



UPPSALA
UNIVERSITET

Cellulär senescens

Att mäta och manipulera

Ludvig Karle

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2024
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Cellulär senescens - Att mäta och manipulera

Ludvig Karle Självständigt arbete i biologi 2024

Sammanfattning

Åldrandet är en komplex process som utmanar vår förståelse av biologiska system. Från en evolutionär synvinkel kan det verka paradoxalt att organismer åldras, och forskningen kring cellulär senescens - den gradvisa förlusten av cellers förmåga att förnya sig - utforskar just detta fenomen. Även de minsta encelliga organismer och våra egna kroppsceller åldras, vilket har betydande konsekvenser för vår hälsa och samhället i stort, särskilt med tanke på den ökande andelen äldre i befolkningspyramiden. Forskningen om cellulär senescens och dess roll i åldrandet har identifierat biomarkörer och mekanismer som kan användas för att mäta och manipulera denna process. Exempelvis har senolyter, molekyler som kan döda senescenta celler, visat lovande resultat i laboratoriestudier. Dessa inkluderar metformin, rapamycin, fisetin, dasatinib och quercetin där de alla visade på senolytisk förmåga. Studier på djur och människor har visat att dessa substanser kan minska antalet senescenta celler och bidra till förlängd livslängd och förbättrad hälsa. Rapamycin har visat sig förlänga livslängden till viss del hos olika organismer, medan kombinationen av dasatinib och quercetin har visat viss evidens på positiva effekter hos djur och människor. Metformin verkar även agera som förstärkare för rapamycin, och verkar inte ha någon senolytisk förmåga på egen hand.

Även om forskningen på senolyter är lovande, finns det fortfarande många frågor och utmaningar att lösa. Bland annat krävs det mer forskning för att förstå hur dessa substanser fungerar i olika vävnader och sjukdomsmodeller samt för att säkerställa deras säkerhet och effektivitet hos människor. Dessutom kan behovet av kombinationer av flera senolyter för att täcka ett brett spektrum av sjukdomar och vävnader kräva ytterligare forskning och utveckling. Forskningen om cellulär senescens och senolyter har potentialen att revolutionera vår förståelse och behandling av åldersrelaterade sjukdomar. Genom att angripa roten till många av åldrandets problem kan dessa upptäckter öppna dörren för nya behandlingar som kan förlänga människors livslängd. Fortsatt forskning på detta område förväntas vara avgörande för att förverkliga denna potential och adressera de utmaningar som åldrandet för med sig.

Introduktion

I dagens värld utmanas många länder av stora konsekvenserna på grund av en allt äldre befolkning. Vi har ofta försökt tackla sjukdomar relaterade till hög ålder en i taget. Med dagens forskning vet vi mer om vad som orsakar åldrande och en ny infallsvinkel där vi attackerar roten av problemet kan vara nära förestående. Senolyter är läkemedel som potentiellt kan bota en mängd åldersrelaterade åkommor såsom skörhet och demenssjukdomar genom att selektivt döda "gamla" celler. Det låter för bra för att vara sant, och kan så mycket väl vara. Hur långt har vi kommit mot läkemedel som kan döda eller regenerera gamla celler och på så sätt attackera roten bakom symptomen, istället för att enbart lindra ålderdomens symptom? Att kontrollera

senescenta celler är antagligen inte vägen till biologisk odödlighet hos människor. Det kan dock mycket väl vara en del av vägen. Har så kallad cellulär senescens, en "gammal" cell, ett syfte? Finns det en balans mellan hur många "gamla" och "unga" celler det bör finnas i viss specifik vävnad? Vad är länken mellan odödlig vävnad, cancer, och dess filosofiska motsats, den senescenta cell vars enda syfte verkar vara att sluta föröka sig och långsamt försvinna? Här går vi igenom vad cellulär senescens är, vad som orsakar det, hur man kan mäta det och hur man kan manipulera det. Forskning kring läkemedel som tacklar senescenta celler finns främst i närtid och inga stora studier kring senolyter i människor finns för närvarande publicerade. Det jobb som krävdes innan detta var möjligt, att lokalisera och kvantifiera biomarkörer, kommer visas i stora drag för att ge en relaterbarhet till de studier som innefattar molekyler som kan manipulera senescens. Vi kommer gå igenom vilka studier som gjorts, vilka lovande senolyter som upptäckts och var forskningen pekar för tillfället.

