

SENESCENCIA A MOŽNOSTI SENOLYTICKEJ LIEČBY

Senescence and senolytic treatment options

Andrej DUKÁT¹, Hana ŠTEFANIČKOVÁ², Juraj PAYER¹, Ján KYSELOVIČ¹, Andrea GAŽOVÁ³, Marián BERNADIČ⁴, Juraj SMAHA¹

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

²Institute of Science and Technology ISTA Austria

³Ústav farmakológie a lekárskej farmakológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. M. Wawruch, PhD.

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

Abstrakt

V predchádzajúcom prehľadovom článku (Lek obz 2025, 74 (7-8)) sme analyzovali základné patofyziologické aspekty, ktoré sa týkajú starnutia a nových poznatkov o senescentných mechanizmoch. Touto prácou nadväzujeme na túto teoretickú časť a poukazujeme na nové možnosti liečby v medicíne – senolytickej liečby. Záujem o jej rozvoj poukazuje na význam, ktorý sa bude týkať klinickej praxe už v relatívne krátkej budúcnosti. Antisenescentná senolytická liečba by sa mohla tak stať efektívnou adjuvantnou liečbou viacerých závažných ochorení spojených so starnutím organizmu u človeka (lit. 47). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVA: senescencia, senolytiká, liečba.

Lek obz 2025, 74 (8): 318-322

Abstract

In the recent review basic pathophysiological aspects of aging and senescence mechanisms have been discussed (Lek obz 2025, 74 (7-8)). This review is the following to the previous part dealing with new possibilities in medicine – senolytic therapy. At present research interests in this field lead to development of new therapeutic approaches of importance in the clinical practice. Antisenescence therapy may become as an effective adjuvant therapy of the diseases connected with an aging organism (Ref. 47). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: senescence, senolytic therapy.

Lek obz 2025, 74 (8): 318-322

Úvod

Epidemiologické sledovania poukazujú na významný problém starnutia populácií v mnohých krajinách sveta. Tento fakt sa významnou mierou bude podieľať problémom nielen zdravotníctva a zdravotnej starostlivosti spoločnosti, ale aj ich súvislostí v ekonomike a politike. V tejto krajine je starnutie populácie ešte viac vyznačené, ako v niektorých iných krajinách v okolí.

S istotou prinesie pre komunitu aj viaceré závažné sociálne problémy. Starnutie populácie je spojené s výskytom chronických degeneratívnych procesov, ako sú napríklad demencie, alebo onkologické ochorenia. Z tohto aspektu je potrebné upozorniť na niektoré možnosti senolytickej liečby, ktoré sa v poslednom období intenzívne sledujú. Môže totiž predstavovať jednu z možností preventívneho epidemiologického prístupu pri riešení horeuvedených súvislostí.

Očakáva sa, že okolo roku 2050 sa proporcia staršej generácie 60-ročných zdvojnásobí a bude predstavovať približne 2,1 bilióna a 80-ročných sa strojnásobí na približne 426 miliónov (1, 2).

Aj endokrinné ochorenia, ako diabetizita, osteoporóza a dysfunkcie štítnej žľazy a gonád, budú predstavovať závažný medicínsky problém obzvlášť v geriatrickej (3). Asociácia medzi stúpajúcim vekom a endokrinnými funkciami sa prejavuje poklesom koncentrácie viacerých hormónov v krvi (estrogénov u žien, testosterónu

u mužov, rastového faktora, aldosterónu a melatonínu).

Tieto zmeny priamo korelujú s rozvojom syndrómov a ochorení v staršej populácii, vrátane tých najzávažnejších, ako sú kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne (4, 5), sarkopéniu a zvýšenou adipozitou, poruchami cirkadiánnych rytmov spojených s poruchami spánku. Dokonca, aj keď ešte sú hladiny hormónov v normálnych rozmedziach, môže byť už prítomná dysfunkcia endokrinného systému so zmenami v efektorových cieľových orgánoch so zmenenou hormonálnou odpoveďou. Komplexné regulačné systémy sekrécie hormónov a ich aktivity sú ďalej ovplyvňované takými faktormi, ako je genetika, rasa, etnicita, pohlavie, štýl života, metabolické faktory a celkový zdravotný stav daného jedinca (6).

