

# BUNKOVÁ SENESCENCIA A STARNUTIE

## Cell senescence and aging

Andrej DUKÁT<sup>1</sup>, Hana ŠTEFANIČKOVÁ<sup>2</sup>, Juraj PAYER<sup>1</sup>, Ján KYSELOVIČ<sup>1</sup>, Andrea GAŽOVÁ<sup>3</sup>, Marián BERNADIČ<sup>4</sup>, Juraj SMAHA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

<sup>2</sup>Institute of Science and Technology – ISTA Austria.

<sup>3</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. M. Wawruch, PhD.

<sup>4</sup>Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. F. Šimko, PhD., FRCP

### Abstrakt

Našu životnú dráhu a starnutie významne ovplyvňujú viaceré faktory, ako chronické ochorenia, socioekonomický stav a nezdravý životný štýl obzvlášť v období stredného života. Senescencia je dynamický proces, ktorý má rozličné funkčné charakteristiky. Záleží na druhu tkaniva, type induktorov a čase ich indukcie potom môžu senescentné bunky ovplyvniť opravu tkaniva a remodeláciu, predstavovať aj určitú prevenciu pred vznikom nádorov.

Senescentné bunky sú veľmi heterogénne v tkanivách človeka, takže každý orgán ich má rozdielne. Bunková senescencia je kontinuálna línia medzi ich životom a smrťou. Celkový stav buniek závisí od fyziologických signálov a od stresových signálov ku tkanivovej homeostáze a od organizmu ako celku za podmienok zdravia. Identifikácia molekulových ciest senescentných buniek umožnila vývoj látok (senolytík), ktoré môžu byť nápomocné v liečbe (tab. 1, obr. 1, lit. 52). Text v PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

**KLÚČOVÉ SLOVÁ:** senescencia, starnutie, senolytická liečba.  
Lek Obz 2025, 74 (7): 274-281

### Abstract

Our life and aging is influenced by many factors, as chronic diseases, socioeconomic state and unhealthy living style in period of our middle age. Senescence is the dynamic process with various functional characteristics. Depending on the tissues, inductors and timing senescent cells may have influences to tissue repair, remodelling, certain tumour prevention. They are very heterogenous in the organ tissues. Cell senescence is a continuous line between life and death. Cell status depends on physiological signalling and stress signals to tissue homeostasis in health. Identification of the molecular pathways of the senescent cells enables to find senolytics also for the possible therapy (Tab. 1, Fig. 1, Ref. 52). Text in PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

**KEY WORDS:** senescence, aging, senolytic therapy.

Lek Obz 2025, 74 (7): 274-281

### Úvod

Našu životnú dráhu a starnutie významne ovplyvňujú viaceré faktory, ako chronické ochorenia, socioekonomický stav a nezdravý životný štýl obzvlášť v období stredného života. Pre väčšinu osôb dlhšia trajektória života prináša so sebou výskyt chronických ochorení, ako kognitívne dysfunkcie, diabetes mellitus, Alzheimerovu chorobu, osteoporózu, kde je výskyt senescentných buniek. Je to technický výraz pre tzv. zombie bunky. Sú to tie, ktoré sú poškodené, nemajú schopnosť svojej samotnej opravy a udržiavajú sa v organizme pri starnutí. Sú ako „zombie“ – vzhľadom na ich sekretorické schopnosti zápalových molekúl, ktoré však urýchľujú náš celkový zostup. Majú robustný sekretorický fenotyp: zhoršujú regeneráciu tkanív, zápal, fibrózu, degeneráciu – to sú všetko procesy súvisiace so starnutím organizmu. V tomto kontexte sa o nich uvažuje ako pre možný terapeutický cieľ – senolytickú liečbu (1, 2).

Od roku 2015 sa vo výskumnom sledovaní v experimentoch totiž objavili prvé senolytiká – látky ovplyvňujúce proces starnutia (3, 4). Niektoré látky, ako napr. navitoclax mali nežiaduci účinok na trombocyty, a tak sa účinnosť senolytík využívala v existujúcich chemote-

rapeutikách. Nateraz prebieha vyše 20 klinických sledovaní a ďalších vyše 10 je v prípravných štádiách (5, 6). Senolytiká sa sledujú pri možnej liečbe takých ochorení, ako sú demencie Alzheimerovho a parkinsonského typu, ochorení, ako osteoartritída, alebo COVID-19. Od tejto skupiny látok sa očakáva nielen ovplyvnenie uvedených degeneratívnych ochorení, ale aj ďalšie možné pleiotropné účinky. Ako taká látka sa ukazuje foselutoclax, ktorá preukázala benefit pri rozvinutom edéme makuly u diabetikov (7). Liek inhibuje proteín, ktorý reguluje apoptózu odstránením senescentných buniek, a tým zlepšuje vízus u pacientov s diabetes mellitus, obzvlášť pri zotmení po dobu pretrvávania okolo 6 mesiacov (7).

Ďalšou podobnou senolytickou látkou je kombinácia D+Q (dasatinib a quercetín). Dasatinib je už FDA schválené chemoterapeutikum a quercetín je prirodzený flavonoid, ktorý sa nachádza prirodzene vo viacerých potravinách. Cielene ovplyvňuje povrchové receptory na určitú časť senescentných buniek, ktoré sa potom končia procesom apoptózy. Ukázalo sa, že táto kombinovaná látka v experimente zlepšuje kostnú denzitu. V pulmonológii zlepšila pľúcne funkcie u pacientov

s idiopatickou pľúcnou fibrózou. Z tohto dôvodu je užitočné pripomenúť si problematiku klinického významu senescencie, kde do úvahy prichádzajú aj nové lieky (8).

