Research article /Artículo de investigación

Biosemiómica Clínica Aplicada a la Salud Ósea (Parte 5.- Epigenómica de la Calidad Ósea: Implicaciones Moleculares y Mecanicistas de los transposones y retrotransposones LINE-1 como moduladores de la Calidad Ósea)

Applied Clinical Biosemiomics for Bone Health. (Part 5.- Epigenomics of Bone Quality: Molecular and Mechanistic Implications of LINE-1 Transposons and Retrotransposons as Modulators of Bone Quality).

VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México
abuadili@yahoo.com.mx ORCID https://orcid.org/0009-0004-5466-1880

Recepción: 17 de octubre de 2026 - Aceptado: 17 de octubre de 2026 - Publicado: 21 de octubre de 2026
Received: Oct 17, 2026 - Accepted: Oct 17, 2026 - Published: Oct 21, 2026

¿Cómo citar este artículo?
Abuadili Garza V. A. (2026). Biosemiómica Clínica Aplicada a la Salud Ósea (Parte 5.- Epigenómica de la Calidad Ósea: Implicaciones Moleculares y Mecanicistas de los transposones y retrotransposones LINE-1 como moduladores de la Calidad Ósea). Axion Research, 2(2)

Copyright: © 2026 Abuadili Garza V. A; This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

ABSTRACT
Cellular senescence is a mechanism associated with the aging of bone tissue, characterized by genomic, epigenetic, metabolic, and morphofunctional alterations that can compromise skeletal homeostasis. Its early identification poses a challenge for understanding the progressive deterioration of bone quality. Objective: To develop an integrative, mechanistic model of cellular senescence in bone tissue by conceptually correlating histological features with *in vivo* and *in silico* capillaroscopic patterns, using the framework of Applied Clinical Biosemiomics and the iterative methodology of the ATDM System. Methodology: A descriptive, analytical, mechanistic, and proposal-oriented study was structured, based on a literature review, morphofunctional image analysis, and comparative digital modeling. Four variables were selected: cellular elongation, chromatin reorganization, redox imbalance, and the presence of extracellular microvesicles. A three-stage continuum was constructed: homeostasis, early senescence, and advanced senescence. Furthermore, potential associations with bone density, microarchitecture, remodeling, and mineralization were explored. Results: The model represents a hypothetical progression—from the preservation of osteocytic organization to morphological, nuclear, and metabolic alterations accompanied by changes in extracellular communication. The histological-capillaroscopic comparison enabled the proposal of exploratory optical patterns linked to the stages of this continuum. Potentially involved mechanisms were integrated, including telomeric dysfunction, epigenetic dysregulation, LINE-1 expression, and oxidative stress, without establishing causality or diagnostic equivalence between the different types of images. Conclusions: A mechanistic framework—amenable to experimental validation—was developed for investigating senescence in bone tissue. Capillaroscopy represents a potential complementary tool, the utility of which should be evaluated through histological correlations, specific biomarkers, and studies assessing reproducibility, sensitivity, and specificity.

KEYWORDS: cellular senescence; bone tissue; osteocytes; capillaroscopy; histology; LINE-1; telomere shortening; Applied Clinical Biosemiomics; bone quality; in silico modeling.

RESUMEN
La senescencia celular constituye un mecanismo asociado con el envejecimiento del tejido óseo, caracterizado por alteraciones genómicas, epigenéticas, metabólicas y morfofuncionales que pueden comprometer la homeostasis esquelética. Su identificación temprana representa un desafío para comprender el deterioro progresivo de la calidad ósea. **Objetivo:** Desarrollar un modelo mecanicista e integrador de la senescencia celular del tejido óseo, mediante la correlación conceptual de características histológicas y patrones capilaroscópicos *in vivo* e *in silico*, bajo el enfoque de Biosemiómica Clínica Aplicada y la metodología iterativa del Sistema ATDM. **Metodología:** Se estructuró un estudio descriptivo, analítico, mecanicista y propositivo, fundamentado en revisión bibliográfica, análisis morfofuncional de imágenes y modelado digital comparativo. Se seleccionaron cuatro variables: elongación celular, reorganización de la cromatina, desbalance rédox y presencia de microvesículas extracelulares. Se construyó un continuum de tres etapas: homeostasis, senescencia temprana y senescencia avanzada. Asimismo, se exploraron sus posibles asociaciones con densidad, microarquitectura, remodelado y mineralización ósea. **Resultados:** El modelo permitió representar una progresión hipotética desde la conservación de la organización osteocítica hasta alteraciones morfológicas, nucleares y metabólicas acompañadas de modificaciones en la comunicación extracelular. La comparación histológica-capilaroscópica permitió proponer patrones ópticos exploratorios relacionados con las etapas del continuum. Se integraron mecanismos potencialmente implicados, incluyendo disfunción telomérica, desregulación epigenética, expresión de LINE-1 y estrés oxidativo, sin establecer causalidad ni equivalencia diagnóstica entre imágenes. **Conclusiones:** Se desarrolló un marco mecanicista susceptible de validación experimental para investigar la senescencia del tejido óseo. La capilaroscopía constituye una herramienta complementaria potencial cuya utilidad deberá evaluarse mediante correlaciones histológicas, biomarcadores específicos y estudios de reproducibilidad, sensibilidad y especificidad.

PALABRAS CLAVE: senescencia celular; tejido óseo; osteocitos; Capilaroscopía; histología; Line-1; Acortamiento de Telómeros; Biosemiómica Clínica Aplicada; calidad ósea; modelado *in silico*.

INTRODUCCIÓN

La calidad ósea constituye una propiedad biológica compleja y multidimensional que depende de la interacción entre la densidad mineral ósea, la organización tridimensional de la microarquitectura, el equilibrio dinámico del remodelado y la composición fisicoquímica de la matriz mineralizada. Aunque tradicionalmente la evaluación de la salud ósea se ha centrado en la densidad mineral ósea (DMO), actualmente se reconoce que la resistencia mecánica del esqueleto no depende exclusivamente de la cantidad de mineral presente, sino también de la integridad del colágeno tipo I, la conectividad trabecular, la porosidad cortical, la viabilidad de los osteocitos y la capacidad de adaptación del tejido

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

óseo frente a estímulos mecánicos, metabólicos y ambientales. Desde esta perspectiva, el deterioro de la calidad ósea puede interpretarse como la manifestación estructural de alteraciones celulares y moleculares acumulativas que comprometen la homeostasis del esqueleto (Seeman & Delmas, 2006; Florencio-Silva et al., 2015).

En las últimas décadas, la investigación sobre los mecanismos del envejecimiento ha permitido identificar procesos que trascienden las alteraciones endocrinas y nutricionales clásicamente asociadas con la osteoporosis. Entre ellos destacan la inestabilidad genómica, las modificaciones epigenéticas, la disfunción mitocondrial, la senescencia celular, la inflamación crónica de bajo grado y la pérdida de capacidad regenerativa de las células progenitoras. Estos mecanismos no actúan de manera aislada; constituyen una red de interacciones que puede modificar simultáneamente la diferenciación osteoblástica, la actividad osteoclástica, la supervivencia osteocítica y la mineralización de la matriz extracelular. En este contexto, los elementos transponibles del genoma humano, particularmente los retrotransposones LINE-1, han adquirido relevancia como posibles participantes en la inestabilidad genómica y la señalización inflamatoria relacionadas con el envejecimiento (López-Otín et al., 2023; De Cecco et al., 2019).

Los transposones son secuencias de ADN capaces de cambiar su localización dentro del genoma mediante mecanismos de movilización específicos. Se distinguen, de manera general, los transposones de ADN, cuya movilización clásica ocurre mediante mecanismos de escisión e inserción, y los retrotransposones, que utilizan intermediarios de ARN y mecanismos de retrotranscripción. Dentro de estos últimos, los elementos nucleares largos intercalados de tipo 1, conocidos como Long Interspersed Nuclear Elements-1 (LINE-1 o L1), constituyen una familia particularmente relevante debido a que conserva copias potencialmente autónomas en el genoma humano. Aunque la mayoría de las copias LINE-1 están truncadas o son funcionalmente inactivas, un subconjunto conserva la capacidad de producir los componentes necesarios para su movilización, circunstancia que les confiere importancia en la regulación genómica, la respuesta al daño del ADN y determinados procesos patológicos (Beck et al., 2011; Hancks & Kazazian, 2016).

En condiciones fisiológicas, la actividad de LINE-1 está restringida mediante mecanismos de silenciamiento epigenético, particularmente la metilación del ADN, modificaciones de histonas y sistemas de vigilancia de ácidos nucleicos. Sin embargo, durante el envejecimiento celular pueden producirse alteraciones de la heterocromatina y de los mecanismos de represión transcripcional que favorezcan la expresión de secuencias LINE-1. La acumulación de ARN derivado de LINE-1, la actividad de sus proteínas y, en determinados contextos, la formación de ADN complementario puede contribuir a respuestas de estrés genómico e inflamación innata. Se ha demostrado experimentalmente que la activación de LINE-1 puede participar en la respuesta inflamatoria de células senescentes mediante rutas relacionadas con interferón tipo I, lo que proporciona un fundamento mecanicista para investigar su posible participación en enfermedades degenerativas asociadas con la edad (De Cecco et al., 2019; Simon et al., 2019).

La importancia de estos mecanismos para la biología ósea radica en que el esqueleto es un tejido altamente dinámico, cuya conservación depende de la comunicación permanente entre células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteoclastos, osteocitos, células inmunitarias y componentes de la médula ósea. La senescencia de estas poblaciones celulares, acompañada de cambios en su secretoma y de alteraciones en la regulación inflamatoria, puede favorecer la pérdida de formación ósea, el incremento relativo de la resorción y la modificación de la estructura del tejido mineralizado. Estudios experimentales han demostrado que la acumulación de células senescentes participa en la pérdida ósea relacionada con la edad y que determinadas intervenciones dirigidas contra estas células pueden modificar el fenotipo esquelético en modelos animales (Farr et al., 2017).

A partir de estos antecedentes surge una hipótesis mecanicista de interés: la desrepresión epigenética y la activación de LINE-1 podrían contribuir indirectamente al deterioro de la calidad ósea mediante la amplificación de la inestabilidad genómica, la inflamación asociada con senescencia y la disfunción de las células responsables de la homeostasis esquelética. Esta propuesta debe diferenciarse de una relación causal demostrada. La evidencia disponible es más sólida para la participación de LINE-1 en procesos generales de envejecimiento e inflamación que para un efecto directo, específico y cuantificado sobre cada uno de los cuatro componentes de la calidad ósea.

En consecuencia, resulta científicamente pertinente desarrollar un modelo integrador que permita analizar las posibles conexiones entre actividad retrotransposicional, mecanismos de envejecimiento celular y alteraciones morfofuncionales del hueso, diferenciando las relaciones experimentalmente establecidas de aquellas que constituyen hipótesis susceptibles de validación.

DESARROLLO:

En la parte 1 de esta serie de artículos publicada en la revista Axiom Research, se desarrolló que la integración morfofuncional de la calidad ósea, es un enfoque para trasladar de lo cualitativo a lo cuantitativo la Calidad Ósea, buscando relacionar la forma, estructura y arquitectura del tejido óseo, con sus funciones y propiedades biomecánicas.(Abuadili Garza V.A., 2026l) Para la parte 2 se realizó un modelado de Capilaroscopía desde una imagenología in vivo, hacia una imagenología de Capilaroscopía in silico para determinar la afectación de la Calidad Ósea tanto por el paso del tiempo, como por la afectación por agentes exógenos,(Abuadili Garza V.A., 2026m) en la

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

parte 3 investigamos los procesos de glucoxidación del tejido óseo y realizamos un modelado comparativo in vivo e in silico, traduciendo el puente de micro – macro en cuanto a la imagenología de Capilaroscopía y Radiología simple.(Abuadili Garza V.A., 2026n; 2026o) En la parte 4 de la investigación, nos enfocamos en la identificación capilaroscópica del desbalance rédox en el tejido óseo partiendo de imágenes obtenidas de la Plataforma Big Data del Sistema ATDM.(Abuadili Garza V.A., 2026p)

En los seres humanos, la pérdida de hueso trabecular comienza en la tercera década de la vida tanto en hombres como en mujeres y aumenta sustancialmente en el período de perimenopausia. Los cambios en el hueso envejecido que conducen a la osteoporosis están mediados a múltiples niveles, incluyendo alteraciones hormonales, descarga esquelética y acumulación de células senescentes. Esta interacción patológica se superpone a afecciones médicas, medicamentos que potencialmente causan desgaste óseo, factores de riesgo personales modificables y no modificables, y predisposición genética que aceleran la pérdida ósea con el envejecimiento.(Pignolo R.J., Law S.F. & Chandra A., 2021) Numerosos estudios han destacado el papel fundamental de la senescencia celular en las enfermedades esqueléticas relacionadas con la edad, como la degeneración del disco intervertebral (DDI), la osteoporosis y la osteoartritis (OA).(Zhang X., Yang B., Xu X., e.t. A.l., 2025)

La característica distintiva de la senescencia celular es la detención irreversible del crecimiento manteniendo la viabilidad celular.(Abuadili Garza V.A., 2026t; Abuadili Garza V.A. & Molina Calderón L.E., 2026a, 2026b, 2026c) Se han identificado muchos inductores de la senescencia celular, incluyendo la disfunción/desprotección de los telómeros, el daño al ADN, las alteraciones de la cromatina, las especies reactivas de oxígeno (ROS),(Abuadili Garza V.A., 2025i, 2025j, 2026ñ) los oncogenes,(Campisi J., 2005) y la epigenómica producida por transposones y retrotransposones,(Mangiavacchi A., Liu P., Della Valle F. & Orlando V., 2021) entre otros.

Las células óseas senescentes se caracterizan por una detención estable del ciclo celular con cambios morfológicos y funcionales concomitantes, actividad metabólica continua, y resistencia a la apoptosis a través de vías antiapoptóticas de células senescentes (SCAP). La senescencia celular y la apoptosis de osteoblastos y osteocitos explican gran parte del fenotipo de envejecimiento óseo, aunque parecen ser independientes de los efectos mediados por estrógenos. (Pignolo R.J., Law S.F. & Chandra A., 2021)

Existe evidencia creciente que sugiere que la senescencia celular en el hueso puede ser desencadenada por especies reactivas de oxígeno (ROS), daño en el ADN, disfunción de los telómeros y cambios en la heterocromatina, dependiendo del tipo de célula.

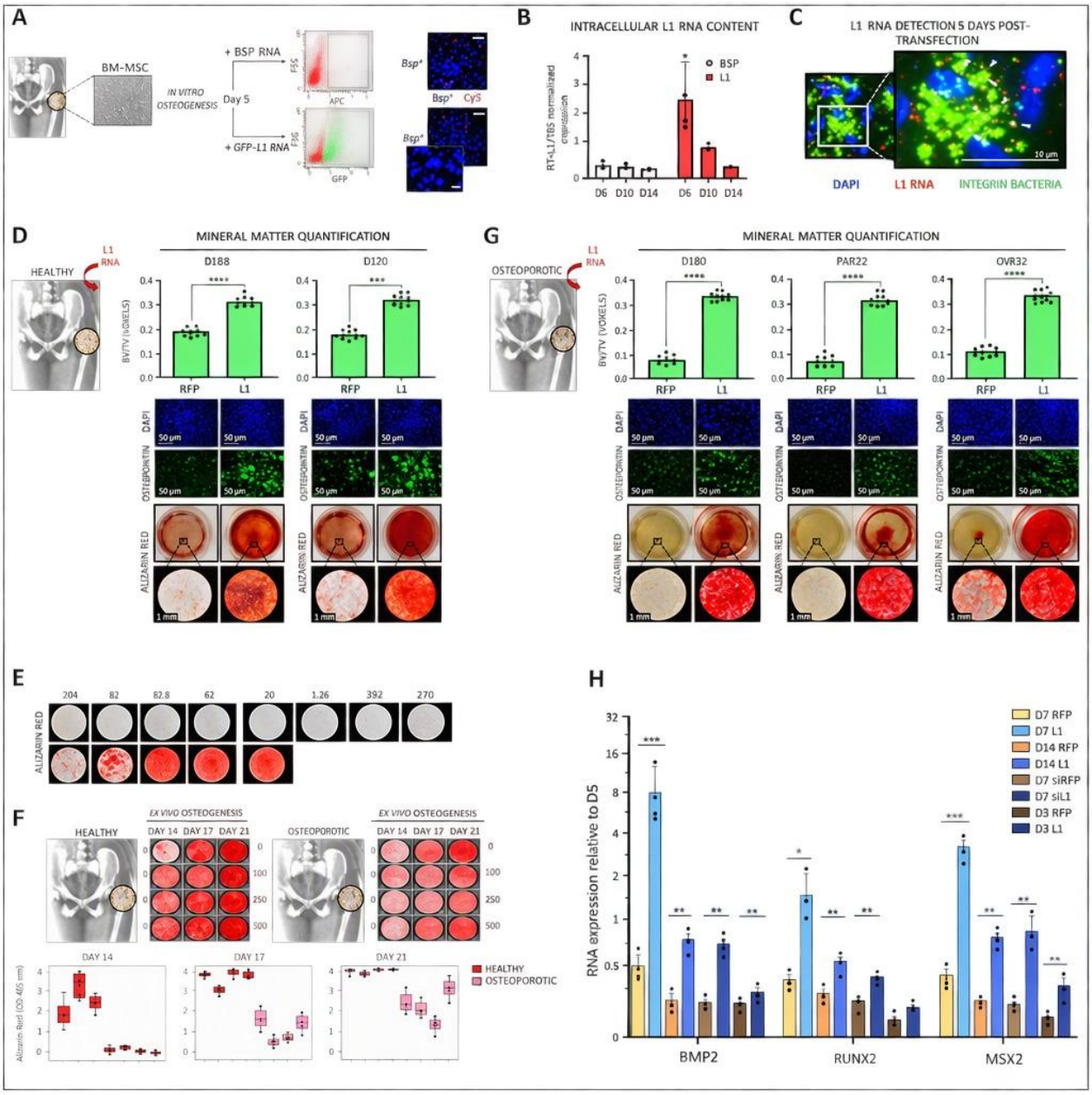
Los retrotransposones constituyen una clase importante de elementos transponibles (ET) en los genomas de vertebrados e incluyen tanto elementos que contienen repeticiones terminales largas (LTR), como los retrovirus endógenos (ERV), como elementos que no contienen LTR, como los elementos nucleares intercalados largos (LINE). Los LINE representan otra clase importante de retrotransposones, constituyendo una fracción sustancial y biológicamente activa del genoma de los mamíferos. Los LINE son elementos autónomos no LTR que se movilizan a través de un intermediario de ARN y afectan principalmente la estabilidad genómica. (Liu Y., Jang H.J. & Yang T., 2026)

