

Accepted Manuscript

Accepted Manuscript (Uncorrected Proof)

Title: A Review of Senolytic Drugs in Reducing the Biological Problems of Aging

Authors: Sara Assadiasl^{1,2,*}, Sepehr Safdel¹, Mohammad Hossein Nicknam^{1,3}

1. *Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
2. *Iranian Tissue Bank and Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
3. *Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

***Corresponding Author:** Sara Assadiasl, Molecular Immunology Research Center, Iranian Tissue Bank and Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: assadiasl@sina.tums.ac.ir

To appear in: **Salmand: Iranian Journal of Ageing**

Received date: 2024/01/06

Revised date: 2024/02/26

Accepted date: 2024/03/03

First Online Published: 2024/03/04

This is a “Just Accepted” manuscript, which has been examined by the peer-review process and has been accepted for publication. A “Just Accepted” manuscript is published online shortly after its acceptance, which is prior to technical editing and formatting and author proofing. Salmand: Iranian Journal of Ageing provides “Just Accepted” as an optional service which allows authors to make their results available to the research community as soon as possible after acceptance. After a manuscript has been technically edited and formatted, it will be removed from the “Just Accepted” Website and published as a published article. Please note that technical editing may introduce minor changes to the manuscript text and/or graphics which may affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Please cite this article as:

Assadiasl S, Safdel S, Nicknam MH. [A Review of Senolytic Drugs in Reducing the Biological Problems of Aging (Persian)]. Salmand: Iranian Journal of Ageing. Forthcoming 2024. Doi: <http://dx.doi.org/10.32598/sija.2024.3813.1>

Doi: <http://dx.doi.org/10.32598/sija.2024.3813.1>

نسخه پذیرفته شده پیش از انتشار

عنوان: مروری بر نقش داروهای سنولیتیک در کاهش مشکلات زیست شناختی ناشی از پیری سلولی

نویسندگان: سارا اسدی اصل^{2,1*}؛ سپهر صافدل¹، محمدحسین نیک نام^{3,1}

۱. مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. مرکز تحقیقات و بانک فرآورده های پیوندی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

***نویسنده مسئول:** سارا اسدی اصل، مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، مرکز تحقیقات و بانک فرآورده های پیوندی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. ایمیل: assadiasl@sina.tums.ac.ir

نشریه: سالمند: مجله سالمندی ایران

تاریخ دریافت: 1402/10/16

تاریخ ویرایش: 1402/12/07

تاریخ پذیرش: 1402/12/13

این نسخه «پذیرفته‌شده پیش از انتشار» مقاله است که پس از طی فرایند داوری، برای چاپ، قابل پذیرش تشخیص داده شده است. این نسخه در مدت کوتاهی پس از اعلام پذیرش به صورت آنلاین و قبل از فرایند ویراستاری منتشر می‌شود. نشریه سالمند گزینه «پذیرفته‌شده پیش از انتشار» را به عنوان خدمتی به نویسندگان ارائه می‌دهد تا نتایج آن‌ها در سریع‌ترین زمان ممکن پس از پذیرش برای جامعه علمی در دسترس باشد. پس از آنکه مقاله‌ای فرایند آماده‌سازی و انتشار نهایی را طی می‌کند، از نسخه «پذیرفته‌شده پیش از انتشار» خارج و در یک شماره مشخص در وبسایت نشریه منتشر می‌شود. شایان ذکر است صفحه آرایی و ویراستاری فنی باعث ایجاد تغییرات صوری در متن مقاله می‌شود که ممکن است بر محتوای آن تأثیر بگذارد و این امر از حیطة مسئولیت دفتر نشریه خارج است.

لطفا این‌گونه استناد شود:

Assadiasl S, Safdel S, Nicknam MH. [A Review of Senolytic Drugs in Reducing the Biological Problems of Aging (Persian)]. *Salmand: Iranian Journal of Ageing*. Forthcoming 2024. Doi: <http://dx.doi.org/10.32598/sija.2024.3813.1>

Doi: <http://dx.doi.org/10.32598/sija.2024.3813.1>

Abstract:

Objectives: Considering the increase in the old adult population and age-related disorders there is a need for strategies to reduce the complications of aging. Senolytic drugs might improve the function of tissues and organs in elderly people by destroying senescent cells. In this review, we aimed to introduce different categories of senolytic drugs.

Materials and methods: The keywords “senolytic” and “senolysis” were searched in PubMed, Scopus, and Google Scholar search engines. All original, review, and systematic review articles published between 2015 and 2023 were studied systematically. After the validation of data, 50 out of 108 articles were selected and a summary of classifications and results was provided.

Results: Currently, 12 categories of senolytics, including kinase inhibitors, natural polyphenols, Bcl2 protein family inhibitors, P53 stabilizers, heat shock protein inhibitors, BET protein family inhibitors, cardiac steroids, PPAR α agonists, antibiotics, integrase inhibitors, caloric restriction and CAR-T cells have been introduced that are under study in different phases of preclinical or clinical research.

Conclusion: Considering the aging of the population, one of the strategies to deal with the debilitating effects of old age is senolytics, which can eliminate senescent cells with unfavorable function. The most studied categories with promising results include kinase enzymes and polyphenols, but novel strategies such as specific targeting of senescent cells with CAR-T cells are being developed.

Keywords: Aging, Cellular senescence, Geroscience, Senolytic

چکیده

اهداف: نظر به افزایش جمعیت سالمند و بیماری های مرتبط با سالمندی در جهان، نیاز به راهکارهایی برای کاهش عوارض پیری وجود دارد. داروهای سنولیتیک با از بین بردن سلولهای دچار پیری، عمدتاً با القا آپوپتوز در آنها، باعث بهبود عملکرد بافتها و اعضا در افراد سالمند میشوند. در این مقاله مروری به معرفی دسته های گوناگون سنولیتیک ها و نتایج منتشر شده درباره آنها پرداخته شده است.

مواد و روش ها: با توجه به انتشار اولین مقالات با این عنوان از سال ۲۰۱۵، تمام مقالات اصیل، مروری و مرور نظام مند در موتورهای جستجوی PubMed, Scopus و google scholar با کلیدواژه های senolysis و senolytic در بازه زمانی ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۳ بصورت سیستماتیک مورد بررسی قرار گرفت و پس از اعتبارسنجی از میان ۱۰۸ مقاله تعداد ۵۰ مقاله انتخاب شد و خلاصه یافته ها بصورت مقاله مروری تنظیم گردید.

یافته ها: در حال حاضر ۱۲ دسته سنولیتیک شامل مهارکننده های آنزیم کیناز، پلی فنل های طبیعی، مهارکننده های خانواده پروتئین های Bcl2، ثبات دهنده های P53، مهارکننده های پروتئین های شوک حرارتی، مهارکننده های خانواده پروتئین BET، استروئیدهای قلبی، آگونیستهای PPAR α ، آنتی بیوتیک ها، مهارکننده های اینترگراز، محدودیت کالری و CAR-T cells معرفی شده و در فازهای مختلف تحقیقاتی پیش بالینی یا بالینی تحت مطالعه می باشند.

