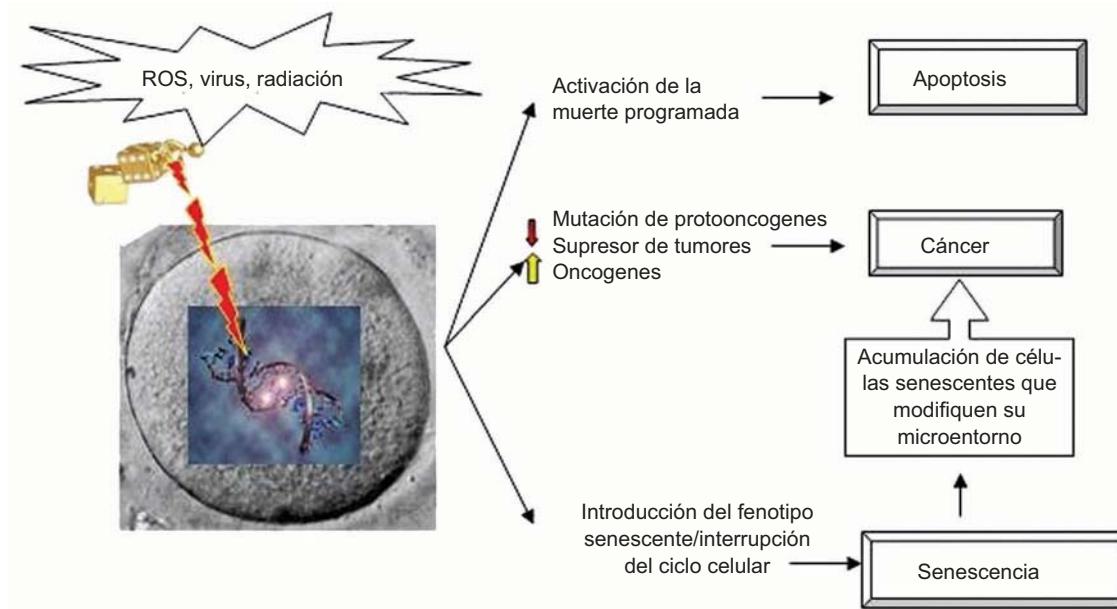
El concepto de *senescencia celular* Leonard Hayflick lo propuso como “la pérdida irreversible de la capacidad proliferativa de células que se mantienen en un estado metabólicamente activo necesario para su supervivencia”. A partir de esto se ha propuesto que las células poseen un potencial replicativo finito, denominado “límite de Hayflick”.<sup>4</sup> El acoplamiento de las señales de proliferación oncogénica a procesos inhibitorios del crecimiento, como la senescencia y apoptosis, ha evidenciado su función como un guardián en contra de la evolución neoplásica.<sup>5,6</sup> En contraste, con la apoptosis las células senescentes son viables por un largo tiempo,

a pesar de su incapacidad para proliferar. Durante la sustitución celular éstas están constantemente expuestas a diversas situaciones de estrés, por lo que la inducción de la senescencia podría constituir un bloqueo hacia la progresión tumoral. Numerosos reportes establecen que la senescencia sucede durante las etapas más tempranas de evolución tumoral. Estas observaciones indican que la senescencia al anular el crecimiento de células estresadas mantiene al tumor en un estado premaligno, es decir, en un estado no agresivo. Por el contrario, la ausencia de senescencia le deja libre el camino a la progresión maligna. Aunque existan diversos estímulos que pueden inducir una respuesta senescente, todos ellos convergen en una vía que establece y mantiene el cese del crecimiento senescente.

A continuación mencionaremos algunos de los mecanismos más relevantes por los que las células inducen un fenotipo de senescencia.

