

La epigenética como protagonista en la senescencia celular

Epigenetics as a Protagonist in Cellular Senescence

Recibido: 09/03/2022 | Aceptado: 29/05/2022

MARÍA DEL ROSARIO SANGUINO

Estudiante de Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2706-3928>

ADRIANA PATRICIA ROJAS MORENO^a

Profesora del Instituto de Genética Humana/Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8528-4433>

RESUMEN

El proceso de senescencia celular en los tejidos tiene funciones diversas y heterogéneas. El lado benéfico de la senescencia se relaciona con la homeostasis tisular, porque cumple un papel importante durante el desarrollo embrionario y la remodelación tisular y favorece la desaceleración regenerativa del tejido durante estados de inflamación o tumorigénesis. El lado potencialmente nocivo de la senescencia tiene que ver con el tiempo. Tiempos prolongados promueven la acumulación incontrolada de células senescentes que así disminuyen el potencial regenerativo y funcional tisular. Durante la vida se inducen múltiples señales de estrés a los tejidos que activan los programas de senescencia celular. El marco molecular dentro del cual se lleva a cabo el proceso de senescencia celular incluye un conjunto de programas efectores secuencialmente inducidos como la desregulación de quinasas dependientes de ciclinas (CDK), la sobreexpresión de inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas (CdkI), el incremento de la actividad metabólica, la activación de vías de reparación al daño del ADN (DDR) y la inducción de efectores apoptóticos. La epigenética, como reguladora de la expresión genética, dirige la activación o inhibición de los genes que controlan todos estos programas. En este artículo de revisión se describen en detalle los mecanismos epigenéticos responsables de la adquisición del fenotipo senescente en células eucariotas.

Palabras clave

senescencia; envejecimiento; epigenética; ciclo celular; histonas.

^a Autora de correspondencia: rojas-adriana@javeriana.edu.co

Cómo citar: Sanguino MR, Rojas Moreno AP. La epigenética como protagonista en la senescencia celular. Univ. Med. 2022;63(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-3.epig>

ABSTRACT

Cellular senescence process has diverse and heterogeneous functions. Beneficial side of senescence is related to tissue homeostasis, as it plays an important role during embryonic development and tissue remodeling, where it favors tissue regenerative deceleration during states of inflammation or tumorigenesis. Potentially harmful side of senescence has to do with time. Prolonged times promote the uncontrolled accumulation of senescent cells, thus reducing tissue regenerative and functional potential. During life, multiple stress signals are induced in tissues that activate cellular senescence programs. The molecular framework within which the cellular senescence process takes place includes a set

of programs with sequentially induced effects such as deregulation of cyclin-dependent kinases (CDKs), upregulation of inhibitors of cyclin-dependent kinases (CDKIs), increase in metabolic activity, activation of DNA damage repair (DDR) pathways and induction of apoptotic process. Epigenetics as a regulator of genetic expression directs the activation or inhibition of genes that control all these programs. This review article describes in detail the epigenetic mechanisms responsible for acquisition of senescent phenotype in eukaryotic cells.

Keywords

aging; epigenomic; cell cycle; histones; DNA methylation.

Senescencia celular

Generalidades

La palabra *senescente* proviene del latín *senescens*, que significa envejecer; un proceso fisiológicamente normal dentro del ciclo de la vida. Los seres humanos y la gran mayoría de los organismos superiores empiezan a envejecer desde que nacen. Y de tal manera, dentro de los tejidos de un organismo, las células enfrentan tres posibles rutas: sobrevivir, entrar en senescencia o cometer suicidio. El balance entre estos procesos asegura la homeostasis tisular(1).

La senescencia celular fue identificada en el laboratorio hace sesenta años (2) y representa uno de los sellos o características propias del envejecimiento normal de un organismo (3,4,5), denominados *hallmarks*, y hoy por hoy, es un factor de riesgo para la alta prevalencia de enfermedades crónicas, como el cáncer y entidades cardiovasculares y neurodegenerativas (5,6,7,8,9,10,11).

Es importante anotar que el envejecimiento y la senescencia celular son procesos diferentes, pero se encuentran estrechamente relacionados (1). El envejecimiento de un organismo implica la degeneración de los tejidos u órganos, causada por el daño acumulado a través de un periodo (12). La senescencia celular dentro de los tejidos cumple funciones importantes en la homeostasis tisular, al promover la remodelación durante el desarrollo y durante el proceso curativo (1,3,13,14,15). De este modo, favorece el mantenimiento fisiológico tisular al desacelerar el potencial regenerativo y funcional

durante la inflamación y la tumorigénesis en organismos envejecidos (3,4,13,16). Sin embargo, también tiene un potencial nocivo que promueve la acumulación de células senescentes que contribuyen a la declinación funcional tisular durante el envejecimiento fisiológico (3,13,15). El factor determinante en la favorabilidad o desfavorabilidad de la senescencia celular recae en la duración del proceso, un lapso largo que puede promover la inflamación y la enfermedad (1), mientras que uno corto puede ser benéfico, al proporcionar la oportunidad al sistema inmune de realizar una remoción eficiente de las células senescentes, evitando su acumulación (16).

Es importante tener en cuenta que los términos *envejecimiento* y *senescencia celular*, aunque no son sinónimos, se usan indistintamente en la mayor parte de la literatura, por lo que es importante aprovechar el desarrollo del conocimiento en el área para llegar a definiciones específicas y generales sobre las funciones biológicas diferenciales de estos procesos con los que se logre identificar los roles determinantes y sus contribuciones individuales dentro de la homeostasis y la patología relacionadas con el envejecimiento de tejidos y órganos (14).

El estado de senescencia celular fue establecido principalmente en células humanas diploides replicativas en cultivos celulares *in vitro* (2). Sin embargo, teniendo en cuenta que un importante número de células en los mamíferos son no proliferativas (como las neuronas), el impacto de la senescencia replicativa en el envejecimiento de algunos tejidos continúa siendo controversial (14). Por ello se destacan los resultados de estudios recientes que sugieren un mecanismo independiente de proliferación similar a la senescencia en células en fase posmitótica (14,17,18,19). Este estado de senescencia se ha nombrado como *amitosenescencia*, particularmente en el contexto neuronal. Teniendo en cuenta que la mayor parte de las células en el organismo son nominalmente posmitóticas, la amitosenescencia —explicada como un proceso biológico— puede contribuir, junto con la senescencia celular, al

envejecimiento fisiológico de órganos y tejidos (14).

Definición

La senescencia celular se define como un tipo de estado celular patofisiológico (19) que puede ser inducido por múltiples señales de estrés a través del ciclo de la vida. Este proceso se caracteriza por un arresto irreversible del ciclo celular donde las células son resistentes a estímulos de proliferación (3,13) y, así, desarrollan un metabolismo desregulado con daño macromolecular (20) que conduce a cambios de la cromatina (15) y que produce afectaciones en la accesibilidad genómica y a su programa transcripcional, con lo que se altera la expresión genética (13,20). Finalmente, son células resistentes a estímulos apoptóticos (16).