Vad är cellulär senescens?

Cellulär senescens är en permanent förlust av reproduktiv förmåga där reproducerande celler blir resistent mot stimuli för tillväxt men även resistent mot stimuli för apoptos, ofta på grund av skada hos DNA. Cellcykeln stoppas permanent hos en senescent cell. Till skillnad från en *quiescent* cell så kan en senescent cell inte återgå till ett reproducerande stadie. När en somatisk stamcell blir senescent kan det leda till stora problem för organismen den tillhör (Kumari & Jat 2021).

Senescence-associated secretory phenotype (SASP) är en samling faktorer som produceras av senescenta celler och anses vara en drivande kraft bakom ålderrelaterade skador/dysfunktionalitet i vävnad. SASP aktiveras när tillräcklig mängd cytosoliskt DNA omger en cell. Beroende på kontext kan SASP ha positiv eller negativ effekt beroende av specifika faktorer (Cuollo *et al.* 2020).

En senolyt är ett preparat som inducerar apoptos i senescenta celler genom att stänga av den anti-apoptotiska förmågan hos senescenta celler, ofta genom att manipulera SASP (Justice *et al.* 2019). p53 är en transkriptionsfaktor som reglerar senescens genom att reglera uttryck av MDM2, som stoppar cellcykeln. MDM2 regleras både utifrån mängden cytosoliskt DNA (där p53 fosforyleras och därmed aktiveras) och genom onkogenisk signalering. Transkriptionsfaktorn p53 har låg aktivitet i en normal, frisk cell. Mutationer i p53 leder ofta till cancer, vilket tyder på att ett av cellsenescensens biologiska syfte kan vara att agera som ett skydd mot cancer. (Kastenhuber & Lowe 2017)

För att kunna mäta senescens behöver det hittas och bestämmas biomarkörer, en mätbar indikator på ett biologisk tillstånd, gärna mätbara i kroppsvätskor. En biomarkör skall kunna mätas med viss precision och med reproducerbarhet. De kan vara indikatorer på tillstånd såsom cancer, biologisk ålder och allmänt hälsotillstånd. Vilka molekyler i en kropp (exempelvis en människa, ett organ eller en cell) som kan vara bra biomarkörer måste hittas genom forskning och data från en mängd individer. (Strimbu & Tavel 2010)

En i sammanhanget uråldrig studie om en biomarkör

Redan 1995 påvisade Dimri et. al. en utmärkt biomarkör för cellulär senescens, uttryck av β -galaktosidas (en familj laktaser) sågs vara närvarande i undersökta senescenta fibroblaster och keratinocyter. β -galaktosidas var även frånvarande i odödliga celler men blev närvarande när genetiska förändringar gjorde cellen dödlig. Här ser vi tidigt ett utmärkt exempel på vad en biomarkör för cellsenescens kan vara (Dimri et al. 1995). Många fler biomarkörer relaterade till cellens åldrande upptäckts med tiden, ett antal av dessa tas upp i denna text.

För att försöka göra en modell som passar väl för att konsekvent kunna räkna ut biologisk ålder undersökte Lawless et. al. potentiella kandidater för biomarkörer (Ki67, p21 (CDKN1A), γ H2AX, SAHF och β -Galaktosidas) i mänskliga MRC5-fibroblaster utifrån en simulerad exponentiell tillväxtkurva där man antog att djurens mortalitet följer denna kurva utifrån tidigare kända data om djurens livslängd. Genom att starta från en cell och låta den föröka sig ville forskarna uträkna antalet friska och antalet senescenta celler över tid. Forskarna fann kring kandidatbiomarkören Ki67 att antalet senescenta celler mot antalet friska ökade linjärt över tid. Resterande biomarkörkandidatceller fann de följa den exponentiella tillväxtkurvan någorlunda väl. I slutändan fastslog i detta fall forskarna att de undersökta biomarkörkandidaterna ej var särskilt tillförlitliga, även fast de följde tillväxtkurvan relativt väl så verkade ingen individuell markör tillräckligt tillförlitlig för att kunna räkna ut biologisk ålder i tillräcklig specificitet. Detta visar på svårigheten att hitta en bra biomarkör som är tillräckligt korresponderande mot en organisms biologiska ålder och/eller antalet senescenta celler mot friska celler. Dock fann de att kombinationen Ki67-negativitet och γ H2AX-positivitet, två biomarkörer associerade med cancer, fungerade väl tillsammans för att bättre kunna räkna ut biologisk ålder hos en cellpopulation i mänskliga fibroblaster. (Lawless et al. 2010)

