



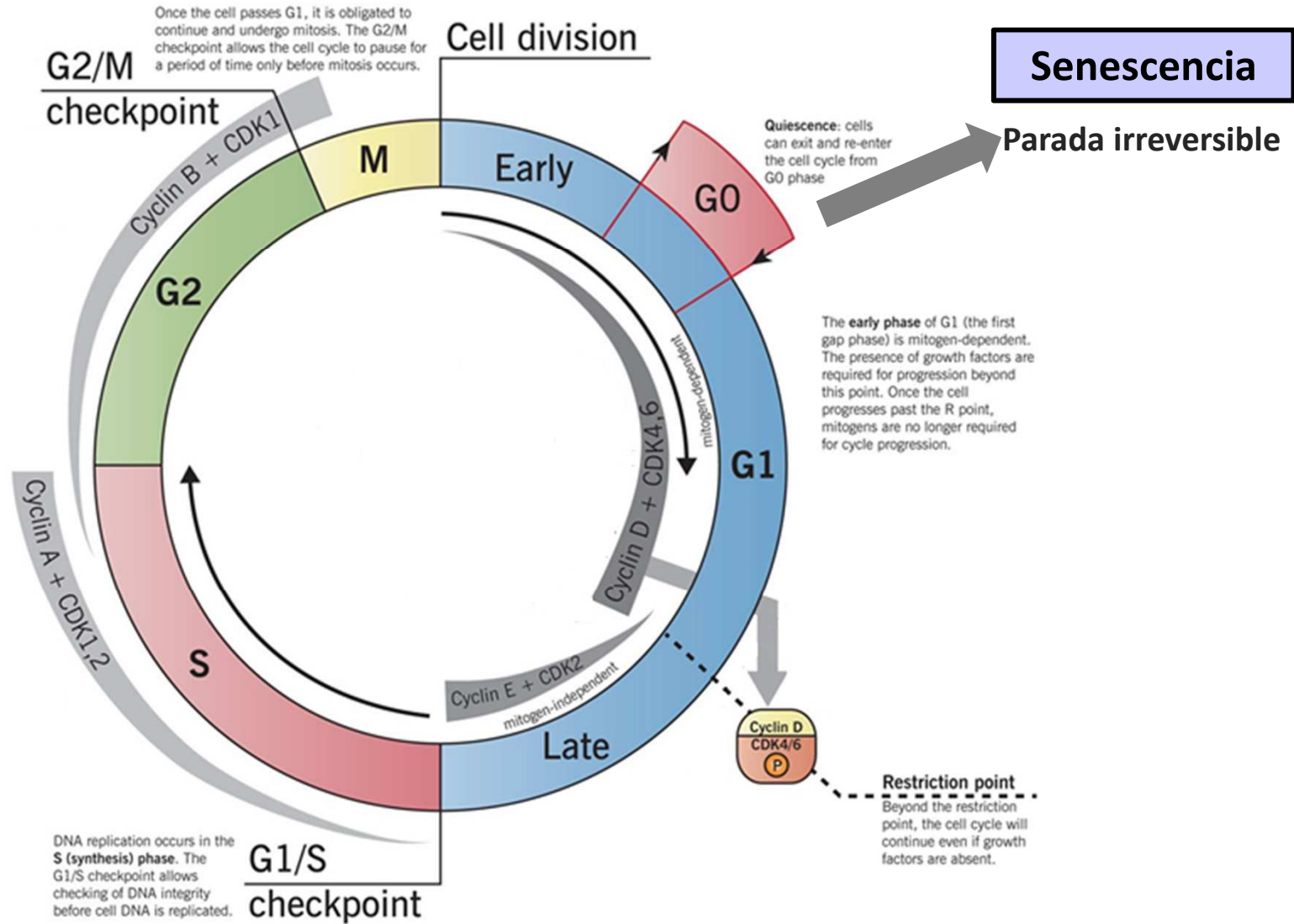
Senescencia celular en el ictus isquémico

Una nueva diana en el tratamiento neuroprotector
del ictus isquémico.