### **Patofyziologické a klinické implikácie**

Bunková senescencia je kontinuálna línia medzi ich životom a smrťou. Celkový stav buniek závisí od fyziologických signálov a od stresových signálov ku tkanivovej homeostáze a od organizmu ako celku za podmienok zdravia. Výsledok oboch je variabilný, keďže ho určujú také charakteristiky signálov, ako sú typ, veľkosť a trvanie parametrov a kapacita buniek na odpoveď. Ak je stres potenciálne škodlivý, poškodenie sa opravuje a obnoví sa štruktúrna a funkčná integrita buniek. Inou možnosťou je, že poškodenie je ireverzibilné a bunky aktivujú mechanizmy odumretia, aby sa obmedzil vplyv na degeneráciu celého tkaniva. Medzi týmito dvoma extrémnymi situáciami môžu bunky nadobudnúť iné stavy (často spojené s ich prežívaním), ale už s trvalými štruktúrnymi a funkčnými zmenami. Ako príklad je neproliferatívny, ale viabilný stav s terminálnou diferenciaciou, ktorá sa označuje ako senescencia. Tento názov navrhol v roku 1961 Hayflick ako „cell senescence“ (odvodené z latinčiny senex = starý). Pôvodne odvodený z pozorovania na normálnych diploidných bunkách, ktoré skončili svoju proliferáciu po určitom počte delení, neskôr je pripočítaný ku skráteniu teloméru. Odvtedy sa bunková senescencia ukázala ako odpoveď na mnohé stresory, vrátane expozície na genotoxické látky, nutričnú depriváciu, hypoxiu, dysfunkciu mitochondrií a aktiváciu onkogénov. Počas posledného desaťročia sa v experimente preukázali aj fenotypické následky senescentných buniek. Akokoľvek však ani ich špecifické markery, ani všeobecný konsensus definície, čo tvorí senescentné bunky, zatiaľ nie je. A hoci je jasný vzťah ku starnutiu organizmu, starnutie a senescencia nie sú synonymá. Bunky môžu skutočne podliehať senescencii nezávisle od veku organizmu pre celý rad signálov, ktoré nezávisia od skracovania teloméru. Následne senescentné bunky možno detegovať v hociktorom štádiu života od embryogenézy (kde sa podieľajú na vývoji tkanív) po dospelosť (kde chránia rozmnoženie poškodených buniek a podieľajú sa na obnove tkaniva a supresii nádorov). Takže bunková senescencia je príkladom pre antagonizujúcu evolučnú pleiotropiu, alebo programovanie buniek (s benefitom, resp. so zhubnými účinkami). Predkladaný prehľad sa zameria na niektoré okruhy týchto vzťahov.

### **Definícia a základné charakteristiky**

Bunková senescencia je stav spúšaný stresovými inzultami a určitými fyziologickými procesmi, charakterizované predĺžením (vo všeobecnosti ireverzibilným zastavením bunkového cyklu) so sekretorickými črtami, makromolekulárnym poškodením a zmeneným metabolizmom. Tieto črty sú pritom vzájomne poprepájané. Jednou zo spoločných črt senescentných buniek je ireverzibilné zastavenie bunkového cyklu. Je

to ako poplachová odpoveď na rôzne nežiaduce stimuly, alebo na aberantnú proliferáciu. Pritom ide o úplne inú terminálnu diferenciaciu, následkom čoho senescentné bunky nadobúdajú nový fenotyp a tento stav je v podstate ireverzibilný. V súčasnosti však nepoznáme určitý špecifický marker pre zastavenie cyklu senescentných buniek. Znamená to spoluúčasť viacerých faktorov a bunkových vlastností.

Senescentné bunky sú veľmi heterogénnymi v tkanivách človeka, takže každý orgán má ich rozdielne. Dokonca aj v rovnakých tkanivách sú rozdielne subpopulácie týchto buniek a je zrejme, že majú potom aj rozdielne črty. Problémom je, že v súčasnosti ich ani nevieme bezpečne diferencovať a nepoznáme ani markery, ktorými by sme ich teda mohli separovať.

Z tohto dôvodu experimentálne štúdie so senolytikami priniesli nejednotné výsledky. Navyše sa ukázalo, že nie všetky tieto bunky majú nepriaznivý vplyv: niektoré vedú k supresii nádorov, hojeniu rán a oprave tkanív. Imunitný systém sa po ich objavení snaží ich určitými mechanizmami vylúčiť, aby nevedli k prozápalovej odpovedi. Ich pomerne iba mierne poškodenie nemusí teda viesť k samotnej deštrukcii apoptózou. Túto upregulačnú cestu zatiaľ vôbec nepoznáme (hypoteticky organizmus môže mať imunitnú pamäť na senescentné bunky) – teda aby tieto bunky buď preživali, alebo aby ich imunitný systém celkom zlikvidoval.

Z uvedeného logicky vyplývajú snahy o imunologickú senolytickú farmakoterapiu. Teoretickým problémom však môže byť ovplyvnenie diferentných tried podskupín jednotlivých buniek.

Na základe hĺbkovej analýzy z databázy približne 800 000 molekúl sa podarilo odhaliť tri možné senolytiká a pomocou neurálneho sita umelou inteligenciou určit prediktory senolytickej aktivity pre následné sledovania v experimentoch (6). Výsledok definovanej látky však bude predstavovať istý problém, pretože napr. FDA nepozná starnutie ako chorobu (teda látku ako na špecifickú indikáciu).

Habitálna fyzická aktivita (napr. denná chôdza) predstavuje možnosť prirodzeného senolytika. Sedavý spôsob života teda môže byť určitým biomarkerom senescencie v budúcom období v siedmej, alebo ôsmej dekáde života danej osoby (5, 9). Podobne aj optimalizácia imunitného zdravia a jeho funkcie zdravým spôsobom života v zdravom životnom prostredí. V súčasnosti sa však ukazuje možnosť farmakoterapie skupinou GLP-1 agonistov. Liečbou diabetu možno dosiahnuť kardioprotekciu, nefroprotekciu, neurodegeneratívnu liečbu a ovplyvniť aj ďalšie procesy spojené so starnutím. GLP-1 agonisty celkovo preukazujú preventívne možnosti na celkový proces starnutia. Starnutie je totiž vedúcim rizikovým faktorom pre chronické ochorenia, ktoré sa zásadným vplyvom podieľa na mortalite a morbidite (10). Jeho základným mechanizmom je bunková senescencia (11) a tieto bunky majú schopnosť ireverzibilného rastu, ak sú vystavené potenciálnym onkogénnym inzultom (12). Aj keď je ich počet v postihnutých tkanivách relatívne nízky (u veľmi starých primátoch sa

zistilo, že dosahuje maximálne 15 % buniek s jadrom), ich sekretorické vlastnosti sú významné. Tieto bunky vylučujú prozápalové cytokíny, chemokíny, proteázy extracelulového matrixu a tvoria fenotyp, ktorý sa označuje ako SASP (senescence-associated secretory phenotype) (13, 14). SASP sa teda podieľa na zistenej korelácii medzi nahromadením senescentných buniek a lokálnou a systémovou dysfunkciou. Napriek zhoršeným mikropodmienkam (vnútorným aj vonkajším) tieto bunky sú stále viabilné, aj vtedy, ak majú poškodenú DNA, alebo pri zvýšených hladinách zápalových cytokínov, alebo aj pri pôsobení iných faktorov vedúcich k apoptóze. In vivo tieto bunky odstraňuje viac imunitný systém než nekróza a apoptóza (15).

Na základe uvedeného sa hľadajú také látky, ktoré by in vivo mohli zlepšiť funkcie kardiovaskulárneho systému, telesnú výkonnosť jedinca, mohli ovplyvniť osteoporózu a krehkosť a viesť k predĺženiu života, ktoré by selektívne pôsobili na senescentné bunky (16).