p16 och ARF - två andra biomarkörkandidater

För att undersöka funktionen hos p16^{INK4a} och ARF, två tumörinhiberande proteiner, hos däggdjur i relation till åldrande använde Krishnamurthy et. al. PCR. De fann att uttryck av *cyclin-dependant kinase inhibitors* (CDKI) ökade med åldern. CDKI inhiberar Cdk2/4/6 och stoppar då cellcykeln. De fann en trefaldig höjning av uttrycket av p16 i 26 av 27 analyserade organ (hos möss) i vad de definierade som "gamla" individer (26 månader). De såg även ökning av annan magnitud i olika vävnad där högst korrelation till åldrande var i livmoder, blindtarm och njure. Som forskarna påpekar skall det sägas att uttrycket av p16 hos unga (2,5 månader) möss i vissa vävnader var på eller under gränsen till mätbart. En annan cellcykelinhibitor, p21^{CIP}, ökade mindre, med en 1,4-faldig ökning. Likt p16 ökade även uttrycket av Arf flerfaldigt. Av de undersökta biomarkörkandidaterna hade Arf och p16 högst korrelation till åldrande i flest vävnader och var därför föreslaget som utmärka biomarkörer för cellulär senescens av forskningsgruppen. (Krishnamurthy et al. 2004)

Baker et al. (2011) undersökte cellulär senescens genom att använda biomarkören p16 för att utveckla en transgen som inducerar apoptos hos senescenta celler. De kallade transgenen INK-ATTAC. Den musmodell de använde (*BubR1 progeroid mouse*) var selekterad för tidigt

åldrande. Resultaten visar att uttryck av p16 minskade och att INK-ATTAC inducerade apoptos hos senescenta celler i olika vävnad, inkluderande adipos vävnad, öga och skelettmuskel. Där INK-ATTAC applicerades fann de att transgenen fördröjde ålderrelaterade patologier, och bromsade fortlöpningen av dessa patologier. Resultaten tyder på att senescens är direkt kopplad till åldersrelaterad vävnadsdysfunktion och att eliminering av senescenta celler kan förebygga eller fördröja ålderrelaterade patologier och potentiellt förlänga frisk livslängd.

Metformin förstärker CDKI

En studie gällande metformins cytotoxicitet visade att Cdk4 och Cdk6 var överuttryckta hos patienter med låg överlevnad med *head and neck squamous cell carcinoma* (HNSCC). De påvisade att metformin förändrade regleringen av SASP för den undersökta vävnaden och resulterade i en signifikant minskad celltillväxt. När metformin kombinerades med en CDKI kallad "LY2835219" blev effekten synergistisk. Detta visar på att läkemedel ämnade för att motverka cellulär senescens även kan ha en plats för att motverka vissa typer av cancer, och vice versa. Det visar även på att skillnader mellan biomarkör, senolyt och cytotoxiska preparat ibland är svåra att avgöra. (Hu *et al.* 2020)

En annan studie som även den undersökte metformin, men denna gång om dess senolytiska förmåga, tycks ha funnit att metformin antingen stoppar eller fördröjer senescens hos *Mesenchymal stromal cells* (MSCs) genom att minska syntesen av *reactive oxygen species* (ROS) (Acar *et al.* 2021). Då MSCs ofta anses som en typ av stamcell visar även denna studie på potentialen av metformin som en senolyt, ett bra senolytiskt läkemedel bör trots allt åtminstone inte orsaka skada på stamceller. Metformin har även observerats minska antalet senescenta celler i MSCs när forskare undersökte MSCs in vitro (nära 50% mot kontroll i 6 veckor gamla cellodlingar). I denna studie fann de även att antalet apoptotiska celler minskar efter behandling med metformin. Metformin verkar dock vara en indirekt senolyt då den inte dödar senescenta celler. Enligt forskarna agerar metformin främst för "*deregulated nutrient sensing, altered intercellular communication, genomic instability, and loss of proteostasis*" och dess positiva effekter kring SASP kan ses som en bieffekt som reducerar antalet celler som blir senescenta istället för att inducera apoptos hos den senescenta cellen. Metformin tycks reglera *AMP-activated protein kinase* (AMPK)-, *mechanistic target of rapamycin* (mTOR)- och insulin/*Insulin like growth factor* (IGF-1)-signaler. (Kulkarni *et al.* 2020) Alla dessa signalvägar är relaterade till åldrande.