El marco molecular dentro del cual se lleva a cabo el proceso de senescencia celular incluye un conjunto de programas efectores secuencialmente orquestados inducidos por estrés, como la desregulación de cinasas dependientes de ciclinas (CDK), la sobreexpresión de inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas (CDKI), el incremento de la actividad metabólica, la activación de vías de reparación al daño al ADN (DDR) y la inducción de efectores apoptóticos (1,3,14). La figura 1 muestra un modelo unificado de senescencia celular.

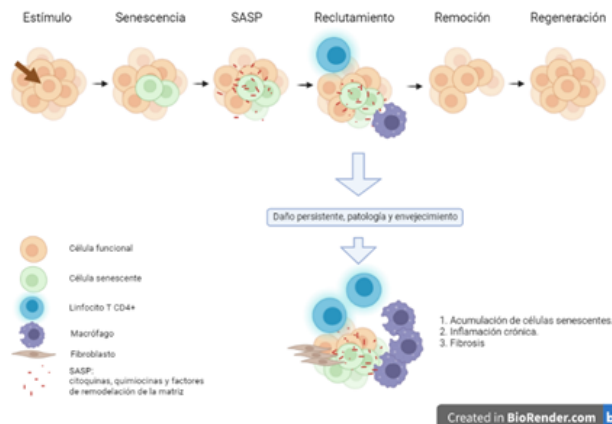


Figura 1. Modelo de senescencia celular unificado.

La senescencia inicia el proceso de remodelación de los tejidos al reclutar células inmunes por medio del fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP). Los macrófagos remueven las células senescentes y las células progenitoras repueblan y regeneran el tejido dañado. El daño persistente, procesos patológicos o el envejecimiento pueden alterar este mecanismo, en cuyo caso las células senescentes no son removidas de manera eficiente y el tejido no se regenera adecuadamente.

Así, la resolución del daño lleva al desarrollo de cicatrices fibrosas que incluyen células senescentes, células inflamatorias y tejido fibroso.

Fuente: tomado y modificado de (21). Creado con Biorender.

Causas

El estado de senescencia celular ocurre en respuesta a variados estímulos asociados con factores intrínsecos y extrínsecos (1,10,21,22). Entre los estímulos de estrés se cuentan inductores, como a) el acortamiento telomérico causado por inhibidores de la actividad de telomerasa, b) drogas citotóxicas por tratamientos de cáncer, c) irradiación por ionización y rayos UV, d) estrés oncogénico, e) pérdida de supresores tumorales, f) estrés replicativo o mitótico, g) estrés oxidativo, h) disfunción mitocondrial, i) perturbación de la proteostasis (por estrés del retículo endoplásmico [RE], activación de mTOR y UPR), j) estrés ribosomal, k) CDKI

(sobreexpresión de las proteínas p16/p21), l) citocinas (TGF- β), m) activadores de la proteincinasa C (TPA/PMA, PEP005 y PEP008), n) modificadores epigenéticos (inhibidores de la ADN metiltransferasa, de las deacetilasas de histonas, de las acetiltransferasas de histonas y de las metiltransferasas de histonas), ñ) proteínas matricelulares (CCN1), o) dieta alta en grasas, p) daño en la autofagia y q) pérdida de laminina B (3,4,13,14,16,20).

Características de la célula senescente

Los consensos sobre las características propias de las células senescentes no están del todo claros (20,23). Sin embargo, según el último esfuerzo por llenar este vacío, la Asociación Internacional de la Célula Senescente define las siguientes características (20), que pueden ser interdependientes:

Detención irreversible del ciclo celular

Todavía no se ha identificado un marcador específico de la detención del ciclo de la célula senescente, de tal manera que la identificación del estado celular propio del proceso senescente requiere la cuantificación de múltiples factores y características (3,4,16,19,20). Sin embargo, medir la expresión de proteína p16 es comúnmente utilizado como un marcador específico y único de arresto del ciclo y de senescencia celular, y su activación transcripcional resulta ser con frecuencia un indicador de la presencia de senescencia *in vivo* (3). Las mutaciones con pérdida de función de p16 se asocian frecuentemente con procesos malignos en humanos, lo que sugiere que la pérdida de la proteína que codifica, habilita la progresión tumoral al saltarse el proceso de senescencia celular (16).

La vía supresora tumoral p16^{INK4A}/pRB cumple un papel clave en la regulación de la senescencia celular y el arresto del ciclo celular durante el proceso senescente (19,24). La actividad de p16 puede ser estimulada por

el daño al ADN, acortamiento telomérico y la activación oncogénica (14,25), la proteína se une directamente a las CDK 4/6 que bloquea la formación de los complejos ciclina D-CDK 4/6 y de esta manera previene la fosforilación de la pRB y la subsecuente promoción de la expresión de los genes diana del factor E2F (24), genes necesarios para el progreso del ciclo celular (figura 2).

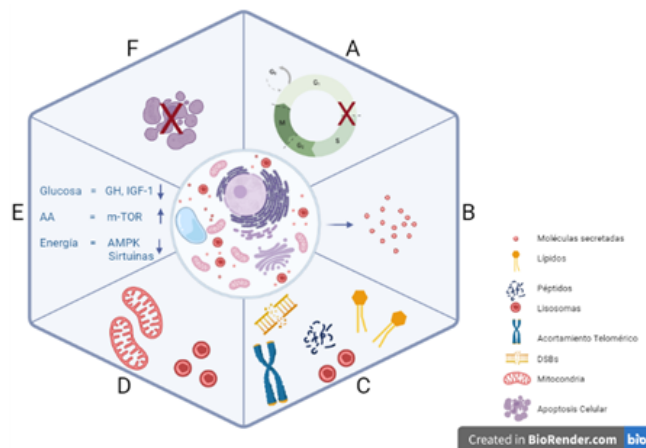


Figura 2. Característica de la célula senescente.

- A) Detención irreversible del ciclo celular (1);
- B) adquisición del fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP) (4); C) daño macromolecular que es evidente en el acortamiento telomérico, fragmentaciones de doble cadena del ADN (DBS), el daño a las proteínas generado por ROS y el aumento de las lipofuscinas en los lisosomas y el daño a lípidos produciendo acumulo de los mismos (20); D) perfil metabólico desregulado, evidente en el aumento de número y tamaño de mitocondrias y lisosomas (14); E) desregulación de las vías de sensibilidad nutricional (25); F) la célula es resistente a la apoptosis.

Fuente: (26). Creado con Biorender.

Mantener el arresto del ciclo celular en el estado de senescencia requiere que p16 se exprese de manera continua, lo que sugiere que la inhibición o pérdida de p16 puede evitar el estado de senescencia celular y desarrollar procesos oncogénicos (19,24).

Una acumulación persistente de los CDKI, como p16, llevan a la inhibición persistente de la progresión del ciclo celular que con el tiempo no puede ser revertido, y esta persistencia refuerza

la heterocromatización de los genes diana de E2F (figura 3) (1,20).