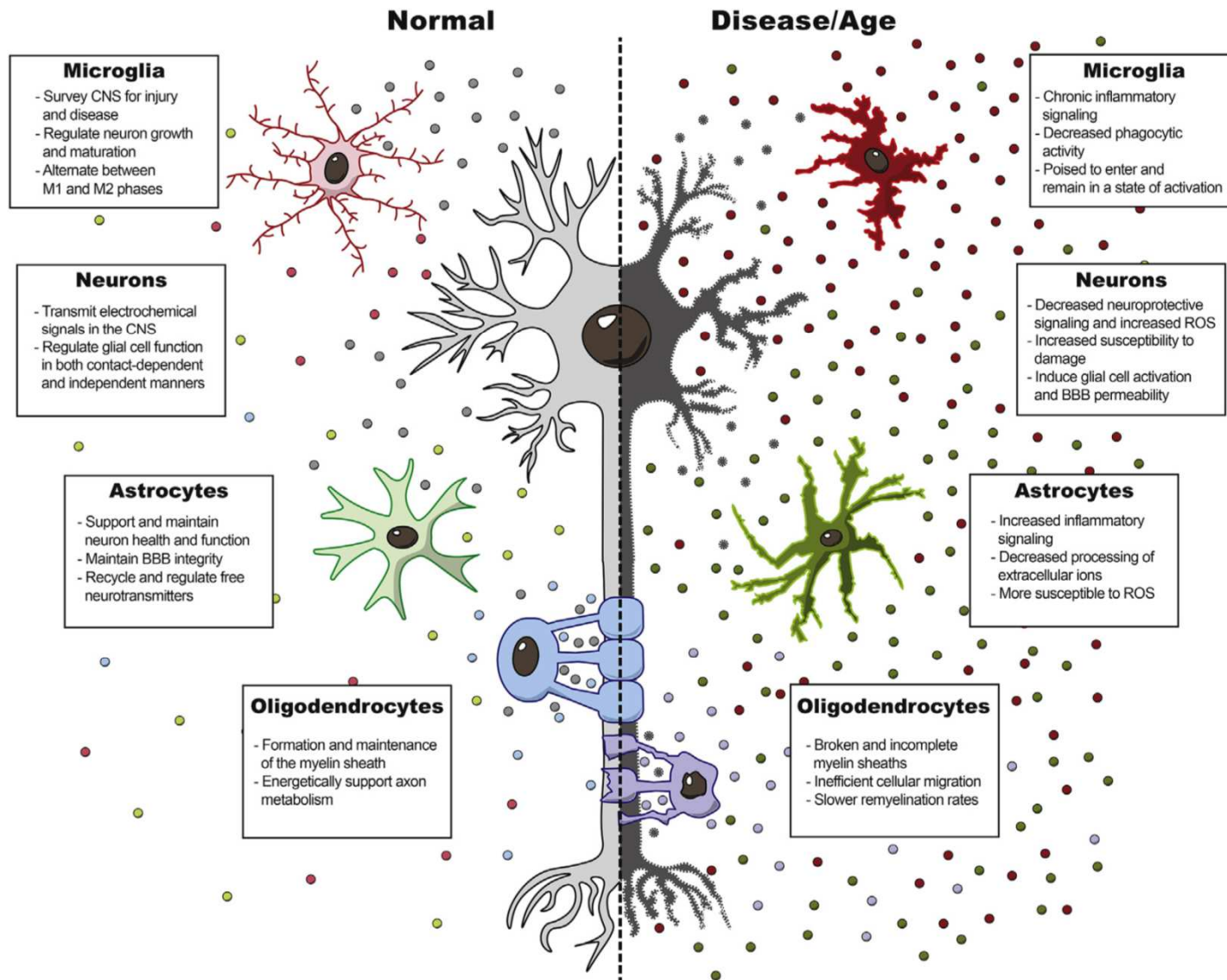
Instituto de Investigación Sanitaria La Fe

RD21/0006/0014

The cyclins and CDKs  promote cell cycle progression, while the CDK inhibitors  stop it. The balance between the two groups of molecules determines whether the cell proliferates or is quiescent.