Mechanical Target of Rapamycin (mTOR)

En *signaling pathway* som ofta nämns i samband med cancer, artit, osteoporos och andra åldersrelaterade sjukdomar är *mechanical target of rapamycin* (mTOR). Den aktiveras ofta i tumörer vilket leder till förändrad transkription och proteinsyntes. mTOR tycks ha en viktig roll i tumörers utveckling (Zou *et al.* 2020). Som vi sett innan kan skillnaden mellan senolytiskt och cytotoxiskt preparat vara diffus. Lind *et al.* påvisade genom behandling med rapamycin hos *Caenorhabditis remanei*, en nematod, att läkemedlet förlängde livslängden på de undersökta individerna genom att rapamycin binder till mTOR och på så sätt inhiberar dess fosforyleringsförmåga och därför inhiberar de proteiner nedströms som främjar tillväxt och

proteinsyntes. Forskarna ville bland annat se om rapamycin enbart förlängde livslängden för de individer med naturligt kort livslängd gentemot artfränder med längre naturlig livslängd, eller om livslängden ökade oavsett genetiskt betingad livslängd. De undersökte varianter av *C. remanei* med olika livslängd. De fann att behandling med rapamycin förlängde livslängden både på kortlivade och långlivade organismer. Det bör dock tilläggas att nematoderna levde i snitt ca. 15 dagar och att utökningen av livslängden enbart var ett fåtal dagar.(Lind *et al.* 2017a)

Lind *et al.* undersökte nematodarten *C. remanei* (Honor, vildtyp SP8) i en annan studie. Genom artificiell selektion ville de undersöka vad för roll snabb utveckling har gentemot lång livstid. Det påvisades att de som selekterades under hög värme (40 °C) utvecklade en längre livstid, längre utvecklingsstadie och utan lägre fekunditet. Mer specifikt levde de i snitt ca. 1-2 dagar längre med en livslängd på 11-15 dagar. Den uppmätta tiden för mognad mättes till ett fåtal timmar senare för de som selekterades under värme.(Lind *et al.* 2017b)

För att undersöka om rapamycin är möjligt att administrera till människor gjordes en studie där 1mg/dag gavs till äldre(~80 år), friska människor. Inga allvarliga bieffekter observerades, vilket öppnar upp för framtida studier att undersöka rapamycins eventuella effekt som ett senolytiskt läkemedel för människor.(Kraig *et al.* 2018)

Fisetin (F), en flavonol (molekyl hos växter som är relaterad till färg och UV-skydd) och en antioxidant som har undersökts för sina potentiella positiva hälsoeffekter(Khan *et al.* 2013), har även undersökts för sina möjliga senolytiska egenskaper. En studie kring F i möss fann att F tycks minska senescenta celler i vävnader inkluderande hjärna, lever, lunga och mjälte. Den tycks också reglera genuttryck relaterade till senescens och inflammation. En potentiellt lovande senolyt lämpad för framtida studier.(Huard *et al.* 2023)

En studie där fjorton patienter med stabil idiopatisk pulmonisk fibros, en sjukdom vanlig hos äldre, doserades med en kombination av dasatinib(D) och quercetin(Q) kunde forskarna visa på ökad fysisk förmåga. De kunde även visa på en korrelation mellan ändring av funktion och ändring av SASP-relaterade proteiner, pro-inflammatoriska cytokiner och microRNAs. Ingen ändring av lungfunktion påvisades. Inga bieffekter kunde tillskrivas DQ-behandlingen enligt forskarna. Som forskarna uttryckte själva var det primära ändamålet i denna studie att agera som en pionjärstudie för att bygga väg för framtida studier. Då antalet undersökta patienter var låg kan en definitiv effekt än så länge ej tillskrivas DQ.(Justice *et al.* 2019)