Contrario a la idea de que los transposones son únicamente "ADN basura" perjudicial, investigaciones recientes demuestran que **LINE-1 es un mediador necesario para la mineralización** en escenarios de estrés mecánico o fracturas.(Mangiavacchi A., Liu P., Della Valle F. & Orlando V., 2021) Los **retrotransposones LINE-1 (L1)** tienen un impacto directo y dual en la densidad mineral ósea, el remodelado y la mineralización, actuando como un mecanismo de reparación bajo control fisiológico, pero convirtiéndose en un factor patológico de fragilidad ósea durante el envejecimiento o el estrés crónico. (Mangiavacchi A, Morelli G, Reppe S, e.t. A.l. 2024)

La evidencia in vivo sugirió una participación positiva de los retrotransposones en la reparación ósea postraumática en ratones, y una fuerte correlación entre la expresión de retrotransposones y la densidad mineral ósea en humanos, y una mayor expresión en huesos cargados en comparación con huesos sin carga, y se abe que la administración de ARN L1 estimula la mineralización de los osteoblastos en diferenciación en las células derivadas de pacientes osteoporóticos transfectadas con ARN L1 muestran una mayor expresión de marcadores de diferenciación temprana, con un pico 48 h después de la transfección con L1 (día 7) (Mangiavacchi A, Morelli G, Reppe S, e.t. A.l. 2024)

Figura 1.- Identificación de transposones y retrotransposnes LINE-1 en el Tejido Óseo.

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH



Tomado de: Mangiavacchi A, Morelli G, Reppe S, e.t. A.l. 2024

Los retrotransposones LINE-1 representan aproximadamente el 17 % del genoma humano, aunque solamente una pequeña proporción de sus copias conserva capacidad de retrotransposición. Los elementos LINE-1 completos poseen una región promotora 5′ no traducida, dos marcos abiertos de lectura principales —ORF1 y ORF2— y una región 3′ no traducida con una cola poliadenilada. ORF1 codifica una proteína con actividad de unión a ARN, mientras que ORF2 codifica una proteína con actividades de endonucleasa y transcriptasa inversa. Ambas participan en la formación de complejos ribonucleoproteicos que permiten la integración de nuevas copias mediante retrotranscripción iniciada en el sitio diana, conocida como target-primed reverse transcription (TPRT).

La relevancia fisiopatológica de LINE-1 no se limita a la inserción de nuevas copias genómicas. Sus transcritos y proteínas pueden interactuar con mecanismos de respuesta al daño del ADN, sistemas de vigilancia inmunitaria, reguladores de la cromatina y rutas de señalización celular. Por ello, es indispensable distinguir tres fenómenos: expresión transcripcional de LINE-1, actividad de sus proteínas y retrotransposición efectiva. La detección de ARN LINE-1 no demuestra necesariamente que se hayan producido nuevas inserciones genómicas.

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

Desde una perspectiva osteometabólica, esta distinción resulta fundamental. Es posible que los transcritos LINE-1 modifiquen la respuesta de los osteoblastos sin que exista retrotransposición activa, mientras que una movilización genómica desregulada podría tener consecuencias diferentes sobre la estabilidad del ADN y la supervivencia celular.
La actividad de LINE-1 está sometida a mecanismos de control epigenético que incluyen la metilación de citosinas en regiones CpG, el mantenimiento de heterocromatina y modificaciones postraduccionales de histonas. Estos mecanismos restringen la transcripción de secuencias repetitivas y contribuyen a preservar la estabilidad del genoma.
Durante el envejecimiento se producen alteraciones de la organización nuclear, cambios en los patrones de metilación y modificaciones de los mecanismos de mantenimiento de la cromatina. La pérdida de represión de determinadas secuencias LINE-1 puede incrementar la acumulación de sus transcritos y activar respuestas celulares relacionadas con el estrés genómico. La evidencia experimental de De Cecco et al. (2019) demuestra que la desrepresión de LINE-1 en células senescentes puede inducir respuestas de interferón y contribuir al estado inflamatorio asociado con el envejecimiento. Asimismo, Simon et al. (2019) identificaron relaciones entre la desrepresión de LINE-1, la función de SIRT6 y la inflamación en modelos murinos de envejecimiento.
En el tejido óseo, estos hallazgos permiten formular una hipótesis según la cual la pérdida progresiva de regulación epigenética podría modificar el comportamiento de las células osteoprogenitoras y osteocíticas. No obstante, la demostración de que LINE-1 causa directamente una reducción de densidad ósea requiere estudios específicos que integren mediciones de actividad retrotransposicional con indicadores estructurales y funcionales del esqueleto.
La acumulación de material genético derivado de retrotransposones puede interactuar con mecanismos de reconocimiento de ácidos nucleicos intracelulares. Entre ellos destacan las rutas cGAS–STING, relacionadas con la detección de ADN citosólico, y PKR, una proteína cinasa activada por determinados ARN de doble cadena.
Estas rutas pueden estimular la producción de interferones, citocinas y otros mediadores inflamatorios. Cuando la respuesta es persistente, puede contribuir a la consolidación del fenotipo secretor asociado con senescencia (SASP), caracterizado por una combinación variable de mediadores inflamatorios, factores de crecimiento, quimiocinas y enzimas de remodelación tisular.
En el microambiente óseo, la senescencia tiene especial relevancia porque los osteocitos regulan la actividad de osteoblastos y osteoclastos. Farr et al. (2016) identificaron acumulación de marcadores de senescencia en poblaciones celulares del hueso envejecido, mientras que Farr et al. (2017) demostraron que intervenir sobre células senescentes podía atenuar la pérdida ósea en modelos murinos. Estos resultados respaldan el papel de la senescencia en el deterioro esquelético, aunque no identifican a LINE-1 como su causa exclusiva.

Justificación

El envejecimiento del tejido óseo constituye un proceso biológico complejo que compromete progresivamente la integridad estructural, la capacidad de remodelado y las propiedades mecánicas del esqueleto. Aunque la evaluación convencional de la salud ósea se ha concentrado principalmente en la densidad mineral, la resistencia y funcionalidad del hueso dependen también de su microarquitectura, del equilibrio entre formación y resorción y de las características de su mineralización. En este contexto, la senescencia celular representa un mecanismo relevante para comprender las alteraciones que ocurren en el microambiente esquelético, particularmente en los osteocitos, osteoblastos y células progenitoras, cuyas funciones participan en la conservación de la homeostasis ósea.
Desde una perspectiva mecanicista, la acumulación de daño genómico, la disfunción telomérica, la desregulación epigenética, la expresión de elementos transponibles LINE-1, el desbalance rédox y las modificaciones en la comunicación mediante vesículas extracelulares constituyen procesos potencialmente relacionados con el envejecimiento celular. Estas alteraciones pueden converger en respuestas inflamatorias persistentes, modificaciones del metabolismo energético y disminución de la capacidad adaptativa del tejido. Sin embargo, persisten dificultades para integrar dichos mecanismos moleculares con características morfológicas observables y con sus posibles repercusiones sobre los diferentes componentes de la calidad ósea. Esta limitación justifica la construcción de modelos multivariables capaces de distinguir los mecanismos biológicos de los signos que podrían reflejarlos.
La presente investigación se justifica científicamente por la necesidad de desarrollar un marco de integración entre los hallazgos histológicos de la senescencia celular y las características ópticas obtenidas mediante capilaroscopía digital, utilizando como fundamento la metodología iterativa del Sistema ATDM y el enfoque de Biosemiómica Clínica Aplicada. Para ello, se propone estudiar cuatro variables morfofuncionales: elongación celular, reorganización de la cromatina, desbalance rédox y presencia de microvesículas extracelulares. Su representación dentro de un continuum de tres etapas permite construir hipótesis sobre la progresión de la disfunción osteocítica, sin asumir que dichas variables sean exclusivas de la senescencia o que puedan identificarse directamente mediante una única técnica de imagen.
La pertinencia metodológica del estudio radica en utilizar el modelado *in silico* como una herramienta para representar escenarios comparativos, establecer criterios preliminares de clasificación y diseñar futuras investigaciones de validación. La comparación entre imágenes histológicas y capilaroscópicas permite explorar posibles correspondencias

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

morfofuncionales, pero requiere distinguir claramente las observaciones originales de las modificaciones generadas digitalmente. En particular, la capilaroscopía ofrece ventajas potenciales relacionadas con su carácter no invasivo y la ausencia de radiación ionizante; no obstante, su capacidad para aportar información específica sobre la senescencia del tejido óseo aún debe demostrarse mediante estudios comparativos con métodos de referencia.

Finalmente, la relevancia clínica y científica de esta propuesta reside en su potencial para orientar el desarrollo de estrategias de investigación sobre envejecimiento prematuro, fragilidad esquelética y deterioro de la calidad ósea. La construcción de un modelo mecanicista verificable podría contribuir a seleccionar biomarcadores, definir variables cuantificables y establecer protocolos de evaluación multimodal. De esta manera, el estudio busca aportar una base conceptual para futuras herramientas complementarias de identificación y seguimiento de alteraciones óseas, evitando atribuir capacidad diagnóstica a patrones que todavía no han sido validados experimentalmente.

Objetivo general

Desarrollar un modelo mecanicista, morfofuncional e integrador de la senescencia celular del tejido óseo, mediante el análisis de sus mecanismos moleculares, la caracterización de variables histológicas y la correlación exploratoria con patrones capilaroscópicos *in vivo* e *in silico*, bajo el marco de Biosemiómica Clínica Aplicada y la metodología iterativa del Sistema ATDM, con la finalidad de establecer un continuum de progresión celular susceptible de validación experimental y relacionarlo con los componentes de la calidad ósea.

Objetivos específicos

1. Identificar los mecanismos moleculares y celulares asociados con la senescencia del tejido óseo. Analizar la participación de la disfunción telomérica, la desregulación epigenética, la expresión de retrotransposones LINE-1, el estrés oxidativo, las alteraciones mitocondriales y la comunicación mediante vesículas extracelulares en el envejecimiento de las células del tejido óseo.
2. Caracterizar las variables morfofuncionales propuestas de senescencia celular. Describir la elongación y modificación de la morfología celular, la reorganización de la cromatina, el desbalance rédox y la presencia de microvesículas extracelulares, distinguiendo su plausibilidad mecanicista de su especificidad diagnóstica.
3. Construir un continuum de progresión de la senescencia celular del tejido óseo. Establecer un modelo comparativo de tres etapas —homeostasis ósea, senescencia temprana y senescencia avanzada— mediante representaciones histológicas y celulares que permitan explorar cambios morfofuncionales progresivos.
4. Desarrollar una correlación exploratoria histológica-capilaroscópica. Comparar las características representadas histológicamente con transformaciones ópticas capilaroscópicas *in silico*, identificando posibles variables de asociación que puedan evaluarse posteriormente mediante métodos independientes.
5. Relacionar los mecanismos de senescencia con los cuatro componentes de la calidad ósea. Formular hipótesis sobre las implicaciones de la disfunción celular en la densidad, microarquitectura, remodelado y mineralización del tejido óseo, mediante un análisis de relaciones mecanicistas y posibles consecuencias funcionales.
6. Proponer un esquema metodológico de validación del modelo. Definir criterios preliminares para investigaciones posteriores que permitan contrastar las características histológicas y capilaroscópicas con biomarcadores moleculares, mediciones del estado rédox, caracterización de vesículas extracelulares y métodos de referencia para la evaluación de la calidad ósea.

MÉTODOS

Se desarrolló un estudio de carácter descriptivo, analítico, mecanicista, integrador y propositivo, basado en la revisión de evidencia científica, la interpretación morfofuncional de imágenes de referencia y la generación de representaciones digitales *in silico*. La investigación se estructuró bajo la metodología iterativa del Sistema ATDM y su marco conceptual de Biosemiómica Clínica Aplicada, con el propósito de integrar información molecular, celular, histológica y óptica relacionada con el envejecimiento del tejido óseo.

El diseño contempló dos dimensiones complementarias: una dimensión teórico-mecanicista, orientada a identificar mecanismos biológicos relacionados con la senescencia, y una dimensión morfofuncional-comparativa, dirigida a representar y analizar características celulares y tisulares en diferentes escenarios de progresión. El componente *in silico* se utilizó para generar transformaciones visuales hipotéticas a partir de imágenes de referencia, sin considerarlas muestras biológicas adicionales ni evidencia experimental independiente.

La unidad de análisis estuvo constituida por los mecanismos descritos en la literatura científica y por las características morfológicas y ópticas representadas en las imágenes histológicas y capilaroscópicas seleccionadas. En esta fase no se

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

realizó una estimación de prevalencia, un seguimiento longitudinal ni una validación diagnóstica, por lo que los resultados se interpretaron como un modelo exploratorio generador de hipótesis.

La investigación se organizó en seis fases secuenciales e interrelacionadas.

Fase 1. Revisión bibliográfica y fundamentación mecanicista
Se integró evidencia sobre senescencia osteocítica, daño telomérico, epigenómica, LINE-1, estrés oxidativo, vesículas extracelulares y envejecimiento óseo. Se distinguieron los mecanismos respaldados experimentalmente de las asociaciones todavía hipotéticas.

Fase 2. Caracterización histológica y celular
Se analizaron las representaciones de tejido óseo en homeostasis y senescencia, considerando morfología celular, organización de cromatina, características de la matriz y presencia hipotética de vesículas extracelulares.

Fase 3. Construcción del continuum morfofuncional
Se desarrolló una clasificación conceptual de tres etapas: estado basal, senescencia temprana y senescencia avanzada. Para cada etapa se establecieron características morfológicas y mecanicistas esperadas, sin atribuirles todavía puntos de corte diagnósticos.

Fase 4. Modelado capilaroscópico in silico
A partir de una imagen capilaroscópica de referencia se generaron transformaciones digitales destinadas a representar variaciones hipotéticas de morfología, heterogeneidad óptica y organización tisular. Las transformaciones se identificaron como simulaciones, sin atribuirles capacidad de medición directa de cromatina, ROS o vesículas.

Fase 5. Integración mecanicista y correlación con calidad ósea
Se elaboraron hipótesis de asociación entre las cuatro variables de senescencia y los componentes de densidad, microarquitectura, remodelado y mineralización, diferenciando relaciones biológicamente plausibles de aquellas que requieren comprobación.

Fase 6. Propuesta de validación experimental y clínica
Se establecieron criterios para futuras investigaciones mediante histomorfometría, análisis de biomarcadores de senescencia, pruebas de estrés oxidativo, caracterización de vesículas extracelulares y comparación con métodos estructurales de referencia.

Clasificación del continuum morfofuncional
Etapa 1 Homeostasis Morfología conservada, función celular basal y organización tisular de referencia.
Etapa 2 Senescencia temprana. Alteraciones iniciales de morfología, cromatina, estado rédox y comunicación celular.
Etapa 3 Senescencia avanzada Disfunción celular pronunciada y deterioro morfofuncional hipotético.

La clasificación se utilizó para ordenar las representaciones histológicas y capilaroscópicas. No se asignaron valores cuantitativos ni umbrales clínicos, debido a que no se dispone de mediciones experimentales suficientes para definirlos.

El análisis se realizó mediante una estrategia comparativa y de integración mecanicista, organizada en cuatro niveles: identificación de las características celulares propuestas, comparación de las tres etapas del continuum, exploración de correspondencias entre imágenes histológicas y capilaroscópicas, y formulación de posibles relaciones con los componentes de calidad ósea.

Las observaciones se interpretaron considerando su origen: imagen de referencia, representación esquemática o transformación digital *in silico*. Esta diferenciación permitió evitar que las características incorporadas artificialmente fueran consideradas hallazgos histopatológicos o capilaroscópicos confirmados.

Las relaciones entre variables se expresaron como hipótesis mecanicistas sustentadas en plausibilidad biológica y evidencia bibliográfica. No se calcularon coeficientes de correlación, valores de significación estadística ni medidas de desempeño diagnóstico, debido a la ausencia de una muestra independiente con mediciones pareadas y cuantificables.