Starnutie je heterogénnym procesom na viacerých úrovniach, bunkových aj orgánových. Na týchto úrovniach sa podieľa celý rad vnútorných a vonkajších faktorov, vrátane epigenetických, a vonkajšieho prostredia. V súčasnosti je ťažké určiť poradie dôležitosti a následnosť uvedených komponentov, pretože ide o multifaktorový komplexný proces, ktorý stále celkom nepoznáme. Jeden zo známych faktorov je teda uvedená bunková senescencia.

Senescentné bunky sa hromadia v organizme s vekom, ale rôzne v rôznych orgánoch (4, 7). Pôvodne sa senescencia buniek definovala ako strata kapacity

replikácie spôsobená progredujúcim skracovaním telomér, čo viedlo k poškodeniu chromozómov a zastaveniu replikácií. Ale bunkovú senescenciu môžu vyvolať aj stres a onkogény, čo svedčí o tom, že patofyziologické implikácie sú tu podstatne zložitejšie (8, 9). Hromadenie senescentných buniek predstavuje pre tkanivá významné negatívne následky, keďže tieto nefunkčné bunky priamo, či nepriamo poškadzujú okolité bunky (6). Ako bolo podrobne rozvedené v predchádzajúcom prehľade (47), je to pre ich transformujúce sekrečné vlastnosti, zápalové a ďalšie poškadzujúce vlastnosti SASP, ktoré podporujú tvorbu nádorov a viacerých ochorení spojených so starnutím (vrátane aterosklerózy) (10). Tieto procesy sú však oveľa zložitejšie, pretože kým dlhodobá akumulácia senescentnými bunkami je pre organizmus škodlivá, krátkodobá predstavuje napríklad aj prevenciu karcinómov a zlepšuje poškodenie tkaniva a aj hojenie rán (9, 11, 12). Liečebné stratégie experimente sú už dokumentované, u človeka zatiaľ tieto prístupy nepoznáme, pretože v živom tkanive senescentné bunky spoľahlivo identifikovať doteraz nevieme. Zatiaľ sa spoliehame na možné biomarkery (13) (ako je to v súčasnosti už zvykom).

Charakteristiky užitočnosti biomarkerov boli detailne rozobrané v rôznych prehľadoch (14). Na tomto mieste je však potrebné pripomenúť, že samotný jednotlivý biomarker nie je prediktívny, lebo nezahŕňa viaceré dôležité črty procesov. Je potrebné si uvedomiť, že väčšina bielkovín exprimovaných za bazálnych podmienok v mnohých bunkách o prítomnosti, či chýbaní proteínu neinformuje a ani ho nemonitoruje (7).

Ako experimentálne, tak aj prierezové humánne štúdie preukázali, že bunková senescencia je podporným mechanizmom s vekom asociovaným deficitom fyzickej funkcie. Cirkulujúce bielkoviny, ktoré vylučujú senescentné bunky, asociojú s poruchou mobility MMD (major mobility disability), vývojom do perzistujúcej neschopnosti mobility PMMD (persistent mobility disability) a poklesom fyzických funkcií u starých ľudí, ktoré tak ovplyvňujú ich fyzickú aktivitu. Longitudinálna klinická štúdia Lifestyle Interventions in Elders Study sledovala panel 27 proteínov secerňovaných senescentnými bunkami u 1377 osôb (70- až 89-ročných), randomizovaných do štruktúrovanej pohybovej aktivity, alebo intervencie do zdravého starnutia. Poukázala na významnú asociáciu medzi viacerými biomarkermi senescencie. Pri MMD a PMMD to boli predovšetkým VEGFA (vascular endothelial growth factor A), TNFR1 (tumor necrosis factor receptor 1) a MMP7 (matrix metalloproteinase 7). Okrem toho VEGFA, GDF15, osteopontín a ďalšie senescentné biomarkery asociovali s poklesmi skóre krátkodobej fyzickej výkonnosti. V celej sledovanej kohorte vyššie stupne fyzickej aktivity asociovali s významnejšími poklesmi 10 senescentných proteínov pri sledovaniach po 12 a 24 mesiacov. Tieto údaje potvrdzujú, že bunková senescencia je podporným mechanizmom pre funkčný pokles asociovaný s vekom a aj potenciálom na možné zníženie tohto charakteristického znaku starnutia (15).