Bunková senescencia je pretrvávajúci stav zastavenia bunkového cyklu pri bunkovom strese a pri starnutí. Hoci primárne ochraňuje pred karcinómami, senescentné bunky (SNCS) majú iné fenotypy, keď predstavujú zmenené sekretorické fenotypy vylučovaním faktorov, ako cytokíny, chemokíny, rastové faktory a proteázy. Sú to látky, ktoré spôsobujú zápal a tumorigenézu (17). Tieto faktory sa potom podieľajú na starnutí, ako aj na ochoreniach, ktoré sa vyskytujú v staršom veku (ateroskleróza, osteoartritída, karcinómy). Cílené selektívne vylúčenie SNCS môže znižovať patofyziologické následky spojené so starnutím organizmu (18).

Senolytiká predstavujú liekovú skupinu, ktorá v experimente selektívne ničí SNCS, čo vedie ku predĺženiu dĺžky života a zvyšuje citlivosť na chemoterapiu. V experimente sa tiež preukázalo spomalenie hojenia rán, nárast perivaskulárneho a hepatálneho fibrotického tkaniva ako vedľajšie účinky pri sledovaní senolytickej liečby (19, 20). Prvé senolytiká, ako dasatinib, fisetín a quercetín, sa približne pred desaťročím zamerali na ovplyvnenie ciest na ochranu SNCS pred apoptózou. Následne sa potom izolovali ďalšie senolytiká, ktoré inhibovali proteín tepelného šoku, kardioglykozidy a bromodomain a viaceré mali ďalšie vedľajšie nežiaduce účinky, čo neumožnilo ich neskoršie zavedenie do klinického použitia.

Senescencia je dynamický proces, ktorý má rozličné funkčné charakteristiky. Záleží na druhu tkaniva, type induktorov a čase ich indukcie potom môžu SNCS ovplyvniť opravu tkaniva a remodeláciu, predstavovať aj určitú prevenciu pred vznikom nádorov. Tieto charakteristiky závisia od viacerých faktorov, ktoré ovplyvňujú milieu a ďalšie SNCS lokálne a vzdialené.

Ovplyvňujú ich mnohé faktory, ako sú opakovaná replikácia, potenciálne onkogénne mutácie, poškodenie DNA, metabolické inzulty, neutrofilny, radiácia a aj aktívované onkogény (21, 22).

SNCS podliehajú viacerým morfológickým a funkčným zmenám. Medzi ne patria celkové zväčšenia buniek jadier, mitochondrií, dekonvolúcie chromozómov

a remodelácii chromatinu. Vyvolaná zmenená expresia génov, zvýšená metabolická aktivita potom mení prežívanie s rezistenciou voči apoptóze (15). Niektoré (nie však všetky) SNCS získajú sekretorický fenotyp. Ich vplyvy sú potom následkom uvoľňovania interleukínov a iných cytokínov, chemokínov, ktoré aktivujú ochranné imunitné bunky, proapoptotické faktory, metaloproteinázy matrixu, rastové faktory, reaktívne metabolity, bioaktívne lipidy, bradykiníny a prostanoidy, mRNA, mitochondriálnu DNA a ďalšie nekódujúce nukleotidy a extracelulárne vezikuly. Ide teda zrejme o programovaný proces tkanivovej homeostázy (s fyziologickými funkciami počas embryonálneho a fetálneho vývoja). Normálne SNCS sú eliminované imunitným systémom krátko po ich rozpoznaní. Ale pri chronickom strese, alebo imunitnej dysfunkcii môžu perzistovať a potom vedú k prozápalovým a proapoptotickým SNCS (11, 12). Ukázalo sa, že akumulácia SNCS vedie k celému radu patofyziologických následkov, ktorými sa ovplyvňujú kmeňové bunky, progenitory, dysfunkciu na úrovni tkanív až systémovú. Týmito mechanizmami (spolu s vekom) zvyšuje morbiditu a mortalitu na chronické ochorenia (onkologické, kardiovaskulárne, neurodegeneratívne, hepatálne, renálne, diabetes mellitus, osteoporózu a osteoartritídu (23). Molekulová architektúra SNCS podmieňuje ich patofyziologické funkcie a sekretorický fenotyp. Senescencia je dynamický proces, ktorý má viacstupňový priebeh, ktorý ovplyvňujú intracelulárne a extracelulárne signály. Výsledkom je heterogénnosť funkčnej odpovede. Charakteristiky SNCS závisia od stupňa progresie senescencie, pôvodu induktorov a typu pôvodu buniek. Antiapoptotické mechanizmy SNCS formuje mikroprostredie, imunitné bunky, patogény a susedné bunky (24).

Medzi SNCS existujú rozdiely. Typy SNCS v tkanivách a orgánoch zodpovedajú nielen za fenotyp starnutia, ale aj za pôvod viacerých chronických ochorení. Profil SASP sa veľmi líši podľa druhu pôvodu v tkanivách. In vitro senescentné preadipocyty, endotelové bunky, myoblasty, fibroblasty a epitelové bunky sa líšia v upregulácii SASP faktorov. Vyššia expresia SASP pri niektorých bunkách sa podieľa na chronickom zápale a dysfunkcii pri starnutí, iných majú zasa iné vlastnosti. Tak napr. senescentné preadipocyty, ktoré uvoľňujú aktívín A, zhoršujú adipogenézu a vedú k metabolickej dysfunkcii. Senescentné melanocyty vedú k dysfunkcii telomér cez vylúčovanie chemokínu CXCR3, ktorý zhoršuje regeneračný potenciál kože pri starnutí. Nateraz nevieme, či všetky typy buniek sa môžu stať senescentnými. Podobne rozdiely v senescencii sa opisujú v kardiomyocytoch, či hepatocytoch a vedú zasa k zvýšenej expresii markerov poškodenia DNA. Špecifické populácie imunitných buniek (ako napr. makrofágy) zodpovedajú za fakt, že orgán sa stane senescentným.

Ďalšou otázkou sú typy induktorov. Je mnoho intracelulárnych aj extracelulárnych signálov, ktoré sa podieľajú na strate senescentných buniek pri tkanivovom poškodení, alebo vývoji nádoru. Sú to predovšetkým tie, ktoré poškodzujú DNA, dysfunkciu a dekapuláciu telo-

mér, expozícia na extracelulárnu DNA, aktivácii onkogénov, zvyšujúce stres, indukujú proliferáciu (IGF-1), agregáciu proteínov, ich zhoršené vychytenie znížením autofágiou. Ďalej saturovaných tukov a iných bioaktívnych lipidov (ako bradykiníny, keramidy, určité prostaglandíny). Potom reaktívnych metabolitov (kyslíkové radikály), hypoxiou/hyperoxiou, mechanickým stresom, zápalovými cytokínmi (TNF $\alpha$ ) a mnoho ďalších, ktorými tieto induktory zasa aktivujú kaskády transkripčných faktorov a ovplyvňujú zmeny epigenetiky (zmenená expresia celých stoviek génov). SASP zasa závisí od typov týchto induktorov a jej variácie sú pod vplyvom špecifických faktorov závislých od veľkosti ich expresie (napr. senescentné fibroblasty môžu uvoľňovať faktory, ako PDGF-AA – z trombocytov odvodený rastový faktor AA, alebo matrixový proteín CCN1). Je to proces, ktorý prebieha pri poškodení kože a uzatvorení rany. Senescentné fibroblasty však ovplyvňujú aj angiogénu cez sekréciu VEGF (cievneho endotelového rastového faktora) a vedú k invázii endotelových buniek a zvýšeniu vaskularizácie (16). Prolongovaná prítomnosť aberantných senescentných buniek má významne zhoršujúci vplyv pri malignite. Napr. chemoterapiou navodené senescentné fibroblasty vedú k relapsu nádorov a metastáz tým, že uvoľňujú SASP faktory, ako interleukíny (IL-6 a IL-8) (25).