## EN RESPUESTA AL DAÑO CELULAR

- a) Se ha demostrado que el estrés oxidativo en niveles subletales provoca un daño agudo al ADN, con una consecuente sobreexpresión de los genes p53 y p21, consecutiva al cese del ciclo celular.<sup>7,8</sup> Mucho de este daño puede ser reparado y las células pueden reiniciar su ciclo celular; sin embargo, puede dispararse en forma alternativa una senescencia prematura. Si el estímulo de estrés oxidativo ocurre durante la fase S del ciclo celular, puede provocar un mayor daño al ADN.<sup>7,9</sup> De hecho, se ha reportado que la inhibición de la enzima superóxido dismutasa de cobre y cinc, que es una defensa importante contra las especies reactivas de oxígeno, induce la senescencia prematura en fibroblastos humanos.<sup>10</sup>
- b) En respuesta a la expresión de oncogenes. Los protooncogenes codifican proteínas, que controlan la proliferación, la diferenciación, la apoptosis o la senescencia celular. Cuando por alguna razón estos genes mutan, se convierten en variantes alteradas llamadas “oncogenes”, los cuales codifican proteínas, que desencadenan señales positivas de proliferación debido a una estimulación constante de mitosis (división celular). La activación de estos genes puede ocurrir por diferentes mecanismos, es



**Figura 1.** Respuesta celular al estrés y antagonismo pleiotrópico. El daño al ADN puede ser provocado por diversos factores y la respuesta que la célula adopte, como una forma de controlar los efectos producidos a su material genético, depende de la intensidad del daño sufrido y del tipo de genes afectados.

dejar, por alteraciones estructurales derivadas de diferentes tipos de mutaciones, por fusión de genes,<sup>11</sup> por yuxtaposición de elementos potenciadores<sup>12</sup> o por amplificación de éstos. Las translocaciones y mutaciones pueden ocurrir como un evento inicial o durante la progresión tumoral, mientras que la amplificación de estos genes, por lo general, se produce durante la progresión. Los productos de los protooncogenes pueden clasificarse en seis grandes grupos: 1) factores de transcripción: controlan la expresión de genes que codifican proteínas implicadas en la señalización, en el control del ciclo celular o en la apoptosis; 2) factores estimuladores del crecimiento celular: cuando ocurre una mutación en los genes que los codifican, hay una excesiva producción de factores proteicos o una mayor actividad de éstos; 3) receptores de factores de crecimiento o de hormonas: éstos se hallan en la membrana o dentro de la célula, para el caso de un factor de crecimiento u hormona estimuladora de la proliferación, la forma oncoproteica del receptor puede ser aquélla con una conformación que lo mantenga activo, aunque no

se le una el ligando; 4) proteínas transductoras de señales: la mutación hace que el oncogén exprese una proteína que se mantiene activa sin necesidad de que reciba la señal; 5) proteínas responsables de la activación directa del ciclo celular o de la inhibición de la apoptosis;<sup>13</sup> los oncogenes respectivos expresan proteínas en mayor cantidad o con función aumentada, y 6) remodeladores de la cromatina. Myc y RAS son los oncogenes más relevantes en la aparición de diferentes tipos de cáncer, ya que ambos se encuentran alterados en una amplia variedad de éstos. El Myc codifica a un factor de transcripción pleiotrópico, que controla la expresión de varios genes,<sup>14,15</sup> mientras que el RAS codifica a una proteína implicada en la transducción de señales GTPasa.<sup>16</sup> Aunque se sepaa que el Myc induce principalmente la apoptosis, el Ras –por el contrario– no sólo desencadena principalmente la senescencia inducida por oncogenes, sino que también implica la regulación positiva de p53 a través de p14ARF.<sup>17,18</sup> La p14ARF y la p16 están estrechamente implicadas en la regulación del ciclo

- celular, y la pérdida de p14ARF por una mutación homocigota podría originar la pérdida de la función de p53 y, por tanto, la pérdida del control del ciclo celular. Las vías de señalización de los genes ARF/p53/p21 y p16/pRb regulan en cooperación la inducción de la senescencia, y por lo general, estas vías deben estar intactas para mantener el estado de senescencia.<sup>19</sup> Todavía no está claro por qué el estrés oncogénico en algunas ocasiones causa apoptosis, y por qué en otras, senescencia. Una posible explicación de por qué el Ras generalmente desencadena la senescencia es porque activa la vía PI3/Akt cinasa, lo que reduce la apoptosis mediante la inhibición de la señalización de GSK3 cinasa, de FoxO y de las proteínas de la familia Bcl-2.<sup>20</sup> Parece que la p53 es la clave para dicho proceso, aunque todavía hay muchas interrogantes sobre los mecanismos que conducen a una célula a tomar alguna de las dos direcciones. El desarrollo de líneas celulares senescentes ha permitido la identificación de distintos grupos de genes relacionados con este estado, como p63 y p73. Éstos –como p27, p57Kip2 y p15 y como varios miembros de la familia de factores de crecimiento/IGF-proteínas de unión– son miembros de los inhibidores de CDK mediante la p53.<sup>21-24</sup>
- c) Focos de heterocromatina. Se ha demostrado la importante función que desempeña el BRAF en la inducción de senescencia celular como mecanismo protector contra carcinogénesis de melanoma, el cual es activado por la acumulación de focos de heterocromatina que se superponen con los puntos trimetilados de H3K9.<sup>25</sup>