نتیجه گیری: با در نظر گرفتن پیری جمعیت، یکی از راهکارهای مقابله با عوارض ناتوان کننده در افراد کهنسال داروهای سنولیتیک هستند که قادر به از بین بردن سلولها فرسوده با عملکرد نامطلوب می باشند. دسته های اصلی که بیشترین داده و امیدوارکننده ترین نتایج را داشته اند مهارکننده های آنزیم کیناز و پلی فنل های طبیعی می باشند ولی راهکارهای جدیدی همچون هدف گرفتن اختصاصی سلولهای پیر با استفاده از فناوری CAR-T cells نیز در این زمینه در دست بررسی می باشند.

کلیدواژه ها: سالمندی، پیری سلولی، علوم پیری، سنولیتیک

روند رو به رشد جمعیت سالمند مشکل تمامی جوامع اعم از توسعه یافته و در حال توسعه می باشد. بطوریکه طبق تخمین سازمان جهانی بهداشت، ۱ نفر از ۶ نفر جمعیت انسانی در سال ۲۰۳۰ سالمند خواهند بود و تا سال ۲۰۵۰، ۲.۱ میلیارد نفر انسان بیش از ۶۰ سال خواهند داشت که این بار اقتصادی، اجتماعی و بهداشتی قابل توجهی را بر جمعیت و دولتها تحمیل خواهد نمود (۱). علاوه بر این، پیری سلولها می تواند در هر دوره ای از زندگی آغاز شود، که این عارضه دلیل تعداد قابل توجهی از بیماریهاست که در ادامه به آنها خواهیم پرداخت. در واقع پیری سلولی^۱ میتواند حتی پیش از تولد آغاز شود چنانکه در پاتوژنز بیماری سندرم داون شواهدی بر پیری تخمک مادر وجود دارد. بنابراین پیری سلولی عارضه ای است که بدون توجه به سن افراد می تواند پایه ی بروز اختلالات و بیماری های مختلفی باشد.

داروهای سنولیتیک که هنوز معادل فارسی مناسبی برای آنها ابداع نشده است اولین بار در سال ۲۰۱۵ معرفی شدند و عملکرد آنها بعنوان داروهای که قادر به لیز کردن و کشتن سلولهای پیر هستند، عنوان شد (۲) و کاربرد آنها از شکل پیش بالینی به فازهای مختلف مطالعات بالینی کشیده شد. بدین ترتیب، نتایج قابل توجهی درباره اثربخشی سنولیتیکها در کنترل بیماری های گوناگون بدست آمد که این مطالعات هنوز هم ادامه دارند و به مرور زمان به تعداد بیماری های مورد مطالعه افزوده میشود. در واقع این داروها با از بین بردن انتخابی سلولهای پیر مشکل عملکردی، التهاب مزمن ناشی از پیری سلولی، و حضور فیزیکی سلولهای مقاوم به آپوپتوز را تا حدودی حل میکنند و این باعث بهبود عملکرد بافت مورد نظر میگردد. یکی از شاخص ترین بیماریهایی که ناشی از پیری سلولهای عصبی بوده و داروهای سنولیتیک تاثیر مناسبی بر کاهش سرعت پیشرفت آن داشته اند آلزایمر می باشد که مطالعات مختلفی درباره اثربخشی این داروها در آن انجام شده و در حال انجام است (۳، ۴). در این مقاله مروری

¹ cellular senescence

خلاصه مکانیسم‌های پیری سلولی و اثر انتخابی داروهای سنولیتیک بر این سلولها، انواع دسته‌های دارویی و راهکارهای درمانی با تاثیر سنولیتیک، و پیشرفتهایی که تاکنون در این زمینه صورت گرفته مورد بحث قرار میگیرد.

پیری سلولی

پیری^۲ از نظر علوم پایه بصورت بی‌ثباتی ژنومی، فرسودگی یا اختلال عملکرد سلول‌های پیش‌ساز، تغییرات تلومریک و اپی‌ژنتیک، هموستاز نامنظم، اختلال عملکرد میتوکندری‌ها، تغییر ارتباطات بین سلولی، التهاب مزمن خفیف، فیبروز بافتی، اختلال در تنظیم میکروبیوم بدن و پیری سلولی تعریف میشود که مجموعه این عوارض منجر به علائمی همچون ضعف، کندی حرکات، تحلیل عضلانی، اختلال شناختی خفیف و کاهش توانایی بهبودی از جراحی یا عفونت میگردند(۵). شایان ذکر است که عوامل فوق در پاتوژنز انواع بیماری‌های مزمن نیز مشاهده میشوند و گاه علائم فوق را نیز در این بیماریها مشاهده میکنیم. بنابراین این نظریه مطرح است که با از بین بردن سلولهای دچار پیری بتوان از ایجاد علائم سالمندی و همچنین درمان یا ممانعت از پیشرفت برخی بیماری‌های مزمن مرتبط با پیری سلولی جلوگیری کرد.

پیری سلول می‌تواند توسط عوامل استرس‌زا از جمله آسیب^۳ DNA، جهش‌های سرطانی یا فعال شدن انکوژن، اختلال عملکرد میتوکندری، متابولیت‌های واکنشی، هیپراکسی یا هیپوکسی، استرس پروتئوتوکسیک، سیگنال‌های خارج سلولی، تنش‌های مکانیکی، یا عفونت‌ها ایجاد شود. با آسیب DNA، پروتئین p16INK4a, p53/p21CIP1/WAF1/رتینوبلاستوما یا سایر مسیرها، که منجر به توقف چرخه سلولی و فنوتیپ ترشچی مرتبط با پیری (SASP^۴) میشوند فعال میشوند. بدین ترتیب با تنظیم مثبت مسیرهای بقا و

² aging

³ Deoxyribonucleic acid

⁴ Senescence-associated secretory phenotype

ضد آپوپتوز مانند خانواده^۵ Src کیناز، مسیر سیگنالینگ^۶ PI3K-AKT، مسیرهای پروتئین شوک حرارتی (Hsp^۷)، سرپین ها، مسیرهای میتوکندری یا پروتئین های مرتبط با Bcl-2 تنظیم کننده آپوپتوز^۸، سلول های پیر در برابر آپوپتوز مقاومت کرده و زنده می مانند(۶). با این حال، سلولهای پیر قادر به تکثیر نیز نبوده و ظاهراً در فازهای G1 و G2 سیکل سلولی متوقف شده اند. این سلولها عملکرد طبیعی ندارند و گاه با توجه به فنوتیپ SASP قادر به تولید فرآورده های التهابی در ریزمحیط اطراف خود بوده و منجر به التهاب مزمن میگردند.