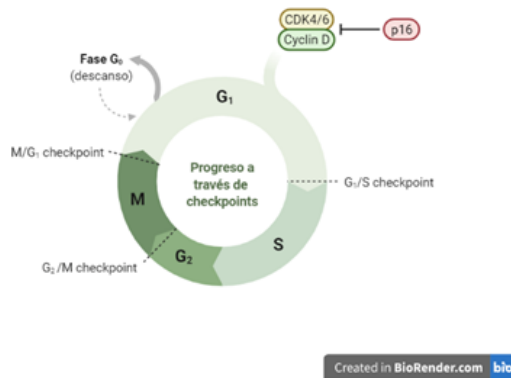


Figura 3.
Desregulación del ciclo celular en senescencia.
El ciclo celular progresa y acelera por medio de los diferentes puntos de control. La proteína *p16* actúa interfiriendo ese progreso obedeciendo a diferentes estímulos para activar el programa de senescencia celular. La vía de *p16* es activada por daño al ADN, acortamiento telomérico y activación oncogénica. Creado con Biorender.

Fenotipo secretor

También llamado fenotipo secretor asociado con senescencia (SASP) o secretoma de mensajería senescente, por medio del cual la célula senescente secreta gran variedad de moléculas (citocinas y quimiocinas proinflamatorias, moduladores proliferativos, factores angiogénicos y metaloproteinasas de matriz) (4,14,15,20). Es un proceso altamente heterogéneo por medio del cual se modulan los efectos fisiopatológicos de manera autocrina, paracrina y yuxtacrina (16), activando de paso la respuesta inmune que remueve las células senescentes del tejido (20). La composición y potencia de SASP es muy variable, dependiendo de la duración del proceso senescente, el origen del estímulo y el tipo de célula involucrada (19,20). Definir SASP en cada nicho tisular puede contribuir en la identificación de la firma molecular senescente (20).

Daño macromolecular

Daño al ADN. La primera característica molecular asociada fue el acortamiento telomérico que produce una desestabilización del ADN y genera focos inducidos por disfunción telomérica (3,4). Lo anterior activa la respuesta al daño del ADN (DDR) (16,19,20) y, eventualmente, causa el arresto del ciclo celular. Buena parte de los focos de daño persistente al ADN se encuentra localizada en los telómeros; sin embargo, otros factores inducen daño irreparable al ADN: agentes genotóxicos, farmacológicos, estrés oxidativo y activación de oncogenes (senescencia inducida por oncogenes) (20). Entre los elementos característicos de los focos de daño persistente al ADN nuclear se encuentran: DNA-SAHF, focos de heterocromatina asociados a senescencia (enriquecidos en metilación de la lisina 9 de la histona H₃) (14,16,19); segmentos de ADN con alteraciones de cromatina que refuerzan la senescencia; centrómeros distensionados o satélites de distensión asociados a senescencia (13); fragmentos de cromatina citoplasmáticos (16); retrotransposones, que normalmente se encuentran reprimidos en la heterocromatina (13), y los cuerpos nucleares asociados con leucemia promielocítica (14,16), que resultan ser un buen marcador del daño al ADN causado por las especies reactivas de oxígeno (ROS) (20).

Daño a proteínas. La proteotoxicidad es una característica del envejecimiento y de la senescencia celular cuyo mayor generador es ROS. La acumulación de lipofuscinas en los lisosomas es una de sus consecuencias (20). La activación del sistema ubiquitín proteosoma y de la autofagia en respuesta al daño a proteínas es un marcador útil en la caracterización del estado senescente celular (4,20).

Daño a lípidos. En la célula, los lípidos son esenciales para la integridad de la membrana, fuente de energía y señales de transducción. La célula senescente presenta acumulación de lípidos con una importante variabilidad en su composición asociada a senescencia (20).

Perfil metabólico desregulado

Mitocondrias. Se encuentran disfuncionales, aumentan en número y tamaño con una capacidad comprometida de producción de ATP. Sin embargo, la mayor producción de ROS se encuentra incrementada (4,16,19,20) y no es un marcador de senescencia celular, ya que la disfunción mitocondrial puede caracterizar otro tipo de procesos (20).

Lisomas. Se encuentran incrementados en tamaño y número; presentan una actividad de autofagia disminuida (16,19). La asociación con la actividad mitocondrial disfuncional en senescencia lleva a mayor producción de ROS, y aumenta el daño lisosomal (16,20). El incremento en el contenido lisosomal se relaciona con el aumento de la actividad de la β -galactosidasa, lo que a su vez se asocia a senescencia (SA- β -gal) (14,16,19). Focos de lipofuscina lisosomales se vinculan con senescencia (20).

Desregulación de la sensibilidad nutricional

Durante el envejecimiento fisiológico se ha observado una reducción en la función de la hormona del crecimiento y del factor de crecimiento similar a insulina, una de las vías que participan en la sensibilidad de las concentraciones de glucosa. Por otra parte, la vía mTOR, sensible a los niveles altos de aminoácidos, parece tener una actividad aumentada durante el envejecimiento, lo que acelera el proceso. La vía AMPK sensible a bajos niveles de energía al detectar AMP parece tener una actividad disminuida. Finalmente, las sirtuinas (enzimas con función histona desacetiltransferasas) (26) parecen tener una desregulación durante el envejecimiento, al ser sensibles a bajos estados de energía y a la detección de altos niveles de NAD⁺ (4).

Resistencia a apoptosis

Las rutas de destino celular, senescencia y apoptosis son alternativas y pueden ser estimuladas por los mismos factores estresores, lo que lleva a que algunos mecanismos deban ser bloqueados para continuar con uno u otro destino y las células senescentes sean resistentes a los inductores extrínsecos e intrínsecos de apoptosis (16). Estudios de investigación previos indican una sobreexpresión de proteínas pertenecientes a la familia de proteínas BCL-2 (27).

Tipos de senescencia celular

Se han propuesto varios tipos de senescencia celular que incluyen: a) senescencia replicativa, debida principalmente al acortamiento telomérico causado casi siempre por el proceso de envejecimiento fisiológico (3,14,19); b) senescencia programada del desarrollo (3,4); c) senescencia por reparación tisular (15,16,19,20,23) y d) senescencia inducida por estrés (10,13,14,15). Estos tipos de senescencia celular representan modos activos y pasivos que establecen un delicado balance en la homeostasis tisular de los organismos (1).

Los tipos de senescencia utilizados como modelo en investigación incluyen: a) senescencia inducida por daño al ADN, utilizando inductores como radiación o fármacos; b) senescencia inducida por oncogenes, que resulta ser el primer tipo de senescencia celular identificado en humanos (3,19,20), inducida a través de la activación de Ras o BRAF o inactivando PTEN(3); c) senescencia inducida por estrés oxidativo, utilizando productos oxidativos del metabolismo celular o agentes oxidantes conocidos (3); d) senescencia inducida por quimioterapia, por medio de drogas anticáncer (3); e) senescencia asociada a disfunción mitocondrial, cuyo proceso se caracteriza por la aparición de SASP (3); f) senescencia inducida epigenéticamente, utilizando inhibidores de metilasas de ADN o de deacetilasas de histonas

(3,11), y g) senescencia paracrina, inducida por SASP (3).