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

Como proyección metodológica, se propone que la validación posterior incluya análisis de concordancia histológica-capilaroscópica, evaluación de reproducibilidad intraobservador e interobservador, modelos multivariables ajustados por factores de confusión y determinación de sensibilidad, especificidad y capacidad discriminativa de los patrones propuestos.

La fase descrita se fundamentó en revisión bibliográfica y modelado digital de imágenes de referencia. La utilización de imágenes biológicas deberá documentar su procedencia, condiciones de obtención, permisos de uso y, cuando corresponda, consentimiento informado y aprobación ética.

Las principales limitaciones del estudio comprenden la ausencia de una muestra longitudinal independiente, la falta de confirmación molecular de las características celulares representadas, la imposibilidad de establecer causalidad mediante simulaciones visuales y la ausencia de validación de la correspondencia entre patrones capilaroscópicos y estructuras profundas del tejido óseo.

En consecuencia, los resultados se presentan como una propuesta mecanicista y metodológica de investigación, no como una nueva prueba diagnóstica validada de senescencia celular o calidad ósea.

RESULTADOS

Los resultados de la presente investigación se presentan conforme a la metodología iterativa del Sistema ATDM y el enfoque de Biosemiómica Clínica Aplicada, integrando el análisis de los mecanismos moleculares de senescencia celular, su caracterización morfofuncional y el modelado histológico-capilaroscópico *in silico*. Se describe un continuum de tres etapas y su posible asociación con los cuatro componentes de la calidad ósea, estableciendo un marco mecanicista exploratorio para comprender el deterioro progresivo del tejido óseo asociado con el envejecimiento. Lo cual hacemos de la siguiente manera:

1.- <u>Desarrollo del Modelado Mecanicista de la Senescencia del tejido óseo:</u>

Desarrollamos un modelado mecanicista para describir los factores relacionados a la senescencia celular del tejido óseo, y es así como en la figura 2 presentamos un modelado mecanicista integrador de la senescencia del tejido óseo, estructurado a partir de cinco procesos biológicos interrelacionados: acortamiento telomérico, desbalance rédox,(Abuadili Garza V.A., 2026ñ) activación de retrotransposones LINE-1, glucoxidación de la matriz extracelular (Abuadili Garza V.A, 2026n, 2026o, 2026p) y desgaste mecanopostural y morfofuncional.

Figura 2.- Modelado Mecanicista de la Senescencia del Tejido Óseo.

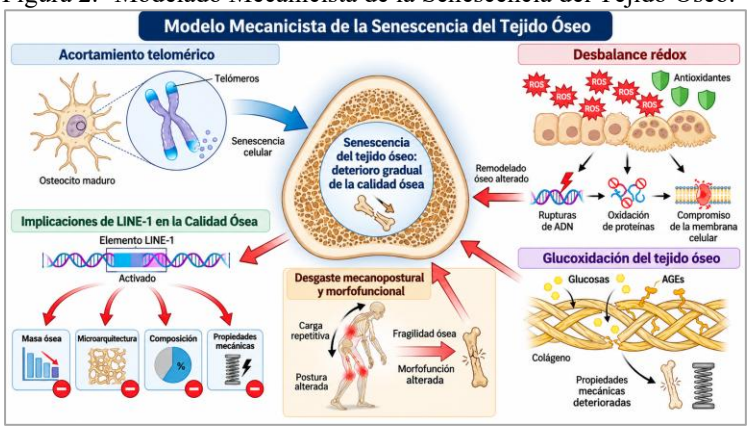


Imagen de creación propia.

En el componente celular, el acortamiento progresivo de los telómeros se representa como un mecanismo asociado con la pérdida de estabilidad genómica y la adquisición de un fenotipo senescente en los osteocitos, mientras que el

incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS), acompañado de una capacidad antioxidante insuficiente, se vincula con daño oxidativo del ADN, modificaciones de proteínas y alteraciones inflamatorias de membranas celulares.(De Cecco M, Ito T, Petrashen AP, Elias AE, e.t. A.l., 2019)

Paralelamente, la desregulación de LINE-1 se incorpora como un mecanismo potencial de modificación de la homeostasis ósea, considerando su relación experimental con respuestas inflamatorias asociadas con senescencia y con la señalización osteogénica mediada por PKR. (De Cecco M, Ito T, Petrashen AP, Elias AE, e.t. A.l., 2019) El modelo propone que estos procesos pueden modificar progresivamente cuatro dimensiones de la calidad ósea: masa o densidad ósea, microarquitectura, composición de la matriz y propiedades mecánicas. (Farr J.N., Xu M., Weivoda M.M., e.t. A.l., 2017) No obstante, debe distinguirse que la participación de LINE-1 en la mineralización osteoblástica cuenta con evidencia experimental, mientras que su contribución causal directa al deterioro de los demás componentes continúa siendo una hipótesis de investigación. (López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M. & Kroemer G., 2023).

El segundo componente del modelo representa la convergencia entre alteraciones moleculares, deterioro de la matriz ósea y pérdida de funcionalidad biomecánica. La glucoxidación se ilustra mediante la interacción de azúcares reductores con las fibras de colágeno tipo I y la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), (Abuadili Garza V.A., 2026n, 2026o, 2026p) capaces de generar entrecruzamientos no enzimáticos que modifican las propiedades materiales de la matriz, disminuyen su capacidad de disipar energía y pueden incrementar la fragilidad ósea. (Seeman E., & Delmas P.D., 2006)

Simultáneamente, la exposición a cargas mecánicas repetitivas, las alteraciones posturales y las modificaciones de la adaptación osteomuscular se integran como factores que pueden favorecer la acumulación de microdaño cuando los mecanismos fisiológicos de reparación y remodelado resultan insuficientes.

En conjunto, la figura propone un circuito de interacción entre senescencia osteocítica, el desbalance rédox por ataque de ROS / RNS,(Abuadili Garza V.A., 2026ñ) alteraciones de la matriz colágena como glucoxidación,(Abuadili Garza V.A., 2026n) remodelado óseo desequilibrado y deterioro de la resistencia estructural, cuyo resultado potencial es una mayor susceptibilidad a deformaciones y fracturas.(Saito M. & Marumo K. 2010) Desde una perspectiva morfofuncional, este modelo permite relacionar los mecanismos moleculares del envejecimiento con la pérdida progresiva de calidad ósea, aunque las conexiones representadas constituyen una integración conceptual de evidencia publicada y no resultados de validación causal obtenidos exclusivamente a partir de la imagen (Donnelly E., 2011).

Ya abarcamos la glucoxidación del tejido óseo en la parte 3 y el desbalance rédox en la parte 4 de esta serie de artículos, por lo que es menester del presente enfocarnos en la parte epigenética correspondiente:

2.- **<u>Implicaciones epigenómicas del acortamiento telomérico a la Calidad Ósea:</u>**

El acortamiento telomérico constituye un mecanismo de inestabilidad genómica y desregulación epigenética asociado con la senescencia de las células del tejido óseo, particularmente en las poblaciones osteoprogenitoras, células estromales mesenquimales y osteoblastos, cuya capacidad proliferativa resulta fundamental para la renovación y conservación de la matriz ósea.

Los telómeros están constituidos por secuencias repetitivas de ADN (TTAGGG), organizadas en estructuras de cromatina especializadas y protegidas por el complejo proteico shelterin, que contribuye a evitar el reconocimiento inapropiado de los extremos cromosómicos como lesiones del ADN. Durante el envejecimiento, la reducción de la longitud telomérica y las alteraciones de su organización epigenética pueden comprometer esta protección, favoreciendo la activación de las rutas de respuesta al daño del ADN, particularmente ATM/ATR, p53/p21 y p16INK4a/RB, relacionadas con la detención persistente del ciclo celular y el establecimiento de la senescencia. (Blasco M.A., 2007)

Paralelamente, las modificaciones en la metilación del ADN, la distribución de marcas de histonas y la organización de la heterocromatina subtelomérica pueden alterar la regulación transcripcional de genes próximos a los telómeros mediante el denominado telomere position effect (TPE). (O'Sullivan R.J., & Karlseder J., 2010)

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

En el microambiente óseo, estos procesos podrían contribuir a la disminución de la capacidad de diferenciación osteoblástica y de regeneración tisular, mientras que la acumulación de células senescentes favorecería un entorno inflamatorio que compromete progresivamente la homeostasis esquelética. (O'Sullivan & Karlseder, 2010; Robin et al., 2014; Farr et al., 2017).

Desde una perspectiva mecanicista, la disfunción telomérica puede actuar como un punto de convergencia entre envejecimiento epigenómico, alteración mitocondrial, estrés oxidativo y deterioro de la calidad ósea, mediante mecanismos que modifican tanto la actividad de las células formadoras de hueso como las señales que regulan el remodelado. La activación persistente de p53 asociada con daño telomérico puede interferir con la regulación metabólica y mitocondrial, favoreciendo condiciones de desbalance rédox que amplifican el daño del ADN y contribuyen a mantener el fenotipo senescente. En las células osteoprogenitoras, estos fenómenos pueden limitar la expansión y diferenciación de los precursores osteoblásticos, mientras que en osteoblastos y osteocitos las alteraciones relacionadas con senescencia pueden modificar la producción de mediadores inflamatorios y señales paracrinas que regulan la actividad osteoclástica. (Killock, D., 2011)

Figura 3.- Modelado Mecanicista del Acortamiento Telomérico del Tejido Óseo.

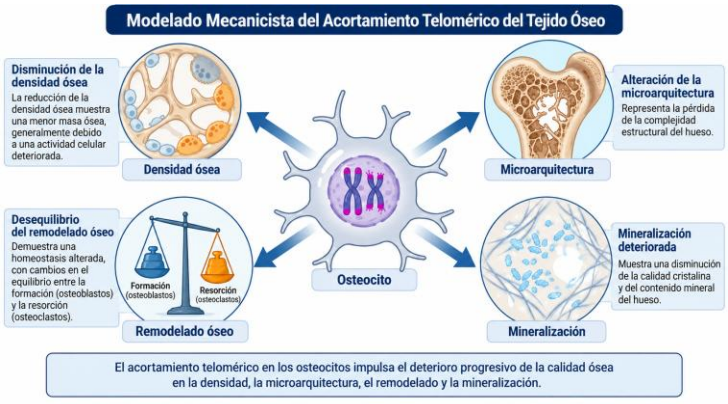


Imagen propia.

En consecuencia, se propone una secuencia fisiopatológica en la que el acortamiento y la desprotección telomérica, asociados con remodelación epigenética y respuestas persistentes al daño genómico, contribuyen a la acumulación de células senescentes y al desequilibrio entre formación y resorción ósea, (Sahin E., e.t. A.l., 2011) con posibles repercusiones sobre la densidad mineral, la microarquitectura trabecular y cortical, el remodelado y la mineralización del tejido óseo.(Hewitt G., Jurk D., Marques F.D.M., e.t. A.l., 2012) Es importante señalar que los osteocitos maduros son células predominantemente posmitóticas, por lo que su senescencia no debe atribuirse necesariamente al acortamiento replicativo de telómeros, (Farr J.N. & Khosla S., 2019) sino también al daño telomérico persistente inducido por estrés oxidativo y otros mecanismos independientes de la división celular. (López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M. & Kroemer G. 2023).

En ese orden de ideas, podemos describir las implicaciones mecanicistas del acortamiento telomérico sobre los cuatro componentes de la calidad ósea:

Acortamiento telomérico y la Densidad mineral ósea

El acortamiento telomérico y la pérdida de protección de los extremos cromosómicos constituyen mecanismos asociados con la senescencia celular que pueden comprometer la conservación de la densidad mineral ósea (DMO), principalmente mediante la disminución de la capacidad proliferativa y osteogénica de las células madre mesenquimales y los precursores osteoblásticos. (Sahin E. et al., 2011) La disfunción telomérica puede activar respuestas persistentes al daño del ADN, particularmente las vías ATM–p53–p21 y p16INK4a–RB, favoreciendo la detención del ciclo celular, la alteración de la diferenciación osteoblástica y la disminución potencial de la formación de matriz ósea. Adicionalmente, la senescencia de células del microambiente esquelético puede generar un fenotipo secretor asociado con senescencia (SASP), capaz de modificar la comunicación entre osteoblastos, osteoclastos y osteocitos, contribuyendo al desequilibrio entre formación y resorción. (Farr J.N., Xu M., Weivoda M.M., e.t. A.l., 2017)

Experimentalmente, la disfunción telomérica se ha relacionado con alteraciones de la función de las células madre y del metabolismo mitocondrial, mientras que la eliminación de determinadas poblaciones de células senescentes ha demostrado atenuar la pérdida ósea relacionada con la edad en modelos murinos. Por tanto, el desgaste telomérico podría contribuir indirectamente a la disminución progresiva de la DMO, aunque no debe interpretarse como una causa única ni como un predictor clínico independiente de osteoporosis. (López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M. & Kroemer G., 2023).

Acortamiento telomérico y la Microarquitectura ósea

La alteración de la microarquitectura ósea asociada con el envejecimiento puede relacionarse mecanísticamente con la disfunción telomérica a través de la senescencia de células osteoprogenitoras y de modificaciones en la comunicación osteocítica que regula la conservación estructural del hueso cortical y trabecular. La activación persistente de respuestas al daño del ADN, acompañada de cambios epigenéticos y de un microambiente inflamatorio, puede disminuir la capacidad de renovación de las superficies óseas y alterar el acoplamiento entre resorción y formación, favoreciendo potencialmente el adelgazamiento trabecular, la pérdida de conectividad, el incremento de espacios intertrabeculares y la porosidad cortical. (Hewitt G., Jurk D., Marques F.D.M., e.t. A.l., 2012) Asimismo, la senescencia osteocítica puede modificar la mecanotransducción y la regulación de mediadores como RANKL y esclerostina, esenciales para la adaptación del tejido a las cargas mecánicas. Es importante distinguir que los osteocitos maduros son predominantemente posmitóticos, por lo que su disfunción telomérica puede relacionarse con daño persistente de los telómeros sin requerir necesariamente acortamiento replicativo. (Seeman E. & Delmas P.D., 2006) En consecuencia, la figura representa una hipótesis morfofuncional plausible que vincula la alteración telomérica con la pérdida de integridad microarquitectónica, sustentada indirectamente por investigaciones sobre senescencia ósea y resistencia estructural, pero todavía necesitada de validación causal específica. (Farr J.N. & Khosla S., 2019).

Acortamiento telomérico y el Remodelado óseo

El desgaste telomérico puede alterar el remodelado óseo mediante dos mecanismos complementarios: la disminución de la capacidad formadora de los osteoblastos y la modificación del microambiente inflamatorio que regula la osteoclastogénesis. La disfunción de los telómeros en células progenitoras mesenquimales puede activar la señalización p53/p21 y reducir la expresión de RUNX2, factor de transcripción fundamental para la diferenciación osteoblástica, limitando así la formación de matriz osteoide. Simultáneamente, la acumulación de células senescentes y la producción de mediadores inflamatorios pueden favorecer una mayor actividad osteoclástica y alterar el acoplamiento fisiológico entre resorción y formación. Saeed et al. (2011) demostraron que ratones deficientes en telomerasa (Terc−/−) presentaban disminución de la formación ósea, incremento del número y tamaño de osteoclastos y un microambiente proinflamatorio que favorecía la osteoclastogénesis. (Saeed H., e.t. A.l., 2011) Asimismo, Wang et al. (2012) identificaron alteraciones de la diferenciación osteoblástica asociadas con disfunción telomérica, incluso independientemente de la proliferación celular. (Wang et al., 2012) Estos resultados respaldan un mecanismo por el cual el deterioro telomérico puede contribuir al predominio de la resorción sobre la formación ósea y a la pérdida progresiva de homeostasis esquelética, especialmente en condiciones de envejecimiento y senescencia celular. (Farr J.N. & Khosla S., 2019).

Acortamiento telomérico y la Mineralización ósea

El acortamiento y la disfunción telomérica pueden comprometer la mineralización ósea principalmente mediante alteraciones de la diferenciación y maduración osteoblástica, responsables de la síntesis de matriz orgánica y de su posterior mineralización. La activación persistente de p53/p21, asociada con daño telomérico, puede reducir la expresión de RUNX2 y afectar la capacidad de las células osteoprogenitoras para completar su programa osteogénico, disminuyendo potencialmente la producción de matriz competente para depositar cristales de apatita. Pignolo et al. (2008) demostraron que las alteraciones en los mecanismos de mantenimiento telomérico perjudican la diferenciación osteoblástica y favorecen fenotipos esqueléticos compatibles con osteoporosis. (Pignolo R.J., Suda R.K., McMillan E.A., e.t. A.l., 2008)

Por su parte, Saeed et al. (2011) identificaron una reducción de la superficie mineralizada y de la tasa de formación ósea en ratones deficientes en telomerasa. (Saeed e., e.t. A.l., 2011) En consecuencia, el deterioro telomérico puede contribuir a una menor formación de tejido mineralizado y a modificaciones de la calidad ósea; sin embargo, estos hallazgos no demuestran por sí mismos una alteración directa de la composición química, cristalinidad o tamaño de los cristales de hidroxiapatita. Por tanto, la relación entre desgaste telomérico y calidad de mineralización debe interpretarse principalmente como una consecuencia de la disfunción osteoblástica, susceptible de validación mediante histomorfometría dinámica, espectroscopía y análisis de composición mineral. (Wang et al., 2012).