مواد و روش ها

با توجه به انتشار اولین مقالات با این عنوان از سال ۲۰۱۵، تمام مقالات اصیل، مروری و مرور نظام مند در موتورهای جستجوی PubMed, Scopus و google scholar با کلیدواژه های senolytic و senolysis در بازه زمانی ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۳، در عنوان، بصورت سیستماتیک مورد بررسی قرار گرفت که از میان ۱۲۱ مقاله، ۱۰۸ مقاله که به زبان انگلیسی و قابل دسترسی آزاد (open access) بودند دانلود شد. پس از مطالعه مقالات و اعتبارسنجی تعداد ۵۰ مقاله انتخاب شد و خلاصه یافته ها بصورت مقاله مروری تنظیم گردید بطوریکه مقالات مروری تکراری یا تخصصی در یک بیماری خاص، ادیتوریاها، مطالعات موردی، و مقالات چاپ شده در مجلات نامعتبر و نتایجی که در خلاصه کنگره ها بصورت تکراری چاپ شده بودند حذف گردیدند. در انجام مطالعه از PRISMA Checklist استفاده شده است. مراحل انتخاب مقالات در شکل شماره ۱ آمده است (شکل ۱).

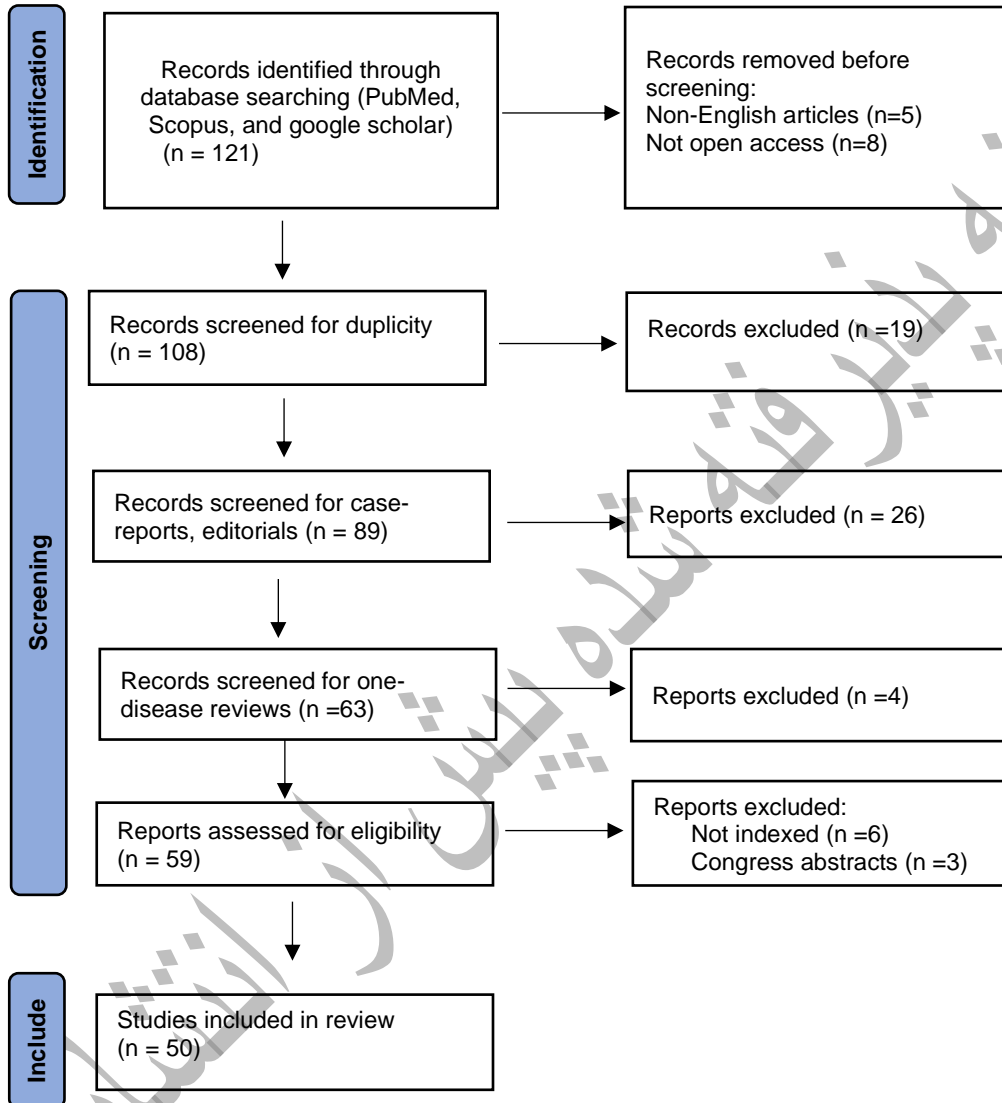
⁵ Src kinase family

⁶ PI3K/AKT pathway

⁷ heat shock proteins

⁸ BCL2 apoptosis regulator

شکل شماره ۱: فلوجارت انتخاب مطالعات بر اساس PRISMA



داروهای سنولیتیک

داروهای سنولیتیک اولین بار در سال ۲۰۱۵ معرفی شدند. مکانیسم اصلی عملکرد این داروها مهار مسیرهای ضد آپوپتوتیک در سلولهای پیر و آغاز روند آپوپتوز در این سلولها بدون آسیب زدن به سلولهای غیر فعال یا در حال تکثیر می باشد (۷). مولکولهای آپوپتوتیک هدف این داروها شامل پروتئین کینازهای همچون **ephrin B** و فسفواینوزیتید-۳ کیناز ($^9\text{PI3K}$) و خانواده **Bcl2** هستند (۸). به همین دلیل است که عمده داروهای سنولیتیک فعلی جزو دسته داروهای هستند که در درمان سرطانها کاربرد دارند. بعلاوه، راهکارهای درمانی جدیدی همچون استفاده از $^{10}\text{CAR-T cells}$ (۹) هم در این میان مطرح و مورد بررسی قرار گرفته اند. در این بخش دسته های دارویی مختلف با خاصیت سنولیتیک و خلاصه ای از دستاوردهای پیش بالینی یا بالینی مربوط به آنها مرور میشود (جدول شماره ۱).

۱- مهارکننده های آنزیم کیناز^{۱۱}

کینازها در بخش های مختلف عملکرد سلولی از جمله سیگنالینگ سایتوکایینی، توقف سیکل سلولی و پاسخ به آسیب های محیطی نقش دارند. مهار کننده های کیناز امروزه در درمان عوارض التهابی متعدد، بیماریهای روماتولوژیک و عفونتهای غیر قابل کنترل و همچنین در درمان برخی سرطان های خونی تایید شده و کاربرد دارند (۱۰، ۱۱). یکی از داروهای این دسته که آثار سنولیتیک آن مشاهده شده است داساتینیب^{۱۲} می باشد. داساتینیب، یا به اختصار **D**، یک مهارکننده تیروزین کیناز دوگانه $^{13}\text{ABL/SRC}$ کوتاه اثر خوراکی است. داساتینیب یک

⁹ Phosphoinositide 3-kinases

¹⁰ Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell

¹¹ kinase inhibitor

¹² Dasatinib

¹³ Src/ABL tyrosine kinase inhibitor

درمان موثر برای لوسمی میلوئیدی مزمن (CML^{14}) و لوسمی لنفوبلاستیک حاد کروموزوم فیلادلفیا مثبت ($Ph+ ALL^{15}$) می باشد. این دارو بخوبی کینازهای خانواده $Bcr-Abl^{16}$ و Src (Fyn, Yes, Lck, Src) و همچنین $c-KIT^{17}$ ، $PDGFR-\alpha^{17}$ و $PDGFR-\beta^{18}$ ، و گیرنده کیناز ephrin را مهار می کند (۱۲).