Control epigenético en senescencia celular

En el trabajo de Hernández-Segura et al. (3) se proponen seis características propias de la senescencia celular, y aquí se definirán los protagonistas epigenéticos de cada uno de los seis sellos propuestos.

Respuesta al daño del ADN

La DDR detecta y repara las lesiones en la cadena, coordinando una compleja red de vías de señalización que sincronizan las respuestas celulares a los daños genotóxicos (28). Esta respuesta a las roturas en la doble cadena del ADN (DSB) se compone por un complejo de vías de señalización altamente dinámicas, en la cual intervienen procesos de regulación tanto positivos como negativos que requieren un monitoreo constante por mecanismos activadores e inhibitorios que afinan la respuesta celular (29). El reconocimiento y reparación apropiada de las lesiones de ADN es un proceso crítico para el mantenimiento de la estabilidad genómica que reduce el riesgo de generar mutaciones que puedan llevar al desarrollo de cáncer (30). Sin embargo, aún se desconoce cómo los factores epigenéticos mantienen circunscritas las alteraciones de la cromatina en los sitios del daño al ADN (31).

Los DSB son un activador efectivo de DDR, y si no son resueltos, la persistencia de la DDR lleva a la célula a un estado de senescencia celular (32) que causa cambios epigenéticos masivos (3). En las regiones dañadas, y de manera inmediata, el ADN se libera de las histonas desestructurando la cromatina y perdiendo compactación (33). El desensamblaje de los nucleosomas está mediado principalmente por chaperonas como la nucleolina, que remueve los dímeros de histonas H₂A y H₂B del nucleosoma en el sitio del rompimiento (30). Funcionalmente, este proceso permite el reclutamiento de las proteínas

involucradas en la DDR. Estructuralmente, causa alteraciones topológicas importantes en la fibra de ADN. Estas modificaciones están limitadas por la heterocromatización subsecuente corriente arriba desde el sitio del daño, lo que restringe el relajamiento (34).

Los DSB promueven el reclutamiento y unión de las cinasas PIKK o cinasas similares a p13 (ATM, ATR y DNA-PK) en el sitio del daño (3,32,35). Ellas median la fosforilación de la serina 139 de la histona H₂AX (γH₂AX) (3,35,36), siendo esta la modificación de histonas con esparcimiento extendido por megabases alrededor del DSB (3), de tal manera que es el marcador clave de cromatina en la DDR en eucariotas superiores (36) que facilitan el acoplamiento del complejo reparador (32).

La histona γH₂AX actúa como una plataforma para reclutar MDC1 (proteína 1 de punto de control mediadora en el daño del ADN) y 53BP1 (proteína 1 de unión a p53) (3), a fin de promover la estabilidad genómica (35). La 53BP1 es reclutada en el sitio del daño dependiendo del reconocimiento de H₄K₂₀me₂, que es la marca de metilación de lisinas más abundante en las moléculas de histonas H₄ (85%) y requiere estar desenmascarada para promover el enlace de 53BP1 en el sitio DSB (35). Este reclutamiento se sostiene por la acumulación de ncARN de DDR allí mismo (3). El relajamiento general de la cromatina es llevado a cabo por diferentes mecanismos que incluyen a) la ubiquitilación RNF8/Ubc13/HUWE1 de la histona H₁ (3,35), b) la ubiquitilación de K₆₃ mediada por RNF168 de H₂A/B y H₂AX (3,35) y c) la degradación proteosomal dependiente de PARilación de H_{1,2} (3).

Normalmente, la acetilación de H₁K₈₅ac mediada por PCAF y HDAC1 produce una condensación de orden superior en la cromatina, al actuar como reguladora fundamental en la promoción de la estructura, por lo que se encuentra dinámicamente regulada en la DDR; sin embargo, un daño al ADN persistente reduce la H₁K₈₅ac que se asocia con el relajamiento de la cromatina (37,38).

Las modificaciones dinámicas de histonas $H_4K_{16}ac$ y $H_3K_9me_3$ son factores importantes en el control de la estructura de la cromatina en la DDR y la reparación (37). Se ha demostrado en la DDR tardía que $H_4K_{16}ac$ se encuentra regulada negativamente alrededor de los DSB, por la acción de Sirt1, previamente reclutada en la cromatina gracias a la interacción de la proteína contenedora del dominio Jumonji C (JMJD6). De forma adicional, la JMJD6, tras el estímulo por radiación, controla la dispersión de la ubiquitinación de histonas, así como la acumulación de proteínas reparadoras y el silenciamiento transcripcional alrededor de los DSB (31).

Por otro lado, la metilación de histonas contribuye con el ensamblaje de los componentes de la DDR (kap-1, HP-1 y la metiltransferasa de H_3K_9 suv39h1), los que son cargados directamente en los sitios de DSB. La presencia de $H_3K_9me_3$ actúa como sitio de unión y activación de la acetiltransferasa Tip60, que corriente abajo acetila y activa a ATM (4). Este proceso favorece la formación de una cromatina represiva que sirve para estabilizar la estructura y promover la activación de las proteínas de señalización de DSB, incluida la cinasa ATM (4). La metilación de histonas y la fosforilación de kap-1 durante la reparación de DSB proveen un mecanismo regulador para el incremento de la compactación de la cromatina abierta y una disminución de la compactación de la heterocromatina; así, los DSB en ambas regiones empiezan a tener una organización estructural y epigenética similar. Este es un proceso crítico para el establecimiento de $H_3K_9me_3$, que activa Tip60 y la cinasa ATM, al tiempo que contribuye en el procesamiento temprano de los DSB. Estos cambios dinámicos en la organización de la cromatina son clave en la creación del molde común de cromatina en las vías de reparación de DSB, como son HR (recombinación homóloga) o NHEJ (recombinación no homóloga) (4,39).

La NHEJ se activa gracias a la descondensación de la cromatina alrededor de los DSB, que son modulados por el depósito de las variantes de histonas $H_{3,3}$ (40) y H_2AZ

(41), y por la monoubiquitilación de H_2BK_{120} , la cual promueve la aparición de $H_3K_4me_3$ y la unión del complejo de remodelación SWI/SNF. Es importante mencionar que la fosforilación mediada por TIE2 de H_4Y_{51} (42), así como la $H_2BK_{120}ub$ mediada por RNF20/40 (43) y $H_2AK_{15}ub$ mediada por RNF168 (44), actúan como plataformas para reclutar proteínas DDR como ABL.1 (42), Ku70/80 (43) y 53BP1 (44,45).