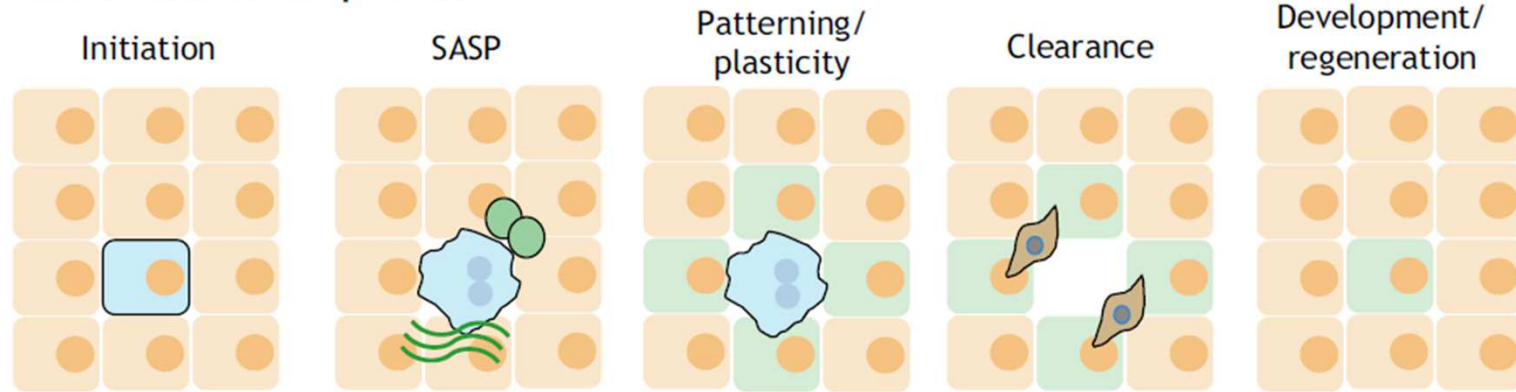
Senescencia en el SNC



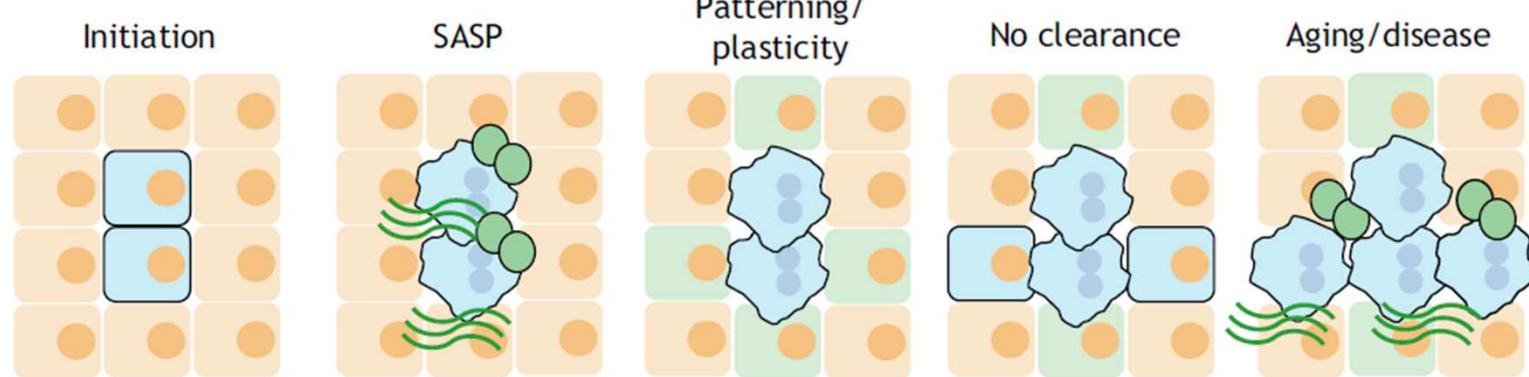
(Swenson et al., 2019)

Papel beneficioso o perjudicial

A Transient/development



B Chronic/disease



(Rhinn et al., 2019)

Fenotipo Senescente

Fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP)

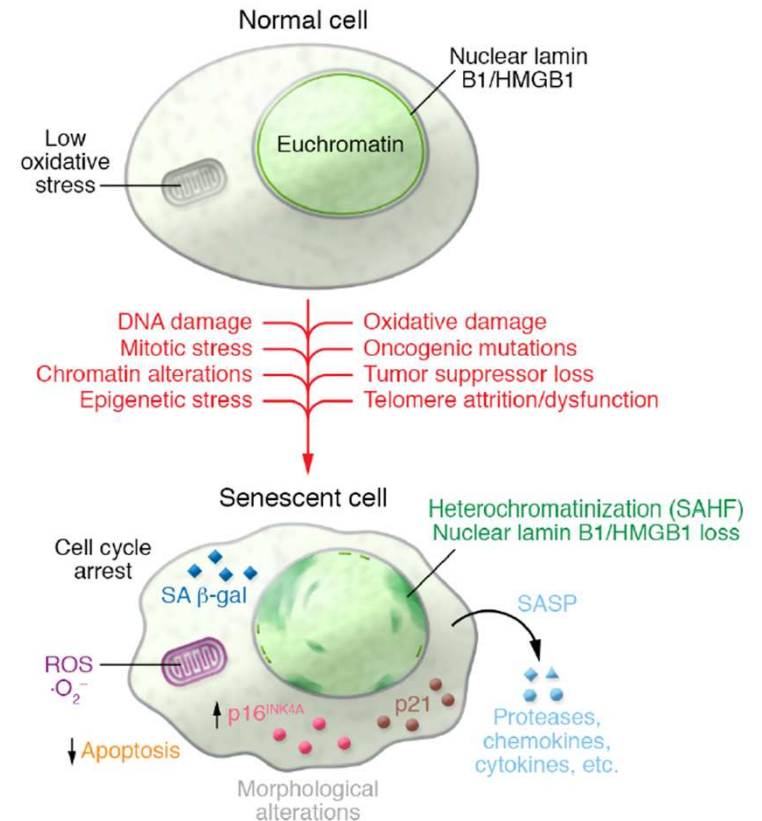
- ✓ Aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias, metaloproteasas de matriz que alteran los tejidos y factores de crecimiento.