Ďalším dôležitým faktorom je čas od indukcie senescencie. Trvá dlhšie, než je koniec pri ostatných bunkách (diferenciácia, replikácia, apoptóza, nekróza). Od iniciácie k dosiahnutiu úplného stavu bunkovej senescencie trvá od 10 dní po dobu 6 týždňov (v závislosti od druhu buniek). Napriek iniciálnym signálom, ktoré vedú k zastaveniu bunkového cyklu, senescentné bunky pokračujú v remodelácii ich chromatinu a transkripcii až do ich úplne neskorých fáz.

Tak sa potom môžu podieľať na prozápalovom SASP fenotype, indukcii poškodenia DNA, cez interferón 1 (IFN-1) (26). Molekulové a funkčné charakteristiky naprieč rôznym bunkovým typom však stále nepoznáme.

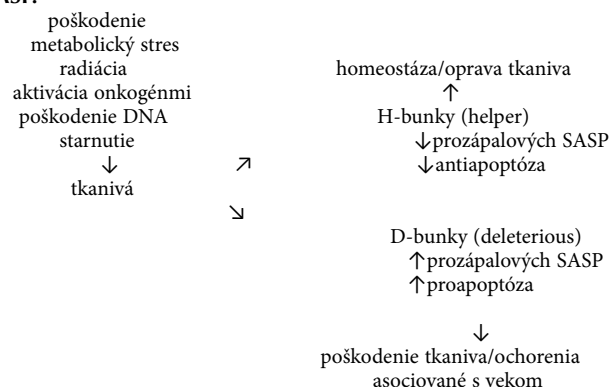
Rozdiely v SASP modifikuje ich mikroprostredie a zmeny v expresii génov. Veľmi sa líšia pri ich rôznych lokalizáciách, typoch pôvodu buniek, hormonálnom milieu, liekoch a prítomných patogénov s časom. Oslabenie SASP faktorov je pri farmakologickej liečbe aj endogénnymi glukokortikoidmi (27). Cez cirkulujúce mRNA a mtDNA sa SASP môže upregulovať, alebo downregulovať. Inhibítormi expresie SASP (metformín, rapamycín) sa vysvetľuje ich benefit pre tkanivovú dysfunkciu pri starnutí (28). Inhibícia JAK-STAT3 znižuje v experimente úbytok kostnej hmoty a krehkosť. Aj vplyv intermitentnej SASP inhibície (modulácie) znižuje uvedené stavy spojené s procesmi starnutia.

### Endokrinné a parakrinné vplyvy SASP

Akumulácia senescentných buniek vedie k lokálnejmu a systémovému zápalu, deštrukcii tkaniva, inhibícii imunitného systému a dysfunkcii kmeňových a progenitorových buniek. Faktory SASP tak môžu rozšíriť senescenciu na normálne nesenescientné bunky lokálne, ako aj systémovo.

Stupeň intenzifikácie sa môže časom zvyšovať prostredníctvom SASP, ako aj prostredníctvom iných komplexných regulačných mechanizmov. Príkladom môže byť amplifikácia regulácie sekrécie IL-1 $\alpha$ . Tento aktivuje transkripčné faktory (NF $\kappa$ B) vedúce k zvýšenej tvorbe IL-6 a IL-8 (aj samotnej IL-1 $\alpha$ ). SASP však môže byť regulovaný aj na epigenetickej úrovni (27, 29). Cez SASP senescentné bunky ovplyvňujú ich okolité prostredie, ako aj vzdialené tkanivá (čo môže byť výhodné, alebo naopak nevýhodné). Faktory, ktoré sa podieľajú na rozšírení senescencie, sú rôzne podľa typov buniek a presné súvislosti tiež úplne nepoznáme. Antiapoptotická obrana sa medzi senescentnými bunkami veľmi líši. Senescentné bunky sa môžu chrániť proapoptickým vplyvom vlastnej SASP upreguláciou antiapoptotickou ochranou, sú však rôzne typy týchto buniek. Iba niektoré typy senescentných buniek sú proapoptotické a protizápalové: D-bunky (deleterious) tvoria 30 – 70 % senescentnej populácie, H-bunky (helper) naopak neuvolňujú významné množstvá zápalových a proapoptotických faktorov. H-bunky zlepšujú funkciu kmeňových buniek, hojenie rán a tkanív a remodeláciu cez sekréciu rastových faktorov, ako sú PDGF-AA a TGF- $\beta$  (30). Ak však H-bunky perzistujú, môžu viesť napríklad k relapsu karcinómov a zrejme aj iných ochorení. Dôležitá je teda zrejme vzájomná interakcia D-buniek a H-buniek, ako je schematicky znázornené na obrázku 1. Na procese sa zúčastňujú mnohé faktory, vlastnosti buniek a ich súvislosti.

**Obrázok 1. Schematické znázornenie senescentných procesov SASP.**



### Sekrécia

Senescentné bunky vylučujú mnoho faktorov, ako prozápalové cytokíny a chemokíny, modulátory rastu, angiogénické faktory a metaloproteinázy matrixu (MMP), ktoré sa spolu označujú termínom SASP (senescent associated secretory phenotype), alebo SMS (senescence messaging secretome) (16). SASP má znaky senescentných buniek a mediuje viacero z ich patofyziologických účinkov. Zosilňuje a rozširuje senescenciu v jej autokrinných a parakrinných spôsoboch a aktivuje imunitné odpovede, ktoré odstraňujú senescentné bunky. SASP faktory mediujú vývoj senescencie, hojenie rán a plasticitu tkanív a podieľajú sa aj na pretrvávajú

chronického zápalu (označovaný ako inflammaging) (31). Tým sa vysvetľujú SASP niektoré z prostarnúcich účinkov senescentných buniek. SASP ďalej môže združovať nezrelé imunosupresívne myeloidné bunky v nádoroch prostaty a pečene a stimuluje tumorigenézu cez podporu angiogenézy a metastázovanie (16). SASP je pod zvýšenou kontrolou remodelácie a aktivácie transkripčných faktorov (napr. NF- $\kappa$ B). Signály idúce centripetálne, ktoré spúšťajú aktiváciu SASP, sú viaceré a líšia sa v závislosti od vyvolávateľov senescencie. Vedú k poškodeniu DNA, fragmentov cytoplazmatického chromatinu (spúšťa 1-typ interferónovej odpovede) (32). Sila SASP závisí od trvania senescencie, miesta pôsobenia prosenescentných stimulov a od typu buniek (33). Existuje tak veľká variabilita buniek na expresiu SASP. Senescentné bunky vzájomne komunikujú s ich mikroprostredím cez juxtakrinné signalizácie, uvoľnené kyslíkové radikály, cytoplazmatické mostíky a extracelulárne vezikuly, ako sú exozómy (33).