En annan studie som undersökte kombinationen DQ i fettvävnad från 11 patienter med diabetisk njursjukdom fann att DQ minskade antalet senescenta celler inom 11 dagar. Uttryck av p16 och p21 minskade, och ett antal SASP-faktorer minskade. β -galactosidas-aktivitet minskade. Då senescenta celler inte delar sig behöver inte behandling vara konstant. Senescenta celler återansamlas över tid innan man återigen behandlar med DQ. Resultaten kring DQ har visat på en potentiell senolytisk förmåga men likt föregående studie var forskarna tydliga med att huvudsyftet med studien var att bygga en väg för framtida, större studier. (Hickson *et al.* 2019)

Navitoclax (N), likt D och Q, fungerar senolytiskt på specifika vävnader (lungfibroblaster m.m.). Forskare visade på styrkan hos navitoclax som en senolyt bland annat genom att använda

biomarkören β -Galaktosidas för mätning. Enligt deras mätningar har N effekt likt D och Q men riktar in sig på vissa andra och enligt forskarna förutsägbara vävnader. De fann att N framkallar apoptos selektivt i senescenta celler av typen *human umbilical vein epithelial cells*(HUVEC) och IMR90-fibroblaster (mänskliga) men inte i förstadieadipocyter. Kombinationerna N+D och N+D+Q tycks inte påverka varandra additivt. Enbart D gav senolytisk effekt på förstadieadipocyter. N tycks dock kunna påverka blodplättar negativt vilket kan till leda till blödningar. De hoppas genom bioinformatiska metoder kunna upptäcka fler senolytiska preparat med effekter liknande D, Q och N men för fler/andra typer av vävnader.(Zhu *et al.* 2016)

DQ mot Alzheimer

Den första studien där senolytiska preparat undersöktes för sin potential att lindra symptomen för Alzheimer gavs 5 patienter med Alzheimer en kombination av D+Q. Inga bieffekter kunde påvisas DQ men enligt resultatet kunde enbart D detekteras i centrala nervsystemet (CNS). Detta tyder på att Q inte har samma penetreringsförmåga som D. Både D och Q upptäcktes i Cerebrospinalvätska(CSV). Två ej tidigare nämnda biomarkörer påträffades i förhöjd nivå i CSV, vilket korrelerade med en minskning av cytokiner och kemokiner relaterade till cellulär senescens, *Glial fibrillary acidic protein* (GFAP) och *Interleukin-6* (IL-6).(Gonzales *et al.* 2023) GFAP är associerad med förlust av kognitiv funktion relaterat till åldrande. Dess koncentration i blod kan potentiellt agera för att förutspå åldersrelaterade hjärnsjukdomar som till exempel demens. En hög blodkoncentration är associerat med högre risk för demenssjukdomar (Gonzales *et al.* 2022). IL-6 är en cytokin associerad med tumörtillväxt och immunförsvaret, bland annat genom regleringen av T-hjälparceller. Den har identifierats som en biomarkör för cancer och kan potentiellt användas för att upptäcka cancer i tidigt stadiet (Unver & McAllister 2018) (Liu *et al.* 2022).

Inga statistiskt signifikanta förändringar i kognition upptäcktes, Då inga större bieffekter kunde tillskrivas DQ lämnar det dörren öppen för större studier med fler patienter och annan dosering. Som forskarna nämner hoppas de att denna studie leder till mer forskning i området.

Stoppandet av uttryck av p53 leder till odödlighet i musfibroblaster.

Genom att använda sig av en så kallad *Lentiviral vector* (en metod som används för att introducera gener i celler) introducerade Dirac & Bernards (2003) en gen i odlingar av embryonala musfibroblaster som stoppade uttryck av p53, en transkriptionsfaktor som är central för inducerande av cellulär senescens (uttryck av bland annat p16 är beroende till uttryck av p53). Resultaten visar på att cellulär senescens frångicks fullständigt i odlingar där uttryck av p53 hade stoppats. De embryonala musfibroblasterna hade effektivt blivit biologiskt odödliga. Detta tyder på att cellulär senescens som process är mer komplicerat vertikalt än horisontellt. Senescens tycks induceras av uttryck av p53 som leder till fler effekter nedströms. Detta stärker att cellulär senescens inte nödvändigtvis är på grund av någon naturlig ackumulation av skada etc. utan att cellulär senescens är en process med ett mycket specifikt syfte. Antagligen som ett försvar mot tumörbildning och annan okontrollerad tillväxt, då cancerceller är odödliga per definition.