Strata fyzických funkcií s postupujúcim vekom významne zvyšuje riziko nežiaducich príhod, ako sú pády, zlomeniny, inštitucionalizácia, morbidita aj mortalita (16, 17). Je dokázané, že funkčné zlepšenie u starých osôb možno významne ovplyvniť telesným cvičením (18, 19). Telesné cvičenie je veľmi dôležitá súčasť liečebnej stratégie optimalizácie zdravia u starších osôb a posilnenie samostatnosti a nezávislosti od ich opatery druhými osobami. Bunková senescencia je faktor sprevádzajúci starnutie (20,21). Senescentné bunky sa hromadia v tkanivách so stúpajúcim vekom a sú mediátorom zápalu, zhoršovania funkcií a bunkovej remodelácie. Zároveň znižujú regeneračnú kapacitu lokálne aj systémovo (22). Nežiaduce účinky senescentných buniek sú sčasti mediované ich SASP, cytokínmi, chemokínmi, proteínmi matrixu, rastovými faktormi a prítomnosťou ďalších bioaktívnych molekúl (23). Bielkovinové komponenty SASP ako možné biomarkery senescencie (ich koncentrácie) a pokročilosť chronologického veku súvisia so stareckou krehkosťou, zníženou mobilitou, ale aj so zhoršenými pľúcnymi funkciami (24, 25). Koncept kauzálnej prediktívnej hodnoty biomarkerov pre stratifikáciu rizika je v súčasnosti v štádiu modelových testovaní. Je preto veľký záujem výskumných a farmakologických skupín zistiť behaviorálne a/alebo možné farmakologické intervencie na zmeny spôsobené senescentnými bunkami. Uvedená LIFE štúdia bola počtom dostatočne robustná, a tak jasne preukázala, že panel senescentných bielkovín asocioje so začiatkom a aj perzistenciou porúch pohyblivosti a poklesom fyzických funkcií. Intervenčný program viedol k zisteniu poklesu koncentrácií sledovaných proteínov. Vývoj liečebných možností cielených na senescentné bunky bude teda pomocným (tzv. surrogátom cieľom) v plánovaných klinických štúdiách na zlepšenie prežívania staršej cieľovej skupiny u ľudí. V priebehu procesu starnutia sa odohrávajú mnohé zmeny hormonálnej regulácie aj v uvedených endokrinných orgánoch, ktoré potom vedú k poruchám a ochoreniam. Tento stav okrem starnutia ovplyvňuje aj bunková senescencia – poškodeniami tkanív. Ako príklady môžeme uviesť osteoporózu, metabolický syndróm, diabetes mellitus 2. typu a genetické syndrómy. Senolytiká a senomorfiká môžu rozvoj týchto ochorení spomaliť, alebo do určitej miery zastaviť – proces aterosklerózy, chronického obličkového ochorenia, neurodegeneratívneho ochorenia, diabetu a jeho komplikácií, alebo aj karcinómov. Sledovania potenciálnych liečiv prebiehajú vo viac ako 30 klinických štúdiách, pričom sa sleduje ich účinnosť, dávkovanie a samozrejme bezpečnosť.

Možnosti cieleného ovplyvnenia senescentných buniek Nefarmakologické liečebné prístupy

Už dávnejšie bolo známe, že intervencie zamerané na zmenu diéty a na telesnej záťaži sú prevenciou akumulácie senescentných buniek, zmenšenom poškodení DNA, dysfunkcie mitochondrií, excesívneho oxidačného stresu a zápalu (26). Je to pre oslabenie vlastností senescentných buniek ako SASP (26). Ako prvá známa

možnosť bola opísaná kalorická reštrikcia, ktorá viedla k predĺženému prežívaniu. Neskôr sa opísala reštrikcia metionínu v diéte a ketogenická diéta ako možné zlepšenie metabolického stavu, ktorý zmiernil akumuláciu senescentných buniek.