Arresto permanente en G₀

Alteración de la función mitocondrial

Cambios metabólicos

- ✓ β -galactosidasa asociada a la senescencia (SA- β -gal)
- ✓ Acumulación de lipofuscina.



(Baker & Petersen, 2018)

Fenotipo Senescente

Resistencia a la muerte celular apoptótica

- ✓ Células viables y metabólicamente activas.
- ✓ Expresión de proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2

Cambios morfológicos

- ✓ Células comúnmente multinucleadas y aplanadas, de forma irregular, morfología agrandada (reorganización citoesqueleto).
- ✓ Cambios en la membrana celular.

Modificaciones nucleares

- ✓ Cambios en la organización de la lámina nuclear (disminuye expresión laminina B1), y en el contenido nuclear (nucleolos, matriz nuclear, etc).
- ✓ Multinucleación: consecuencia del fracaso de la descomposición de la envoltura nuclear.

Hipótesis

La adquisición del fenotipo senescente en las células cerebrales sometidas a un episodio de isquemia-reperfusión, contribuye a la muerte celular y a la expansión del daño cerebral subsiguiente por su efecto tóxico sobre las células vecinas, presumiblemente localizadas en la penumbra isquémica.

Si se confirmara dicha hipótesis, la senescencia celular constituiría una diana terapéutica de interés, y el uso de fármacos dirigidos a dicha diana (fármacos senolíticos y senomórficos), una alternativa más a considerar dentro del campo de la neuroprotección en el ictus isquémico agudo.