Edwards *et al.* (2007) undersökte p53 hos möss i många fler vävnader genom *microarrays*, RT-PCR och *western blot*. Genom att jämföra unga (5 månader) och gamla (25 månader) möss visade sig ett förhöjt uttryck av p53, men även p21 och p16, som ingår nedströms i signalväg med p53. Dessa nivåer var förhöjda i flertalet vävnader i gamla möss, bland annat lever, hjärna, njure, hjärta och lunga. Transkriptionsfaktorn p53 tycks vara djupt kopplat till när cellulär senescens uttrycks. p53 är inte bara ett mål för senolytiska preparat utan kan även användas som biomarkör för biologisk ålder och cellulär senescens.

Träning som senolyt

Chen *et al.* (2021) gjorde en analys på 21 utvalda tidigare studier (8 mänskliga studier, 12 djurstudier med råttor och/eller möss, och en som inkluderade både människor och djur) för att undersöka om motion/träning har en senolytisk förmåga. De fann i de mänskliga modellerna att uttrycket av p16, ARF och β -galaktosidas sänktes av motion, där främst p16 använts av de undersökta studierna som biomarkör för senescens. De fann ingen förändring för friska, unga djur, däremot kunde en minskning av biomarkörer för cellulär senescens påvisas i överviktiga djur efter motion/träning. 16 av 21 undersökta studier rapporterade positiv (i hänseende till hälsa) förändring hos undersökta biomarkörer.

Diskussion

Den biologiska organismen åldras och många biomarkörer tycks inte bara vara bra för mätning av olika biologiska tillstånd men är även ofta anti-inflammatoriska, cytotoxiska och senolytiska. Detta är rimligt då många av de markörerna för senescens tycks agera som resistens mot senescens men även för senescens som en mekanism för att motverka cancer. Då en cancercell reproducerar sig okontrollerat är inducerande av senescens och ett stopp av cellcykeln ett utmärkt försvar mot cancer. Kontrollerad senescens kan vara likt en helig gral för läkemedelsforskningen. Om senescens kan kontrolleras bör dess inducering genom läkemedel kunna vara ett sätt att motverka cancer och inducerande av apoptos i ackumulerade senescenta celler bör kunna öka vår friska livslängd. Forskningen om cellulär senescens kan alltså vara viktig för två av våra stora vårdkostnader, ålder- och cancervård.

Biomarkörer verkar ha visat sig vara mycket specifika och behöver inte vara relaterade till åldrande, men även en biomarkör kring cancer kan visa sig fungera väl för att mäta biologisk ålder då vi sett att många av de biomarkörer och senolytiska molekyler vi gått igenom är väl sammanlänkade med saker som cancer, apoptos och immunförsvaret i allmänhet. Kopplingen till cancer tycks självklar, en senescent cell har per definition stannat cellcykeln och kan därför inte föröka sig okontrollerat. Inducerad senescens kan därför vara ett bra försvar mot cancer. Problemet dyker upp då SASP går för långt och inducerar för mycket senescens, detta är del av vad som händer när vi blir äldre och svagare. En riktad och elegant senolytisk cocktail kan förhoppningsvis dyka upp i framtiden.

De studier utförda vid Uppsala Universitet av Lind *et al.* (2017b, 2017a) kring *C. elegans* visar på viss senolytisk förmåga kring rapamycin men viktigt att nämna är att till skillnad från *C. elegans* så är däggdjur beroende av differentierade stamceller som konstant förnyar specifika