۲- پلی فنل های طبیعی^{۱۹}

۲.۱- کوئرستین^{۲۰} یا Q فلاونوئید اصلی موجود در سبزیجات و میوه ها است. کوئرستین در رژیم غذایی روزانه مصرف می شود، اما در دهه ۱۹۷۰ به عنوان ماده ای جهش زا گزارش شد.

ترکیب D+Q برای اولین بار در سال ۲۰۱۹ در یک مطالعه آزمایشی^{۲۱} برای درمان فیبروز ایدیوپاتیک ریه (IPF^{22}) استفاده شد. در این مطالعه D+Q بصورت سه روز متوالی به ۱۴ بیمار داده شد. طی هفته های اول و دوم پس از تجویز این ترکیب، فعالیت فیزیکی بیماران بهبود متوسطی نشان داد. با این حال، هیچ پیشرفتی در عملکرد ریه و کیفیت زندگی مرتبط با بیماری مشاهده نشد. نکته جالب توجه اینکه تغییری در سطح اجزا SASP در گردش خون بیماران ایجاد نشد که مکانیسم ضدپیری در کارآمدی این داروها را زیر سوال میبرد و این فرض را مطرح میکند که شاید این ترکیب از مسیر دیگری باعث بهبود عملکرد این افراد گردید (۱۳). کارآزمایی دیگری که با این ترکیب دارویی صورت گرفت بر روی ۹ بیمار دچار نفروپاتی دیابتی بود که D+Q بصورت سه روز متوالی و بشکل خوراکی برای این افراد تجویز شد و پس از ۱۱ روز هم باعث کاهش سطح اجزا SASP و هم کاهش بار سلولهای پیر گردید (۱۴). با توجه به این یافته ها، اثربخشی و عوارض D+Q بعنوان

¹⁴ Chronic myelogenous leukemia

¹⁵ Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia

¹⁶ Bcr-Abl tyrosine-kinase

¹⁷ Platelet-derived growth factor receptor alpha

¹⁸ Platelet-derived growth factor receptor beta

¹⁹ natural polyphenols

²⁰ Quercetin

²¹ Pilot study

²² idiopathic pulmonary fibrosis

یک ترکیب سنولیتیک در کارآزمایی های بالینی دیگری تحت بررسی می باشد که هنوز نتایج آنها منتشر نشده است.

۲.۲- فisetin^{۲۳} یا ۳,۳',۴',۷-tetrahydroxyflavone یک مولکول فلاونول زیست فعال است که در میوه ها و سبزیجاتی مانند توت فرنگی، سیب، خرمالو، انگور، پیاز و خیار در غلظت های بین ۲ تا ۱۶۰ میکروگرم بر گرم یافت می شود (۱۵). اخیراً تاثیر فisetin در کاهش تحلیل استخوانی مرتبط با پیری در مدل های موشی نشان داده شده است (۱۶). همچنین مشاهده شده که رژیم غذایی متناوب حاوی فisetin میتواند باعث بهبود عملکرد عروقی در مدل های موشی پیر شود (۱۷). با توجه به اثر فisetin در مهار تولید SASP از سلول های پیر و در نتیجه مهار نسبی واکنش های التهابی، مطالعه بالینی در بیماران COVID-19^{۲۴} در حال انجام است که اثر این ماده را در کاهش علائم بیماران مورد بررسی قرار میدهد (۱۸).

۲.۳- مواد دیگر در این دسته که خواص سنولیتیک خفیفی در آنها مشاهده شده است curcumin یا عصاره زرد چوبه، o-vanillin از متابولیت های وانیل، gingerenone A در زنجبیل و procyanidin C1 در عصاره انگور می باشند. یک مطالعه in vitro نشان داده است که curcumin و o-vanillin توانایی از بین بردن سلول های پیر موجود در دیسک بین مهره های انسان را دارند (۱۹). بعلاوه، در مدل های موشی پیر و چاق، رژیم غذایی حاوی curcumin در مقایسه با رژیم غذایی عادی بطور معناداری باعث کاهش پیری سلول های بافت کبدی در این موشها گردید (۲۰).

²³ Fisetin

²⁴ Coronavirus disease 2019

۳- مهارکننده های خانواده پروتئین های Bcl

خانواده پروتئین های Bcl^{۲۵} شامل Bcl-2, Bcl-w, BclXL, Mcl-1 می باشد که بخاطر تاثیری که در پایداری سلولهای با فنوتیپ پیری دارند اهداف مناسبی برای داروهای ضدپیری می باشند (۲۱). یکی از مهمترین داروهای سنولیتیک که برای مهار عملکرد این دسته پیشنهاد شده است ناویتوکلاکس می باشد. ناویتوکلاکس شکل تکامل یافته ی ABT-737 است که خود از ABT-263 مشتق شده است (۲۲). با توجه به اثرات ضدپیری قوی ناویتوکلاکس، مطالعاتی در زمینه این دارو انجام شده است. بعنوان مثال مشاهده شده که این دارو باعث مهار نارسایی قلب ناشی از آنژیوتانسین II در موش میگردد (۲۳). همچنین استفاده از ناویتوکلاکس در مدل‌های استئوآرتریت موش صحرائی، منجر به پاک سازی کندروسیت‌های استئوآرتریتی پیر شده و آنها را با کندروسیت‌های جوان جایگزین نمود. در این مدل‌ها، شاخص‌های التهابی نیز بطور معناداری کاهش یافتند (۲۴). با این حال، در مدل موشی پیر، این دارو با وجود کاهش فراوانی سلولهای پیر در بافت استخوانی، باعث کم شدن حجم استخوانهای تراکولار شد و توانایی استئوبلاست‌های مشتق از سلولهای مزانشیمی مغز استخوان در تولید ماتریکس معدنی دچار اختلال گردید (۲۵). ناویتوکلاکس در درمان هایپرمی (پرخونی) عملکردی در موش‌های پیر نیز نتایج قابل قبولی نشان داده است (۲۶). در این رابطه، عوارضی همچون کاهش تعداد پلاکت‌های خون نیز بدنبال مصرف این دارو گزارش شده است. ولی با گالاکتوکونژوگه کردن این دارو هم عوارض پلاکتی آن کاهش می یابد و هم اختصاصیت آن در هدف قرار دادن سلول‌های پیر بیشتر میشود (۲۷).