La $H_4K_{20}me_2$ es otra modificación que refuerza la unión de 53BP1 a la cromatina (46). Sin embargo, la copresencia de $H_2AK_{15}ub$ y $H_4K_{20}me_2$ en la proximidad de DSB favorece el proceso NHEJ al reclutar HAT Tip60/KAT5, que contribuye con la presencia de $H_2AK_{15}ac$ y el desplazamiento de 53BP1 y así termina favoreciendo el establecimiento de HR (47). El desplazamiento de 53BP1 parece ocurrir durante la transición S/G2. La pérdida general de la ocupación del nucleosoma ocurrido en la proximidad del DSB se contrarresta por la acumulación distal de $H_3K_{36}me_3$ (34).

Un ambiente epigenético diferente se asocia con la activación de la vía HR (37), donde la macro- H_2A se encuentra más abundante que H_2AZ . Así, la acetilación de H_2BK_{120} experimenta ubiquitinación de manera dependiente del complejo SAGA (46), y de esta manera, la modificación γ H2AX se distribuye a lo largo del genoma (34).

Tip60/KAT5 también mantiene la acetilación de H_4K_{16} , que se requiere para mantener un estado abierto de la cromatina en el sitio del daño (48). En los genes afectados por el DSB, la pérdida de los niveles de $H_3K_{79}me_2$ y de acetilación en H_4 (34), así como el reclutamiento de macro- H_2A (36) y de los complejos de proteína represores (HP1, KAP1, SUV39H1, PRDM2 y HDAC), parecen compensar la pérdida general de histonas que caracteriza el sitio del daño (49). La regulación espaciotemporal de la remodelación de la cromatina en los DSB es realizado y sostenido también por el depósito de otras variantes de histonas como $H_{3,3}$ asistido por HIRA y $H_{3,3}$ mediado por CAF-1 (50).

H₃K₉me₃ es necesaria para la señalización temprana del daño al ADN mediada por ATM. Sin embargo, debe ser reversada posteriormente para promover el proceso de reparación (24). La DDR provoca la degradación de la metiltransferasa G9a/GLP, lo que ocasiona una reducción global en la dimetilación de H₃K₉ incluyendo la de los promotores de IL-6 y IL-8 (componentes asociados a SASP) (51).

El daño al ADN puede ocurrir de forma endógena por acciones de oxidación, alquilación y desaminación, y las estrategias de DDR para responder a ese daño incluyen mecanismos, como la vía de las glicosilasas del ADN y la vía de reparación por excisión de bases (BER) (28).

Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas y arresto del ciclo celular

Las CDK fosforilan y regulan múltiples proteínas involucradas en la progresión del ciclo celular (3). Los principales CDKI responsables del arresto del ciclo celular se codifican en el locus *INK4/ARF* en el cromosoma 9p21 e incluye los genes *ARF* (p14), *CDKN2A* (p16), *CDKN2B* (p15), *CDKN1A* (p21) y *CDKN1B* (p27) (3,16,52,53). Su inducción interfiere con la actividad de los complejos CDK/ciclinas que impiden la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb), que se mantiene unida al factor de transcripción E2F y previene así la transición del ciclo celular de la fase G1 a S (52).

En células fisiológicas normales de mamíferos jóvenes, el locus *INK4/ARF* se mantiene silenciado (células stem embrionarias, fetales y en adultos), gracias a los complejos epigenéticos polycomb represivos PRC1 y PRC2. Sin embargo, responde a señales de estrés oncogénico cuando las células stem pierden su capacidad de autorrenovación y diferenciación. De este modo, generan una barrera contra la formación tumoral (53), y la alteración de los componentes de PRC1 y PRC2 (CBX7, BMI1 o EZH2) y la consecuente pérdida de la marca represora en la lisina 27 trimetilada de la histona H3 (H₃K₂₇me₃) es suficiente para activar a *p16* e inducir senescencia. Sin embargo, la regulación

epigenética de este locus puede ser llevada a cabo también por MLL1, JMJD3 o ZFR1. Aunque todavía falta por comprender cómo estos PRC se reclutan, disponen y controlan en la regulación de este locus (16), hay evidencia sobre la intervención de ANRIL (ARN largo no codificante “antisentido”) y sobre el pobre enriquecimiento de la variante de histonas macro-H₂A₁ en el locus de *p16* activo (3).

Fenotipo secretor asociado a senescencia

Las células senescentes producen un secretoma mensajero que les confiere el fenotipo conocido como SASP, compuesto por variadas citocinas, quimiocinas y proteinasas; esto les confiere a las células senescentes nuevas funciones y las involucra de manera positiva y negativa en diversos procesos fisiológicos. El SASP es altamente heterogéneo y es regulado a diferentes niveles (3,52). Puede iniciar el programa de reparación tisular y a la vez atraer al sistema inmune para inducir su propia remoción. Igualmente, induce una senescencia secundaria en las células vecinas incrementando la sobrevivencia celular y promoviendo una respuesta prorrregenerativa, al favorecer la plasticidad celular y la actividad de las células stem (52).

Múltiples estímulos pueden inducir senescencia en variados tipos celulares. Se han determinado secretomas proinflamatorios, no inflamatorios o SASP silenciosos que no causan daño, pero evitan la autorremoción (52).

La generación de SASP depende de la activación de factores de transcripción como el factor nuclear κ B (NF- κ B) por activación del factor de transcripción GATA4 o por el daño al ADN (25), la unión de la proteína β al potenciador CCAAT (C/EPB β) o mTOR. Sin embargo, su inhibición no revierte el arresto del ciclo celular (14,21,52). La vía Jak2/Stat3 sobrerregula diversos tipos de citocinas, principalmente inmunosupresoras (CXCL1/CXCL2, GM-CSF, M-CSF, IL-10 e IL-13). La activación del factor estimulador cGAS de los genes interferón (STING) induce igualmente la aparición de SASP (25). activación de la vía NF- κ B se induce

por la DDR y la vía de señalización NOTCH se involucra con la activación de C/EPB β (3).

El envejecimiento produce una acumulación de ADN inestable lo que promueve la redistribución de las enzimas epigenéticas sirtuinas, que se involucran en los mecanismos reparadores a manera de circuito de sobrevida lo cual es acompañado por el desensamblaje de otras actividades celulares, resultando en una pérdida de información (ruido epigenético) causada por el desgaste de estos mecanismos que terminan en una pérdida de la identidad celular (52,53).

La inducción de IL-6 e IL-8 en SASP se relaciona con la reducción en la dimetilación de H₃K₉ cerca a los promotores de los genes respectivos, hecho que establece cómo la DDR es capaz de integrar procesos epigenéticos para inducir la expresión génica asociada a senescencia por medio de la influencia directa de DNMT1 (51). Adicionalmente, la variante de histona H2AJ se ha hallado en forma acumulada en células senescentes y puede potenciar la expresión génica de la respuesta inmune e inflamatoria, incluidos los genes SASP asociados a senescencia (25). Igualmente, la variante Y-H₂AX se deposita en los sitios de daños al ADN en los genes SASP, que sugiere que MLL1 es un regulador importante en SASP por medio de DDR. Otra variante de histonas macro-H₂A1 es necesaria para los efectos paracrinos y autocrinos de SASP y se ha observado que la pérdida de H₃K₂₇me₃ se correlaciona fuertemente con la sobreexpresión de los genes clave en senescencia y antiproliferación, incluidos los genes canónicos de SASP (54).