## EL ACORTAMIENTO DE LOS TELÓMEROS

Los telómeros son estructuras especiales de la cromatina, compuesta de repeticiones en tandem del hexámero TTAGGG, que protegen los extremos cromosómicos.<sup>26</sup> La mayor parte de las células somáticas tiene un número finito de duplicación de la población y puede convertirse a la larga en senescentes en respuesta al acortamiento del telómero.<sup>27</sup> Los telómeros con un acortamiento crítico pueden ser reconocidos como “sitios de daño” del ADN. El daño desencadena una reacción en cadena que implica diversas moléculas, que se ha detectado que en fibro-

blastos humanos se transforman en células senescentes. Estos marcadores incluyen centros nucleares de histona fosforilados (H2AX), detectados cuando las células de fibroblastos jóvenes empiezan a transformarse en células senescentes.<sup>28</sup> Diferentes análisis han demostrado que el subconjunto de telómeros cortos desencadena una respuesta en función del daño al ADN y culmina con el cese del ciclo celular.<sup>29,30</sup> Así pues, existe una conexión directa entre el acortamiento del telómero y la activación de la senescencia replicativa.<sup>31</sup>

La senescencia celular con el cese irreversible del crecimiento parece ser el fenotipo seleccionado para asegurar que las células con daños potencialmente oncogénicos son incapaces de dividirse y, por tanto, de impedir algún crecimiento neoplásico. Por el contrario, la resistencia a la apoptosis y las funciones alteradas de la célula senescente pueden ser los procesos no seleccionados. El primer caso puede contribuir a acumular células senescentes en el tejido, con lo cual lo envejece;<sup>32</sup> el segundo caso contribuye a alterar particularmente las funciones secretoras, con lo cual induce una disminución de las funciones hísticas y de la integridad del tejido.<sup>33</sup>

El envejecimiento de las células o la acumulación de daño en el ADN induce a la célula a un estado senescente, lo cual –a su vez– puede seguir desencadenando nuevos eventos en ella y en su entorno. Existe una amplia evidencia experimental que sugiere que el envejecimiento del estroma puede promover el proceso de tumorigénesis, que puede ser ocasionado en gran medida por remodelación de la matriz extracelular, por promoción de la invasión y por crecimiento de células epiteliales premalignas, que se produce por exposición a los productos de secreción de los fibroblastos senescentes.<sup>34-36</sup> A este fenómeno se le denomina “pleiotropismo antagónico de la senescencia celular”. Se ha propuesto que las células senescentes también pueden contribuir a incrementar exponencialmente la incidencia del cáncer que con la edad surge en mamíferos, en quienes las células senescentes pueden crear un microentorno que promueva el crecimiento y la progresión neoplásica de células mutadas.<sup>37</sup>

Estas células senescentes exhiben un patrón peculiar en su actividad metabólica y en el procesamiento de proteínas. Estos hechos permiten inferir que las células senescentes son capaces de modificar su perfil genético

