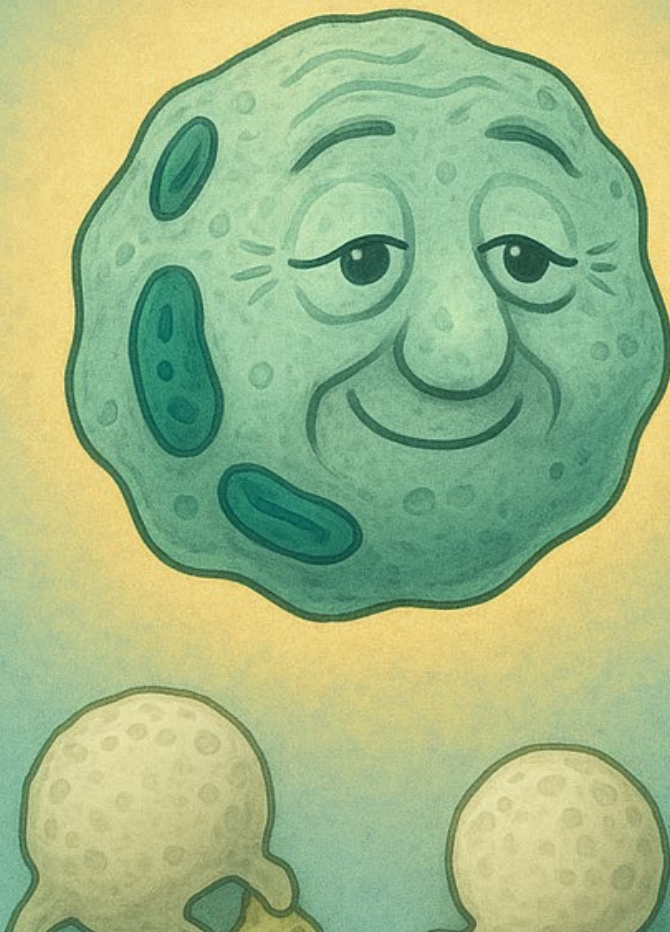


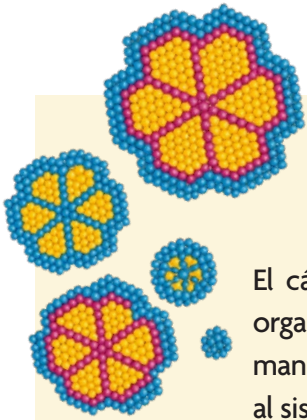
12. CÉLULAS "ZOMBIS" EN EL CÁNCER: ¿FRENO PROTECTOR O ACELERADOR TUMORAL?

Edgar Ruiz Velasco Niño
Médico especialista en Hematología,
Doctorante en ciencias del programa de
Bioquímica molecular y traslacional.
Universidad de Guadalajara
Correo: edgar.ruizvelasco9727@
alumnos.udg.mx
ORCID: 0009-0002-3185-0481.

Alejandra Meza Ríos
Doctora en ciencias, Profesor Docente
Asociado A CUCEI
Universidad de Guadalajara
Correo: alejandra.mezarios@academicos.
udg.mx
ORCID: 0000-0002-1322-1684

Montserrat Álvarez Zavala*
Doctora en ciencias (inmunología),
actualmente profesor adjunto del
departamento de clínicas médicas en el
centro universitario de ciencias exactas e
ingenierías.
Universidad de Guadalajara
Correo: montserrat.zavala@academicos.
udg.mx
ORCID: 0000-0003-0242-239X