۴- ثبات دهنده های P53^{۲۶}

مولکول p53 نقش کلیدی در پاسخ به آسیب DNA و تنظیم چرخه سلولی دارد و می تواند آپوپتوز را از راه های مختلفی القا کند. یکی از داروهای مهم ثبات دهنده ی این مولکول UBX0101 است. UBX0101 یک

²⁵ BCL-2 family proteins

²⁶ p53 stabilizer

مهارکننده تعامل p53/MDM2 است. در واقع، MDM2²⁷ مولکول تنظیم کننده ی p53 بوده و ترکیب p53/MDM2 باعث کاهش پایداری p53 میگردد. یک مطالعه نشان داده است که UBX0101 آپوپتوز سینوویوسیت های پیر را در نمونه موشی استئوآرتریت القا میکند. همچنین این ماده میزان تغییرات اکسیداتیو پروتئین ها را در آرتروز مفصل زانو در موشهای پیر کاهش داد (28). این دارو در فاز یک مطالعه بالینی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت باعث کاهش درد در بیماران شد ولی با توجه به نوع پرسشنامه و فردی بودن جوابهای داده شده، این یافته چندان معتبر ارزیابی نشدند (29). بنابراین مطالعه ی مشابهی در فاز دو انجام گرفت که در آن به 177 بیمار دچار استئوآرتریت یک تک دوز این دارو داده شد و میزان درد در ایشان بررسی گردید. ولی یافته های این مطالعه هیچ تغییر محسوسی در میزان درد در مفاصل بیماران یا عملکرد ایشان در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد. همچنین مشخص نشد که UBX0101 تغییری در میزان SASP یا در تعداد سلولهای پیر میدهد یا خیر (30). ولی مطالعات پیشین نشان میداد که مولکولهای مهارکننده تعامل p53/MDM2 بیشتر قادر به کاهش SASP هستند تا از بین بردن سلولهای پیر (31). بهر حال نتایج این مطالعه هم چندان قابل اتکا نبود چرا که ممکن است یک دوز این دارو برای اعمال اثر کافی نباشد و نیاز به مطالعات تکمیلی برای بررسی اثربخشی این دارو در انسان وجود دارد.

دیگر ماده موثر در افزایش فعالیت p53، مهارکننده های FOXO4-TP53²⁸ هستند. در شرایط استرس سلولی، TP53 با فاکتور رونویسی FOXO 4 (FOXO) تعامل می کند و در نتیجه با تنظیم رونویسی پروتئین P21 مرتبط با پیری، پیری سلولی را القا می نماید. بنابراین با گسستن تعامل بین این دو مولکول نیز میتوان این روند را مختل کرد. اخیراً یک پپتید به نام ES2³⁰ طراحی شده که مانع از واکنش بین این دو مولکول میگردد و TP53 را برای القای آپوپتوز آزاد می کند. مطالعات نشان داده اند که این گونه پپتیدها می توانند به عنوان

²⁷ mouse double minute 2

²⁸ Forkhead box O 4

²⁹ tumor protein p53

³⁰ ES2 peptide

سنولیتیک برای از بین بردن سلول‌های سرطانی انسانی پیر در کشت سلولی و هم در مدل‌های موشی بکار روند. بعنوان مثال، تزریق سیستمیک مکرر ES2 به موش‌های مسن منجر به کاهش تعداد سلول‌های پیر در کبد با حداقل سمیت شد (32).

۵- مهارکننده‌های پروتئین‌های شوک حرارتی^{۳۱}

پروتئین‌های شوک حرارتی (Hsp) عموماً در شرایط استرس سلولی تولید شده و باعث القا فعالیت‌های التهابی و ترمیمی در بافت می‌گردند. اخیراً این دسته پروتئینی بعنوان هدف داروهای سنولیتیک مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در یک مطالعه حیوانی در موش‌های مدل سندرم پیری با جهش ژنتیکی $\Delta/Ercc1^{32}$ درمان با مهارکننده Hsp90 یعنی DMAG-۳۳۱۷ باعث افزایش دوره سلامت و تاخیر در بروز علائم پیری گردید (33). پروتئین CRYAB^{۳۴} نیز به عنوان یک پروتئین شوک حرارتی، مورد هدف داروهای سنولیتیک قرار گرفته است. استفاده از ماده هیدروکسی کلاسترول-۲۵ به عنوان مهارکننده CRYAB در مدل‌های موشی پیر منجر به افزایش توده عضلانی در این حیوانات شد. همچنین مطالعه *in vitro* نشان داد که این ماده باعث سینولیز (از بین رفتن سلول‌های پیر) در کشت سلول‌های ریه، قلب، کبد، کلیه، و غضروف مفصل انسانی میشود (۳۴).

³¹ Heat shock protein inhibitor

³² Excision repair cross-complementing group 1

³³ 17-Dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin

³⁴ α -crystallin β chain

۶- مهارکننده های خانواده پروتئین BET³⁵

خانواده پروتئین های BET³⁶ در تنظیم نسخه برداری در هسته نقش دارند و مهار آنها در درمان برخی سرطانها و بیماری های التهابی تاثیرات مثبتی نشان داده است(۳۵). همچنین مواد مهارکننده BET بعنوان داروهای سنولیتیک مورد بررسی قرار گرفته اند. بعنوان مثال، یک داروی BETd³⁷ بنام ARV-825 از یک سو، با کاهش NHEJ³⁸، و از سوی دیگر با افزایش بیان ژن های مرتبط با اتوفاژی، در محیط *in vitro* سبب از بین رفتن رده های سلولی پیر انسانی و سلول های کبدی پیر در موش ها گردید (۳۶). داروی سنولیتیک دیگر در این دسته JQ1 است که نشان داده شده که میتواند سلول های پیر را از طریق فروپتوز (نوعی مرگ سلولی وابسته به آهن) حذف نماید. این تحقیق همچنین پیشنهاد میکند که فروپتوز ممکن است به عنوان یک مکانیسم جدید در طراحی داروهای سنولیتیک مورد استفاده قرار گیرد (۳۷).

۷- استروئیدهای قلبی³⁹

استروئیدها یا گلیکوزیدهای قلبی بطور گسترده ای در درمان نارسایی قلبی استفاده میشوند. از داروهای این دسته میتوان به دیگوکسین اشاره کرد. این داروها با مکانسیمهایی از جمله هدف قرار دادن پمپهای Na⁺/K⁺ ATPase، باعث برهم زدن گرادیان الکتروشیمیایی و اسیدی شدن محیط داخل سلول می شوند. غشاء پلاسمایی سلول های پیر غلظت بیشتری از یون هیدروژن دارند، که آنها را نسبت به عملکرد گلیکوزیدهای قلبی حساس تر می کند. در یک مطالعه، سلول های فیبروبلاست پیر انسانی به ریه موش ها تزریق شدند و پس از یک دوره درمان با دیگوکسین، مشاهده شد که سطح بیان p16INK4a، که یک نشانگر رایج برای سنجش فراوانی سلول های پیر است، کاهش یافت. این نتایج نشان دهنده اثرات مثبت دیگوکسین بر کاهش سلول های فیبروبلاستی پیر

³⁵ BET inhibitors

³⁶ bromodomain and extra-terminal domain

³⁷ BET family protein degrader

³⁸ non-homologous end joining

³⁹ Cardiac steroids

می‌باشد (۳۸) دیگر گلیکوزید قلبی، ouabain، نیز به عنوان یک عامل سنولیتیک شناخته شده است. سلول‌های پیر نسبت به آپوپتوز ایجاد شده توسط ouabain حساس‌تر هستند. در یک مطالعه بر روی موش‌های ماده با سن ۲۴ ماه پس از ۵ دوره درمان با ouabain، مشاهده شد که سطوح آلبومین در خون، که در طول پیری کاهش می‌یابد، پس از دریافت این ماده به طور قابل توجهی افزایش یافت. همچنین، کاهش سطح بیان p16INK4a در چندین بافت از جمله کبد، قلب و کلیه در موش‌های پیر تحت درمان با ouabain نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. همچنین، در کبد، کاهش قابل ملاحظه‌ای در فعالیت SA-β-Gal⁴⁰ نیز مشاهده شد، که نشان‌دهنده کاهش تعداد سلول‌های پیر موجود در موش‌ها بود (۳۹).