normal,<sup>38</sup> el cual incluye cambios en la expresión de estos genes (algunos de los cuales ya se mencionaron antes): el p53, p16, p21, Rb, ATM/ATR y ChK1/ChK2.<sup>32,33,39</sup> Existen modificaciones funcionales asociadas con la senescencia, que incluyen la secreción de una gran variedad de moléculas (proteasas, citocinas proinflamatorias o factores de crecimiento), las cuales pueden actuar a distancia dentro del tejido y pueden alterar drásticamente el microentorno de la célula senescente. Además de la acumulación de otros cambios genotípicos –como la supresión de las funciones de p16INK4a y p53–, este microentorno modificado puede promover la proliferación de células preneoplásicas cerca de él,<sup>40</sup> y con la reactivación de la telomerasa, también puede transformar las células senescentes en células tumorales.<sup>41</sup> Podemos decir que existen dos barreras que debe rebasar la célula senescente para transformarse en célula tumoral. La primera de ellas se encuentra flanqueada por la actividad de los genes Rb y p53, que en condiciones normales limitan la proliferación y conducen a la senescencia celular, condición deseable tras repetidas divisiones celulares. Este estado de senescencia replicativa o punto M1 (o de Hayflick) puede ser sobrepasado o retrasado, en ocasiones, por oncogenes SV40 o por mutaciones de H-RAS<sup>16</sup> al inactivar a p53 y a la vía de p16INK4a/Rb. Entonces estas células pueden volver a dividirse, pero sus telómeros continúan acortándose hasta llegar al segundo punto de regulación, denominado “punto de crisis” o “punto M2”. Éste se activa por la inestabilidad cromosómica y por la muerte celular, en la que la telomerasa se mantiene inactiva y sin expresión. Si las células reactivan la expresión de dicha enzima, entonces serán capaces de cruzar esta última barrera y habrán de convertirse, finalmente, en células tumorales.

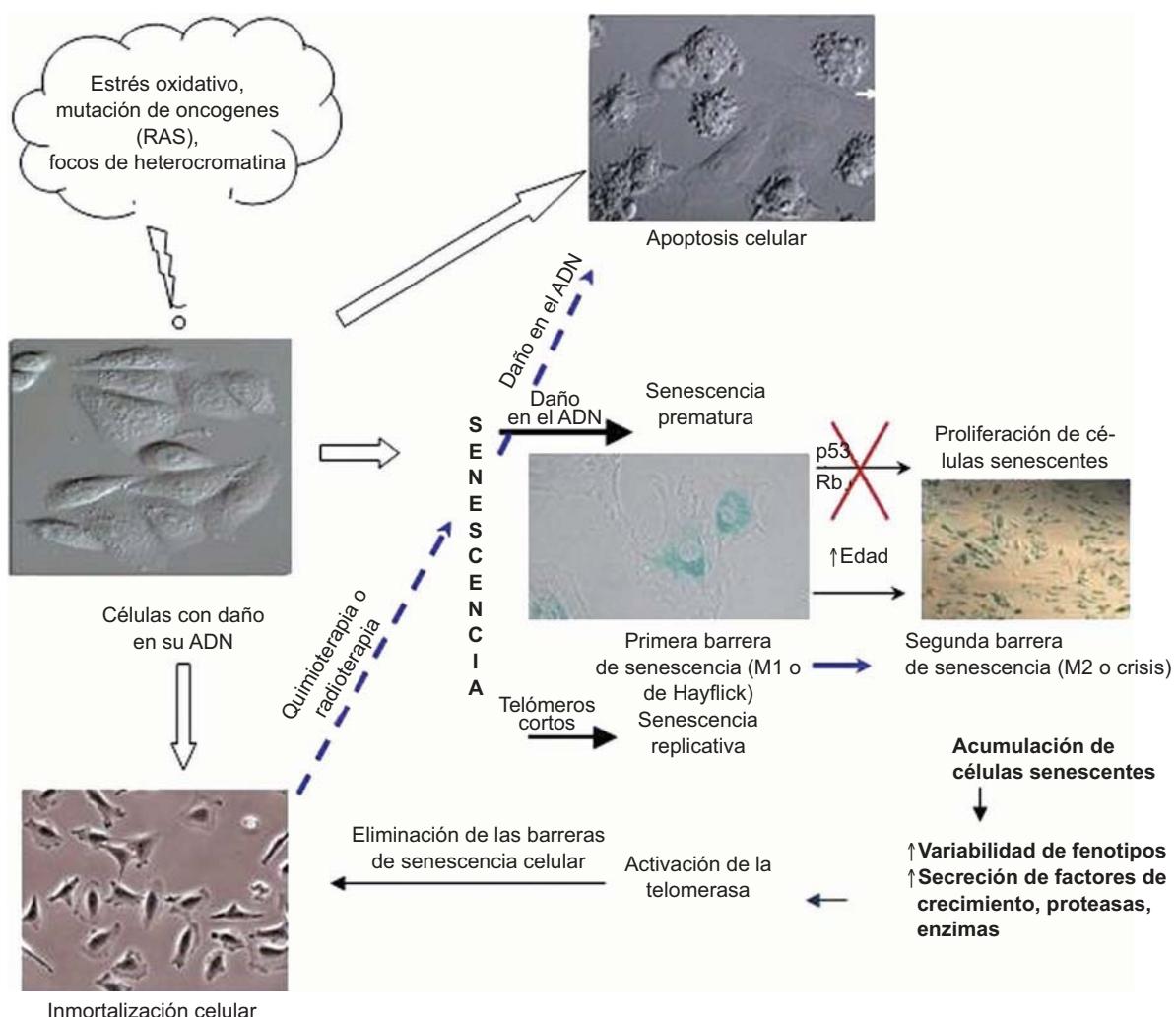
La reactivación de la telomerasa o cruce de la fase M2 favorece el proceso de inmortalización celular. Actualmente se cuenta con evidencia de que la expresión desregulada de Myc puede inducir la respuesta de las células senescentes y puede favorecer su transformación a células tumorales, implicada en la reexpresión de hTERT. El gen hTERT codifica para un componente principal de la telomerasa, que normalmente se expresa en las células madre, y evita la reducción de los telómeros, lo que prolonga la vida replicativa de las células.