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

3.- **Implicaciones epigenómicas de retrotransposición de LINE-1 sobre los cuatro componentes de la Calidad Ósea:**

Desde una perspectiva fisiopatológica, su desregulación persistente puede relacionarse con inestabilidad genómica, alteraciones transcripcionales y activación de respuestas inmunitarias intracelulares, particularmente mediante la detección de ADN citosólico por la vía cGAS–STING,(Schmitz C.R.R., Maurmann R.M., Guma F.T.C.R., Bauer M.E. and Barbé-Tuana F.M., 2023) favoreciendo la producción de mediadores inflamatorios y la consolidación del fenotipo secretor asociado con senescencia (SASP).(Mathavarajah S. & Dellaire G., 2023)

La inestabilidad epigenética actúa como un importante desencadenante del envejecimiento celular y orgánico (Dasgupta N. & Adams P.D., 2023). Se ha observado que la reparación del ADN, aunque correcta, acelera el envejecimiento al deteriorar el panorama epigenético. Se ha demostrado que la expresión excesiva de factores de reprogramación como Oct4, Sox2 y Klf4 (OSK) rejuvenece este proceso de envejecimiento mediante la remodelación de la homeostasis epigenética en células senescentes. (Li X., Yu H., Li D., Liu N., 2024)

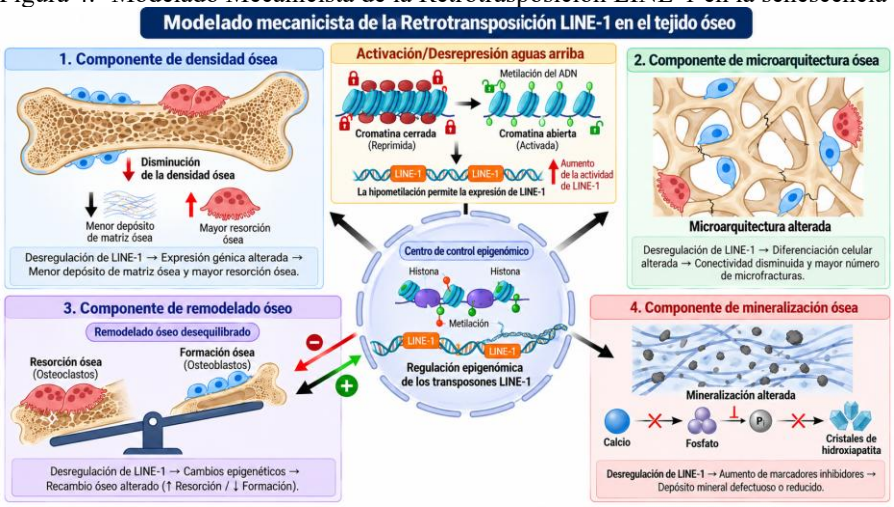
Estos mecanismos proporcionan una base para investigar su participación en el envejecimiento de las células osteoprogenitoras, osteoblastos y osteocitos. (Alipour-Khezri E., Moqadami A., Zununi Vahed S. & Barzegari A., 2025)

En el primer componente, densidad ósea, el modelo propone que la alteración epigenómica sostenida podría reducir la formación de matriz osteoide y favorecer un balance negativo de masa ósea; en el segundo, microarquitectura, plantea que la disfunción celular y las modificaciones de la comunicación osteocítica podrían contribuir a la pérdida de conectividad trabecular y al incremento de microdaño estructural; en el tercero, remodelado óseo, representa un posible desequilibrio entre actividad osteoclástica y osteoblástica, asociado con inflamación persistente y pérdida de capacidad regenerativa; finalmente, en el cuarto, mineralización, propone alteraciones en la deposición y organización de la fase mineral de la matriz extracelular.

No obstante, debe destacarse que la actividad de LINE-1 no es exclusivamente perjudicial: investigaciones experimentales han demostrado que sus transcritos pueden participar en respuestas osteogénicas reparativas mediante mecanismos inflamatorios transitorios dependientes de PKR, lo que sugiere una regulación contextual y potencialmente bifásica.

La figura 4 representa un modelo mecanicista de la regulación epigenómica de los retrotransposones LINE-1 y su posible participación en el deterioro de los cuatro componentes de la calidad ósea: densidad, microarquitectura, remodelado y mineralización, mediante una secuencia de alteraciones moleculares que comienza con la pérdida de mecanismos de silenciamiento genómico.

Figura 4.- Modelado Mecanicista de la Retrotrasposición LINE-1 en la senescencia del Tejido Óseo.



Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

En el componente central se ilustra la transición de cromatina cerrada y transcripcionalmente reprimida hacia cromatina abierta, asociada con cambios en la metilación del ADN y modificaciones de histonas, que pueden favorecer la desrepresión de secuencias LINE-1. Cuando estos elementos conservan capacidad de movilización, su expresión puede conducir a la formación de complejos ribonucleoproteicos que contienen ARN LINE-1 y proteínas codificadas por ORF1 y ORF2, permitiendo potencialmente la retrotranscripción y la integración de nuevas copias genómicas. Sin embargo, la expresión de LINE-1 no equivale necesariamente a retrotransposición efectiva. (Mathavarajah S. & Dellaire G., 2023)

En consecuencia, la figura 4 constituye una propuesta de integración mecanicista en la cual la duración, intensidad y localización celular de la actividad LINE-1 podrían determinar efectos distintos sobre la homeostasis esquelética; las asociaciones específicas con pérdida de densidad, deterioro microarquitectónico, aumento de resorción y mineralización defectuosa deben considerarse hipótesis que requieren validación experimental, y no consecuencias causales ya demostradas de la retrotransposición. (revisiones sobre LINE-1 y envejecimiento, 2024; LINE-1: An Emerging Initiator of cGAS–STING Signalling and Inflammation, 2023; (Schmitz CRR, Maurmann RM, Guma FTCR, e.t. A.l., 2023).

En ese orden de ideas, podemos describir las implicaciones mecanicistas de la retrotranposición de LINE-1 sobre los cuatro componentes de la calidad ósea:

Retrotransposición LINE-1 y densidad mineral ósea:
La densidad mineral ósea expresa la cantidad de contenido mineral en relación con una superficie o volumen determinado, dependiendo de la técnica utilizada. Su mantenimiento requiere un equilibrio entre formación y resorción ósea, condicionado por factores hormonales, nutricionales, mecánicos, inflamatorios y genéticos.
La posible participación de LINE-1 en este componente debe analizarse desde dos mecanismos diferentes: uno potencialmente perjudicial, relacionado con la desregulación genómica y la inflamación persistente; y otro potencialmente beneficioso, vinculado con respuestas transitorias de reparación y formación ósea.

Evidencia directa particularmente relevante. Mangiavacchi et al. (2024) publicaron en The EMBO Journal el estudio LINE-1 RNA triggers matrix formation in bone cells via a PKR-mediated inflammatory response, que proporciona evidencia experimental específica de la relación entre retrotransposones y biología ósea. En biopsias humanas, los investigadores encontraron que determinadas familias de elementos transponibles presentaban mayor expresión en huesos sometidos a cargas mecánicas y que aproximadamente el 30 % de las subfamilias LINE-1 y LTR expresadas en el tejido femoral mostraban correlación positiva con la DMO local.

Además, la administración experimental de ARN LINE-1 a células osteogénicas derivadas de donantes sanos y pacientes con osteoporosis incrementó la mineralización de la matriz en condiciones de cultivo.
Este hallazgo modifica sustancialmente la interpretación tradicional de LINE-1 como elemento exclusivamente perjudicial. Sugiere que su expresión controlada puede participar en procesos anabólicos, particularmente cuando existe demanda de reparación o adaptación mecánica.

Desde una perspectiva mecanicista, podrían distinguirse dos escenarios:

- Escenario de activación transitoria y regulada. La producción limitada de ARN LINE-1 durante una respuesta reparativa podría estimular rutas de señalización que favorezcan la actividad osteoblástica, la comunicación paracrina y la deposición de matriz mineralizada.

- Escenario de activación persistente y desregulada. La expresión crónica de LINE-1, asociada con alteraciones epigenéticas, daño genómico e inflamación mantenida, podría contribuir indirectamente a la pérdida de capacidad osteogénica y a un balance de remodelado desfavorable.

De esta manera, la relación entre LINE-1 y densidad ósea probablemente no sea lineal, sino dependiente de la intensidad, duración, localización celular y contexto fisiológico de su actividad.

Retrotransposición LINE-1 y microarquitectura ósea
La microarquitectura ósea comprende la organización espacial del hueso cortical y trabecular, incluyendo el espesor de las trabéculas, su número, conectividad, orientación, separación y la distribución de la porosidad cortical. Estas características determinan la capacidad del tejido para distribuir cargas, disipar energía y resistir deformaciones.

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

El envejecimiento se asocia con pérdida de conectividad trabecular, adelgazamiento de estructuras de soporte y modificaciones de la porosidad cortical. Tales cambios pueden aumentar la fragilidad incluso cuando las diferencias de densidad mineral ósea no explican completamente el riesgo de fractura.

La participación de LINE-1 en este componente podría producirse indirectamente mediante alteraciones en la viabilidad y función de los osteocitos. Estas células actúan como sensores mecánicos y reguladores del remodelado mediante señales como esclerostina, RANKL y mediadores de la vía Wnt/β-catenina.

La senescencia osteocítica puede alterar la capacidad de respuesta del tejido frente a la carga mecánica y modificar la comunicación entre osteocitos, osteoblastos y osteoclastos. En consecuencia, una activación persistente de LINE-1 asociada con inflamación y senescencia podría contribuir hipotéticamente a la pérdida de organización estructural. (Boskey, A.L., 2018)

La secuencia propuesta comprende cuatro procesos interrelacionados: alteración de la homeostasis epigenética, establecimiento de respuestas inflamatorias persistentes, disfunción de la señalización osteocítica y modificación del balance de formación-resorción en unidades locales de remodelado.

No obstante, todavía no debe afirmarse que LINE-1 produce directamente adelgazamiento trabecular, perforaciones de trabéculas o aumento de porosidad cortical, porque la relación causal específica entre actividad retrotransposicional y estos parámetros morfométricos no está suficientemente establecida.Para investigar esta asociación serían necesarios estudios que integren expresión de LINE-1 con microtomografía computarizada, histomorfometría y evaluación de la red osteocítica. La literatura sobre envejecimiento y calidad ósea proporciona fundamentos para diseñar estos análisis. (Donnelly E., 2011).

Retrotransposición LINE-1 y remodelado óseo

El remodelado óseo constituye un proceso continuo de renovación tisular en el que participan osteoclastos responsables de la resorción, osteoblastos encargados de la formación y osteocitos que coordinan las respuestas celulares frente a estímulos mecánicos y metabólicos.

La homeostasis depende del acoplamiento funcional entre ambas fases. Una alteración sostenida de este equilibrio puede producir pérdida neta de tejido óseo, acumulación de microdaño o formación de matriz con propiedades estructurales inadecuadas.

En el contexto de LINE-1, pueden proponerse tres mecanismos principales.

Primero: modulación inflamatoria del remodelado. La desrepresión persistente de LINE-1 puede activar mecanismos inmunitarios relacionados con interferón y otras señales inflamatorias. En el hueso, la inflamación crónica puede modificar la diferenciación y actividad de las células que participan en el remodelado. Sin embargo, el efecto concreto depende de las citocinas, concentraciones y poblaciones celulares involucradas.

Segundo: senescencia de células osteogénicas. La acumulación de daño genómico y la pérdida de regulación epigenética podrían contribuir a la disminución de la capacidad proliferativa y diferenciadora de células progenitoras. Esta situación puede reducir la reposición osteoblástica y alterar el acoplamiento entre resorción y formación.

Tercero: señalización paracrina y reparación. La activación transitoria de ARN LINE-1 puede generar una respuesta inflamatoria reparativa que estimule la mineralización osteoblástica. Mangiavacchi et al. (2024) demostraron que este proceso involucra PKR y la fosforilación de eIF2α, con modificaciones del secretoma de osteoblastos que favorecen la mineralización de células receptoras. (Mangiavacchi A, Morelli G, Reppe S, Saera-Vila A, Liu P, e.t. A.l., 2024)

Estos hallazgos permiten plantear un modelo bifásico: mientras una respuesta transitoria de LINE-1 podría favorecer la regeneración ósea, su desregulación persistente podría participar en mecanismos de envejecimiento y deterioro celular. En este sentido, sería científicamente inadecuado equiparar toda expresión de LINE-1 con enfermedad. Su interpretación requiere considerar el momento biológico, el tipo celular y el resultado funcional observado. (Mangiavacchi A, Morelli G, Reppe S, Saera-Vila A, Liu P, e.t. A.l., 2024)

Retrotransposición LINE-1 y mineralización ósea

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

La mineralización ósea es el proceso mediante el cual se depositan cristales de apatita carbonatada en la matriz orgánica, principalmente constituida por colágeno tipo I. Este fenómeno depende de la actividad osteoblástica, la disponibilidad de calcio y fosfato, la función de fosfatasa alcalina, el control de inhibidores de mineralización y la organización de las proteínas de matriz extracelular. (Schmitz CRR, Maurmann RM, Guma FTCR, Bauer ME and Barbé-Tuana FM, 2023)

La mineralización adecuada no implica únicamente aumentar el contenido mineral. También requiere una distribución apropiada de los cristales, una relación equilibrada entre matriz orgánica e inorgánica y propiedades materiales compatibles con la resistencia y tenacidad del tejido.

La relación entre LINE-1 y mineralización dispone de evidencia experimental más directa que la correspondiente a microarquitectura. En el estudio de Mangiavacchi et al. (2024), la incorporación de ARN LINE-1 en células osteogénicas incrementó la formación de matriz mineralizada mediante un mecanismo dependiente de PKR. La respuesta incluyó activación inflamatoria transitoria, fosforilación de eIF2α y cambios en la secreción de factores capaces de estimular otras células osteoblásticas. (Mangiavacchi A, Morelli G, Reppe S, Saera-Vila A, e.t. A.l., 2024)

Estos resultados permiten considerar al ARN LINE-1 como un posible modulador de la respuesta osteogénica y no únicamente como un indicador de daño genómico. Sin embargo, deben establecerse límites importantes: el incremento de mineralización observado in vitro no demuestra automáticamente una mejoría de resistencia mecánica, calidad cristalina, organización del colágeno o disminución del riesgo de fractura en seres humanos.

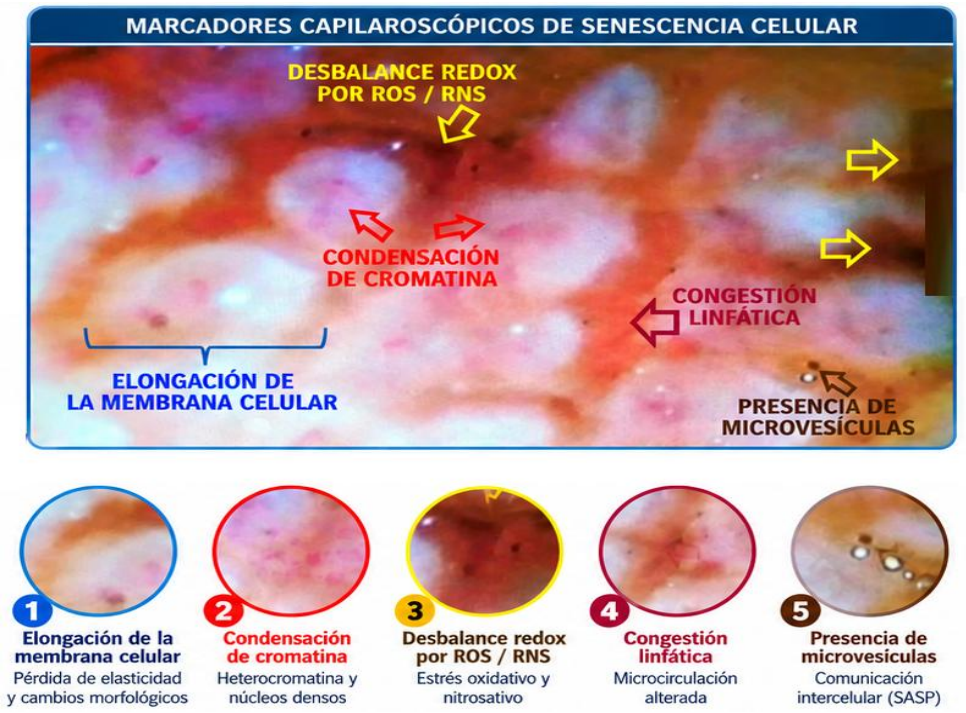
Asimismo, no existe evidencia suficiente para afirmar que LINE-1 regula directamente la homeostasis ósea de minerales de transición como hierro, cobre, zinc y manganeso. Aunque estos elementos participan en diversos procesos metabólicos, antioxidantes y enzimáticos relacionados con la matriz ósea, su asociación específica con la actividad LINE-1 debe investigarse de manera independiente. La hipótesis más sólida consiste, por tanto, en que la expresión controlada de ARN LINE-1 puede modular determinadas respuestas de mineralización osteoblástica, mientras que su actividad persistente en un ambiente senescente podría acompañarse de alteraciones de la calidad material del hueso por mecanismos indirectos. (Li X., Yu H., Li D., Liu N.,2024)

La interpretación integrada sugiere que la actividad de LINE-1 puede tener efectos biológicos distintos e incluso contrapuestos según su regulación temporal. Durante respuestas fisiológicas de reparación, la expresión transitoria de elementos repetitivos podría participar en mecanismos de adaptación y mineralización. En contraste, cuando existe pérdida de control epigenético y acumulación persistente de transcritos retrotransposicionales, podrían activarse respuestas de estrés e inflamación relacionadas con el envejecimiento celular. Esta dualidad constituye una base conceptual para desarrollar modelos mecanicistas que relacionen actividad LINE-1, senescencia, inflamación, metabolismo y calidad ósea. La investigación deberá establecer qué alteraciones corresponden a mecanismos causales y cuáles representan asociaciones o respuestas compensatorias. (Mathavarajah S. & Dellaire G., 2023)

4.- Caracterización morfofuncional de la senescencia celular del tejido óseo mediante integración histológica y capilaroscópica

Este autor describió Capilaroscópicamente los Componentes de la Senescencia Celular en la revista Biogerontology 2026, mientras que en la revista IECC México, propuso el modelo de investigación MPPC, donde una imagen, ya sea histológica, radiológica o capilaroscópica in vivo, es utilizada para hacer una investigación in silico que nos sirve para proponer cinco dimensiones fenotípicas de interés específico para la senescencia celular: alargamiento de membrana celular, condensación de cromatina, desbalance redox asociado a ROS/RNS, congestión linfática y presencia de microvesículas, que podrían representar manifestaciones convergentes de procesos vinculados con senescencia, estrés oxidativo, alteración de la comunicación intercelular y deterioro microvascular.(Abuadili Garza V.A, 2026t; Abuadili Garza V.A. y Molina Calderón L.E, 2026a, 2026b)
En ese orden de ideas, para esta investigación tomaremos como base los marcadores capilaroscópicos de la senescencia celular y los aplicaremos al tejido óseo, sirviendo de referencia para estos marcadores los establecidos en la Figura 5.