### **Poškodenie DNA**

Prvou molekulovou črtou spojenou so senescenciou je skrátenie teloméru. Výsledkom je porucha koncovej replikácie DNA počas sériových delení. Teloméry sú DNA štruktúry, ktoré sú v terminálnych slučkách na koncoch chromozómov stabilizujúce proteínové komplexy. Telomeráza je enzým, ktorý udržiava dĺžku teloméru. Nie je exprimovaný vo väčšine normálnych somatických (nie kmeňových) buniek, ale je exprimovaný vo väčšine nádorových buniek (potláča senescenciu). Pri kultivácii aktivita telomerázy v normálnych bunkách vedie k predĺženiu teloméru a rekonštituuje normálne bunky (34). V senescentných bunkách je pri poškodení miest DNA približne polovica lokalizovaná v teloméroch. Početné ďalšie genotoxické látky, ako radiácia (ionizujúca a ultrafialové žiarenia), farmaká (chemoterapeutiká) a oxidačný stres, sú ďalšími spúšťačmi senescencie. Túto môžu vyvolať aj aktívované onkogény a vedú k nekontrolovanej proliferácii potenciálnych nádorových buniek.

### **Poškodenie bielkovín**

Proteotoxicita je znakom starnutia a bunkovej senescencie (35). Takže poškodené bielkoviny napomáhajú v identifikovaní senescentných buniek. Vedúcim zdrojom v tomto poškodení sú kyslíkové radikály, ktoré oxidujú metionínové a cysteínové reziduá, menia bielkovinové obaly protein folding, a tým ich funkcie. Veľká časť proteínovej tyrozínfosfatázy (PTP) obsahuje reziduá na ich aktívnych miestach, a tie sa potom môžu oxidáciou inaktivovať. Táto inaktivácia potom spúšťa senescenciu cez hyperaktivovanú ERK signalizáciu (podobne, ako je to pri aktivovaných onkogénoch). Vysoké hladiny fosfo-ERK sú v preneoplastických léziách bohatých na senescentné bunky (napr. melanocytových névov, alebo benígnej hyperplázie prostaty). Tento PTP oxidačný znak možno dokázať pomocou monoklonálnych protilátok. Reaktívne kyslíkové radikály v prítomnosti kovov môžu karboxylovať reziduá prolínu, treonínu, lyzínu a arginínu. Karboxylácia bielkovín odkryva hydrofóbne

povrchy a vedie k ich „unfolding“ a agregácii. Okrem toho karboxylované reziduá môžu reagovať s amínovými skupinami tvoriacimi Schiffove bázy a tiež vedú k agregácii bielkovín. Spolu s tukmi a cukrami tvoria nerozpustné zhluky lipofuscínu. Lipofuscín možno potom vizualizovať v lyzozómoch svetelnou mikroskopiou, alebo histochemicky. Je to ďalší indikátor pre senescentné bunky. Pretrvávajúce poškodenie touto akumuláciou môže trvať mesiace, alebo až celé roky. Väčšina oxidačného poškodenia bielkovín je ireverzibilná a tiež môže slúžiť ako biomarker bunkovej senescencie.

### **Poškodenie lipidov**

Lipidy sú nevyhnutné pre zachovanie integrity bunkových membrán, pre tvorbu energie a pre vedenie signálov. Pri niektorých ochoreniach v závislosti od starnutia sú prítomné zmeny lipidového metabolizmu, ktoré vedú k zmenám lipidového profilu (36). Senescentné bunky majú významné zmeny lipidového metabolizmu. Nie je však jasné, ako sa toto podieľa na senescentnom fenotype. Dysfunkcia mitochondrií počas senescencie vedie cez reaktívne kyslíkové radikály k poškodeniu lipidov, lipidových depozitov a nahromadeniu lipofuscínu. Ale na rozdiel od oxidácie je v senescentných bunkách modifikovaný aldehyd odvodený z lipidov a, aj keď je dávnejšia známa asociácia s akumuláciou tuku, špecifické zloženie lipidových metabolitov stále nepoznáme úplne. V senescentných fibroblastoch sú zvýšené hladiny mastných kyselín, ich prekurzory a katabolity fosfolipidov a znížené sú hladiny linoleátu a dihomolinoleátu. Dochádza k zvýšeniu hladín voľného cholesterolu sprevádzanému znížením hladín fosfolipidov a esterov cholesterolu odvodených od acetátu.

### **Poruchy metabolického profilu v mitochondriách**

Senescentné bunky preukazujú viaceré zmeny mitochondrií (v ich funkcii, dynamike a morfológii). Mitochondrie sú menej funkčné so zníženým membránovým potenciálom, zvýšeným únikom protónov, zvýšenou masou a metabolizmom cyklu trikarboxylových kyselín. Napriek ich dostatku, schopnosť tvorby ATP je znížená (37). Senescentné bunky produkujú zvýšené množstvo kyslíkových radikálov, ktoré ďalej poškodzujú bielkoviny, tuky a vedú ku skráteniu teloméru. Okrem zmeny v pomere ADP : ATP dysfunkcia mitochondrií pri senescencii ovplyvňuje aj reguláciu SASP, ktorú potláča cez prozápalové faktory (38). V senescentných bunkách dochádza aj k zníženiu pomeru NAD/NADH (39). Zatiaľ však nevieme, či sa senescentné bunky podieľajú na poklese funkcií mitochondrií pri starnutí a ochoreniach spojených so stúpajúcim vekom.