La atención científica se ha enfocado en el análisis de la expresión de micro-ARN y la modulación de la actividad mitocondrial, ambos reguladores primordiales de SASP en el tejido envejecido, por lo que se ha propuesto una red de enlace nuclear que codifica micro-ARN asociados a senescencia (SA-miRNA) con la regulación génica mitocondrial y el funcionamiento de las células envejecidas. Así, los SA-miRNA se pueden translocar a las mitocondrias (SA-mitomiRs) afectando los estados energéticos, oxidativo e inflamatorio en

las células senescentes (22). Igualmente, y de manera interesante, se ha aportado evidencia sobre la formación de nuevos superpotenciadores en senescencia que ocurre cerca a los genes relacionados con el programa SASP, unidos por la proteína con bromodominio (BDR4) (54).

Resistencia a apoptosis

Los daños al ADN y la acumulación de mutaciones son eventos que pueden iniciar procesos de apoptosis y de senescencia con células resistentes a la apoptosis (53). Las células en proceso de senescencia celular activan diversos factores de sobrevida que les confieren resistencia a la apoptosis, y aun bajo tratamiento de inductores apoptóticos, las células son incapaces de desregular los niveles de proteína antiapoptótica BCL-2. Principalmente, debido a la activación crónica de la proteína de unión al elemento de respuesta del factor de transcripción cAMP, que previene la inhibición de BCL-2 que, por añadidura en la región promotora de su gen, presenta niveles de enriquecimiento aumentados de la marca activadora H₄K₁₆ac. Además, en estas células se reportó el enriquecimiento incrementado del gen proapoptótico *Bax* con la marca represora de histonas H₄K₂₀me₃ (3,55).

El daño al ADN inducido por estrés oxidativo activa la DDR y la vía de la proteína p53 que induce a apoptosis o senescencia celular (53). Sin embargo, una acumulación crónica de daño al ADN produce células incapaces de restaurar la integridad genética, momento en el que interviene Sirt1, que acetila la proteína en el residuo lys382 de su C-terminal, inhibiendo su acción. Sirt 1 forma parte de las enzimas de la familia sirtuinas, que se describen como deacetilasas de histonas. Así, Sirt1 protege las células de la apoptosis inducida por p53 (56). Es interesante añadir que p53 regula, a su vez, positivamente a Sirt1, uniéndose al promotor del gen e inhibiendo su expresión en condiciones nutricionales normales. Adicionalmente, p53 promueve la expresión de miR-34a que reprime a *Sirt1* y su acción inhibitoria sobre p53 (14,56). Se

ha reportado la participación de las sirtuinas 1, 2 y 7 en procesos de senescencia celular (tabla 1).

Tabla 1.
Funciones y características de las sirtuinas

Sirtuina	Actividad	Funciones en senescencia celular y envejecimiento	Clase	Tamaño	Gen	Ubicación	Histonas sustrato
Sirt1	Deacetilasa ADP-ribosil-transferasa	Extensión del lapso de vida DDR Regulación del ciclo celular Metabolismo Disfunción mitocondrial Apoptosis Autofagia Envejecimiento Senescencia celular	I	747	SIR2/L1	Núcleo Citoplasma	H ₃ K ₂₆ H ₃ K ₉ H ₃ K ₁₄ H ₃ K ₁₈ H ₃ K ₅₆
Sirt2	Deacetilasa	Regulación del ciclo celular Integridad genómica Dinámica de microtubulinos Diferenciación celular Metabolismo Autofagia	I	389	SIR2/L2	Núcleo Citoplasma	H ₃ K ₁₈ H ₃ K ₅₆ H ₄ K ₁₆
Sirt3	Deacetilasa	Función mitocondrial Estrés oxidativo	I	399	SIR2/L3	Mitocondrias Se trasporta al núcleo como respuesta al estrés	H ₄ K ₁₆
Sirt4	Deacetilasa Mono-ADP-ribosil-transferasa	Oxidación de ácidos grasos Apoptosis	II	314	SIR2/L4	Mitocondrias	Sin Información
Sirt5	Deacetilasa Desmanolinasa Desglutarilasa Desuccinilasa	Oxidación de ácidos grasos Estrés oxidativo	III	310	SIR2/L5	Mitocondrias	Sin información
Sirt6	Deacetilasa débil Mono-ADP-ribosil-transferasa	Extensión del lapso de vida DDR Mantenimiento telomérico Estabilidad genómica Senescencia celular Apoptosis	IV	355	SIR2/L6	Núcleo (cromatina)	H ₃ K ₉ H ₃ K ₁₈ H ₃ K ₅₆
Sirt7	Deacetilasa Desuccinilasa	Regulación epigenética Resistencia al estrés Sobrevida celular Apoptosis	IV	400	SIR2/L7	Núcleo (nucleolo)	H ₃ K ₁₈ H ₃ K ₁₂₂

Fuente: Según base de datos UniProtKB.
Tomado y modificado de Lee et al. (26).

Metabolismo

Una característica importante sobre el fenotipo senescente es su alto índice metabólico. Este cambio característico incluye eventos como una función mitocondrial alterada y una disfunción

en las vías de señalización de crecimiento como m-TORC1 (57).

Aún falta información y consensos sobre los cambios metabólicos que definen a la célula senescente. Sin embargo, el fenotipo está activo metabólicamente con incrementos en la proporción AMP:ATP y ADP:ATP. El AMP protege a la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) de la desfosforilación y causa su activación alostérica; así, la AMPK actúa como un sensor de estados energéticos reducidos que activa vías catabólicas mientras inhibe las de biosíntesis y regula a p53, entre otras dianas (3).

De igual manera, la vía de señalización IIS se ha asociado con el metabolismo oxidativo incrementado en células senescentes (4) y p53 puede regular el metabolismo celular inhibiendo la toma de glucosa y la glicólisis, promoviendo el ciclo del ácido tricarbóxico, la fosforilación oxidativa y la oxidación de ácidos grasos (3). Se ha establecido que el ciclo del ácido tricarbóxico cumple un papel interesante alterando el ADN, la metilación y la acetilación de histonas. De esta manera, la mitocondria usa estas actividades metabólicas para coordinar el estatus energético, las alteraciones epigenéticas y el potencial biosintético, para influenciar de esta manera el estado proliferativo celular (57).

Estrés del retículo endoplásmico

El estrés del RE puede originarse por diversos estímulos (estrés oxidativo, mutaciones, infecciones y ausencia de chaperonas), lo que lleva a la agregación y acumulación de proteínas. La respuesta para eliminar estas proteínas mal plegadas y acumuladas antes de que induzcan senescencia celular es activar la maquinaria de limpieza denominada *programa de proteínas desplegadas* (UPR), que reduce la síntesis de proteínas, alarga al mismo RE y exporta las proteínas mal plegadas (3,58). Adicionalmente, el programa UPR activa el factor de transcripción 2, relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), un factor importante para la citoprotección contra el estrés que tiene alrededor de 600 genes blanco (58).