Figura 5.- Marcadores Capilaroscópicos de Senescencia Celular.



Tomada de: Abuadili Garza V.A., 2026t y de
Abuadili Garza V.A & Molina Calderón L.E., 2026b.

Por lo que, para describir estos procesos en el tejido óseo, lo haremos en 5 fases:

b) Características celulares y mecanicistas de la senescencia del tejido óseo.

La senescencia celular del tejido óseo constituye un proceso de deterioro progresivo de la homeostasis esquelética, caracterizado por la acumulación de daño molecular, alteraciones epigenómicas, disfunción mitocondrial, incremento del estrés oxidativo y modificaciones de la comunicación intercelular. En las poblaciones osteoprogenitoras y osteoblásticas, estos mecanismos pueden acompañarse de activación persistente de las vías de respuesta al daño del ADN, particularmente p53/p21 y p16INK4a/RB, que limitan la capacidad proliferativa y regenerativa; (Farr J. N., Xu M., Weivoda M.M., e.t. A.l., 2017) en los osteocitos maduros, predominantemente posmitóticos, la senescencia se manifiesta principalmente mediante disfunción metabólica, daño genómico persistente y alteraciones del fenotipo secretor. (Farr J.N., & Khosla S., 2019)

Desde una perspectiva morfofuncional, el modelo presentado incorpora cuatro variables de estudio: elongación y modificación del contorno celular, redistribución o condensación de cromatina, desbalance rédox y liberación de vesículas extracelulares.

Estas características se proponen como indicadores complementarios de un estado de disfunción celular que podría contribuir al desequilibrio del remodelado, deterioro de la matriz extracelular y pérdida de calidad ósea. Sin embargo, ninguna de ellas constituye aisladamente una prueba específica de senescencia; su interpretación requiere correlación con biomarcadores moleculares, funcionales e histológicos. (López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M. & Kroemer G., 2023).

b) Caracterización histológica del tejido óseo en homeostasis.

En el panel izquierdo de la primera figura se presenta una imagen histológica de referencia caracterizada por una organización relativamente conservada de las laminillas óseas concéntricas, la presencia de conductos centrales y una distribución de espacios lacunares dentro de la matriz mineralizada. Los recuadros inferiores ilustran osteocitos con morfología ovalada y prolongaciones dendríticas, así como una representación esquemática de cromatina relativamente dispersa y matriz ósea organizada. Estas características son compatibles, desde el punto de vista conceptual, con la

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

conservación de la red lacunocanalicular, cuya integridad resulta esencial para la mecanosensibilidad, el intercambio de señales y la regulación del remodelado óseo. (Bonewald L.F. 2011)

La preservación de las conexiones osteocíticas permite responder a las cargas mecánicas y coordinar la actividad de osteoblastos y osteoclastos. No obstante, la cromatina nuclear y el estado funcional de las prolongaciones dendríticas no pueden caracterizarse de manera concluyente únicamente mediante la resolución de la imagen presentada, por lo que los detalles celulares ampliados deben interpretarse como representaciones morfológicas del modelo y no como mediciones histológicas directas. (Schaffler, M. B., Cheung, W.-Y., Majeska, R., & Kennedy, O., 2014).

Figura 6.- Imagen histológica del tejido óseo.

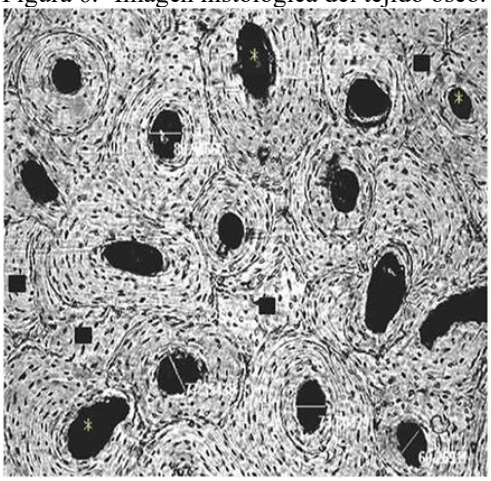


Imagen obtenida de: Bonewald L.F. 2011

c) Caracterización histológica del tejido óseo senescente.

En el panel derecho de la primera figura se representa un escenario de deterioro morfofuncional caracterizado por espacios oscuros de configuración más alargada e irregular, modificaciones en la disposición de las laminillas, estructuras circulares interpretadas hipotéticamente como vesículas extracelulares y una organización tisular menos homogénea. Los recuadros inferiores desarrollan cuatro características propuestas para la senescencia osteocítica: elongación celular con pérdida de prolongaciones dendríticas, condensación de cromatina, incremento de vesículas extracelulares y alteración de la organización estructural ósea. (Wang, Z.-X., Lin, X., Cao, J., e.t. A.l., 2024)

Desde una perspectiva mecanicista, la pérdida de integridad de la red lacunocanalicular puede comprometer la mecanotransducción y contribuir a una menor capacidad de adaptación del tejido óseo, mientras que las vesículas derivadas de osteocitos envejecidos pueden modificar la comunicación con células progenitoras. Wang et al. (2024) demostraron experimentalmente que las vesículas extracelulares procedentes de osteocitos jóvenes y envejecidos presentan efectos distintos sobre la diferenciación de células madre mesenquimales, aportando evidencia sobre la relevancia funcional del envejecimiento osteocítico. Sin embargo, la imagen no permite confirmar por sí sola condensación de cromatina, identidad de las microvesículas ni senescencia celular; tampoco permite cuantificar separación trabecular sin una evaluación histomorfométrica específica. (Liu N., Ma Y., Gong W., e.t. A.l., 2025).

Figura 7.- Histología in silico de la Senescencia Celular del Tejido Óseo.

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

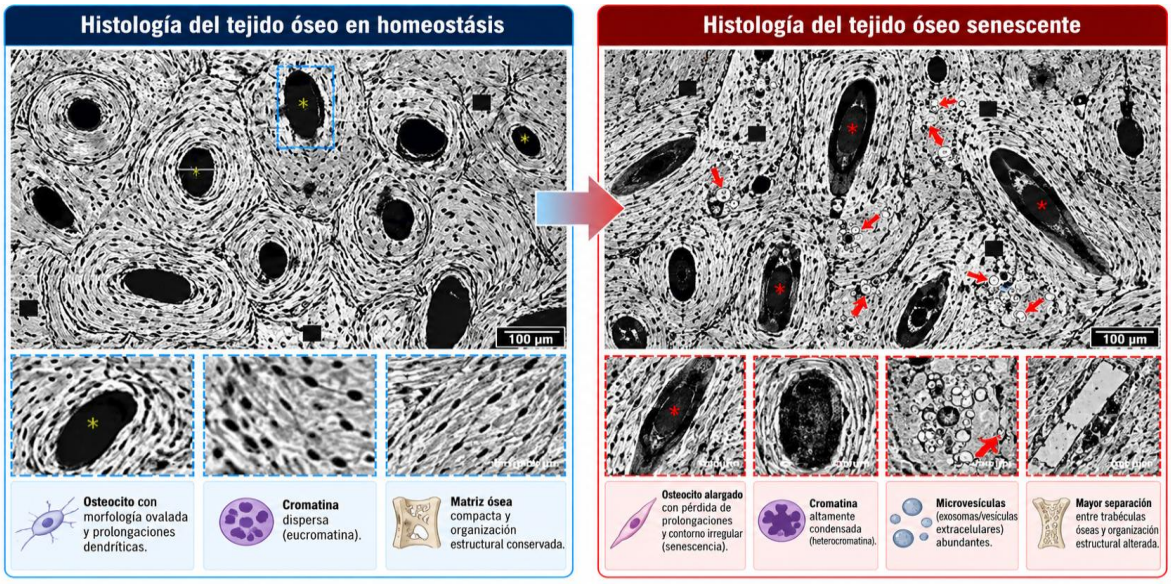


Imagen de la izquierda tomada de Bonewald L.F. 2011 para crear la imagen de la derecha adaptándola para hacer el modelado de histología in silico de la senescencia celular del tejido óseo.

d) Caracterización capilaroscópica del tejido óseo en condiciones de homeostasis.
Utilizando una Capilaroscopía con técnica de protección oblicua multiespectral,(Castellanos Gordillo L.R, Cruz Monrroy V. & Abuadili Garza V.A., 2026) identificamos en la plataforma Big Data del Sistema ATDM, (Abuadili Garza V.A., Sánchez Olivera F. & Escalante Mendoza D., 2026) una imagen capilaroscópica original, en la cual se identifica un campo predominantemente rojizo y anaranjado, con áreas de mayor luminosidad, variaciones de intensidad óptica y una región periférica de tonalidad blanquecina. El acercamiento circular permite visualizar con mayor detalle las transiciones cromáticas y los contornos presentes en la zona seleccionada.

Dentro del modelo propuesto de Biosemiómica Clínica Aplicada, estas características se utilizan como referencia visual para explorar posibles asociaciones entre organización tisular, perfusión microvascular y conservación morfofuncional.(Abuadili Garza V.A., 2026l, 2026m, 2026n, 2026ñ) La hipótesis de trabajo plantea que un tejido óseo en homeostasis mantiene un equilibrio entre aporte vascular, metabolismo celular y mecanismos de remodelado, condiciones necesarias para conservar la viabilidad osteocítica y la calidad de la matriz extracelular.(Bonewald L.F. 2011)

Sin embargo, es fundamental distinguir la interpretación conceptual de la demostración instrumental: las áreas claras y rojizas de la imagen no permiten establecer de manera específica perfusión adecuada, densidad trabecular, actividad mitocondrial ni ausencia de senescencia sin calibración óptica, validación anatómica y pruebas complementarias. Por tanto, esta imagen constituye una referencia exploratoria para desarrollar un protocolo de correlación capilaroscópica e histológica, no una demostración independiente de homeostasis ósea. (Schaffler, M. B., Cheung, W.-Y., Majeska, R., & Kennedy, O., 2014).

Figura 8.- Imagen de Capilaroscopía in vivo de Tejido ÓSEO CON Senescencia Celular.

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

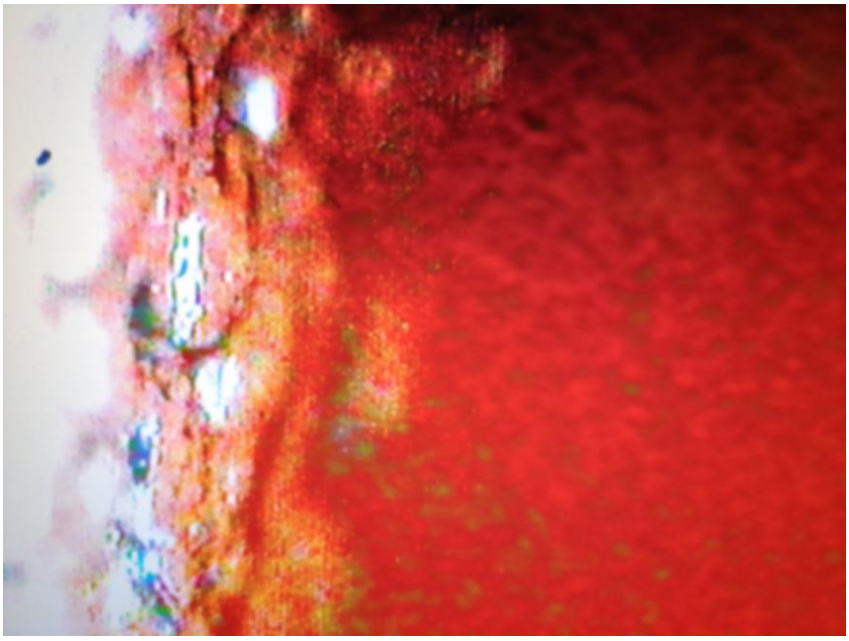


Imagen obtenida de la plataforma Big Data del Sistema ATDM.

e) Caracterización capilaroscópica in silico del tejido óseo senescente.

En el panel derecho de la segunda figura se presenta una transformación digital comparativa de la imagen capilaroscópica original, diseñada para representar hipotéticamente los cambios morfofuncionales asociados con la senescencia celular del tejido óseo. La simulación incorpora mayor heterogeneidad cromática, estructuras alargadas, áreas claras más separadas, pequeños elementos puntiformes y zonas de señal rojiza y amarillenta intensificada.

Estas modificaciones se proponen como equivalentes visuales exploratorios de cuatro variables: elongación celular, alteración de la organización tisular, presencia de microvesículas y desbalance rédox. Su integración permite formular la hipótesis de que la disfunción osteocítica podría acompañarse de cambios ópticos relacionados con modificaciones de la matriz y del microambiente tisular. (Wang, Z.-X., Lin, X., Cao, J., e.t. A.l., 2024)

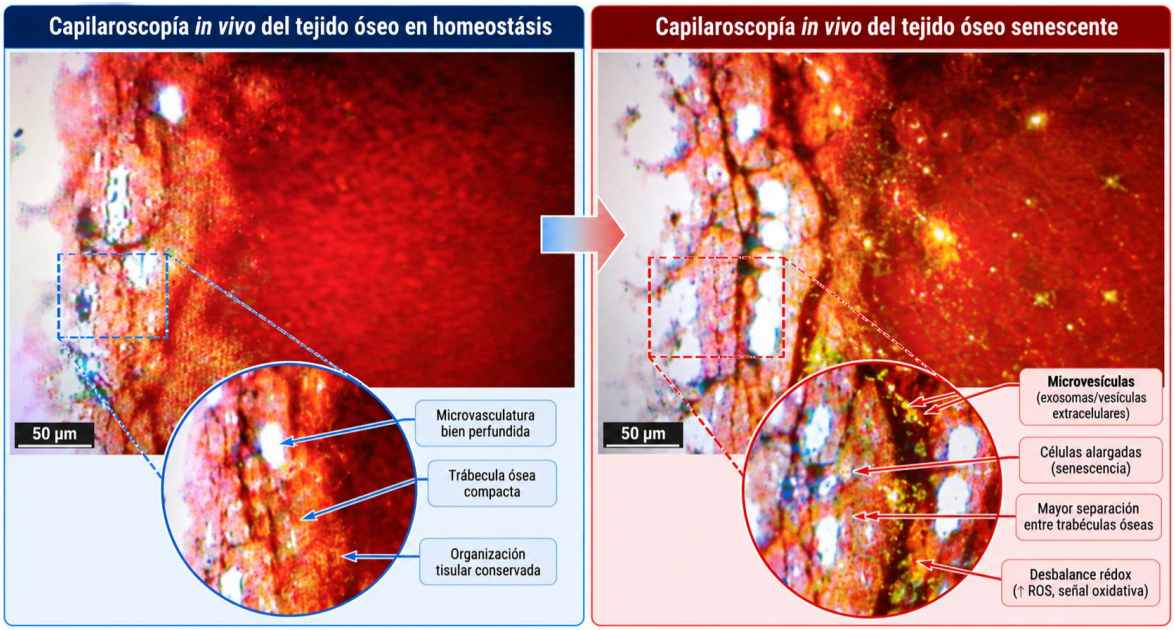
La plausibilidad biológica de investigar estas variables se apoya en estudios que relacionan el estrés oxidativo con la regulación de vesículas extracelulares y que demuestran cambios funcionales en las vesículas liberadas por osteocitos envejecidos. (Liu, N., Ma, Y., Gong, W., e.t. A.l., 2025).

No obstante, las señales representadas no demuestran directamente la presencia de ROS, microvesículas, cromatina condensada o separación trabecular, puesto que tales identificaciones requieren técnicas específicas de validación. En consecuencia, el resultado principal del modelado es la construcción de un patrón visual hipotético susceptible de evaluación posterior mediante histología, inmunomarcaje, análisis de vesículas extracelulares, biomarcadores de senescencia y mediciones objetivas del estado rédox. (Mas-Bargues C., Sanz-Ros J., Romero-García N., Huete-Acevedo J., Dromant M. & Borrás C., 2023)

Figura 9.- Capilaroscopía in vivo comparativa de tejido óseo en homeostasis vs. Tejido óseo senescente.