### **Lyzozómy**

Na sekréciu je potrebná simultánna aktivácia anabolických a katabolických procesov (40). Zvýšený katabolizmus poskytuje energiu a určité látky pre lyzozómy, koncové degradačné produkty fagocytózy, endocytózy a procesu autofágie (41). Biogenéza lyzozómov je daná transkripčne a závisí od energetiky buniek, alebo od ich

potreby degradácie (41). Lyzozómy spolupôsobia s mitochondriami, na udržiavanie homeostázy mitochondrií. Lyzozómy v senescentných bunkách majú zvýšený počet aj ich veľkosť, čo sa preukázalo mikroskopicky ako cytoplazmatická granularita. Zvýšenie počtu lyzozómov je pokusom o udržanie rovnováhy medzi postupným hromadením dysfunkčných lyzozómov tvorbou nových lyzozómov. Preto je vyrovnaná rovnováha medzi anabolizmom a katabolizmom dôležitým faktorom pre sekreciu. Zvýšenie obsahu lyzozómov nemusí nevyhnutne odrážať zvýšenú aktivitu, takže stupeň autofágie tiež klesá (42). Keď sa poruší lyzozómovo-mitochondriová os, vedie to k poklesu mitochondriálneho obratu, ktorý zvyšuje tvorbu kyslíkových radikálov. Následkom toho tieto radikály pôsobia na bunkové štruktúry (vrátane lyzozómov), vedúce k ďalšiemu poškodeniu (42). Zvýšenie hmoty a aktivity lyzozómov je ďalším z biomarkerov senescencie. Z pohľadu možnosti liečby je preto zväčšenie kompartmentu lyzozómov aj miestom ovplyvnenia liekmi (napr. palbocicib, robocicib, abetmacicib). Ďalším miestom senescencie vo vzťahu k malfunkcii lyzozómov je už uvedená intralyzozomálna akumulácia agregátov lipofuscínu. Lipofuscín stimuluje expresiu antiapoptotického faktora (Bcl-2), čo je ďalšou charakteristickou črtou senescentných buniek (43). A napokon sa lyzozómy zúčastňujú aj v kontexte s chromatínom, ako bude uvedené ďalej.

### **Zmeny v génoch a epigenetike**

Na základe uvedených zmien dochádza aj k zmenám v expresiách génov, ktoré zodpovedajú za transkripčnú reguláciu kódujúcich a nekódujúcich RNA. Epigenetické modifikácie počas senescencie závisia väčšinou od daných okolností (44). Replikačná senescencia koreluje s celkovou stratou DNA metylácie na jej určitých miestach (44). Okrem celkovej straty DNA metylácie bunková senescencia je však spojená s fokálnou zvýšenou DNA metyláciou v jej určitých ostrovcích (45). Tento DNA metylačný profil sa trochu podobá na situáciu s karcinómami a na metylomový znak spojený so starnutím (45). Epigenetické alterácie počas senescencie majú však iný pôvod. Senescentné bunky majú celkovo zvýšenú dostupnosť chromatínu, profil genómu sa však líši v závislosti od stimulov (46). Počas senescencie sú prítomné viaceré modifikácie a variácie individuálneho histónu (44). Zmeny histónu patria k základným prejavom pri senescencii podieľajúcim sa na zastavení proliferácie a vplyvom SASP (44). Senescencia je sprevádzaná aj s morfológickými zmenami chromatínu. Závisí pritom aj od stimulov aj od typu buniek, keďže nie je rovnaká vo všetkých senescentných bunkách. Funkčný význam tohto zatiaľ ešte nepoznáme. Ďalšou črtou chromatínu je tzv. SADS (senescence-associated distension of satellites), ktorá spája dekompaktovanie pericentrických štruktúr heterochromatínu (45). Z tohto dôvodu sa SADS a SASP podieľajú na nestabilite genómu pri senescencii a s ňou spojenými zmenami štruktúry chromatínu (40). Pri mapovaní genómu a chromatinových spojení sa ukázali zmeny chromozómov

spolu so zníženou syntézou histónu ovplyvňujúce chromatin poukazujú na úlohu transkripčných faktorov pri senescentnom fenotype (47). Transkriptómové štúdie zistili súbor 13 génov regulujúcich typy buniek pri rôznych formách senescencie, vrátane onkogénov a replikátorov poškodzujúcich DNA (48). Definované boli zvlášť fibroblasty a endotelové bunky, ktoré majú transkriptómové črty spojené so senescenciou, ale so širokou variabilitou v rámci populácie.

### **MikroRNA a nekódujúce RNA**

Nekódujúce RNA, obzvlášť mikroRNA vo vzájomnom pôsobení potom ovplyvňujú senescenciu. Nekódujúce RNA regulujú zároveň aj SASP (49) a miRNA pri senescencii je zrejme oveľa významnejšia navyše od ich klasických funkcií. Nekódujúce RNA môžu totiž viazať RNA, DNA aj bielkoviny, ktoré regulujú senescenciu a určujú jej profil (50). Obsah miRNA v malých extracelulárnych vezikulách, ktoré sa uvoľňujú senescentnými bunkami sa časom mení (51). Detailný epigenetický rozbor presahuje rámec tohto prehľadu, ale predstavuje základ pre identifikáciu možných senolytík ako liečebného prístupu.

Rozdielne vplyvy senolytík na rôzne typy senescentných buniek. Identifikácia molekulových ciest senescentných buniek umožnila vývoj látok (senolytík), ktoré selektívne vedú k apoptóze. Inhibítory kináz dasatinib a flavonoid quercetin indukujú apoptózu v senescentných (a nie v nesenescenčných) preadipocytoch, resp. fibroblastoch a endotelových bunkách. Fisetin, ktorý je odvodený od quercetínu, je ďalšou identifikovanou senolytickou látkou. Geldanamycin a tanespimycin sú senolytiká na fibroblasty, endotelové bunky a kmeňové bunky mezenchýmu. Ako ďalšia trieda senolytík sú kardiálne glykozidy (digoxín a ouabaín), ktoré inhibujú Na/K-ATPázu. Oba zvyšujú proapoptotické proteíny BCL-2 skupiny, ktoré spúšťajú apoptózu senescentných fibroblastov (52). Duocarmycin, ako modifikujúca látka, ako cytotoxický konjugát bol zavedený na elimináciu niektorých typov senescentných buniek. Senolytická špecificta je veľmi limitovaná, pretože nie všetky senescentné bunky majú zvýšenú aktivitu SA  $\beta$ -ga, na ktorú by mala táto látka pôsobiť. Napríklad aj aktivované makrofágy, ktoré nie sú reálne senescentné, majú túto aktivitu zvýšenú (takže táto cesta systémového ovplyvnenia zrejme nebude pre prax veľmi reálna). Cieľom senolytík sú senescentné bunky viac než jednoduchý receptor, alebo samotný enzým. Ich vývoj pre porovnanie má viac spoločného s antibiotikami, než napr. s antihypertenzívami. Pri antibiotickej liečbe je stratégiou bunkovo špecifická ochrana na elimináciu poškodeného typu buniek (niekedy v kombinácii na zachytenie viacerých miest, čo zvyšuje ich účinnosť a znižuje výskyt vedľajších nežiaducich účinkov). Je to aj príklad látky navitoclax, ktorá má apoptotické účinky aj mimo žiaduceho cieľa – teda aj na viaceré nesenescenčné bunky (toto limituje jeho klinické použitie na lokálne a nie systémové pôsobenie v p.o. podaní). Inou je chemoterapeutická liečba, kde pacienti majú vyššiu záťaž senescentnými bunkami.