Aunque se ha hablado mucho de la inmortalidad de las células tumorales, no se sabe hasta qué punto lo son. Se ha encontrado evidencia de que las células tumorales también mueren, y el proceso por el que ocurre dicho evento es mediante un revertimiento a células senescentes. Investigadores de la Escuela Médica de Harvard, en Boston, Estados Unidos, han descubierto un mecanismo de señalización que en forma específica fuerza a envejecer a las células cancerosas. Los científicos, dirigidos por Pier Paolo Pandolfi, han descubierto que la pérdida del gen Skp2, un componente clave del mecanismo, restringe –en gran medida– la formación tumoral en algunos modelos experimentales de cáncer porque causa el envejecimiento de las células cancerígenas; es decir, este envejecimiento pone un freno a la división celular descontrolada del cáncer.

Este mecanismo de envejecimiento asociado con el cáncer no parece participar en la mayor parte de los mediadores conocidos de senescencia, y el hecho de que sus efectos se vuelvan sólo aparentes en las células de cáncer sugiere que el bloqueo farmacológico de Skp2 podría ser un método útil y universal para prevenir y tratar el cáncer.<sup>42</sup> En líneas celulares tumorales también se ha demostrado inducción de senescencia mediante cisplatina,<sup>43</sup> hidroxiurea,<sup>44,45</sup> doxorrubicina,<sup>46,47</sup> radioterapia (radiación ionizante), retinoides y quimioterapia en respuesta al daño que provocan al ADN otros agentes, como el cisplatino, la camptotecina<sup>48</sup> (inhibidor de la topoisomerasa) o la bromodeoxiuridina.<sup>49</sup>

Estas evidencias sirvieron de base para conocer y desarrollar diversos tratamientos contra el cáncer, que dañan el ADN de las células malignas. En respuesta a esta agresión las células mueren o activan su senescencia para detener su crecimiento. Se han identificado células senescentes en biopsias de tumores no sometidos a quimioterapia o radioterapia, lo que indica que las células del tumor pueden someterse a una especie de “senescencia espontánea”. No obstante, el número de células senescentes es considerablemente mayor cuando la quimioterapia se ha dado antes.<sup>45,50</sup>

El proceso por el que una célula normal sufre todos estos cambios, desde un fenotipo senescente hasta su transformación a célula tumoral, que –a su vez– puede revertir a célula senescente y posteriormente morir por apoptosis mediante tratamientos de quimioterapia o radioterapia, lo podemos observar en la Figura 2.



**Figura 2.** Eventos y rutas de señalización que siguen las células en su proceso de transformación a células senescentes y tumorales, que —a su vez— revierten a un estado de senescencia y que, finalmente, mueren por apoptosis celular.