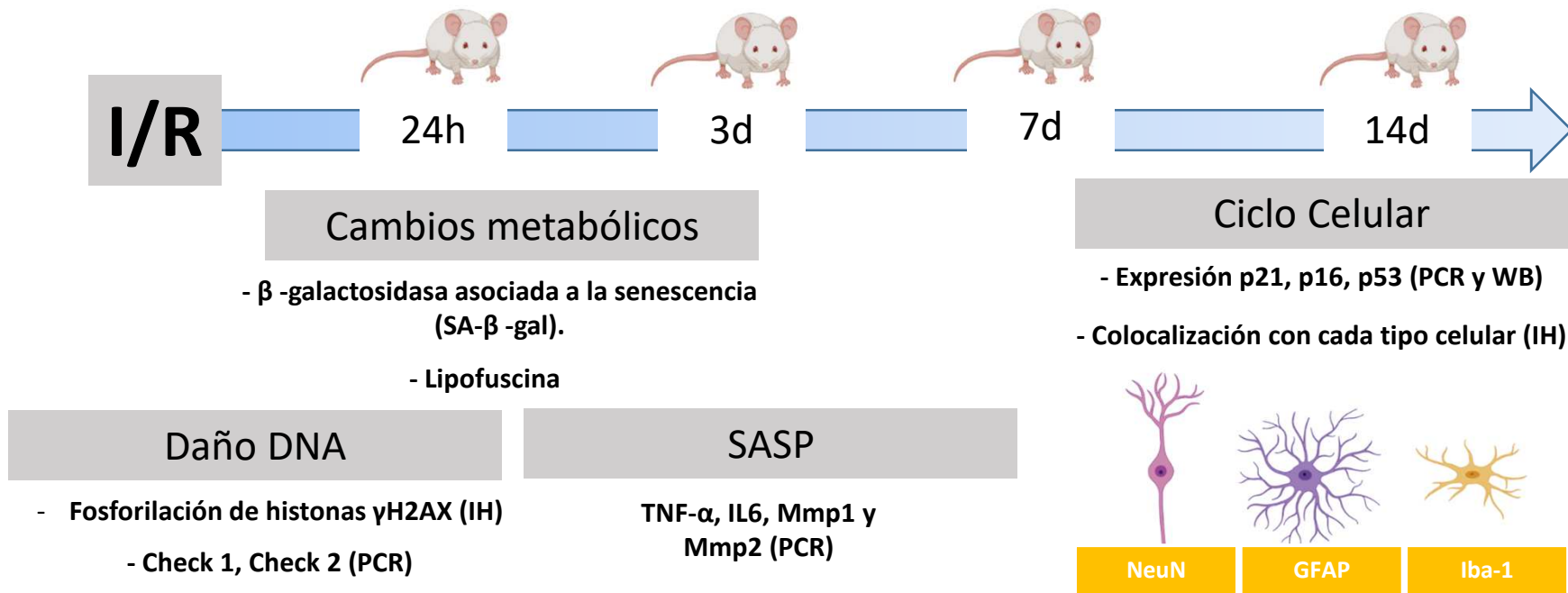
Objetivos

1. Caracterización temporal del fenotipo senescente.

2. Evaluar el presunto efecto neuroprotector de fármacos senolíticos y senomórficos.

3. Correlación del fenotipo senescente con el daño cerebral.

1. Caracterización temporal