Rozvoj ochorení vo vzťahu k veku je oveľa rýchlejší, než je to u ostatných osôb v porovnateľnom veku.

**Tabuľka 1. Vybrané súčasti SASP** (senescence-associated secretory phenotype) (podľa 16).

<b>Interleukíny</b>	IL-6; IL-7; IL-1; IL-1b; IL-13; IL-15
<b>Chemokíny</b>	IL-8; MCP-2; MCP-4; eotaxín;
<b>Zápalové molekuly</b>	TGFb; GM-CSE; G-CSE; IFN-g; BLC; MIF
<b>Rastové faktory</b>	amfíregulín; epiregulín; heregulín; VEGF; angiogenín;
<b>Proteázy a regulátory</b>	MMP-1,-3,-10,-12,-13,-14; PAI-1,-2; tPA; uPA; katepsínB
<b>Receptory; ligandy</b>	ICAM-1,-3; sTNFR1; sTNFR2; TRAIL-R3; EGF-R
<b>Nebielkovinové molekuly</b>	PGE2; kysličník dusnatý, kyslíkové radikály
<b>Nerozpustné faktory</b>	fibronektín; kollagény; laminín

IL – interleukíny, TGF – transformujúci rastový faktor beta, CSE – granulocytov-makrocytový kolóniový stimulujúci faktor, IFN – interferón, MIF – makrofágový migračný inhibičný faktor, VEGF – cievny endotelový rastový faktor, MMP – metaloproteinázy matrixu, tPA – tkanivový aktívator plazminogénu, ICAM – intracelulárne adhezívne molekuly, TNFR1 – receptory tumor nekrotizujúcich faktorov, TRAIL – rekombinantné monoklonálne protilátky, EGF – stanovená glomerulová filtrácia, PGE – prostaglandín

## Záver

Senescencia buniek je dynamický proces, ktorý možno modifikovať lokálnym mikroprostredím, časovým faktorom a liekmi pri niektorých chorobných stavoch. Senescentné bunky môžu mať H (helpery) a D (deleterious) podtypy v závislosti od obsahu a typu induktorov vyvolávateľov bunkovej senescencie. V súčasnosti vieme iba málo o regulácii a progresii SASP, vulnerabilite/resistencii senescentných buniek voči rôznym senolytikám pri chorobných stavoch a voči rôznym populáciám senescentných buniek. Zrejme bude potrebné definovať aj variácie markerov medzi H a D bunkových podtypov. Iba tak bude možné nájsť strategické postupy, ktoré selektívne odstránia D senescentné bunky v správnom časovom úseku, ponechávajúc H senescentné bunky dostupné na fyziologické funkcie (ako napr. na opravu tkaniva). Predpokladá sa zároveň, že H-bunky sa môžu vzájomne meniť na D-bunkové podtypy, o mechanizmoch ktorých zatiaľ nevieme. Podobne ani to, ktoré tkanivá preferenčne obsahujú H a D senescentné bunky, aby sa určil ich klírens lokálne a systémovo. Tak bude možné nájsť možnosti ich ovplyvnenia pri procese starnutia, ako aj s tým súvisiacimi ochoreniami v asociácii so stúpajúcim vekom. Úlohou nami predloženého prehľadu bolo poukázať na druh bunkovej senescencie a niektoré črty ich buniek, definovať súčasný stav, možnosti identifikácie senescentných buniek a poukázať na úlohu senescentných buniek vo fyziologických a patofyziologických procesoch. Myslíme si, že je vhodné upozorniť už teraz na vývoj možných nových liečebných stratégií, ktoré sú v intenzívnom sledovaní.\*

\*Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

## Literatúra

1. SUDA M, PAUL KH, TRIPATHI U, et al. Targeting Cell Senescence and Senolytics: Novel Interventions for Age-Related Endocrine Dysfunction. *Endocrine Rev* 2024, 45: 655 – 675. Doi.org/10.1210/edrv/bnae010.
2. FINCHE CE. Senolytics and cell senescence: historical and evolutionary perspectives. *Evolution Medicine and Public Health* 2024; 82 – 85. Doi.org/10.1093/emph/eoae007.
3. RAFFAELE M, VINCIGUERA M. The costs and benefits of senotherapeutics for human health. *Lancet Healthy Longev* 2022, 3: e67 – e77.
4. MATJUSAITIS M, CHIN G, SARNOSKI EA, STOLZING A. Biomarkers to identify and isolate senescent cells. *Ageing Research Rev* 2016, 29: 1 – 12. Doi.org/10.1016/j.arr.2016.05.003 1568 – 1637/.
5. FIELDING RA, ATKINSON EJ, AVERSA Z, et al. Biomarkers of Cellular Senescence Predict the Onset of Mobility Disability and Are Reduced by Physical Activity in Older Adults. *J Gerontol* 2024, 79 (3): 1 – 9. Doi.org/10.1093/gerona/glad257.
6. WONG F, OMORI S, DONGHIA NM, et al. Discovering small-molecule senolytics with deep neural networks. *Nature Aging* 2022, 3: 734 – 750. Doi.org/10.1038/s43587 – 023-00415-z
7. CRESPO-GARCIA S, FOUMIER F, DIAZ-MARIN R, et al. Therapeutic targeting of cellular senescence in diabetic macular edema: preclinical and phase 1 trial results. *Nature Medicine* 2024, 30: 443 – 454. Doi.org/10.1038/10.1038/s41591-024-02802-4.
8. TIPIRNENI R, KARMAKAR M, AYANIAN JZ, et al. Predictors and Consequences of Poor Health Trajectories Among US Adults Ages 50 – 64: A Latent Class Growth Analysis. *J Gen Intern Med* 2025. Doi 10.1007/s11606-025-09436-3.
9. GORGOLIS V, ADAMS PD, ALIMONTI A, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell* 2019, 179: 813 – 827.
10. GOLDMAN DP, CUTLER D, ROWE JW, et al. Substantial health and economic returns from delayed aging may warrant a new focus for medical research. *Health Aff (Millwood)* 2013, 32: 1698–1705.
11. KIRKLAND JL. Inflammation and cellular senescence: potential contribution to chronic diseases and disabilities with aging. *Public Policy Aging Rep* 2013, 23: 12 – 15.
12. TCHKONIA T, ZHU Y, VAN DEURSEN J. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2013, 123: 966 – 972.
13. HERBIG U, FERREIRA M, CONDEL L. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006, 311: 1257.
14. KUILMAN T, MICHALOGLOU C, VREDEVELD LC. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell* 2008, 133: 958 – 961.
15. ZHU Y, TCHKONIA T, PIRTSHALAVA T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Ageing Cell* 2015, 14: 644 – 658. DOI: 10.1111/accel.12344.
16. COPPE JP, DESPREZ PY, KRTOLICA A, CAMPISI A. The senescence-associated secretory phenotype: the dark site of tumor suppression. *Annu Rev Pathol* 2010, 5: 99 – 118.
17. CHILDS BG. Senescent cells: an emerging target for diseases of aging. *Nat Rev Drug Dis* 2017, 16: 718–735.