Sin embargo, si el estrés del RE alcanza niveles críticos, el programa UPR puede resultar en muerte celular, ya que aumenta el movimiento del Ca^{2+} desde el RE hacia el citoplasma, resultado en la inactivación de las proteasas dependientes de Ca^{2+} . Así mismo, lleva a una sobreproducción de ROS que daña los componentes celulares y el mismo programa de citoprotección de Nrf2. En pacientes diabéticos se ha encontrado que el promotor del gen de la proteína que censa los niveles de oxígeno y regula los niveles de Nrf2 por medio de la degradación proteosomal, la proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (Keap1), tiene una pérdida significativa en la metilación del ADN. Este cambio epigenético induce una sobreexpresión de la proteína Keap1, disminuyendo a su vez niveles de Nrf2, lo que resulta en la falla del programa de citoprotección (58).

Conclusiones

La senescencia celular se define como un tipo de estado celular patofisiológico que puede ser inducido por múltiples señales de estrés a través del ciclo de la vida. Este proceso se caracteriza por un arresto irreversible del ciclo celular donde las células son resistentes a estímulos de proliferación y desarrollan un metabolismo desregulado y un daño macromolecular que produce cambios en la cromatina que afecta el programa transcripcional. En todo este proceso, los mecanismos epigenéticos como reguladores de la expresión génica cumplen un papel fundamental. La expresión génica en las células eucariotas es finamente controlada, incluso desde las primeras etapas del desarrollo embrionario hasta cuando culmina el evento de la diferenciación celular. De igual manera, en el establecimiento de tejidos y órganos, se requiere un control epigenético estable que asegure un funcionamiento celular normal y adecuado. Si este equilibrio de regulación epigenético se rompe, se altera la expresión génica, lo que se traducirá en el inicio del programa de senescencia o en algunos casos el desencadenamiento de un proceso patológico. La

modificación covalente de histonas, la metilación del ADN y la presencia de ARN no codificantes son mecanismos ampliamente involucrados en la adquisición del fenotipo senescente en células eucariotas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Referencias

1. Salama R, Sadaie M, Hoare M, Narita M. Cellular senescence and its effector programs. *Genes Dev.* 2014 Jan 15;28(2):99-114. <https://doi.org/10.1101/gad.235184.113>
2. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961 Dec 1;25(3):585-621.
3. Hernández-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence. *Trends Cell Biol.* 2018 Jun 1;28(6):436-53. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.02.001>
4. López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Review the hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
5. Ferrari S, Pesce M. molecular sciences stiffness and aging in cardiovascular diseases: the dangerous relationship between force and senescence. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3404. <https://doi.org/10.3390/ijms22073404>
6. Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res Rev.* 2014 Mar;14(1):19-30. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.01.004>

7. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*. 2019 Oct 1;15(10):565-81.
8. Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: Evidence from studies of non-human primates. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Jun;12(6):359-66.
9. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol*. 2012 Sep 11;22(17).
10. Aramillo Irizar P, Schäuble S, Esser D, Groth M, Frahm C, Priebe S, et al. Transcriptomic alterations during ageing reflect the shift from cancer to degenerative diseases in the elderly. *Nat Commun*. 2018 Dec 1;9(1):327. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02395-2>
11. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Ann Rev Physiol*. 2013 Feb 10;75:685-705.
12. Jeyapalan JC, Sedivy JM. Cellular senescence and organismal aging. *Mech Ageing Dev*. 2008 Jul-Aug;129(7-8):467-74. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.04.001>
13. Criscione SW, Teo YV, Neretti N. The chromatin landscape of cellular senescence. *Trends Genet*. 2016 Nov 1;32(11):751. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2016.09.005>
14. Schmeer C, Kretz A, Wengerodt D, Stojiljkovic M, Witte OW. Cells dissecting aging and senescence-current concepts and open lessons. *Cells*. 2019 Nov 15;8(11):1446. <https://doi.org/10.3390/cells8111446>
15. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell*. 2005 Feb 25;120(4):513-22.
16. Herranz N, Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence. *J Clin Invest*. 2018 Apr 2;128:46. <https://doi.org/10.1172/JCI95148>
17. Wengerodt D, Schmeer C, Witte OW, Kretz A. Amitosenescence and pseudomitosenescence: putative new players in the aging process. *Cells*. 2019 Nov 29;8(12):1546. <https://doi.org/10.3390/cells8121546>
18. Sapienza P, Mallette FA. Cellular senescence in postmitotic cells: beyond growth arrest. *Trends Cell Biol*. 2018 Aug 1;28(8):595-607.
19. Kuilman T, Michaloglou C, Mooi WJ, Peeper DS. The essence of senescence. *Genes Dev*. 2010 Nov 15;24(22):2463-79. <https://doi.org/10.1101/gad.1971610>
20. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, et al. Cellular senescence: defining a path forward. *Cell*. 2019 Oct 31;179(4):813-27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>
21. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(7):482-96. <https://doi.org/10.1038/nrm3823>
22. Olivieri F, Prattichizzo F, Grillari J, Balistreri CR. Cellular senescence and inflammaging in age-related diseases. *Mediators Inflamm*. 2018;9076485. <https://doi.org/10.1155/2018/9076485>
23. Cohen A, Kennedy B, Anglas U, Bronikowski A, Deelen J, Dufour F, et al. Lack of consensus on an aging biology paradigm? A global survey reveals an agreement to disagree, and the need for an interdisciplinary framework. *Mech Ageing Dev*. 2020 Oct;191:111316. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111316>
24. Kumari R, Jat P. Mechanisms of cellular senescence: cell cycle arrest

and senescence associated secretory phenotype. *Front Cell Develop Biol.* 2021 Mar 29;0:485.

25. Wei W, Ji S. Cellular senescence: Molecular mechanisms and pathogenicity. *J Cell Physiol.* 2018 Dec;233(12):9121-9135. <https://doi.org/10.1002/jcp.26956>

26. Lee SH, Lee JH, Lee HY, Min KJ. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Rep.* 2019 Jan;52(1):24-34. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.1.290>

27. Yosef R, Pilpel N, Tokarsky-Amiel R, Biran A, Ovadya Y, Cohen S, et al. Directed elimination of senescent cells by inhibition of BCL-W and BCL-XL. *Nat Commun.* 2016 Apr 6;7:11190. <https://doi.org/10.1038/ncomms11190>

28. Bordin D, Lirussi L, Nilsen H. Cellular response to endogenous DNA damage: DNA base modifications in gene expression regulation. *DNA Repair [internet].* 2021;99:103051. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2021.103051>

29. Panier S, Durocher D. Push back to respond better: regulatory inhibition of the DNA double-strand break response. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(10):661-72. <https://doi.org/10.1038/nrm3659>

30. Goldstein M, Derheimer FA, Tait-Mulder J, Kastan MB. Nucleolin mediates nucleosome disruption critical for DNA double-strand break repair. *Proc Nat Acad Sci.* 2013 Oct 15;110(42):16874-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1306160110>

31. Huo D, Chen H, Cheng Y, Song X, Zhang K, Jun Li M, et al. JMJD6 modulates DNA damage response through downregulating H4K16ac independently of its enzymatic activity. *Cell Death Differ.*

2020;27:1052-66. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0397-3>

32. Jurk D, Wang C, Miwa S, Maddick M, Korolchuk V, Tzolou A, et al. Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response. *Aging Cell.* 2012 Dec;11(6):996-1004.