۸- آگونیستهای PPAR α ⁴¹

PPAR α ⁴² یک گیرنده هورمون هسته‌ای است که اکسیداسیون و انتقال اسیدهای چرب را تنظیم می‌کند. فنوفیبرات یک آگونیست PPAR α است که برای درمان اختلالات تنظیم سطح چربی در انسان استفاده می‌شود. اخیراً نشان داده شده است که این دارو خواص درمانی در استئوآرتریت و تحلیل غضروف دارد (۴۰). در ادامه مشخص شد که فنوفیبرات باعث افزایش آپوپتوز و اتوفاژی در سلول‌های پیر می‌شود و سطح بیان ژنهای التهابی IL-6⁴³، CXCL8⁴⁴ و CCL2⁴⁵ را در سلول‌های پیر کاهش می‌دهد. علاوه بر این مشاهده شد که بیان PPAR α با افزایش سن در موش‌ها کاهش می‌یابد که این داده‌ها در کنار هم می‌توانند آگونیستهای PPAR α را به عنوان یک داروی جدید سنولیتیک مطرح کنند (۴۱).

⁴⁰ Senescence-associated beta-galactosidase

⁴¹ PPAR agonist

⁴² Peroxisome proliferator-activated receptor- α

⁴³ interleukin-6

⁴⁴ C-X-C Motif Chemokine Ligand 8

⁴⁵ C-C motif chemokine ligand 2

⁴⁶ cyclin-dependent kinase inhibitor 2A

با توجه به اختصاصیت بالای CAR-T cells ها در هدف قرار دادن مولکولهای سطحی سلولهای مختلف، بنظر میرسد که این راهکار درمانی در از بین بردن انتخابی سلولهای پیر کارآمد باشد (۹). در یک مطالعه موشی، ابتدا به منظور شناسایی یک هدف پروتئینی مناسب که به طور گسترده و اختصاصی بر روی سطح سلولهای پیر بیان شود، مجموعه داده‌های RNAseq^{۴۸} مشتق شده از سه مدل القای پیری شامل ۱. پیری ناشی از درمان در آدنوکارسینوم ریه موش، ۲. پیری ناشی از انکوژن در سلولهای کبدی موش، و ۳. پیری ناشی از کشت سلولهای ستاره ای کبدی موش بررسی شد و uPAR^{۴۹} به عنوان یک پروتئین که بر روی سلولهای پیر به میزان زیاد بیان می‌شود و نقش حیاتی در سلولهای نرمال ندارد و اساسا در اکثر سلولهای طبیعی بیان نمی‌شود، انتخاب شد. همچنین مشاهده شد که uPAR در بافت‌های بیماران مبتلا به اختلالات مرتبط با پیری به میزان بالایی بیان می‌شود. سپس برای ارزیابی اینکه آیا سلولهای uPAR-CAR می‌توانند به عنوان یک سنولیتیک واقعی در داخل بدن عمل کنند، از مدل موشی با پیری ناشی از انکوژن استفاده شد و مشاهده گردید که uPAR-CAR توانایی پاکسازی موثر سلولهای کبدی پیر را دارد. تجزیه و تحلیل‌های بافت‌شناسی تأیید کرد که در کبد موش‌های تحت درمان با سلولهای uPAR-CAR، تعداد سلولهای بیان کننده SA-β-gal به طور قابل توجهی کاهش یافته است. (۴۲) در ادامه، در مطالعه ای دیگر این گروه با تمرکز بر اختلال متابولیک به عنوان یکی از آسیب‌های مرتبط با پیری، نشان دادند که نسبت سلولهای uPAR مثبت با افزایش سن افزایش می‌یابد. تزریق سلولهای uPAR-CAR T به مدل‌های موشی پیر با بهبود هموستاز گلوکز و بهبود متابولیسم همراه بود. همچنین سلولهای uPAR-CAR T پس از تجویز یک دوز سبب کاهش متابولیت‌های ناشی از افزایش سن و رژیم غذایی، با اثرات طولانی‌مدتی شد. در واقع، نتایج این مطالعه یک اثر محافظتی بیش از یک ساله را در برابر پیری فیزیولوژیک در گونه‌ای از موش با میانگین طول عمر ۲ سال نشان داد (۴۳). در مطالعه ای دیگر مشاهده

⁴⁷ Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell

⁴⁸ RNA Sequencing

⁴⁹urokinase plasminogen activator receptor

شد که بیان NKG2DLs⁵⁰ در سلول‌های پیر افزایش میابد بر این اساس، یک NKG2D-CAR T cells که NKG2DL را هدف قرار می‌داد سنتز شد و مشاهده شد که به طور انتخابی سلول‌های پیرانسانی را در شرایط آزمایشگاهی هدف قرار می‌دهند. در ادامه، هدف قرار دادن سلول‌های پیر موشی در شرایط *in vivo* مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد که آسیب‌های بافتی متعدد مرتبط با پیری کاهش یافته و عملکرد فیزیکی در موش‌های پیر بهبود می‌یابد. سپس با مطالعه بر پستانداران غیرانسانی (Rhesus و cynomolgus macaques) نتایج مشابه و بدون هیچ‌گونه عوارض جانبی مشاهده شده شد (۴۴).

۱۰- آنتی بیوتیک‌ها

بدنبال مطرح شدن این نظریه که شاید آنتی بیوتیک‌ها خاصیت سینولیز داشته باشند، در یک مطالعه با هدف شناسایی و استفاده بعنوان سنولیتیک، ۱۵ آنتی بیوتیک تایید شده توسط FDA^{۵۱} مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه، به طور خلاصه از BrdU^{۵۲} به عنوان یک عامل آسیب‌رسان به DNA، برای القای پیری بر روی دو رده سلولی فیبروبلاست انسانی MRC-5 و BJ استفاده شد و سپس توانایی هدف قرار دادن جمعیت سلولی پیر توسط آنتی بیوتیک‌ها با استفاده از یک سیستم سنجش سنولیتیک مورد ارزیابی قرار گرفت. در این غربالگری، آزیترومایسین و روکسیترومایسین به عنوان دو داروی سنولیتیک شناسایی شدند (۴۵). همچنین در مطالعه ای دیگر نیجریسین که یک آنتی بیوتیک محلول در چربی و واسطه تبادل الکتریکی H⁺ و K⁺ می‌باشد مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد که این آنتی بیوتیک منجر به کاهش K⁺ داخل سلولی و متعاقب آن القای پیروپتوز در سلول‌های پیری می‌شود (۴۶). با این حال، هنوز مطالعه حیوانی یا انسانی تایید کننده یافته‌های فوق در دست نیست.