18. NIEDERNHOFER LJ, ROBBINS PD. Senotherapeutics for healthy aging. *Nat Rev Drug Disc* 2018, 17: 377.
19. XU M. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med* 2018, 24: 1246 – 1256.
20. JOHMURA Y. Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. *Science* 2021, 371: 265 – 270.
21. HAYFLICK L, MOORHEAD PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961, 25: 585 – 621.
22. SUN Y. An updated landscape of cellular senescence heterogeneity: Mechanisms, technologies and senotherapies. *Translational Medicine of Aging* 2023, 7: 46 – 51.
23. TRIPATHI U, MISRA A, TCHKONIA T, KIRKLAND JL. Impact of Senescent Cell Subtypes on Tissue Dysfunction and Repair: Importance and Research Questions. *Mechanisms of Aging and Development* 2021, 198: 111548. Doi.org/10.1016/j.mad.2021.111548.
24. PRATA LGPL. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Semin Immunol* 2018, 40: 101275 – 101276.
25. DAVALOS AR. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumour progression. *Cancer metastasis review* 2010, 29 (2): 273 – 283.
26. ZIERHUT C, FUNABIKI H. Regulation and Consequences of cGAS Activation by self DNA. *Trends Cell Biol* 2020, 30 (8): 594 – 605.
27. LABERGE RM. Glucocorticoids suppress selected components of the senescence-associated secretory phenotype. *Aging Cell* 2012, 11 (4): 569 – 578.
28. WANG R. Rapamycin inhibits the secretory phenotype of senescent cells by a Nrl-2-independent mechanism. *Aging Cell* 2017, 16 (3): 564 – 574.
29. KANG C. The DNA damage response influences inflammation and senescence by inhibiting autophagy of GATA4. *Science* 2015, 349 (6255): 5612.
30. SAITO Y. Exercise enhances skeletal muscle regeneration by promoting senescence in fibro-adipogenic progenitors. *Nature Communicat* 2020, 11 (1): 889 – 890.
31. FRANCESCHI C, CAMPISI J. Chronic Inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol Biol Sci Med* 2014, 69 (Suppl 1): S4 – S9.
32. ACOSTA JC, BANITO A, WUESTEFELD T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol* 2013, 15: 978 – 990.
33. CHILDS BG, DURIK M, BAKER DJ, VAN DEURSEN JM. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med* 2015, 21: 1424 – 1435.
34. BIRAN A, PERELMUTTER M, GAL H, et al. Senescent cells communicate via intercellular protein transfer. *Genes Dev* 2015, 29: 791 – 802.
35. SHAY HW, WRIGHT WE. Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nat Rev Genet* 2019, 20: 299 – 309.
36. KAUSHIK S, CUERVO AM. Proteostasis and aging. *Nat Med* 2015, 21: 1406 – 1415.
37. PILS V, TERLECKI-ZANIEWICZ L, SCHLOSSERER M, et al. The role of lipid-based signalling in wound healing and senescence. *Mechanisms of Ageing and Development* 2021, 198: 111527. Doi.org/10.1016/j.mad/2021/111527.
38. BIRCH J, PASSOS JF. Targeting the SASP to combat ageing: Mitochondria as possible intra-cellular allies? *BioEssays* 2017, 39. Doi.org/10.1002/bies.201600235.
39. CORREIA-MELO C, MARQUES FDM, ANDERSON R et al. Mitochondria are required for pro-ageing features of the senescent phenotype. *EMBO J* 2016, 35: 724 – 742.
40. SALAMA R, SADAIE M, HOARE M, NARITA M. Cellular senescence and its effector programs. *Genes Dev* 2014, 28: 99 – 114.
41. SETTEMBRE C, BALLABIO A. Lysosomal adaptation: how the lysosome responds to external clues. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014, 6: a016907.
42. PARK JT, LEE YS, CHO KA, et al. Adjustment of the lysosomal-mitochondrial axis for control of cellular senescence. *Ageing Res Rev* 2018, 47: 176 – 182.
43. MCHUGH D, GIL J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *J Cell Biol* 2018, 217: 65 – 77.
44. CHENG LQ, ZHANG ZQ, CHEN HZ, LIU DP. Epigenetic regulation in cell senescence. *J Mol Med* 2017, 21: 1424 – 1435.
45. CRUICKHANKS HA, MCBRIAN T, NELSON DM, et al. Senescent cells harbour features of the cancer epigenome. *Nat Cell Biol* 2013, 15: 1495 – 1506.
46. DE CECCO M, CRISCIONE SW, PECKHAM EJ, et al. Genomes of replicative senescent cells undergo global epigenetic changes leading to gene silencing and activation of transposable elements. *Aging Cell* 2013, 12: 247 – 256.
47. CHAN ASL, NARITA M. Short-term gain, long-term pain: the senescence life cycle and cancer. *Genes Dev* 2019, 33: 127 – 143.
48. HERNANDEZ-SEGURA A, NEHME J, DEMARIA M. Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends Cell Biol* 2018, 28: 436 – 453.
49. PANDA AC, ABDELMOHSEN K, GOROSPE M. SASP regulation by noncoding RNA. *Mech Ageing Dev* 2017, 168: 37 – 43.
50. SUH N. MicroRNA controls of cellular senescence. *BMB Rep* 2018, 51: 493 – 499.
51. TERLECKI-ZANIEWICZ L, LÄMMERMANN I, LATREILLE J, et al. Small extracellular vesicles and their miRNA cargo are anti-apoptotic members of the senescence-associated secretory phenotype. *Aging* 2018, 10: 1103 – 1132.
52. NELSON G, KUCHERYAVENKO O, WORDSWORTH J, VON ZGLINICKI T. The senescent bystander effect is caused by ROS-activated NF- $\kappa$ B signalling. *Mechanisms of Ageing and Development* 2018, 170: 30 – 36. Doi.org/10.1016/j.mad.2017.08.005.

Do redakcie došlo 24. 4. 2025.

**Adresa pre korešpondenciu:**  
**Prof. MUDr. Andrej Dukát, PhD.**  
V. interná klinika LF UK a UNB  
Ružinovská 26  
826 06 Bratislava  
E-mail: [andrej.dukat@fmed.uniba.sk](mailto:andrej.dukat@fmed.uniba.sk)