33. Botuyan MV, Lee J, Ward IM, Kim JE, Thompson JR, Chen J, et al. Structural basis for the methylation state-specific recognition of histone H4-K20 by 53BP1 and Crb2 in DNA Repair. *Cell.* 2006 Dec 29;127(7):1361-73.

34. Clouaire T, Rocher V, Lashgari A, Arnould C, Aguirrebengoa M, Biernacka A, et al. Comprehensive mapping of histone modifications at DNA double-strand breaks deciphers repair pathway chromatin signatures. *Molecular Cell.* 2018 Oct 18;72(2):250-262.e6.

35. Dou Z, Xu C, Donahue G, Shimi T, Pan J-A, Zhu J, et al. Autophagy mediates degradation of nuclear lamina. *Nature.* 2015 Oct 28;527(7576):105-9. <https://doi.org/10.1038/nature15548>

36. Burgess RC, Burman B, Kruhlak MJ, Misteli T. Activation of DNA damage response signaling by condensed chromatin. *Cell Rep.* 2014 Dec 11;9(5):1703-17.

37. Clouaire T, Legube G. A Snapshot on the cis chromatin response to DNA double-strand breaks. *Trends Genet.* 2019 May 1;35(5):330-45.

38. Li Y, Li Z, Dong L, Tang M, Zhang P, Zhang C, et al. Histone H1 acetylation at lysine 85 regulates chromatin condensation and genome stability upon DNA damage. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(15). <https://doi.org/10.1093/nar/gky568>

39. Paluvai H, Giorgio E di, Brancolini C. The histone code of senescence. *Cells*. 2020 Feb 18;9(2):466. <https://doi.org/10.3390/cells9020466>
40. Luijsterburg MS, de Krijger I, Wiegant WW, Shah RG, Smeenk G, de Groot AJL, et al. PARP1 links CHD2-mediated chromatin expansion and H3.3 deposition to DNA repair by non-homologous end-joining. *Mol Cell*. 2016 Feb 18;61(4):547-62. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.01.019>
41. Xu Y, Ayrapetov MK, Xu C, Gursoy-Yuzugullu O, Hu Y, Price BD. Histone H2A.Z controls a critical chromatin remodeling step required for DNA double-strand break repair. *Mol Cell*. 2012 Dec 14;48(5):723-33.
42. Hossain MB, Shifat R, Johnson DG, Bedford MT, Gabrusiewicz KR, Cortés-Santiago N, et al. TIE2-mediated tyrosine phosphorylation of H4 regulates DNA damage response by recruiting ABL1. *Sci Adv*. 2016 Apr 1;2(4).
43. Moyal L, Lerenthal Y, Gana-Weisz M, Mass G, So S, Wang SY, et al. Requirement of ATM-dependent monoubiquitylation of histone H2B for timely repair of DNA double-strand breaks. *Mol Cell*. 2011 Mar 4;41(5):529-42.
44. Mattioli F, Vissers JHA, van Dijk WJ, Ikpa P, Citterio E, Vermeulen W, et al. RNF168 ubiquitinates K13-15 on H2A/H2AX to drive DNA damage signaling. *Cell*. 2012 Sep 14;150(6):1182-95. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.08.005>
45. Fradet-Turcotte A, Canny MD, Escribano-Díaz C, Orthwein A, Leung CCY, Huang H, et al. 53BP1 is a reader of the DNA-damage-induced H2A Lys 15 ubiquitin mark. *Nature*. 2013;499(7456):50-4. <https://doi.org/10.1038/nature12318>
46. Wilson MD, Benlekbir S, Fradet-Turcotte A, Sherker A, Julien J-P, McEwan A, et al. The structural basis of modified nucleosome recognition by 53BP1. *Nature*. 2016;536(7614):100-3. <https://doi.org/10.1038/nature18951>
47. Tang J, Cho NW, Cui G, Manion EM, Shanbhag NM, Botuyan MV, et al. Acetylation limits 53BP1 association with damaged chromatin to promote homologous recombination. *Nat Struct Mol Biol*. 2013 Mar;20(3):317-25. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2499>
48. Horikoshi N, Sharma D, Leonard F, Pandita RK, Charaka VK, Hambarde S, et al. Pre-existing H4K16ac levels in euchromatin drive DNA repair by homologous recombination in S-phase. *Commun Biol*. 2019 Jul 5;2:253. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0498-z>
49. Hauer MH, Seeber A, Singh V, Thierry R, Sack R, Amitai A, et al. Histone degradation in response to DNA damage enhances chromatin dynamics and recombination rates. *Nat Struct Mol Biol*. 2017 Jan 9;24(2):99-107. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3347>
50. Dabin J, Fortuny A, Polo SE. Epigenome maintenance in response to DNA damage. *Mol Cell*. 2016 Jun 2;62(5):712-27.
51. Takahashi A, Imai Y, Yamakoshi K, Kuninaka S, Ohtani N, Yoshimoto S, et al. DNA Damage signaling triggers degradation of histone methyltransferases through APC/CCdh1 in senescent cells. *Mol Cell*. 2012 Jan 13;45(1):123-31.
52. Davan-Wetton CSA, Pessolano E, Perretti M, Montero-Melendez T. Senescence under appraisal: hopes and challenges revisited. *Cell Mol Life Sci*. 2021 Apr;78(7):3333-3354. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03746-x>

53. Sherr CJ. Ink4-Arf locus in cancer and aging. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2012 Sep-Oct;1(5):731-41. <https://doi.org/10.1002/wdev.40>
54. Yang N, Sen P. The senescent cell epigenome. *Aging.* 2018 Nov 1;10(11):3590-609.
55. Sanders YY, Liu H, Zhang X, Hecker L, Bernard K, Desai L, et al. Histone modifications in senescence-associated resistance to apoptosis by oxidative stress. *Redox Biol.* 2013;1(1):8-16. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2012.11.004>
56. Jing H, Lin H. Sirtuins in epigenetic regulation. *Chem Rev.* 2015 Mar 25;115(6):2350-75. <https://doi.org/10.1021/cr500457h>
57. Nacarelli T, Sell C. Targeting metabolism in cellular senescence, a role for intervention. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Nov 5;455:83-92. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.08.049>
58. Periyasamy P, Shinohara T. Age-related cataracts: role of unfolded protein response, Ca²⁺ mobilization, epigenetic DNA modifications, and loss of Nrf2/Keap1 dependent cytoprotection HHS Public Access. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:1-19.