2. Efecto neuroprotector

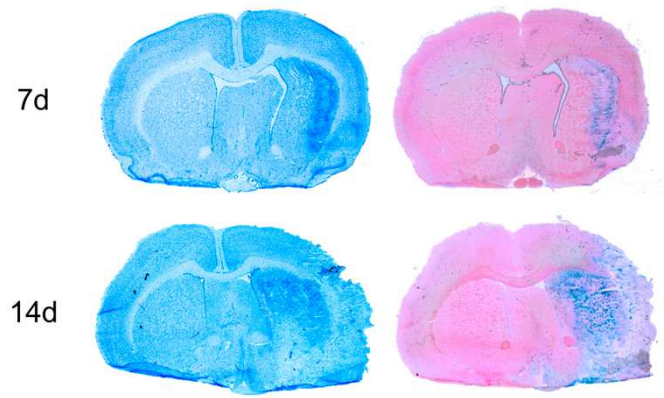
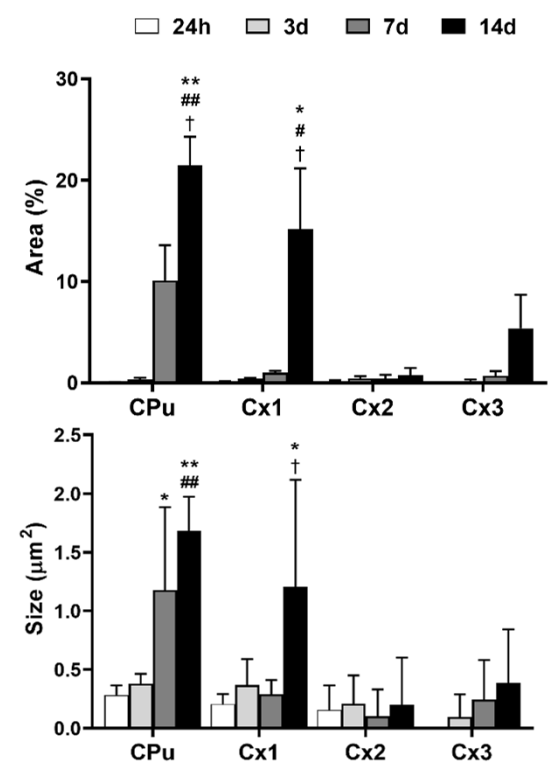
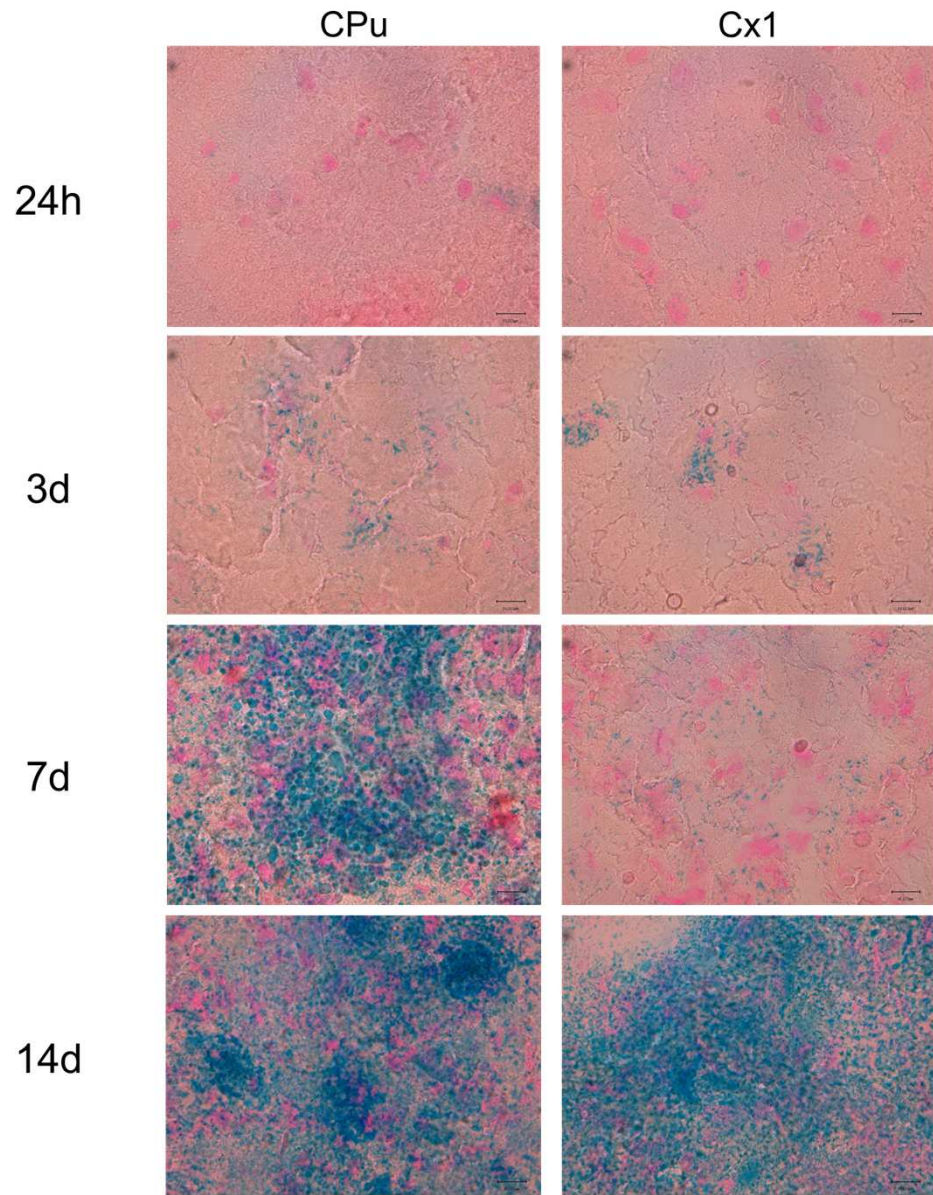
- **Senolíticos** (navitoclax y la combinación dasatinib + quercetina)
- **Senomórficos** (ruxolitinib)