Ďalšou jednoznačnou stratégiou spomalenia starnutia je telesné cvičenie, ktoré má celý rad zdravotných benefitov pri prevencii akumulácie senescentných buniek (27). Cvičenie aktivuje imunitné intrinsické bunky (28). Tiež sa ukázalo, že spojenie s vibráciou nízkej intenzity môže do určitej miery byť prospešné pre inhibíciu senescencie osteogénnych buniek.

Farmakologické liečebné prístupy

V súčasnosti sú štyri možné prístupy, ako ovplyvniť senescentné bunky, ktoré však boli sledované iba v predklinických štúdiách. Sú to tieto prístupy:

- a) inhibícia tvorby senescentných buniek,
- b) potlačenie SASP – senomorfiká,
- c) eliminácia perzistujúcich senescentných buniek – senolytiká,
- d) reprogramovanie senescentných buniek.

Inhibícia bunkovej senescencie

Cielená inhibícia bunkového cyklu je priamym zásahom do opísaného mechanizmu. Lokálna aplikácia, alebo intermitentné podávanie v experimentoch viedlo k priamej prevencii tvorby senescentných buniek (aby sa normálne bunky nestali senescentnými bunkami).

Potlačenie SASP (senescence-associated secretory phenotype – *senomorfiká*)

Keďže SASP faktory majú významnú úlohu pri chronickom zápale a progresii viacerých chronických ochorení, senomorfiká, ako inhibítory môžu prerušiť cesty medzi prozápalovými, proapoptickými senescentnými bunkami a ochoreniami bez priamej eliminácie senescentných buniek. Existuje viac cieľov ovplyvnenia signálnych ciest senomorfikami: NFκB (nuclear factor – κB), JAK (Janus kinase) a STAT (activator transcription signaling pathway). Iné senomorfiká ovplyvňujú rapamycínový komplex 1 (mammalian target of rapamycin complex 1; mTORC1), mitochondriálny komplex 1- a 4-related (napr. metformín), alebo MAPK kináza (mitogen-activated protein kinase). Ďalšie možnosti inhibície SASP sú modulácia NAD⁺/NADH metabolizmu, inhibícia „heat shock“ proteínu 90, neutralizácia SASP faktorov, alebo ich receptorov (29). Rapamycín je dokázaným imunopresívom vo vysokých dávkach. Je senomorfikum a znižuje krehkosť (frailty) (30), výskyt srdcového zlyhania (31), tvorbu karcinómov (32), kognitívne a imunitné dysfunkcie a s vekom stratu tukového tkaniva. Ruxolitinib je inhibítorom JAK1/ JAK2-STAT3 cesty, ktorá je dôležitá pri bunkovej senescencii. Ruxolitinib sa používa na liečbu rôznych klinických stavov, ako polycytémia rubra vera, myelofibróza a na ovplyvnenie pôsobenia štetu-versus-hostiteľ. Metformín je liekom prvej voľby pri liečbe diabetes mellitus už viac než polstoročie. Znižuje uvoľňovanie prozápalových SASP faktorov senescentnými bunkami aj cez uvedenú

cestu NFκB. 267. Je aj kardiovaskulárnym, kognitívnym protektívom a preukázal svoj benefit aj pri ochorení SARS-CoV-2 (33).

Eliminácia senescentných buniek – senolytiká

V experimente bolo pozorované, že bunková senescencia vedie k tvorbe určitých fenotypov s postupujúcim vekom. Toto pozorovanie viedlo k hľadaniu možností, ako oddialiť dysfunkcie spojené so senescenciou, alebo aj prirodzene odstrániť senescentné bunky (34, 35). Tak, ako ešte Koch postuloval v minulosti kauzalitu, boli v experimentoch transplantované senescentné bunky a dokázaný ich vplyv na vývoj tkanivových a orgánových dysfunkcií dokonca aj na diaľku (teda ako parakrinné, tak aj endokrinné). Následne bolo dokázané, že intermitentná eliminácia senescentných buniek túto dysfunkciu odstraňuje. Tieto experimentálne nálezy odhalili možné nové strategické postupy prevencie patológií spojených so starnutím (36, 37).