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH



Imágenes obtenidas de la Plataforma Big Data del Sistema ATDM.
(Se realiza amplificación de imagen en los círculos)

5.- Continuum de la Senescencia Celular del Tejido Óseo

Continuando con lo anterior, ahora procedemos a hacer el modelado in silico tanto de la imagen de histología como de Capilaroscopía, para determinar un continuum de la senescencia celular del tejido óseo.

El modelado comparativo de tres etapas de progresión de la senescencia celular del tejido óseo, integrando representaciones histológicas y capilaroscópicas con cuatro variables morfofuncionales: elongación celular, reorganización de la cromatina, desbalance rédox y presencia de microvesículas extracelulares. El continuum propuesto comprende: etapa 1, homeostasis ósea; etapa 2, senescencia temprana o disfunción osteocítica incipiente; y etapa 3, senescencia avanzada, con deterioro progresivo de la organización tisular.

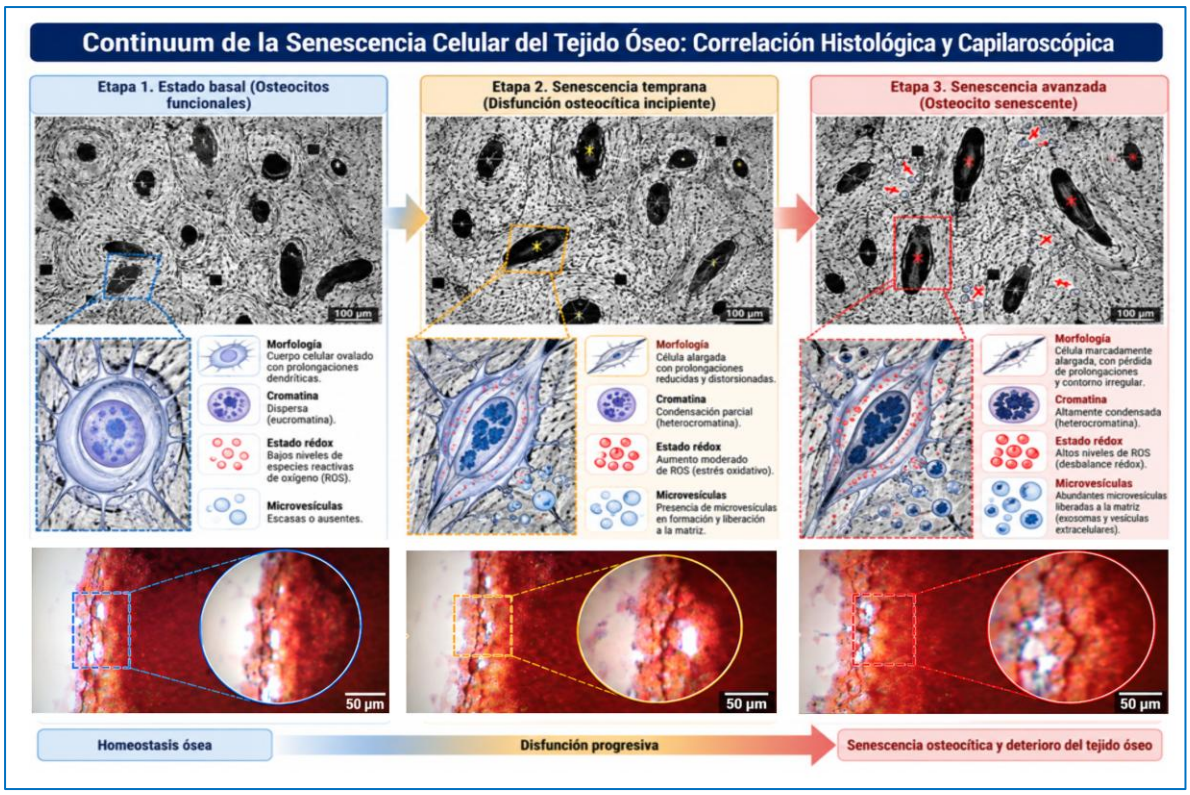
Su fundamento mecanicista considera que la acumulación de daño molecular y la alteración de las señales intercelulares pueden modificar la función de los osteocitos, células esenciales para la mecanotransducción, la regulación del remodelado y la conservación de la matriz ósea. (Cui J., Shibata Y., Zhu T., Zhou J. & Zhang J., 2022)

La secuencia ilustrada en la Figura 10 constituye una clasificación morfofuncional propuesta para investigación, y no una escala clínica de senescencia previamente validada. Pero nos permite hacer una revisión de los procesos de senescencia celular que se van acumulando de forma continua y continuada en el tejido óseo.

Figura 10.- Modelado mecanicista de un Continuum de la Senescencia Celular del Tejido Óseo.

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH



Etapa 1. Homeostasis ósea y conservación morfofuncional.
En el primer panel se representa tejido óseo con organización laminar relativamente conservada, espacios lacunares de morfología regular y una ilustración de osteocitos con cuerpo celular ovalado y prolongaciones dendríticas. La cromatina se representa relativamente dispersa, mientras que la señalización oxidativa y la liberación de microvesículas se muestran en niveles basales. En la sección capilaroscópica inferior se conserva una imagen de referencia caracterizada por tonalidades rojizas y anaranjadas, áreas claras y contornos ópticos relativamente definidos. Este conjunto se utiliza como patrón comparativo de homeostasis, en el cual se presupone la conservación de la comunicación osteocítica y de la capacidad de respuesta a estímulos mecánicos. La integridad de la red osteocítica resulta fundamental para coordinar la adaptación estructural del hueso y la actividad de las células responsables del remodelado.

Etapa 2. Senescencia temprana y disfunción osteocítica incipiente.
En el segundo panel se introduce una transformación morfológica caracterizada por elongación del cuerpo celular, reducción o distorsión de las prolongaciones dendríticas, mayor agrupamiento de la cromatina y aumento de señales esquemáticas de especies reactivas de oxígeno (ROS). Paralelamente, se representa una mayor presencia de microvesículas en el espacio extracelular, lo que plantea una modificación de la comunicación paracrina entre osteocitos y otras poblaciones celulares. La imagen capilaroscópica correspondiente muestra una simulación de cambios en la heterogeneidad cromática y en los contornos de las estructuras observadas. En términos mecanicistas, esta etapa propone una transición entre la respuesta adaptativa al estrés y la consolidación de un fenotipo senescente, potencialmente asociado con alteraciones mitocondriales, daño persistente del ADN y modificación de la secreción celular. No obstante, la elongación y las variaciones ópticas representadas no son, por sí solas, indicadores específicos de senescencia.

Etapa 3. Senescencia avanzada y deterioro de la organización ósea.
En el tercer panel se representa un estado de disfunción más pronunciado, caracterizado por células marcadamente alargadas, contornos irregulares, pérdida de prolongaciones dendríticas, cromatina agrupada en estructuras densas, mayor representación de ROS y acumulación de vesículas extracelulares. En el componente histológico se ilustran alteraciones de la organización laminar y de los espacios asociados con la matriz ósea, mientras que la representación capilaroscópica incorpora mayor heterogeneidad de señal y modificaciones de los patrones ópticos. La hipótesis

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

mecanicista propone que la acumulación de células osteocíticas senescentes y la alteración de su comunicación con osteoblastos y osteoclastos podrían favorecer un microambiente proinflamatorio, disminuir la capacidad de reparación del microdaño y contribuir al deterioro progresivo de la calidad ósea. La agrupación de cromatina representada debe interpretarse como una variable experimental, ya que la senescencia no produce necesariamente un patrón universal de condensación nuclear.

Integración histológica-capilaroscópica del continuum.

La principal aportación del modelo consiste en organizar las cuatro variables celulares dentro de una secuencia comparativa que permita formular hipótesis de asociación entre cambios histológicos y patrones ópticos capilaroscópicos. Bajo el enfoque de Biosemiómica Clínica Aplicada, esta integración puede servir como fundamento para desarrollar algoritmos de clasificación morfofuncional y seleccionar variables susceptibles de validación mediante análisis histomorfométrico, microscopía de alta resolución, inmunomarcadores de senescencia, cuantificación de ROS y caracterización de vesículas extracelulares. (Tiede-Lewis LM, Dallas SL., 2019)

Es importante precisar que las imágenes de las etapas 2 y 3 corresponden a representaciones transformadas o modeladas in silico: por tanto, no demuestran que la Capilaroscopía permita visualizar directamente cromatina, microvesículas, especies reactivas de oxígeno o separación trabecular. La correlación propuesta deberá contrastarse con mediciones independientes antes de establecer su sensibilidad, especificidad o utilidad diagnóstica.

La figura 10 permite presentar un continuum histológico-capilaroscópico propuesto, pero no establecer una progresión temporal observada en pacientes. Para demostrar esa progresión sería necesario comparar muestras independientes, cuantificar los cambios y verificar la correspondencia entre los marcadores celulares y las características ópticas. En particular, la literatura describe tanto condensación como desorganización de heterocromatina en distintos contextos de senescencia; por ello, no debe considerarse la condensación como un marcador universal. (Farr JN, Kaur J, Doolittle ML, Khosla S., 2020)

6.- **<u>Propuesta de Intervenciones de Salud para Revertir la Senescencia de las Células Óseas:</u>**

La figura 11 presenta un modelo mecanicista y propositivo de intervención sobre la senescencia celular del tejido óseo, fundamentado en la interacción entre dos procesos moleculares asociados al envejecimiento: el acortamiento de los telómeros y la desregulación de los elementos nucleares largos intercalados tipo 1 (LINE-1).

Figura 11.- Propuesta de intervenciones de Salud para Revertir la Senescencia de Células Óseas.

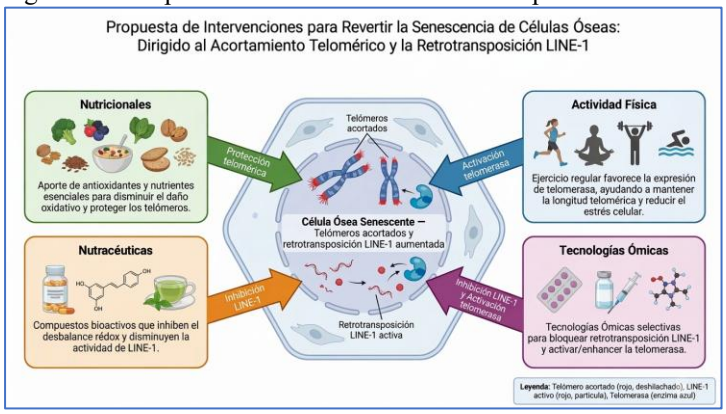


Imagen de creación propia.

En la región central se representa una célula ósea senescente caracterizada por telómeros acortados, alteraciones de la estabilidad genómica y aumento de la actividad de retrotransposición LINE-1, fenómenos que pueden contribuir a la activación de respuestas de daño al ADN, inflamación celular y deterioro de la homeostasis tisular. La disfunción telomérica puede activar las vías de señalización p53/p21 y p16/Rb, favoreciendo la detención del ciclo celular, mientras que la desrepresión de LINE-1 puede promover respuestas inflamatorias relacionadas con la acumulación de ácidos nucleicos citoplasmáticos y la activación de mecanismos de inmunidad innata. En el tejido óseo, estos procesos constituyen mecanismos plausibles de alteración funcional de osteoblastos, osteocitos y células progenitoras, con

posibles consecuencias sobre el remodelado y la capacidad regenerativa. Estos fundamentos son compatibles con los mecanismos de senescencia descritos por López-Otín et al. (2023) y De Cecco et al. (2019), aunque la figura constituye una representación conceptual y no demuestra por sí misma la actividad de LINE-1 en células óseas.(López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G., 2023; De Cecco, M., Ito, T., Petrashen, A. P., Elias, A. E., Skvir, N. J., Criscione, S. W., e.t. A.l., 2019)

La segunda dimensión del modelo integra intervenciones nutricionales y nutracéuticas dirigidas a disminuir el estrés oxidativo, preservar la integridad telomérica y modular indirectamente la actividad de LINE-1. En el componente nutricional se propone un aporte adecuado de antioxidantes, vitaminas, minerales, polifenoles y otros nutrientes esenciales para favorecer la homeostasis redox, reducir el daño oxidativo al ADN y mantener las funciones metabólicas celulares. Esta propuesta resulta relevante porque las secuencias teloméricas son particularmente vulnerables al daño oxidativo, el cual puede acelerar su deterioro y favorecer respuestas de senescencia.

Complementariamente, el componente nutracéutico plantea la evaluación de compuestos bioactivos capaces de modular las vías de señalización relacionadas con el estrés oxidativo, la inflamación y la regulación epigenética. Desde una perspectiva mecanicista, estas intervenciones podrían contribuir a disminuir las condiciones celulares que favorecen la desrepresión de elementos retrotransponibles. Sin embargo, la inhibición directa de LINE-1 mediante nutracéuticos y la reversión de la senescencia ósea todavía deben considerarse hipótesis experimentales, sujetas a validación molecular, funcional y clínica.El tercer componente de la propuesta comprende la actividad física y las tecnologías ómicas como estrategias complementarias de intervención sobre el envejecimiento celular óseo.

La figura 11 representa diferentes modalidades de ejercicio, incluyendo actividad aeróbica, fortalecimiento muscular y prácticas de regulación del estrés, cuya implementación podría contribuir a mejorar la función mitocondrial, disminuir la inflamación sistémica y favorecer el mantenimiento de la integridad telomérica. Aunque se han descrito asociaciones entre estilos de vida saludables y mayor longitud telomérica, no se ha establecido que el ejercicio reactive de manera sostenida la telomerasa en células óseas senescentes ni que revierta su estado funcional.

Paralelamente, se propone incorporar herramientas transcriptómicas, epigenómicas y proteómicas para identificar la expresión de LINE-1, la actividad de telomerasa, los mecanismos de regulación epigenética y las rutas moleculares asociadas a la senescencia. Estas tecnologías permitirían seleccionar posibles blancos terapéuticos y evaluar intervenciones experimentales dirigidas a inhibir la actividad de LINE-1 o modular la homeostasis telomérica. (Shammas, M. A., 2011)

En conjunto, el modelo propone una estrategia multimodal para investigar la prevención y posible modulación de la senescencia ósea, cuya eficacia deberá determinarse mediante estudios experimentales y clínicos que incluyan marcadores moleculares, indicadores de remodelado óseo y mediciones funcionales de calidad ósea (Shammas M.A., 2011; De Cecco, M., Ito, T., Petrashen, A. P., Elias, A. E., Skvir, N. J., Criscione, S. W., et al., 2019; López-Otín C., Blasco M. A., Partridge L., Serrano M., & Kroemer G., 2023).

DISCUSIÓN

La integración de los hallazgos histológicos y del modelado Capilaroscópico in silico permite proponer un continuum morfofuncional de la senescencia celular del tejido óseo, organizado en tres etapas: homeostasis, disfunción osteocítica incipiente y senescencia avanzada. Este planteamiento considera que el envejecimiento óseo no constituye únicamente una pérdida progresiva de masa mineral, sino un proceso multifactorial que compromete la viabilidad celular, la organización de la matriz extracelular, la comunicación intercelular y la capacidad de adaptación mecánica del esqueleto. (Cui J., Shibata Y., Zhu T., Zhou J. & Zhang J., 2022)

La principal aportación conceptual del estudio consiste en integrar cuatro variables —elongación celular, alteraciones de cromatina, desbalance rédox y liberación de microvesículas— en una representación comparativa de la progresión de la disfunción osteocítica. Sin embargo, el continuum debe interpretarse como un modelo propositivo y no como una secuencia temporal demostrada, debido a que las imágenes transformadas digitalmente no representan observaciones longitudinales independientes.

La elongación celular y la modificación de las prolongaciones dendríticas constituyen características morfológicas de interés para explorar el deterioro de la red lacunocanalicular. Los osteocitos participan en la detección de estímulos mecánicos y en la regulación de las respuestas adaptativas del tejido óseo; por ello, una alteración de su morfología o

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

de su conectividad puede tener consecuencias sobre el remodelado y la conservación de la microarquitectura. No obstante, la forma celular depende también de la orientación del corte histológico, de la localización anatómica y de las condiciones de preparación de la muestra. En consecuencia, la elongación no puede considerarse un marcador específico de senescencia sin mediciones morfométricas estandarizadas y confirmación mediante biomarcadores celulares. La evaluación cuantitativa de la relación longitud/anchura, número de prolongaciones y conectividad osteocítica permitiría determinar si las diferencias representadas corresponden a cambios biológicos reproducibles. (Kitase, Y., & Prideaux, M., 2023)

La reorganización de la cromatina representa una segunda dimensión del modelo, vinculada con las alteraciones epigenómicas del envejecimiento. La senescencia puede acompañarse de cambios en la distribución de heterocromatina, modificaciones de histonas, pérdida de determinadas marcas epigenéticas y alteraciones en la expresión génica. No obstante, estos fenómenos son heterogéneos: algunas células senescentes desarrollan focos de heterocromatina asociados con senescencia, mientras que otras presentan pérdida o redistribución de dominios heterocromáticos. Por tanto, la condensación nuclear ilustrada en la etapa avanzada debe interpretarse como una característica susceptible de investigación, no como un fenómeno universal. Su validación requeriría tinciones nucleares, inmunofluorescencia de marcadores epigenéticos y evaluación de daño persistente del ADN, idealmente en combinación con p16, p21 y otros indicadores de senescencia.