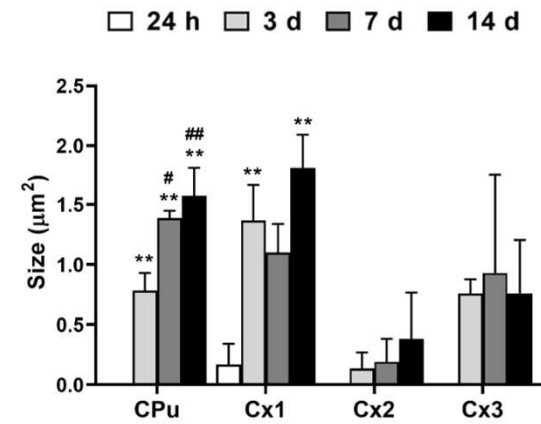
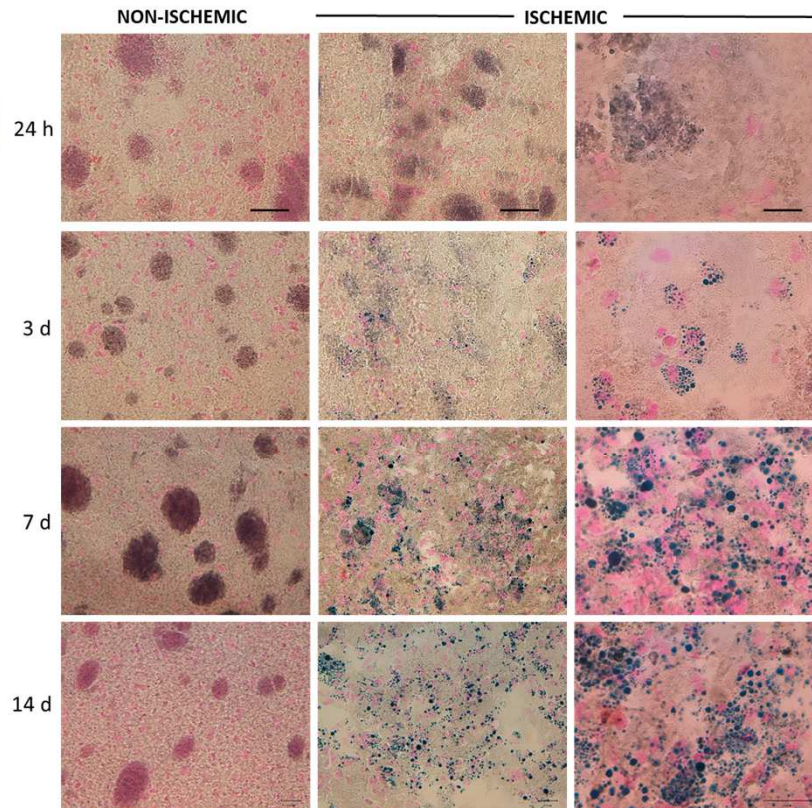
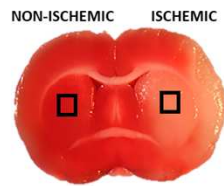
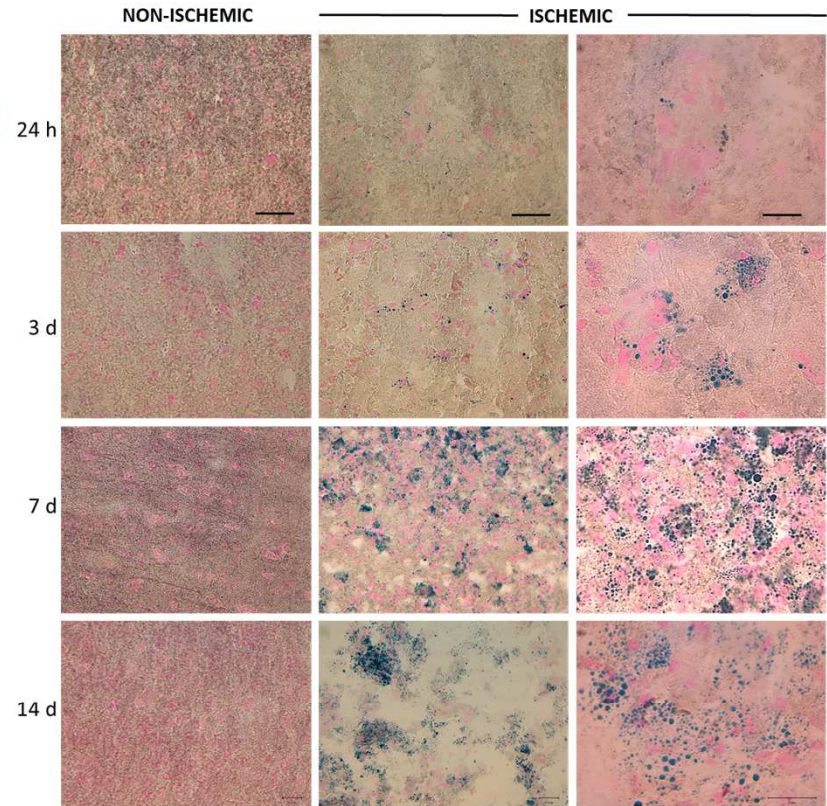
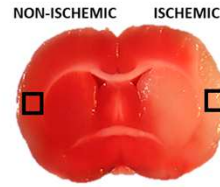
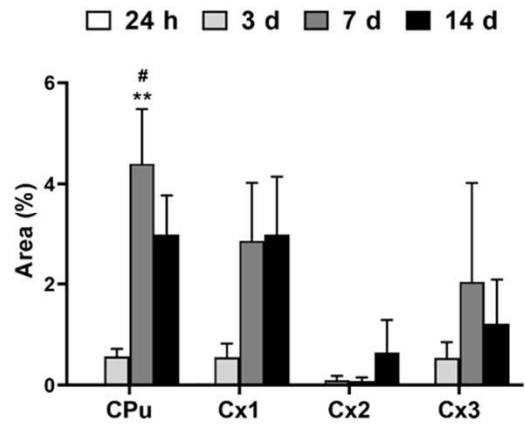
3. Correlación daño cerebral