Senescentné bunky sú však viac rezistentné voči apoptóze ako nesenescentné, takže sú proapoptické faktory SASP (38). Bioinformatika identifikovala špecifické cesty senescentných buniek – SCAP (cell antiapoptotic pathways). Rôzne SCAP sú upregulované v závislosti od typov senescentných buniek, kde je inhibícia cez malé interferujúce RNA (siRNA). Tieto vedú k apoptóze 30 – 70 % senescentných buniek, ktoré sú proapoptické a poškadzujú tkanivá. Súčasti SCAP majú mnohé komponenty, ako sú mitochondriálne cesty a PAI-2 (plasminogen-activated inhibitor 2) (38, 39). Bioinformatika vyseletovala malé molekuly, ako cieľové SCAP. Výsledkom sú lieky ako dasatinib (na liečbu hematologických malignít), alebo quercetín (prirodzený flavonoid). Kombiácia dasatinibu a quercetínu má väčšiu senolytickú aktivitu než látky samotné. Ďalšou látkou so senolytickou aktivitou voči určitým senescentným bunkám je navitoclax (40). V súčasnosti je identifikovaných už viacero senolytík: flavonoid fisetín, piperlongumín, procyanidín a ďalšie. Väčšina súčasných senolytík pôsobí na SCAP cesty. Senolytiká druhej generácie sú napríklad aj kardioglykozidy (digoxín), alebo zoledronická kyselina (senolytická aj senomorfiká) (41).

Priame preprogramovanie in vivo

Napokon ďalšou stratégiou je cielené preprogramovanie, ktoré sa nazýva podľa autora aj „Yamanaka faktorom“ (42). Táto stratégia využíva transkripčné faktory, ktoré dostanú senescentné bunky bližšie k stavu podobnému kmeňovým bunkám. Môžu tak konvertovať senescentné bunky akumulované v orgánoch (napríklad endokrinných) na funkčné bunky. Možné využitie sa predpokladá napríklad aj pri takom ochorení, ako je diabetes mellitus (regeneračná kapacita β-buniek pankreasu), alebo pri znížení rozsahu sarkopénie (43, 44). Stále otvorenou otázkou na riešenie touto cestou preprogramovania sú malignity (45).

Záver

Akumulácia senescentných buniek so zvyšujúcim sa vekom vedie k poklesom všetkých funkcií organizmu (od mobility po endokrínologické dysfunkcie). Bunková senescencia je zároveň zásadným faktorom pri antitumoróznych mechanizmoch, ale nahromadenie senescentných buniek má významné škodlivé účinky na fungovanie tkanív. Senescentné bunky totiž tvoria prozápalové, profibrotické signály v rámci fenotypu SASP (senescenciou asociovaný sekréčný fenotyp). Existujú možnosti selektívneho odstránenia senescentných buniek (senolytických látok), znížením ich vplyvov (senomorfických látok), alebo reprogramovaním naspäť do nesenescenentného stavu. Prvotné klinické štúdie so senolytikami poukazujú na celkom nové liečebné možnosti a ďalšie klinické štúdie už prebiehajú aj na definovanie možných dlhodobých nežiaducich účinkov liečby tohto druhu (46). Antisenescenentná senolytická liečba by sa mohla tak stať efektívnou adjuvantnou liečbou viacerých závažných ochorení spojených so starnutím organizmu u človeka.

Senoterapia je novou liečebnou stratégiou, ktorá má potenciál významne zmeniť doterajšie existujúce liečebné možnosti. Cielená intervencia zameraná na senescentné bunky je zameraná na príčinu ochorení spojených so starnutím a môže zlepšiť zdravotný stav danej osoby viac než iba jedného ochorenia v čase. Akokoľvek však mnoho otázok zostáva otvorených, týkajú sa gerontodiagnostiky, vedľajších účinkov liečby, ako aj dlhobej liečby.