#### REFERENCIAS

1. Sharpless NE, DePinho RA. Telomeres, stem cells, senescence, and cancer. *J Clin Invest* 2004;113(2):160-168.
2. Marnett LJ, Plastaras JP. Endogenous DNA damage and mutation. *Trends Genet* 2001;17(4):214-221.
3. Chen J-H, Hales CN, Ozanne SE. DNA damage, cellular senescence and organismal ageing: causal or correlative? *Nucleic Acids Res* 2007;35(22):7417-7428.
4. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:729-740.
5. Collado M, Gil J, Efeyan A. Identification of oncogene-induced senescence in pre-malignant lesions. *Nature* 2005;436:642.
6. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, Denoyelle C, et al. BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 2005;436:720-724.
7. Chen JH, Stoeber K, Kingsbury S, Ozanne SE, et al. Loss of proliferative capacity and induction of senescence in oxidatively stressed human fibroblasts. *J Biol Chem* 2004;279:49439-49446.
8. Ogrzyko VV, Hirai TH, Russianova VR, Barbie DA, et al. Human fibroblast commitment to a senescence-like state in response to histone deacetylase inhibitors is cell cycle dependent. *Mol Cell Biol* 1996;16:5210-5218.
9. Chen J-H, Ozanne SE, Hales CN. Methods of cellular senescence induction using oxidative stress. In: Tollefsbol TO, editor. *Methods in Molecular Biology: Biological Aging: Methods and Protocols*. Totowa: Humana Press, 2007.