vävnader. Detta gör att resultatet av studien är väldigt svår att applicera på mer komplicerade organismer. De fåtal studier som gjorts styrker dock att det verkar ha vissa positiva effekter för att motverka cellsenescensens mörka sidor även hos människor. Om inget annat har de studier som gjorts inte pekat på större negativa bieffekter, ett tidigt men viktigt steg för ett läkemedel att passera om det skall kunna användas för bred massa. Senolyter som dasatinib, quercetin och fisetin tycks ha stor potential även hos människor, även om eventuella bieffekter kan vara skadliga. Förhoppningsvis visar fler kliniska studier på dess säkerhet eller osäkerhet som senolytiskt preparat. Om fler senolyter upptäcks och mer information om hur de fungerar hos människor forskas fram så kan riktade och säkra senolytiska läkemedel vara möjliga för att öka den mänskliga, friska livslängden. Många senolyter har även visat sig ha potential mot sjukdomar som inte nödvändigtvis associeras med ålder, som cancer. Resultatet kring Alzheimer av Gonzales *et. al.* (2022, 2023) tyder dock på att en ensam senolyt antagligen inte kan täcka alla sjukdomar och alla vävnader. Antagligen måste många fler upptäckas för att så brett som möjligt kunna tillämpa senolytiska preparat där det behövs. Eventuella bieffekter kräver dock också att den perfekta senolytiska behandlingen måste vara både bred och precis, och måste antagligen innefatta en mängd senolytiska preparat med en mängd hjälpmedel för preparaten att nå rätt vävnad. Pionjärstudierna kring dasatinib, quercetin, fisetin och rapamycin verkar ha visat sig säkra nog för att fortsätta med framtida, större studier.

Forskningsfältet kring cellulär senescens och senolyter kommer med stor sannolikhet att vara mycket intressant att följa de kommande decennierna. Molekyler med senolytiska egenskaper kan vara en viktig del i att bota en mängd åldersrelaterade åkommor. Som vi sett kan även forskande kring senolyter ge frukt i andra medicinska fält, exempelvis onkologi. Vi kan hoppas på en närstående framtid där vi får svar på senolyternas förmåga, eller en framtid där vi kan gå vidare och leta efter andra alternativ till de många sjukdomar och åkommor som är relaterat till åldrande.

Tack

Elena Jazin som handledare genom hela texten. Emma Holmlund och Tihomir Baric för bra återkoppling. Ingrid Ahnesjö för delande av intressant och relevant forskning.

Källförteckning

- Acar MB, Ayaz-Güner Ş, Gunaydin Z, Karakukcu M, Peluso G, Di Bernardo G, Özcan S, Galderisi U. 2021. Proteomic and Biological Analysis of the Effects of Metformin Senomorphics on the Mesenchymal Stromal Cells. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 9:
- Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, Kirkland JL, van Deursen JM. 2011. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 479: 232–236.
- Chen X-K, Yi Z-N, Wong GT-C, Hasan KMdM, Kwan JS-K, Ma AC-H, Chang RC-C. 2021. Is exercise a senolytic medicine? A systematic review. *Aging Cell* 20: e13294.