Ukazuje sa potreba kombinácie cielenej intervencie (štýl života, telesná aktivita plus lieky). Iba tak bude dosiahnutý zrejmy synergický účinok. Ak sa ukáže bezpečnosť a účinnosť senoterapie závažných ochorení spojených so starnutím, možno už dnes predpokladať v tomto kontexte nielen sekundárnu, ale aj primárnu prevenciu ochorení (a hádam aj možné predĺženie prežívania).*

*Tento článok neobsahuje priame štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. WHO. Ageing and health. Accessed April 5, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. NICCOLI T, PARTRIDGE L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol* 2012, 22 (17): R741 – R752.
3. SUDA M, PAUL KH, TRIPATHI U, et al. Targeting Cell Senescence and Senolytics: Novel Interventions for Age-Related Endocrine Dysfunction. *Endocrine Reviews* 2024, 45: 655–675.
4. ERUSALIMSKY JD, KURZ DJ. Cellular senescence in vivo: its relevance in aging and cardiovascular disease. *Exp Gerontol* 2005, 40: 634 – 642.
5. SUN Y. An updated landscape of cellular senescence heterogeneity: Mechanisms, technologies and senotherapies. *Translational Medicine of Aging* 2023, 7: 46 – 51.
6. SALAMA R, SADAIE M, HOARE M, NARITA M.: Cellular senescence and its effector programs. *Genes Dev* 2014, 28: 99 – 114.
7. MATJUSAITIS M, CHIR G, SARNOSKI EA, STOLZING A. Biomarkers to identify and isolate senescent cells. *Aging Res Rev* 2016, 29: 1 – 12.
8. TOUSSAINT O, MEDRANO EE, VON ZGLINICKI T. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes. *Exp Gerontol* 2000, 35: 927 – 945.
9. KUILMAN T, MICHALOGLOU C, VREDEVELD LCW, et al. Oncogene induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network *Cell* 2008, 133: 1019 – 1031.
10. IRVINE KM, SKOLEN R, BOKIL NJ, et al. Senescent human hepatocytes express a unique secretory phenotype and promote macrophage migration. *World J Gastroenterol* 2014, 17851 – 17862.
11. MUÑOZ-ESPIN D, CAÑAMERO N, MARAVER A, et al. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell* 2013, 155: 1104 – 1118.
12. DEMARIA M, OHTANI N, YOUSSEF SA, et al. An essential role for senescence cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell* 2014, 31: 722 – 733.
13. DUKÁT A, PAYER J, GAJDOŠÍK J, et al. Postavenie kardiálnych biomarkerov u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním. *Lek Obzor* 2020, 69 (6): 214 – 217.
14. DUKÁT A, PAYER J, GAJDOŠÍK J, et al. Miesto biomarkerov pri rutinnom manažmente pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a ich diagnostický a prognostický význam. *Lek Obzor* 2020, 69 (7 – 8): 261 – 263.
15. FIELDING RA, REJESKI WJ, BLAIR S, et al. LIFE Research Group. The Lifestyle Interventions and Independence for Elders study: design and methods. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011, 66: 1226 – 1237.
16. GURALNIK JM, SIMONSICK EM, FERRUCCI L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994, 49: M85 – M94.
17. NEWMAN AB, SIMONSICK EM, NAYDECK BL, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006, 295: 2018 – 2026.
18. PAHOR M, BLAIR SN, ESPELAND M, et al. LIFE Study Investigators. Effects of a physical activity intervention on measures of physical performance: results of the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot (LIFE-P) study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006, 61: 1157 – 1165.
19. PAHOR M, GURALNIK JM, AMBROSIUS WT, et al. LIFE Study Investigators. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA* 2014, 311: 2387 – 2396.
20. LeBRASSEUR NK, TCHKONIA T, KIRKLAND JL. Cellular senescence and the biology of aging, disease, and frailty. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2015, 83: 11 – 18.
21. MUÑOZ-ESPIN D, SERRANO M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014, 15: 482 – 496.
22. KIRKLAND JL, TCHKONIA T. Cellular senescence: a translational perspective. *EBioMedicine* 2017, 21: 21 – 28.
23. van DEURSEN JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature* 2014, 509: 439–446.
24. AVERSA Z, ATKINSON EJ, CARMONA EM, et al. Biomarkers of cellular senescence in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2023, 24: 101. Doi.org/10.1186/s12931-023-02403-8