⁵⁰ natural killer group 2 member D ligands

⁵¹ Food and Drug Administration

⁵² Bromodeoxyuridine

۱۱- مهارکننده های اینتگراز^{۵۳}

رالتهگراویر^{۵۴} یک دارروی مهارکننده اینتگراز است و از دسته مواد ضدویروسی است که اینتگراز ویروس^{۵۵} HIV را هدف قرار می دهد، در یک مطالعه انجام شده بر روی ۴۸ بیمار مبتلا به عفونت HIV، مشاهده شد که این دارو به طور قابل توجهی باعث کاهش زیرگروه های لنفوسیت های T پیر می شود (۴۷).

۱۲- محدودیت کالری^{۵۶}

اگر چه محدودیت کالری یک مداخله دارویی محسوب نمی شود ولی با توجه به نتایج حاصل از مطالعات حیوانی و انسانی، می تواند تاثیرات مشابه با دارو های سینولیتیک داشته باشد. در واقع، روزه داری یا محدود کردن مصرف کالری بدون سوء تغذیه یکی از موثرترین راه ها برای به تاخیر انداختن فنوتیپ پیری در سلول ها محسوب میشود. اخیراً مشاهده شده است که محدودیت کالری می تواند از تجمع سلول های پیر در انسان و موش جلوگیری کند (۴۸). در یک مطالعه که بر روی ۱۵ فرد میانسال که به طور میانگین بیش از ۹ سال تحت رژیم محدودیت کالری بودند انجام گرفت، مشاهده گردید که این افراد پروفایل بیان ژن جوان تری در عضلات اسکلتی نسبت به افراد گروه کنترل نشان میدهند و بیان ژن های PI3K^{۵۷} و PKB^{۵۸} در این افراد بطور قابل توجهی کاهش یافته است (۴۹). در مطالعه ای دیگر که بر روی ۱۲ فرد که بطور میانگین بمدت ۱۰ سال تحت رژیم محدودیت کالری بودند انجام گرفت، بیان فاکتورهای SASP (p16, MMP9^{۵۹}, IL-1A, IL-6 و IL-1a) در مخاط کولون نسبت به افراد گروه کنترل کاهش معناداری نشان داد (۵۰). مکانیسم دیگری که محدودیت کالری می تواند از طریق

⁵³ integrase inhibitors

⁵⁴ Raltegravir

⁵⁵ human immunodeficiency viruses

⁵⁶ calorie restriction

⁵⁷ Phosphoinositide 3-kinases

⁵⁸ protein kinase B

⁵⁹ Matrix metalloproteinase 9

آن تاثیرگذار باشد جلوگیری از تولید ضایعات DNA و کمک به ترمیم آنها می‌باشد. در مطالعه‌ای که بر روی موشهای صحرایی انجام شد مشاهده گردید که محدودیت کالری کاهش وابسته به سن فعالیت اتصال انتهایی غیر همولوگ (NHEJ) را در بافت موش کاهش می‌دهد که این ویژگی، ترمیم شکستگی های DNA دو رشته ای را بهبود می‌بخشد (۵۱).

نسخه پذیرفته شده پیش از انتشار

جدول شماره-۱: خلاصه ای از داروهای سنولیتیک تحت مطالعه و نتایج حاصل از استفاده آنها

دسته	ماده یا راهکار درمانی	نوع مطالعه	نتایج	محقق / محققین
پلی فنل های طبیعی	داساتینیب D (D+Q)	انسانی	بهبود موقت فعالی فیزیکی در بیماران فیبروز ایدیوپاتیک ریه	Justice(13)
	کوئرستین Q (D+Q)	انسانی	کاهش SASP و کاهش بار سلولهای پیر در بیماران نفروپاتی دیابتی	Hickson(14)
	فیسستین	حیوانی (موش)	کاهش تحلیل استخوان مرتبط با پیری	Hambrigh(16)
	عصاره زردچوبه	حیوانی (موش)	بهبود عملکرد عروقی در مدل پیر	Mahoney(17)
		حیوانی (موش)	کاهش پیری سلولهای کبد	Lee(20)
		عصاره زردچوبه، متابولیت‌های وانیل، زنجبیل و عصاره انگور	In vitro (دیسک بین مهره ای انسان)	از بین رفتن سلولهای پیر
	مهارکننده های پروتئین های Bcl	ناوپتوکلاکس	حیوانی (موش)	از بین رفتن کندروسیت‌های استئوآرتریتی پیر و کاهش شاخص های التهابی
UBX0101		حیوانی (موش)	کاهش سلولهای پیر در استخوان، کاهش حجم استخوانهای تراکولار	Sharma(25)
		حیوانی (موش)	درمان هایپرمی عملکردی در مدل پیر	Tarantini(26)
		حیوانی (موش)	آپوپتوز سینوویوسیت‌های پیر در روماتوئید آرتريت	Chin (28)
ثبات دهنده های P53	انسانی	کاهش درد مفاصل بیماران استئوآرتریت	Hsu(29)	
	پپتید ES2	In vitro	از بین بردن سلولهای سرطانی پیر انسان	Le (32)
مهارکننده های پروتئین شوک حرارتی	حیوانی (موش)	کاهش سلولهای پیر کبدی در مدل پیری	Le (32)	
	۱۷- DMAG	حیوانی (موش)	تاخیر علائم پیری در مدل جهش ژنتیکی سندرم پیری	Fuhrmann(33)
	هیدروکسی کلسترول-۲۵	حیوانی (موش)	افزایش توده عضلانی در مدل پیر	Limbad(34)
مهارکننده های پروتئین های BET	ARV-825	In vitro	از بین رفتن سلولهای پیر در کشت سلولهای انسانی	Limbad(34)
		In vitro	از بین رفتن سلولهای پیر در کشت سلولهای انسانی	Wakita(36)
	JQ1	حیوانی (موش)	از بین رفتن سلولهای پیر کبدی	Wakita(36)
		In vitro	از بین رفتن سلولهای پیر با فروپتوز	Go(37)