El desbalance rédox constituye un tercer mecanismo de especial relevancia, debido a que las especies reactivas de oxígeno intervienen tanto en la señalización fisiológica como en el daño celular cuando su producción supera la capacidad antioxidante. En el tejido óseo, el estrés oxidativo persistente puede alterar la función mitocondrial, comprometer la supervivencia de las células osteoblásticas y modificar la actividad osteoclástica, favoreciendo condiciones asociadas con deterioro de la homeostasis esquelética. La representación de un incremento progresivo de ROS entre las tres etapas ofrece una hipótesis mecanicista coherente con estos procesos, aunque la intensidad cromática de las imágenes capilaroscópicas no constituye una medición específica del estado rédox. Para comprobar esta asociación sería necesario emplear ensayos independientes de oxidación, daño molecular y capacidad antioxidante, correlacionados con parámetros histológicos y clínicos.

La presencia de microvesículas y otras vesículas extracelulares constituye una cuarta variable de interés, especialmente por su participación en la comunicación entre osteocitos, osteoblastos, osteoclastos y células progenitoras. (Wang J., Zhang Y., Wang S., Wang X., Jing Y., & Su J., 2024) Las vesículas extracelulares pueden transportar proteínas, lípidos y ácidos nucleicos capaces de modificar las respuestas de las células receptoras. Durante el envejecimiento, su cantidad, composición y efectos biológicos pueden variar, por lo que su incremento no necesariamente representa un fenómeno exclusivamente patológico. (Shen J., Hu L., Huang X., Mao J., Wu Y., Xie Z. & Lan Y., 2024) En el modelo propuesto, la mayor abundancia de estructuras vesiculares durante la senescencia avanzada se interpreta como una posible modificación de la comunicación celular. Sin embargo, la identificación de exosomas o microvesículas exige métodos específicos de aislamiento, caracterización de tamaño y evaluación de marcadores moleculares; las estructuras circulares observadas en una imagen histológica o capilaroscópica no permiten establecer su identidad por apariencia. (Tao S.C., & Guo S.C., 2019)

La correlación histológica-capilaroscópica constituye el componente metodológico más propositivo de la investigación. La histología permite estudiar directamente la organización tisular, mientras que la capilaroscopía aporta información óptica de estructuras accesibles a la observación in vivo. La posibilidad de relacionar ambas modalidades resulta atractiva para desarrollar estrategias no invasivas de seguimiento; sin embargo, debe demostrarse primero que las señales capilaroscópicas seleccionadas corresponden de manera reproducible a características anatómicas y celulares del tejido óseo.
En particular, la observación de la microcirculación superficial no equivale a la visualización directa de osteocitos, cromatina, trabéculas mineralizadas o vesículas extracelulares. Por ello, la aplicación de la Biosemiómica Clínica Aplicada y del Sistema ATDM podría plantearse como una estrategia exploratoria de integración de datos, cuya utilidad diagnóstica dependerá de estudios de concordancia, reproducibilidad y validación frente a métodos de referencia.

Finalmente, la interpretación del continuum debe considerar las limitaciones propias del modelado in silico. La transformación digital de una imagen de referencia permite representar escenarios hipotéticos de deterioro celular, pero no demuestra que las características generadas estén presentes en una muestra biológica ni que correspondan a etapas sucesivas de una misma enfermedad. Para avanzar hacia la validación científica del modelo sería conveniente

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

desarrollar un estudio observacional con muestras histológicas independientes, imágenes ópticas obtenidas mediante protocolos reproducibles, mediciones cuantitativas de las cuatro variables y análisis de asociación ajustados por edad, sexo, enfermedades metabólicas y otros factores relevantes.

Asimismo, sería necesario establecer sensibilidad, especificidad y concordancia interobservador antes de proponer su aplicación clínica. En este contexto, el valor principal de los resultados radica en la formulación de una hipótesis integradora y verificable sobre la relación entre senescencia osteocítica, cambios morfofuncionales y deterioro de la calidad ósea.

En conjunto, el estudio propone que la senescencia del tejido óseo puede investigarse como un continuum de alteraciones celulares y tisulares, cuya expresión comprende modificaciones de la morfología osteocítica, reorganización de cromatina, estrés oxidativo y cambios en la comunicación mediante vesículas extracelulares. La integración histológica y capilaroscópica in silico constituye una aproximación exploratoria para identificar posibles asociaciones entre estos procesos y el deterioro de la calidad ósea. Su principal contribución científica radica en establecer un marco de hipótesis comprobables, cuya validación deberá determinar si los patrones ópticos propuestos ofrecen información independiente y reproducible sobre la senescencia celular, más allá de los indicadores histológicos y metabólicos convencionales.

CONCLUSIONES:

La presente investigación permitió desarrollar un modelo mecanicista, morfofuncional e integrador de la senescencia celular del tejido óseo, mediante la correlación conceptual de características histológicas y patrones capilaroscópicos *in vivo* e *in silico*, bajo el enfoque de Biosemiómica Clínica Aplicada y la metodología iterativa del Sistema ATDM. El modelo propone un continuum de tres etapas —homeostasis ósea, senescencia temprana y senescencia avanzada— caracterizado por cuatro variables fundamentales: elongación y alteración de la morfología celular, reorganización de la cromatina, desbalance rédox y modificación de la liberación de microvesículas extracelulares.

La integración de estas variables permite formular una hipótesis sobre la progresión de la disfunción osteocítica y su posible repercusión sobre los cuatro componentes de la calidad ósea: densidad, microarquitectura, remodelado y mineralización. Desde una perspectiva mecanicista, los procesos de daño genómico, disfunción telomérica, desregulación epigenética, alteraciones de la expresión de LINE-1, estrés oxidativo y modificación de la comunicación intercelular constituyen mecanismos potencialmente interrelacionados que podrían favorecer la pérdida progresiva de la homeostasis esquelética, la disminución de la capacidad adaptativa del tejido y el desarrollo de condiciones asociadas con fragilidad ósea y envejecimiento prematuro.

La integración comparativa entre histología y Capilaroscopía representa la principal aportación propositiva del estudio, al establecer un marco para investigar posibles correspondencias entre alteraciones celulares y características ópticas observables mediante técnicas no invasivas. En este contexto, la Capilaroscopía digital podría explorarse como herramienta complementaria de evaluación y seguimiento morfofuncional, considerando sus posibilidades de implementación y la ausencia de exposición a radiación ionizante. Sin embargo, los patrones capilaroscópicos modelados no constituyen evidencia directa de senescencia osteocítica, condensación de cromatina, producción de especies reactivas de oxígeno o liberación de microvesículas, y tampoco permiten establecer por sí mismos la calidad estructural del hueso.

En consecuencia, la propuesta requiere validación mediante estudios observacionales y longitudinales, correlación histopatológica, biomarcadores moleculares, pruebas específicas de estrés oxidativo y métodos de referencia para evaluar la calidad ósea. Se concluye que el modelo desarrollado proporciona una base conceptual y metodológica para futuras investigaciones orientadas a identificar, clasificar y comprender la progresión de la senescencia celular del tejido óseo, con la perspectiva de contribuir al desarrollo de estrategias de evaluación temprana, prevención y seguimiento del deterioro esquelético asociado con el envejecimiento, una vez demostradas su reproducibilidad, validez diagnóstica y utilidad clínica.

REFERENCIAS:

81. Abuadili Garza V.A. (2025)a. Entendiendo las Diez Causas que Originan Todas las Enfermedades. (2025). *IECCMEXICO*, *3*(1). https://doi.org/10.64784/080
82. Abuadili Garza V.A. (2025)b. The Prevalence of the Causes of Diseases, under a Cause – Effect Approach. Journal of Medical Science and Innovation, 4(2), 127-135. DOI: https://doi.org/10.54536/ajmsi.v4i2.6119

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

83. Abuadili Garza V.A. (2025)c. Capilaroscopía, una nueva manera de entender la Salud humana. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, *9*(4), 11474-11517. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i4.19752
84. Abuadili Garza, V. A. (2025)d. Capilaroscopía, La Herramienta Diagnóstica De Una Nueva Medicina Individualizada Basada En Evidencias. *Sapiens in Medicine Journal*, *3*(3), 1-28. https://doi.org/10.71068/gp4gja29
85. Abuadili Garza, V.A. (2025)e. Metodología Iterativa del Sistema de Aplicación de Técnicas para el Diagnóstico Metabólico (Sistema ATDM). *Atlas Research Journal*, *3*(1), 67-96. https://doi.org/10.65305/arj.v3n1.2025.32
86. Abuadili Garza V.A. (2025)f. Biosemiómica Clínica Aplicada; Una Nueva Metodología de Investigación que Revoluciona la Medicina Actual. *Journal of Multidisciplinary Novel Journeys & Explorations.* Vol 3,No 1 DOI: https://doi.org/10.63688/faryz258
87. Abuadili Garza V.A. (2025)g. Biosemiomics, the New Research Technique from the Cause-Effect Perspective. *International Science Journal,* 2(2). https://doi.org/10.65784/068
88. Abuadili Garza, V. A. (2025)h. Definición / Herramienta / Metodología de la Biosemiómica y el Sistema ATDM como la Nueva forma de Investigar la Medicina Basada en Evidencias. *ASCE MAGAZINE*, *4*(4), 2992–3021. https://doi.org/10.70577/asce.v4i4.559
89. Abuadili Garza, V. A. (2025)i. Acción y efecto del desbalance redox, visto en tiempo real por Capilaroscopía. *Ethos Scientific Journal*, *3*(2), 231–258. https://doi.org/10.63380/esj.v3n2.2025.198
90. Abuadili Garza, V. A. (2025)j. Una visión capilaroscópica del desbalance redox y su repercusión en la lipogénesis de Novo NO Enzimática. *Revista Científica Kosmos*, *4*(2), 227–251. https://doi.org/10.62943/rck.v4n2.2025.381
91. Abuadili Garza V.A. (2026)a. Diagnóstico Capilaroscópico de la Salud Ósea. Parte 1.- Definición Capilaroscópica Operativa. *IECCMEXICO*, *5*(2), https://doi.org/10.64784/279
92. Abuadili Garza V.A. (2026)b. Diagnóstico Capilaroscópico de la Salud Ósea. Parte 2.- Identificación Capilaroscópica de la Densidad Ósea *IECCMEXICO*, *5*(2),366-382. https://doi.org/10.64784/280
93. Abuadili Garza V.A. (2026)c. Diagnóstico Capilaroscópico de la Salud Ósea. Parte 3.- Estudio Capilaroscópico de la microarquitectura ósea. *IECCMEXICO*, *5*(2),383-400 https://doi.org/10.64784/281
94. Abuadili Garza V.A. (2026)d. Diagnóstico Capilaroscópico de la Salud Ósea. Parte 4.- Identificación Capilaroscópica del Remodelado Óseo. *IECCMEXICO*, *5*(2),401-4018. https://doi.org/10.64784/282
95. Abuadili Garza V.A. (2026)e. Diagnóstico Capilaroscópico de la Salud Ósea. Parte 5.- Identificación Capilaroscópica de la Homeostasis en la Mineralización Ósea. *IECCMEXICO*, *5*(2). https://doi.org/10.64784/284
96. Abuadili Garza V.A. (2026)f. Diagnóstico Capilaroscópico de la Salud Ósea. Parte 6.- Clasificación Capilaroscópica de la Calidad Ósea. *IECCMEXICO*, *5*(2). https://doi.org/10.64784/285
97. Abuadili Garza, V. A. (2026)g. Determinación capilaroscópica de minerales de transición en los tejidos. *Impact Research Journal*, *4*(2), 53-76. https://doi.org/10.63380/irj.v4n2.2026.395
98. Abuadili Garza, V. A. (2026)h. Estudio del Hambre Oculta Desde la Perspectiva Causa Efecto; Cuando el Exceso, Esconde la Escasez. *Ibero Ciencias - Revista Científica Y Académica - ISSN 3072-7197*, *5*(1), 148-171. https://doi.org/10.63371/ic.v5.n1.a641
99. Abuadili Garza V.A. (2026)i. Biosemiómica Clínica Aplicada; Estudio del Componente de la Naturaleza Viviente. *Revista Perspectiva XXI Vol. 4 Núm. 1 (2026): Frecuencia: Enero/Marzo* https://doi.org/10.70577/p3k37j87
100. Abuadili Garza, V. A. (2026)j. Biosemiómica clínica aplicada, propuesta conceptual de los componentes pre-efecto utilizando el sistema de aplicación de técnicas para el diagnóstico metabólico (sistema ATDM). *Emergentes - Revista Científica*, *6*(1), 716–763. https://doi.org/10.60112/erc.v6.i1.707
101. Abuadili Garza, V.A. (2026)k. Capilaroscopía In Silico; una herramienta de investigación del Sistema ATDM, para el Modelado Preventivo – Predictivo Capilaroscópico (MPPC). IECC México.; 5(2), 545-569. https://doi.org/10.64784/293
102. Abuadili Garza V.A., (2026)l. Biosemiómica Clínica Aplicada a la Salud Ósea (Parte 1.- Propuesta Mecanicista para la Salud Ósea)m. Axiom Research.; 2(2), 21-42. https://doi.org/10.64784/321
103. Abuadili Garza V.A., (2026)m. Biosemiómica Clínica Aplicada a la Salud Ósea (Parte 2.- Modelado Morfofuncional in silico de la calidad ósea mediante inteligencia artificial: integración capilaroscópica, biomecánica, factores de riesgo y modificación por grupo etáreo). Axiom Research.; 2(2), 43-72. https://doi.org/10.64784/322

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

104. Abuadili Garza V.A. (2026)n. Biosemiómica Clínica Aplicada a la Salud Ósea. (Parte 3.- Glucoxidación del tejido óseo, Identificación Capilaroscópica de los Mecanismos Moleculares y sus Consecuencias Morfofuncionales sobre la Calidad Ósea). Axiom Research.; 2(2), 89-118. https://doi.org/10.64784/360
105. Abuadili Garza V.A. (2026)ñ. Biosemiómica Clínica Aplicada a la Salud Ósea. (Parte 4.- Acción y Efecto del Desbalance Rédox en el Tejido Óseo). Axiom Research; 2(2), 119-153. https://doi.org/10.64784/361
106. Abuadili Garza V.A., (2026)o. Identificación Capilaroscópica de la Glicación de las Proteínas Estructurales. IECC México; 5(2), 930-951. https://doi.org/10.64784/359
107. Abuadili Garza V.A. (2026)p. Reporte de Caso Clínico: Pérdida de la Calidad Ósea por Glucoxidación del Hueso. Revista IECC México.; 5(2),794-811. https://doi.org/10.64784/352
108. Abuadili Garza, V. A. (2026)q. Formación de un Estado Proinflamatorio desde la Perspectiva Causa - Efecto. *Revista Veritas De Difusão Científica*, *7*(1), 3000–3043. https://doi.org/10.61616/rvdc.v7i1.1381
109. Abuadili Garza V.A. (2026)r. Disfunción mitocondrial, como causa de la enfermedad desde la perspectiva causa – efecto. *Arcana Scientific Journal*, *4*(1), 261-294. https://doi.org/10.65305/asj.v4n1.2026.77
110. Abuadili Garza, V.A. (2026)s. Las dos Polaridades del Desequilibrio de la Homeostasis Energética Estudio de Biosemiómica Clínica Aplicada de la Disfunción Mitocondrial. México. RevistaIECCMEXICO, 4(1), Tomo II) 354-375. https://doi.org/10.64784/200
111. Abuadili Garza V.A. (2026)t. **C**apillaroscopic characteristics of the operational definition for the biosemiomic identification of inflammation due to cellular senescence, under the methodology of the ATDM System. Biogerontology; 27(2).
112. Abuadili Garza V.A. & Molina Calderón L.E., (2026)a. Biosemiómica Clínica Aplicada para fomentar la Longevidad. (Parte 1.- Envejecimiento prematuro humano; Modelo Mecanicista Causa – Efecto de la Senescencia Celular). IECC México.; 5(2), 149-165. https://doi.org/10.6478/323
113. Abuadili Garza V.A. & Molina Calderón L.E., (2026)b. Biosemiómica Clínica Aplicada para fomentar la Longevidad. (Parte 2.- Capilaroscopía in silico del Envejecimiento Prematuro). IECC México.; 5(2), 347-368. https://doi.org/10.6478/331
114. Abuadili Garza V.A. & Molina Calderón L.E., (2026)c. Biosemiómica Clínica Aplicada para fomentar la Longevidad. (Parte 3.- Prevalencia del Síndrome de Envejecimiento Prematuro). IECC México.; 5(2), 369 – 390. https://doi.org/10.6478/332
115. Abuadili Garza, V.A.; Sánchez Olivera, F. & Escalante Mendoza, D. (2026). Construcción heurística en la salud digital de la plataforma del sistema de aplicación de técnicas para el diagnóstico metabólico (Sistema ATDM). (2026). *Revista Ingenio Global*, *5*(1), 51-80. https://doi.org/10.62943/rig.v5n1.2026.449
116. Alipour-Khezri E., Moqadami A., Zununi Vahed S. & Barzegari A. (2025). Cytosolic DNA sensing pathway in senescence and aging: Underlying mechanisms and targeted interventions. Biomedicine & Pharmacotherapy.; 193,,118790, ISSN 0753-3322, https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118790.
117. Baldwin ET, van Eeuwen T, Hoyos D, Zalevsky A, Tchesnokov EP, Sánchez R, Miller BD, Di Stefano LH, Ruiz FX, Hancock M, Işik E, Mendez-Dorantes C, Walpole T, Nichols C, Wan P, Riento K, Halls-Kass R, Augustin M, Lammens A, Jestel A, Upla P, Xibinaku K, Congreve S, Hennink M, Rogala KB, Schneider AM, Fairman JE, Christensen SM, Desrosiers B, Bisacchi GS, Saunders OL, Hafeez N, Miao W, Kapeller R, Zaller DM, Sali A, Weichenrieder O, Burns KH, Götte M, Rout MP, Arnold E, Greenbaum BD, Romero DL, LaCava J, Taylor MS. (2024). Structures, functions and adaptations of the human LINE-1 ORF2 protein. Nature.;626(7997):194-206. https://doi.org/10.1038/s41586-023-06947-z. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38096902; PMCID: PMC10830420.
118. Beck, C. R., Collier, P., Macfarlane, C., Malig, M., Kidd, J. M., Eichler, E. E., Badge, R. M., & Moran, J. V. (2010). LINE-1 retrotransposition activity in human genomes. Cell, 141(7), 1159–1170. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.05.021
119. Blasco, M. A. (2007). Telomere length, stem cells and aging. Nature Chemical Biology, 3, 640–649. https://doi.org/10.1038/nchembio.2007.38
120. Bonewald, L. F. (2011). The amazing osteocyte. Journal of Bone and Mineral Research, 26(2), 229–238. https://doi.org/10.1002/jbmr.320
121. Boskey, A.L. (2018). Bone quality changes associated with aging and disease: A review. Annals of the New York Academy of Sciences, 1410(1), 93–106. https://doi.org/10.1111/nyas.13572
122. Brennan, T. A., Egan, K. P., Lindborg, C. M., et al. (2014). Mouse models of telomere dysfunction phenocopy skeletal changes found in human age-related osteoporosis. Disease Models & Mechanisms, 7(5), 583–592. https://doi.org/10.1242/dmm.014928