RESUMEN

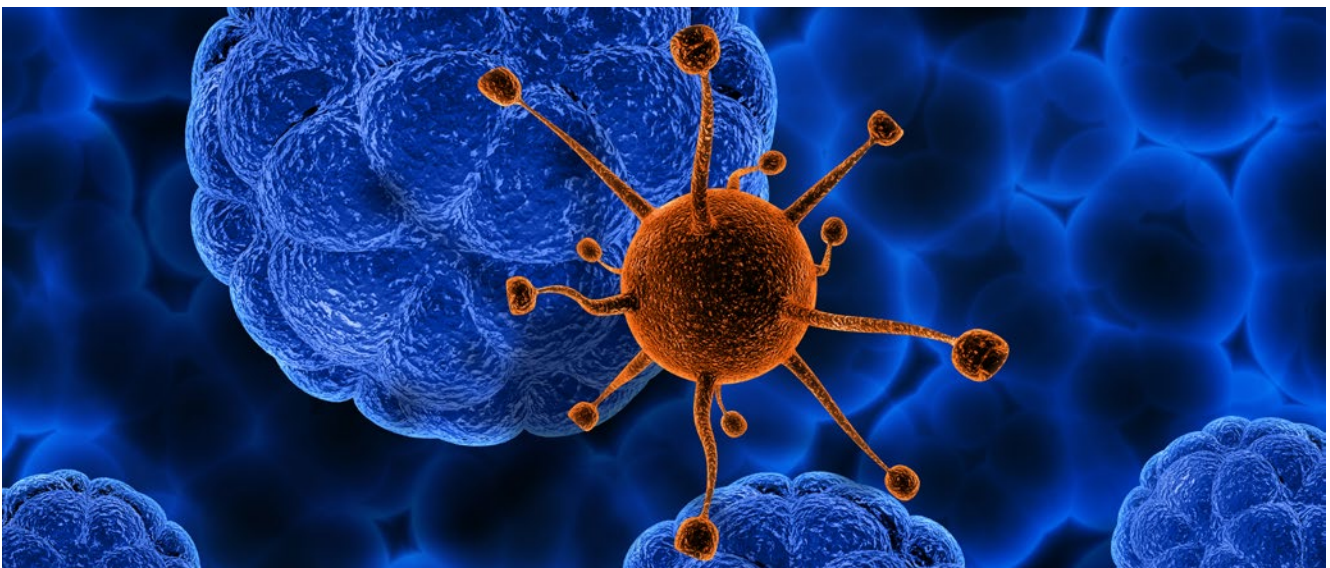
El cáncer surge por una división celular descontrolada. Para limitarlo, los organismos activan mecanismos como la senescencia celular: un "freno de mano molecular" que pone a las células en "hibernación irreversible" y recluta al sistema inmune para eliminarlas.

Sin embargo, aquí yace la paradoja: si falla esta eliminación, las células senescentes sobreviven y, mediante sus señales químicas, crean un microambiente que sabotea las defensas inmunes, alimenta el tumor y promueve resistencia a fármacos. Así, el "freno" se transforma en un "acelerador", creando células "zombificadas" que contagian su agresividad a otras.

Comprender este doble filo es crucial para desarrollar nuevas estrategias contra el cáncer. Analizaremos cómo estas células "zombis" podrían ser la clave para vencer la enfermedad.

CICLO CELULAR “LA FÁBRICA CONSTANTE DE LA VIDA”

Todos los organismos estamos compuestos de células, unidades microscópicas con un funcionamiento casi perfecto. Sin embargo, durante el crecimiento y la vida, pueden ocurrir errores. La célula posee mecanismos especializados para detectarlos, repararlos o, si es necesario, autodestruirse mediante muerte celular para evitar propagar el daño.



¿QUÉ ES EL CÁNCER?

El cáncer es un conjunto de enfermedades de impacto global. Solo en 2022 se reportaron 20 millones de nuevos casos y 9.7 millones de muertes en el mundo [1]. En México, la incidencia es de unos 195 mil casos anuales, con cánceres como el de pulmón y mama entre los más frecuentes.

De forma simple es el proceso descontrolado de crecimiento celular, a este proceso le llamamos “clonalidad” que inicia con una célula madre con mutaciones en

su ADN¹ que prolifera sin control, generando células con los mismos errores. Estas alteran la función del tejido lo que lleva a complicaciones que asociamos a la enfermedad.

El cáncer es uno de los mayores retos en medicina y ciencia. Su tratamiento incluye quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia y terapia celular, pero estos suelen tener efectos secundarios, lo que añade otra capa de dificultad.

SENESCENCIA CELULAR: EL FRENO DEL CICLO CELULAR QUE CREA CÉLULAS “ZOMBIS”

¿Qué son estas células “zombis” o en términos más técnicos células senescentes? ¿Y qué participación tiene en el cáncer?