10. Blander G, De Oliveira RM, Conboy CM, Haigis M, et al. Superoxide dismutase 1 knock-down induces senescence in human fibroblasts. *J Biol Chem* 2003;278:38966-38969.
11. Konopka JB, Watanabe SM, Singer JW, Collins SJ, et al. Cell lines and clinical isolates derived from Ph1-positive chronic myelogenous leukemia patients express c-abl proteins with a common structural alteration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:1810-1814.
12. Tsujimoto Y, Gorham J, Cossman J, Jaffe E, et al. The t(14;18) chromosome translocations involved in B-cell neoplasms result from mistakes in VDJ joining. *Science* 1985;229:1390-1393.
13. Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med* 2008;358(5):502-511.
14. Coller HA, Grandori C, Tamayo P, Colbert T, et al. Expression analysis with oligonucleotide microarrays reveals that MYC regulates genes involved in growth, cell cycle, signaling, and adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(7):3260-3265.
15. Hydbring P, Bahram F, Su Y, Tronnersjö S, et al. Phosphorylation by Cdk2 is required for Myc to repress Ras-induced senescence in cotransformation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(1):58-63.
16. Karnoub AE, Weinberg RA. Ras oncogenes: split personalities. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9(7):517-531.
17. Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, et al. Oncogenic Ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell* 1997;88:593-602.
18. Schmitt CA, Fridman JS, Yang M, Lee S, et al. A senescence program controlled by p53 and p16INK4a contributes to the outcome of cancer therapy. *Cell* 2002;109(3):335-346.
19. Collado M, Gil J, Efeyan A, Guerra C, et al. Tumour biology: senescence in premalignant tumours. *Nature* 2005;436(7051):642.
20. Ramjaun AR, Downward J. Ras and phosphoinositide 3-kinase: partners in development and tumorigenesis. *Cell Cycle* 2007;6(23):2902-2905.
21. Jung MS, Yun J, Chae HD, Kim JM, et al. p53 and its homologues, p63 and p73, induce a replicative senescence through inactivation of NF-Y transcription factor. *Oncogene* 2001;20:5818-5825.
22. Tsugu A, Sakai K, Dirks PB, Jung S, et al. Expression of p57(KIP2) potently blocks the growth of human astrocytomas and induces cell senescence. *Am J Pathol* 2000;157:919-932.
23. Fuxe J, Akusjarvi G, Goike HM, Roos G, et al. Adenovirus-mediated overexpression of p15INK4B inhibits human glioma cell growth, induces replicative senescence, and inhibits telomerase activity similarly to p16INK4A. *Cell Growth Differ* 2000;11:373-384.
24. Sprenger CC, Vail ME, Evans K, Simurdak J, et al. Over-expression of insulin-like growth factor binding protein-related protein-1(IGFBP-rP1/ mac25) in the M12 prostate cancer cell line alters tumor growth by a delay in G1 and cyclin a associated apoptosis. *Oncogene* 2002;21:140-147.
25. Braig M, Schmitt CA. Oncogene-induced senescence: putting the brakes on tumor development. *Cancer Res* 2006;66(6):2881-2884.
26. Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat Rev Genet* 2005;6:611-622.
27. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266:2011-2015.
28. Passos JF, Saretzki G, Ahmed S, Nelson G, et al. Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence. *PLoS Biol* 2007;5:e110.
29. Zou Y, Sfeir A, Gryaznov SM, Shay JW, et al. Does a sentinel or a subset of short telomeres determine replicative senescence? *Mol Biol Cell* 2004;15:3709-3718.
30. Meier A, Fiegler H, Munoz P, Ellis P, et al. Spreading of mammalian DNA-damage response factors studied by ChIP-chip at damaged telomeres. *EMBO J* 2007;26:2707-2718.
31. D'Adda di Fagagna F, Teo SH, Jackson SP. Functional links between telomeres and proteins of the DNA-damage response. *Genes Dev* 2004;18:1781-1799.
32. Paradis V, Youssef N, Dargere D, Ba N, et al. Replicative senescence in normal liver, chronic hepatitis C, and hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2001;32:227-232.
33. Campisi J. Cellular senescence and apoptosis: how cellular responses might influence aging phenotypes. *Exp Gerontol* 2003;38:5-11.
34. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell* 2005;120(4):513-522.
35. Krtolica A, Campisi J. Cancer and aging: a model for the cancer promoting effects of the aging stroma. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34:1401-1414.
36. Liu D, Hornsby PJ. Senescent human fibroblasts increase the early growth of xenograft tumors via matrix metalloproteinase secretion. *Cancer Res* 2007;67:3117-3126.
37. Lee AC, Fenster BE, Ito H, Takeda K, et al. Ras proteins induce senescence by altering the intracellular levels of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 1999;274(12):7936-7940.
38. Chang BD, Watanabe K, Broude EV, Fang J, et al. Effects of p21Waf1/Cip1/Sdi1 on cellular gene expression: implications for carcinogenesis, senescence, and age-related diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(8):4291-4296.
39. Ben-Porath I, Weinberg RA. When cells get stressed: an integrative view of cellular senescence. *J Clin Invest* 2004;113:8-13.
40. Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, Desprez P, et al. Senescent fibroblast promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12072-12077.
41. Fridlyand J, Snijders AM, Ylstra B, Li H, et al. Breast tumor copy number aberration phenotypes and genomic instability. *BMC Cancer* 2006;6:96.
42. <http://www.semrgen.es/semrgen/articulo-13690>.
43. Wang X, Wong SC, Pan J, Tsao SW, et al. Evidence of cisplatin-induced senescent-like growth arrest in nasopharyngeal carcinoma cells. *Cancer Res* 1998;58:5019-5022.
44. Park JI, Jeong JS, Han JY, Kim DI, et al. Hydroxyurea induces a senescence-like change of K562 human erythroleukemia cell. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126:455-460.

45. Haq R, Brenton JD, Takahashi M, Finan D, et al. Constitutive p38HOG mitogen-activated protein kinase activation induces permanent cell cycle arrest and senescence. *Cancer Res* 2002;62:5076-5082.
46. Te Poele RH, Okorokov AL, Jardine L, Cummings J, et al. DNA damage is able to induce senescence in tumor cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2002;62:1876-1883.
47. Elmore LW, Rehder CW, Di X, McChesney PA, et al. Adriamycin-induced senescence in breast tumor cells involves functional p53 and telomere dysfunction. *J Biol Chem* 2002;277:35509-35515.
48. Han Z, Wei W, Dunaway S, Darnowski JW, et al. Role of p21 in apoptosis and senescence of human colon cancer cells treated with camptothecin. *J Biol Chem* 2002;277:17154-17160.
49. Suzuki T, Minagawa S, Michishita E, Ogino H, et al. Induction of senescence-associated genes by 5-bromo-deoxyuridine in HeLa cells. *Exp Gerontol* 2001;36:465-474.
50. Saretzki G. Cellular senescence in the development and treatment of cancer. *Curr Pharm Des* 2010;16(1):79-100.