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

123. Castellanos Gordillo L.R, Cruz Monrroy V. & Abuadili Garza V.A. (2026). Proyecciones Ópticas de la Capilaroscopía Metabólica. (2026). *Revista Hambatu Science*, *1*(3). 412-431. https://doi.org/10.63862/rhs-v1n3-412-431-2026
124. Campisi J. (2005). Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. Cell.;120(4):513-22. https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.02.003.PMID: 15734683.
125. Cruz Monrroy, V., García Súchil, M., Castellanos Gordillo, L.D.R. & Abuadili Garza, V.A. (2026). Estudio biosemiómico de la alteración de la homeostasis de los minerales de transición, basado en la metodología iterativa del SISTEMA ATDM.(Parte 1.- La Homeostasis de los minerales de transición). *Prospherus*, *3*(3), 100-126. https://doi.org/10.63535/jw2q7k11
126. Cui J., Shibata Y., Zhu T., Zhou J. & Zhang J. (2022). Osteocytes in bone aging: Advances, challenges, and future perspectives. Ageing Research Reviews, 77, Article 101608. https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101608 Epub 2022 Mar 11. PMID: 35283289.
127. Dai L, Huang Q. & Boeke JD. (2011). Effect of reverse transcriptase inhibitors on LINE-1 and Ty1 reverse transcriptase activities and on LINE-1 retrotransposition. BMC Biochemestry.;5, 12:18. https://doi.org/10.1186/1471-2091-12-18. PMID: 21545744; PMCID: PMC3103432.
128. Dasgupta N. & Adams P.D. (2023). Is aging a "Retro"spective event?, Cell; 186 (2), 233-235, ISSN 0092-8674, https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.040.
129. De Cecco M, Ito T, Petrashen AP, Elias AE, Skvir NJ, Criscione SW, Caligiana A, Brocculi G, Adney EM, Boeke JD, Le O, Beauséjour C, Ambati J, Ambati K, Simon M, Seluanov A, Gorbunova V, Slagboom PE, Helfand SL, Neretti N, Sedivy JM. (2019). L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. Nature.;566(7742):73-78. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0784-9. Epub 2019 Feb 6. Erratum in: Nature. 2019 Aug;572(7767):E5. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1350-9. PMID: 30728521; PMCID: PMC6519963.
130. Donnelly, E. (2011). Methods for assessing bone quality: A review. Clinical Orthopaedics and Related Research, 469(8), 2128–2138. https://doi.org/10.1007/s11999-010-1702-0
131. Farr, J. N., Fraser, D. G., Wang, H., Jaehn, K., Ogrodnik, M. B., Weivoda, M. M., Drake, M. T., Tchkonia, T., LeBrasseur, N. K., Kirkland, J. L., Bonewald, L. F., Pignolo, R. J., Monroe, D. G., & Khosla, S. (2016). Identification of senescent cells in the bone microenvironment. Journal of Bone and Mineral Research, 31(11), 1920–1929. https://doi.org/10.1002/jbmr.2892
132. Farr, J. N., Xu, M., Weivoda, M. M., Monroe, D. G., Fraser, D. G., Onken, J. L., Negley, B. A., Sfeir, J. G., Ogrodnik, M. B., Hachfeld, C. M., LeBrasseur, N. K., Drake, M. T., Pignolo, R. J., Pirtskhalava, T., Tchkonia, T., Oursler, M. J., Kirkland, J. L., & Khosla, S. (2017). Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. Nature Medicine, 23(9), 1072–1079. https://doi.org/10.1038/nm.4385
133. Farr, J.N., & Khosla, S. (2019). Cellular senescence in bone. Bone, 121, 121–133. https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.01.015
134. Farr JN, Kaur J, Doolittle ML, Khosla S. (2020). Osteocyte cellular senescence. Current Osteoporosis Reports, 18, 559–567. https://doi.org/10.1007/s11914-020-00619-x PMID: 32794138; PMCID: PMC7541777.
135. García Súchil, M., Cruz Monrroy, V., & Castellanos Gordillo, L. D. R. (2026). Evolución Cronológica del Sistema ATDM y su Consolidación Científica en el Diagnóstico Preventivo - Predictivo: Análisis Integral 2008–2025. *Emergentes - Revista Científica*, *5*(4), 1078–1112. https://doi.org/10.60112/erc.v5.i4.649
136. Hancks, D. C., & Kazazian, H. H., Jr. (2016). Roles for retrotransposon insertions in human disease. Mobile DNA, 7, Article 9. https://doi.org/10.1186/s13100-016-0065-9
137. Hewitt, G., Jurk, D., Marques, F. D. M., Correia-Melo, C., Hardy, T., Gackowska, A., Anderson, R., Taschuk, M., Mann, J., & Passos, J. F. (2012). Telomeres are favoured targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence. Nature Communications, 3, Article 708. https://doi.org/10.1038/ncomms1708
138. Killock, D. (2011). Osteocyte RANKL in bone homeostasis: A paradigm shift? Nature Reviews Rheumatology, 7, 619. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.151
139. Kitase, Y., & Prideaux, M. (2023). Regulation of the osteocyte secretome with aging and disease. Calcified Tissue International, 113, 48–67. https://doi.org/10.1007/s00223-023-01089-w
140. Li X., Yu H., Li D., Liu N. (2024). LINE-1 transposable element renaissance in aging and age-related diseases. Ageing Research Reviews; 100: 102440, ISSN 1568-1637, https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102440.
141. Link, T. M., & Heilmeier, U. (2016). Bone quality—Beyond bone mineral density. Seminars in Musculoskeletal Radiology, 20(3), 269–278. https://doi.org/10.1055/s-0036-1592365

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

142. Liu, N., Ma, Y., Gong, W., et al. (2025). Osteocyte-derived extracellular vesicles mediate the bone-to-cartilage crosstalk and promote osteoarthritis progression. Nature Communications, 16, Article 4746. https://doi.org/10.1038/s41467-025-59861-5
143. Liu Y, Jang HJ, Yang T. (2026). Retrotransposons in Bone and Joint Diseases. FASEB Bioadvances.;8(5):e70115. https://doi.org/10.1096/fba.2026-00044. PMID: 42158237; PMCID: PMC13181433.
144. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. Cell, 153(6), 1194–1217. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039
145. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M. & Kroemer G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. Cell, 186(2), 243–278. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001
146. Mangiavacchi A., Liu P., Della Valle F. & Orlando V. (2021). New insights into the functional role of retrotransposon dynamics in mammalian somatic cells. Cellular and Molecular Life Sciences. 78. https://doi.org/10.1007/s00018-021-03851-5.
147. Mangiavacchi A, Morelli G, Reppe S, Saera-Vila A, Liu P, Eggerschwiler B, Zhang H, Bensaddek D, Casanova EA, Medina Gomez C, Prijatelj V, Della Valle F, Atinbayeva N, Izpisua Belmonte JC, Rivadeneira F, Cinelli P, Gautvik KM, Orlando V. (2024). LINE-1 RNA triggers matrix formation in bone cells via a PKR-mediated inflammatory response. The EMBO Journal.;43(17):3587-3603. https://doi.org/10.1038/s44318-024-00143-z. Epub 2024 Jul 1. Erratum in: EMBO J. 2024 Oct;43(20):4805-4806. https://doi.org/10.1038/s44318-024-00243-w. PMID: 38951609; PMCID: PMC11377738.
148. Mas-Bargues C., Sanz-Ros J., Romero-García N., Huete-Acevedo J., Dromant M., Borrás C. (2023). Small extracellular vesicles from senescent stem cells trigger adaptive mechanisms in young stem cells by increasing antioxidant enzyme expression, Redox Biology.62, 102668, ISSN 2213-2317, https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102668.
149. Mathavarajah S. & Dellaire G. (2023). LINE-1: an emerging initiator of cGAS-STING signalling and inflammation that is dysregulated in disease. Biochemistry and Cell Biology;102 (1), 38-46, ISSN 0829-8211, https://doi.org/10.1139/bcb-2023-0134.
150. Mohan1 Suman, Abuadili Garza Victor Alfonso, Kaliyaperumal Viswanathan, Mahendra Baban Datir, Saraswat Pranit, Das Animesh, (2026). Lipid And Polymeric Nanocarriers For Controlled Release Of Nutritional Bioactive Molecules. International Journal of Drug Delivery and Technology; 16 (64s): 428 – 435. https://doi.org/10.25258/ijddt.16.64s.42
151. Nakashima, T., Hayashi, M., Fukunaga, T., Kurata, K., Oh-Hora, M., Feng, J. Q., Bonewald, L. F., Kodama, T., Wutz, A., Wagner, E. F., Penninger, J. M., & Takayanagi, H. (2011). Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. Nature Medicine, 17, 1231–1234. https://doi.org/10.1038/nm.2452
152. O'Sullivan, R. J., & Karlseder, J. (2010). Telomeres: Protecting chromosomes against genome instability. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 11, 171–181. https://doi.org/10.1038/nrm2848
153. Pignolo, R. J., Suda, R. K., McMillan, E. A., Shen, J., Lee, S.-H., Choi, Y., Wright, A. C., & Johnson, F. B. (2008). Defects in telomere maintenance molecules impair osteoblast differentiation and promote osteoporosis. Aging Cell, 7(1), 23–31. https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00350.x
154. Pignolo RJ, Law SF, Chandra A. (2021). Bone Aging, Cellular Senescence, and Osteoporosis. JBMR Plus.;5(4):e10488. https://doi.org/10.1002/jbm4.10488. PMID: 33869998; PMCID: PMC8046105.
155. Robin, J. D., et al. (2014). Telomere position effect: Regulation of gene expression with progressive telomere shortening over long distances. Genes & Development, 28(22), 2464–2476. https://doi.org/10.1101/gad.251041.114
156. Saeed, H., et al. (2011). Telomerase-deficient mice exhibit bone loss owing to defects in osteoblasts and increased osteoclastogenesis by inflammatory microenvironment. Journal of Bone and Mineral Research, 26(7), 1494–1505. https://doi.org/10.1002/jbmr.349
157. Sahin, E., et al. (2011). Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. Nature, 470, 359–365. https://doi.org/10.1038/nature09787
158. Saito M. & Marumo K. (2010). Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. Osteoporos Int.;21(2):195-214. https://doi.org/10.1007/s00198-009-1066-z. PMID: 19760059.
159. Schaffler, M. B., Cheung, W.-Y., Majeska, R., & Kennedy, O. (2014). Osteocytes: Master orchestrators of bone. Calcified Tissue International, 94, 5–24. https://doi.org/10.1007/s00223-013-9790-y

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
E-ISSN: 3122-4784 P-ISSN: 3122-4792
AXIOM RESEARCH

160. Schmitz CRR, Maurmann RM, Guma FTCR, Bauer ME and Barbé-Tuana FM (2023) cGAS-STING pathway as a potential trigger of immunosenescence and inflammaging. Front. Immunol. 14:1132653. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1132653
161. Seeman, E., & Delmas, P. D. (2006). Bone quality—The material and structural basis of bone strength and fragility. The New England Journal of Medicine, 354(21), 2250–2261. https://doi.org/10.1056/NEJMra053077
162. Shammas, M. A. (2011). Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 14(1), 28–34. https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32834121b1
163. Shen, J., Hu, L., Huang, X., Mao, J., Wu, Y., Xie, Z., & Lan, Y. (2024). Skeleton-derived extracellular vesicles in bone and whole-body aging: From mechanisms to potential applications. Bone, 183, 117076. https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117076
164. Simon M, Van Meter M, Ablaeva J, Ke Z, Gonzalez RS, Taguchi T, De Cecco M, Leonova KI, Kogan V, Helfand SL, Neretti N, Roichman A, Cohen HY, Meer MV, Gladyshev VN, Antoch MP, Gudkov AV, Sedivy JM, Seluanov A, Gorbunova V. (2019). LINE1 Derepression in Aged Wild-Type and SIRT6-Deficient Mice Drives Inflammation. Cell Metabolism.;29(4):871-885.e5. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.02.014. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30853213; PMCID: PMC6449196.
165. Tao, S.-C., & Guo, S.-C. (2019). Extracellular vesicles in bone: "Dogrobbers" in the "eternal battle field". Cell Communication and Signaling, 17, Article 6. https://doi.org/10.1186/s12964-019-0319-5
166. Tiede-Lewis LM, Dallas SL. (2019). Changes in the osteocyte lacunocanalicular network with aging. Bone.;122:101-113. https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.01.025. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30743014; PMCID: PMC6638547.
167. Wang, F., Zheng, L., Theopold, J., Schleifenbaum, S., Heyde, C.-E., & Osterhoff, G. (2022). Methods for bone quality assessment in human bone tissue: A systematic review. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 17, Article 174. https://doi.org/10.1186/s13018-022-03041-4
168. Wang, Z.-X., Lin, X., Cao, J., et al. (2024). Young osteocyte-derived extracellular vesicles facilitate osteogenesis by transferring tropomyosin-1. Journal of Nanobiotechnology, 22, Article 208. https://doi.org/10.1186/s12951-024-02367-x
169. Wang, J., Zhang, Y., Wang, S., Wang, X., Jing, Y., & Su, J. (2024). Bone aging and extracellular vesicles. Science Bulletin, 69(24), 3978–3999. https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.10.013
170. Wang X, Li T, Tang H, Liu MX, Peng Q, Huang X, Mao Z, Jiang Y, Geng A. (2026). SIRT1 Silences L1 Retrotransposons by Stabilizing Heterochromatin-Modifying Complexes. Aging Cell.;25(9):e70689. https://doi.org/10.1111/acel.70689. PMID: 42669067; PMCID: PMC13526325.
171. Wilson, C. (2011). Osteocytes, RANKL and bone loss. Nature Reviews Endocrinology, 7, 693. https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.176
172. Xiong, J., & O'Brien, C. A. (2012). Osteocyte RANKL: New insights into the control of bone remodeling. Journal of Bone and Mineral Research, 27(3), 499–505. https://doi.org/10.1002/jbmr.1547
173. Xiong, J., Onal, M., Jilka, R. L., Weinstein, R. S., Manolagas, S. C., & O'Brien, C. A. (2011). Matrix-embedded cells control osteoclast formation. Nature Medicine, 17, 1235–1241. https://doi.org/10.1038/nm.2448
174. Zhang X., Yang B., Xu X., Zhang Z., Tao Z., Zhang W., Zhang Z.& Zhou X., (2025). Cellular senescence in skeletal diseases: A bibliometric analysis from 2007 to 2024. Experimental Gerontology,209: 112857, ISSN 0531-5565, https://doi.org/10.1016/j.exger.2025.112857.

FINANCIACIÓN
"Sin financiación" para el desarrollo de esta investigación".

INCOMPATIBILIDAD
"Ninguno" no existe ningún conflicto de intereses".

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA:
Conceptualización: VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA
Curación de datos: VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA
Análisis formal: VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA
Investigación: VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH

Metodología: VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA
Gestión de proyectos: VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA
Recursos: VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA
Software: VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA
Supervisión: VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA
Validación: VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA
Mostrar: VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA
Redacción - borrador original: VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA
Redacción - corrección y edición: VICTOR ALFONSO ABUADILI GARZA

Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH
Edition 2, Year 1, Number 2, 2026
P-ISSN: 3122-4792
E-ISSN: 3122-4784
AXIOM RESEARCH