"Etimológicamente, 'senescencia' significa 'envejecer'. Es como si la célula entrara en una vejez prematura, acelerada y forzada. La senescencia la detiene de golpe, activando un 'freno de mano molecular'. ¿Cómo lo hace? Inhibiendo unas proteínas clave llamadas ciclinas, el trabajo de estas proteínas es impulsar el ciclo, controlar y verificar el correcto funcionamiento.

Al bloquear la acción de la ciclina, la célula entra en un estado de reposo irreversible. Una causa de senescencia es el acortamiento de los telómeros², los ‘capuchones’ protectores del ADN que se desgastan con cada división celular. Tras muchas divisiones, se desgastan por completo, lo que la célula interpreta como un daño irreparable y activa senescencia, limitando así su propia capacidad de envejecer [2], es relevante mencionar que la acumulación de células senescentes es uno de los sellos característicos del inicio del envejecimiento del organismo. Desde su descubrimiento en 1960, hoy sabemos que la senescencia es un sello de envejecimiento y su estudio es prioritario para comprender su impacto en la salud [3].

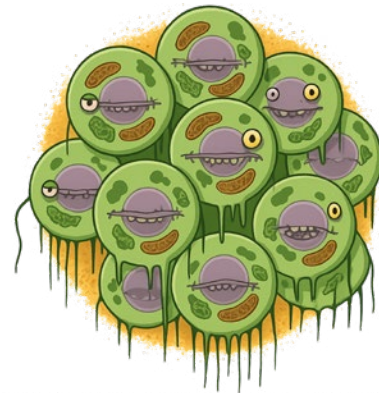


Figura 1. Células "Zombis" como alegoría en la senescencia celular

La célula senescente adquiere un fenotipo³ secretor proinflamatorio (SASP⁴), que libera señales químicas. En un principio, este es un 'grito de auxilio' que recluta al sistema inmunitario para que identifiquen y eliminen a la “célula zombi”. Este llamado es un sistema de autolimpieza que de forma regulada. De hecho, en etapas tempranas de algunos cánceres, se ha observado que este mecanismo es beneficioso llevando a las células precancerosas a envejecer y marcándolas para su destrucción, por parte del sistema inmune, iniciando un proceso de frenado del cáncer, bajo un mecanismo que se puede describir como la eliminación de lo propio transformado a algo maligno por acción del sistema de defensa [2, 3].

¹ ADN: (ácido desoxirribonucleico) código genético presente en todas nuestras células

² Telómeros: Estructuras de ADN repetitivo ubicadas en los extremos de los cromosomas, que previenen la pérdida de información genética durante la replicación celular.



La senescencia tiene un efecto dual en cáncer: inicialmente frena el tumor, pero puede volverse perjudicial, llegándose a considerar el uso de inductores de senescencia o medicamentos pro-senescencia,

muchos de los fármacos que hoy en día llamamos quimioterapia, son catalogados como inductores de senescencia [2].

EL LADO OSCURO DE LA SENESCENCIA

El problema surge cuando el SASP se vuelve crónico. El ambiente inflamatorio persistente confunde al sistema inmune, en lugar de eliminar, termina protegiendo a la célula maligna. Peor aún, las señales del SASP pueden estimular la proliferación de células vecinas. Así, el 'freno de mano' molecular se transforma en un 'acelerador' tumoral [3,4].

El SASP puede sabotear la respuesta inmune, alimentar el tumor, promover metástasis y generar resistencia a fármacos.

Es como si estas células zombis mediante sus proteínas proinflamatorias, contagiaran el comportamiento agresivo a las células tumorales vecinas y a su vez las protegieran.

Como en la ficción, un zombi lento pero persistente, al morder, convierte a otros. Así las células senescentes crean un ejército de células cancerosas, agresivas y resistentes, perpetuando la progresión del tumor [4].

Por eso, para evitar recaídas, se emplean terapias de consolidación tras el tratamiento principal oncológico. La respuesta a por qué un paciente debe continuar el tratamiento incluso después de eliminar el tumor visible, está en estas células zombis. El tratamiento inicial puede eliminar la masa tumoral, pero a menudo deja un 'rastros' de células senescentes remanentes con potencial de reavivar la enfermedad. Son estas células las que las terapias de consolidación buscan erradicar.