- **Valoración Neurofuncional**
- **Volumen Infarto**
- **Muerte celular**

β-galactosidasa asociada a la senescencia (SA-β-gal)



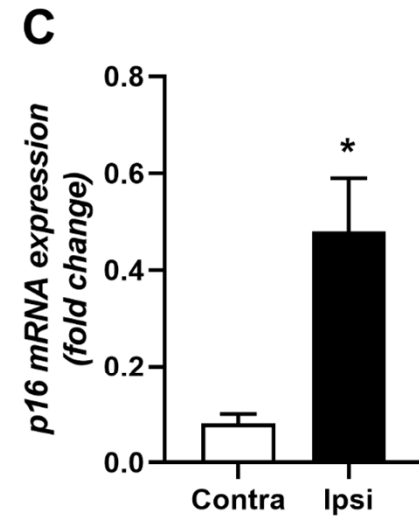
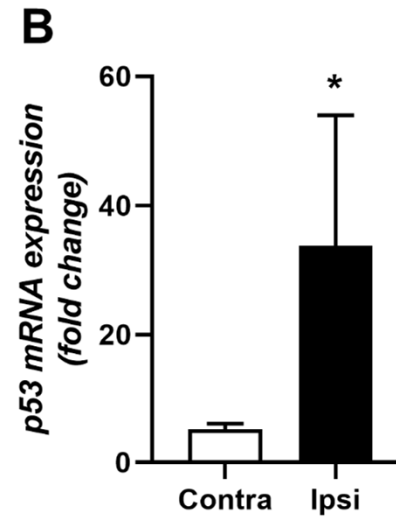
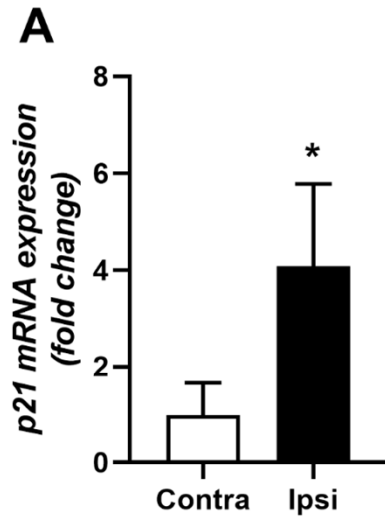
Acumulación de Lipofuscina



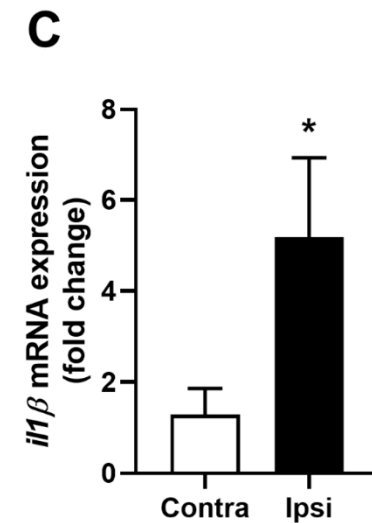
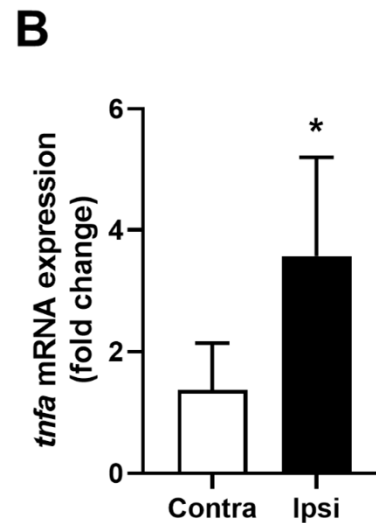
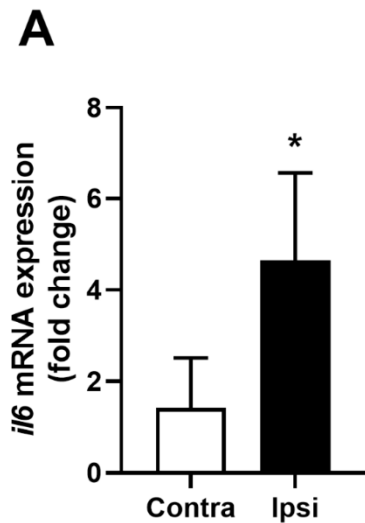
Determinación marcadores fenotipo senescente

7d R

G₀



SASP



GRACIAS