- Cuollo L, Antonangeli F, Santoni A, Soriani A. 2020. The Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) in the Challenging Future of Cancer Therapy and Age-Related Diseases. *Biology*, doi 10.3390/biology9120485.
- Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, Medrano EE, Linskens M, Rubelj I, Pereira-Smith O. 1995. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92: 9363–9367.
- Dirac AMG, Bernards R. 2003. Reversal of Senescence in Mouse Fibroblasts through Lentiviral Suppression of p53*210. *Journal of Biological Chemistry* 278: 11731–11734.
- Edwards MG, Anderson RM, Yuan M, Kendzierski CM, Weindruch R, Prolla TA. 2007. Gene expression profiling of aging reveals activation of a p53-mediated transcriptional program. *BMC genomics* 8: 80.
- Gonzales MM, Garbarino VR, Kautz TF, Palavicini JP, Lopez-Cruzan M, Dehkordi SK, Mathews JJ, Zare H, Xu P, Zhang B, Franklin C, Habes M, Craft S, Petersen RC, Tchkonja T, Kirkland JL, Salardini A, Seshadri S, Musi N, Orr ME. 2023. Senolytic therapy in mild Alzheimer's disease: a phase 1 feasibility trial. *Nature medicine* 29: 2481–2488.
- Gonzales MM, Wiedner C, Wang C-P, Liu Q, Bis JC, Li Z, Himali JJ, Ghosh S, Thomas EA, Parent DM, Kautz TF, Pase MP, Aparicio HJ, Djoussé L, Mukamal KJ, Psaty BM, Longstreth WTJ, Mosley THJ, Gudnason V, Mbangdadji D, Lopez OL, Yaffe K, Sidney S, Bryan RN, Nasrallah IM, DeCarli CS, Beiser AS, Launer LJ, Fornage M, Tracy RP, Seshadri S, Satizabal CL. 2022. A population-based meta-analysis of circulating GFAP for cognition and dementia risk. *Annals of clinical and translational neurology* 9: 1574–1585.
- Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, Evans TK, Giorgadze N, Hashmi SK, Herrmann SM, Jensen MD, Jia Q, Jordan KL, Kellogg TA, Khosla S, Koerber DM, Lagnado AB, Lawson DK, LeBrasseur NK, Lerman LO, McDonald KM, McKenzie TJ, Passos JF, Pignolo RJ, Pirtskhalava T, Saadiq IM, Schaefer KK, Textor SC, Victorelli SG, Volkman TL, Xue A, Wentworth MA, Wissler Gerdes EO, Zhu Y, Tchkonja T, Kirkland JL. 2019. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine* 47: 446–456.
- Hu Q, Peng J, Jiang L, Li W, Su Q, Zhang J, Li H, Song M, Cheng B, Xia J, Wu T. 2020. Metformin as a senostatic drug enhances the anticancer efficacy of CDK4/6 inhibitor in head and neck squamous cell carcinoma. *Cell Death & Disease* 11: 925.
- Huard CA, Gao X, Dey Hazra ME, Dey Hazra R-O, Lebsack K, Easley JT, Millett PJ, Huard J. 2023. Effects of Fisetin Treatment on Cellular Senescence of Various Tissues and Organs of Old Sheep. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, doi 10.3390/antiox12081646.
- Justice JN, Nambiar AM, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, Prata L, Masternak MM, Kritchevsky SB, Musi N, Kirkland JL. 2019. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine* 40: 554–563.
- Kastenhuber ER, Lowe SW. 2017. Putting p53 in Context. *Cell* 170: 1062–1078.
- Khan N, Syed DN, Ahmad N, Mukhtar H. 2013. Fisetin: a dietary antioxidant for health promotion. *Antioxidants & redox signaling* 19: 151–162.
- Kraig E, Linehan LA, Liang H, Romo TQ, Liu Q, Wu Y, Benavides AD, Curiel TJ, Javors MA, Musi N, Chiodo L, Koek W, Gelfond JAL, Kellogg DL. 2018. A randomized control trial to establish the feasibility and safety of rapamycin treatment in an older human cohort: Immunological, physical performance, and cognitive effects. *Aging and Immunity* 2017 105: 53–69.
- Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, Kovalev GI, Al-Regaiey K, Su L, Sharpless NE. 2004. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *The Journal of Clinical Investigation* 114: 1299–1307.
- Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. 2020. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of

- Aging. *Cell Metabolism* 32: 15–30.
- Kumari R, Jat P. 2021. Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 9:
- Lawless C, Wang C, Jurk D, Merz A, Zglinicki T von, Passos JF. 2010. Quantitative assessment of markers for cell senescence. *Biomarkers of Ageing: from Molecular Biology to Clinical Perspectives* 45: 772–778.
- Lind MI, Chen H, Cortazar-Chinarro M, Maklakov AA. 2017a. Rapamycin additively extends lifespan in short- and long-lived lines of the nematode *Caenorhabditis remanei*. *Experimental Gerontology* 90: 79–82.
- Lind MI, Chen H, Meurling S, Guevara Gil AC, Carlsson H, Zwoinska MK, Andersson J, Larva T, Maklakov AA. 2017b. Slow development as an evolutionary cost of long life. *Functional Ecology* 31: 1252–1261.
- Liu C, Yang L, Xu H, Zheng S, Wang Z, Wang S, Yang Y, Zhang S, Feng X, Sun N, Wang Y, He J. 2022. Systematic analysis of IL-6 as a predictive biomarker and desensitizer of immunotherapy responses in patients with non-small cell lung cancer. *BMC Medicine* 20: 187.
- Strimbu K, Tavel JA. 2010. What are biomarkers? *Current opinion in HIV and AIDS* 5: 463–466.
- Unver N, McAllister F. 2018. IL-6 family cytokines: Key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets. *Cytokine & growth factor reviews* 41: 10–17.
- Zhu Y, Tchkonja T, Fuhrmann-Stroissnigg H, Dai HM, Ling YY, Stout MB, Pirtskhalava T, Giorgadze N, Johnson KO, Giles CB, Wren JD, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Kirkland JL. 2016. Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors. *Aging cell* 15: 428–435.
- Zou Z, Tao T, Li H, Zhu X. 2020. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. *Cell & bioscience* 10: 31.