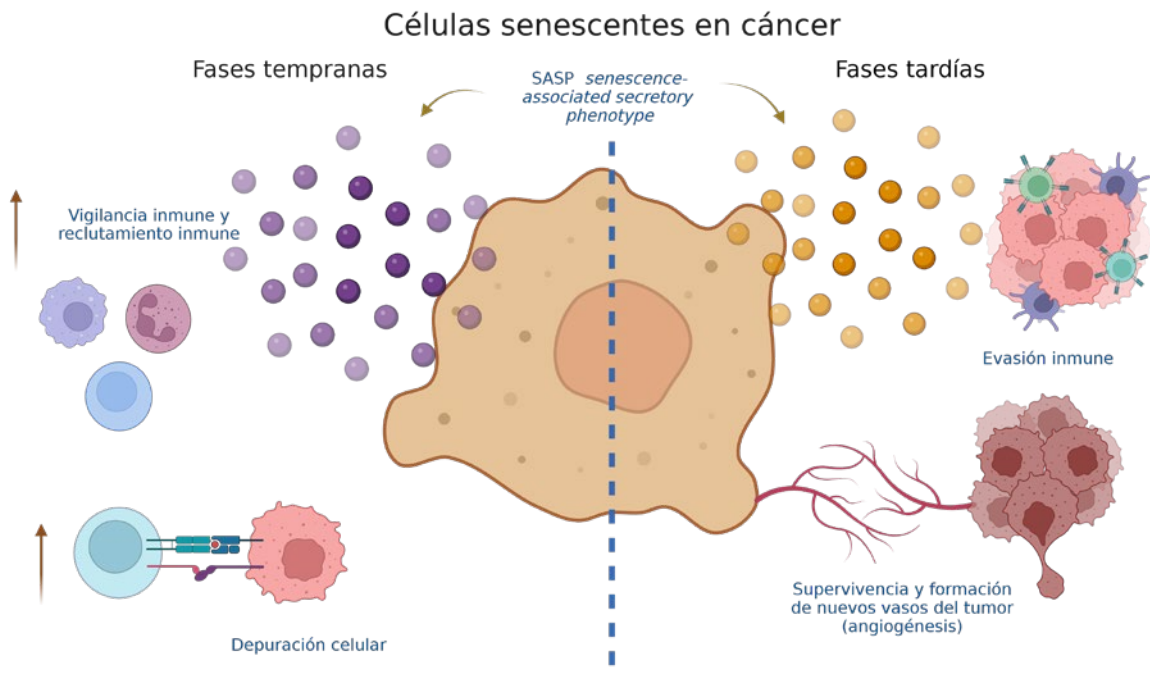


Figura 2: Dualidad de la senescencia en el cáncer

3. Fenotipo: Conjunto de características observables de un organismo o célula, resultado de la interacción entre sus genes y el ambiente.

4. SASP: (Senescence-Associated Secretory Phenotype): Fenotipo secretor asociado a senescencia. Se refiere al conjunto de sustancias inflamatorias y otras moléculas que liberan las células senescentes.



CONCLUSIÓN

La senescencia celular revela un doble filo crucial en el cáncer: mientras puede frenar tumores incipientes, también puede convertirse en un acelerador de la enfermedad. Comprender este balance no solo redefine nuestra visión del envejecimiento celular, sino que abre la puerta a nuevas estrategias terapéuticas. Estos avances podrían transformar radicalmente el manejo del cáncer, un desafío de salud pública global.

Referencias Bibliográficas

1. The Global Cancer Observatory | Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024, disponible en: <https://gco.iarc.who.int/en>.
2. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014 Jul;15(7):482-96. doi: 10.1038/nrm3823.
3. ang J, Liu M, Hong D, Zeng M, Zhang X. The Paradoxical Role of Cellular Senescence in Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:722205. doi: 10.3389/fcell.2021.722205.
4. Huang, X. S., Wang, Z. R., Wu, B. M., & Song, W. W. (2025). The dual role of cellular senescence in tumor occurrence and development. *Discover Medicine*, 2, 264.