25. BASISTY N, KALE A, JEON OH, et al. A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development. *PLoS Biol* 2020, 18: e3000599. Doi.org/10.1371/journal.pbio.3000599.
26. WILEY CD, CAMPISI J. The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention. *Nat Metab* 2021, 3 (10): 1290 – 1301.
27. SCHAFER MJ, MAZULA DL, BROWN AK, et al. Late-life time-restricted feeding and exercise differentially alter healthspan in obesity. *Aging Cell* 2019, 18 (4): e12966.
28. NILSSON MI, BOURGEOIS JM, NEDERVEEN JP, et al. Lifelong aerobic exercise protects against inflammaging and cancer. *PLoS One* 2019, 14 (1): e0210863.
29. DI MICCO R, KRIZHANOVSKY V, BAKER D, D'ADDA DI FAGAGNA F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021, 22: 75 – 95.
30. RAMOS FJ, CHEN SC, GARELICK MG, et al. Rapamycin reverses elevated mTORC1 signaling in lamin A/C-deficient mice, rescues cardiac and skeletal muscle function, and extends survival. *Sci Transl Med* 2012, 4 (144): 144ra103.
31. DANESHGAR N, RABINOVITCH PS, DAI DF. TOR signaling pathway in cardiac aging and heart failure. *Biomolecules* 2021, 11 (2): 168.
32. LABERGE RM, SUN Y, ORJALO AV, et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. *Nat Cell Biol* 2015, 17 (8): 1049 – 1061.
33. JANKOVSKÝ M, JACKULIAK P, NACHTMANN S, et al. Covid-19 in Hospitalised Patients with Type-2 Diabetes Treated with Metformin: A Systematic Review and Retrospective Analysis. *J Med Healthcare* 2025, 7 (5): 1 – 8.
34. KIRKLAND JL, TCHKONIA T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med* 2020, 288 (5): 518 – 536.
35. WISSLER GERDES EO, ZHU Y, TCHKONIA T, KIRKLAND JL. Discovery, development, and future application of senolytics: theories and predictions. *FEBS J* 2020, 287 (12): 2418 – 2427.
36. RAFFAELE M, VINCIGUERRA M. The costs and benefits of senotherapeutics for human health. *Lancet Healthy Longev* 2022, 3: e67 – e77.
37. TCHKONIA T, PALMER AK, KIRKLAND JL. New horizons: novel approaches to enhance healthspan through targeting cellular senescence and related aging mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2021, 106 (3): e1481 – e1487.
38. ZHU Y, TCHKONIA T, PIRTSKHALAVA T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell* 2015, 14 (4): 644 – 658.
39. PASSOS JF, SARETZKI G, AHMED S, et al. Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence. *PLoS Biol* 2007, 5 (5): e110.
40. ZHU Y, TCHKONIA T, FUHRMANN-STROISSNIGG H, et al. Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors. *Aging Cell* 2016, 15 (3): 428 – 435.
41. SAMAKKARNTHAI P, SAUL D, ZHANG L, et al. In vitro and in vivo effects of zoledronic acid on senescence and senescence-associated secretory phenotype markers. *Aging* 2023, 15 (9): 3331 – 3355.
42. TAKAHASHI K, YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006, 126 (4): 663 – 676.
43. MOISEEVA V, CISNEROS A, SICA V, et al. Senescence atlas reveals an aged-like inflamed niche that blunts muscle regeneration. *Nature* 2022, 613 (7942): 169 – 178.
44. AMOR C, FERNANDEZ-MAESTRE I, CHOWDHURY S, et al. Prophylactic and long-lasting efficacy of senolytic CART cells against age-related metabolic dysfunction. *Nature Aging* 2024, 4: 336 – 349.
45. FINCH CE. Senolytics and cell senescence: historical and evolutionary perspectives. *Evolution, Medicine, and Public Health* 2024: 82–85. Doi.org/10.1093/emph/eoae007.
46. 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.
47. DUKÁT A, ŠTEFANIČKOVÁ H, PAYER J, KYSELOVIČ J, GAŽOVÁ A, BERNADIČ M, SMAHA J. Bunková senescencia a starnutie. *Lek Obz* 2025, 74 (7): 274-281.

Do redakcie došlo 2. 5. 2025.

Adresa pre korešpondenciu:
Prof. MUDr. A. Dukát, PhD.

V. interná klinika LF UK a UNB
Ružinovská 26
826 06 Bratislava
E-mail: andrej.dukat@fmed.uniba.sk