Triana(38)	از بین رفتن فیبروبلاستهای پیر انسانی تزریق شده به موش	حیوانی (موش)	دیگوکسین	استروئیدهای قلبی
Guerrero(39)	افزایش سطح آلبومین، کاهش شاخص های مولکولی پیری (کاهش بار سلولهای پیر)	حیوانی (موش)	ouabain	
Nogueira(40)	کاهش تحلیل غضروف در استئوآرتریت	انسانی	فنوفیبرات	آگونیست های PPAR α
Del Rey(41)	کاهش بیان ژن های انتهایی در سلولهای پیر و جبران کاهش PPAR α در آنها	حیوانی (موش)		
Amor(42)	از بین رفتن سلولهای پیر کبدی	حیوانی (موش)	uPAR-CAR	CAR-T cells
Amor(43)	بهبود هموستاز گلوکز و بهبود متابولیسم در مدل پیر	حیوانی (موش)		
Yang(44)	کاهش آسیبهای مرتبط با پیری و بهبود عملکرد فیزیکی	حیوانی (موش و میمون)	NKG2D-CAR	
Ozsvari(45)	از بین بردن سلولهای فیبروبلاستی انسانی پیر	In vitro	آزیترومایسین و روکسیترومایسین	آنتی بیوتیک ها
Deryabin(46)	افزایش پیروپتوز در سلولهای پیر	In vitro	نیجریسین	
Torres(47)	کاهش زیر رده های لنفوسیت T پیر	انسانی	رالتنگراویر	مهار کننده های اینتگراز
Mercken(49)	پروفایل بیان ژن جوان تر در عضلات اسکلتی	انسانی	۹ سال محدودیت کالری	محدودیت کالری
Fontana(50)	کاهش SASP در مخاط کولون	انسانی	۱۲ سال محدودیت کالری	
Ke(51)	بهبود ترمیم شکستگی های DNA	حیوانی (موش)	محدودیت کالری چند هفته ای	

بحث

با توجه به پیری روز افزون جمعیت و افزایش آمار بیماری های مزمن ناشی از اختلال عملکرد سلولهای دچار پیری، نیاز به ابداع راه کارهای جدیدی در زمینه کاهش عوارض پیری بافتها وجود دارد. بدین منظور، روش های گوناگونی برای حذف انتخابی سلولهای پیر پیشنهاد شده که در مراحل مختلف تحقیقاتی هستند و بعضا نتایج قابل توجهی در محیط های *in vitro*، در مطالعات حیوانی و کارآزمایی های بالینی نشان داده اند. داروهای

سنولیتیک نامی است که طی سالهای اخیر به این مجموعه راهکارهای درمانی اطلاق میشود و قطعا در آینده دسته های دیگری نیز به این گروه دارویی اضافه خواهند شد. نظر به نوپا بودن این حوزه پژوهشی هنوز دارویی بطور قطعی برای درمان عوارض کهنسالی تایید نشده است ولی افزایش داده ها بویژه یافته های منتج از کارآزمایی های بالینی در حال انجام، در آینده نزدیک به پیشنهاد رژیم های دارویی استاندارد برای پیشگیری از ایجاد عوارض پیری در جمعیت خواهد انجامید. لذا نیاز به افزایش اطلاعات جامعه پزشکی از این داروها و منافع و عوارض آنها وجود دارد.

در مقاله حاضر، مروری کلی بر دسته های داروهای سنولیتیک که تاکنون پیشنهاد شده اند انجام شد. برخی از این دسته ها مورد مطالعه بیشتری بوده و به این دلیل که قبلا استفاده های درمانی دیگری داشته اند جهت انجام کارآزمایی بالینی مناسبتر و قابل قبول تر بوده اند. از این دسته میتوان به ترکیب داساتینیب و کوئرستین یا به اختصار **D+Q** اشاره کرد. داساتینیب به عنوان دارویی که در درمان برخی سرطانهای خونی کاربرد دارد شناخته شده و کوئرستین نیز یک ماده طبیعی از عصاره گیاهان مختلف بوده و میتواند در رژیم غذایی روزمره افراد وجود داشته باشد. ترکیب این دو ماده در از بین بردن عوارض پیری سلولی نتایج جالب توجهی داشته که برخی از آنها از جمله کاهش فیبروز ریوی و بهبود بیماری های مزمن کلیوی، منتشر شده (۱۳، ۱۴) و مطالعات دیگری در زمینه کنترل آلزایمر و اختلالات اسکلتی و حرکتی کهنسالی و همچنین کاهش عوارض ثانویه در درمانهای سنگینی همچون پیوند سلولهای بنیادی خونساز، شیمی درمانی سرطان، و عمل بای پس قلب در حال انجام می باشد (۶). ماده سنولیتیک دیگری که در حال حاضر تحت کارآزمایی های متعددی می باشد فیستین است که یک فلاونول زیست فعال گیاهی بوده و فازهای ۱ و ۲ کارآزمایی درباره اثربخشی و عوارض آن در کنترل استئوآرتریت و تحلیل غضروفی مربوطه، عوارض پس از پیوند سلولهای بنیادی و التهاب ناشی از کووید-۱۹ در حال انجام است (۶). دسته های دیگر سنولیتیکها شامل مهارکننده های خانواده پروتئین های **Bcl2** و ثبات دهنده های **P53** نیز در حال

بررسی بالینی می باشند و بویژه اثربخشی UBX0101 در کنترل عوارض استخوانی، عضروفی و اسکلتی ناشی از افزایش سن در فازهای یک و دو کارآزمایی های بالینی در حال مطالعه بر روی بیماران است (۶).

مهارکننده های پروتئین های شوک حرارتی، مهارکننده های خانواده پروتئینی BET، آگونیستهای PPAR α و استروئیدهای قلبی نیز در فاز مطالعات پیش بالینی بوده و نتایج امیدوار کننده ای در جلوگیری از عوارض پیری در مدل های موشی نشان داده اند (۴۱-۳۷). علاوه، CAR-T cells که برای از بین بردن انتخابی سلول های سرطانی در بیماران تحت بررسی هستند با توجه به قابلیت نابود کردن سلول های پیر با هدف قرار دادن مارکر های اختصاصی بیان شونده در پیری، بعنوان گزینه ای مناسب در طراحی دارو های سنولیتیک در فاز مطالعات حیوانی قرار دارند (۴۳، ۴۴). در این میان دارو هایی مهارکننده های اینترگاز که برای درمان عفونتهای ویروسی کاربرد دارند آثار سنولیتیک مانند از بین بردن لنفوسیت های T با فنوتیپ پیری از خود نشان داده اند ولی هنوز مطالعه اختصاصی برای بررسی مستقیم کارایی آنها در سنولیز رده های دیگر سلولی صورت نگرفته است (۴۷). همچنین آنتی بیوتیک های مختلف از لحاظ کیفیت سنولیتیک در حال بررسی می باشند ولی بنظر میرسد این تئوری عمدتاً بر اساس یافته های تصادفی در زمینه آثار ثانویه آنتی بیوتیک ها استوار است و مکانیسم مولکولی شناخته شده ای برای انتخاب نوع خاصی از آنتی بیوتیکها به این منظور ارائه نشده است (۴۵). نهایتاً محدودیت کالری مصرفی که از دیرباز بعنوان یک درمان سنتی برای کاهش عوارض پیری و کنترل التهاب پیشنهاد میشد، بعنوان راهکاری برای جلوگیری از القا فنوتیپ پیری در سلولها مورد مطالعه می باشد.

با این حال، راه پیش رو هنوز پر از چالش ها و پرسش هایی است که نیازمند پاسخ های دقیق و جامع هستند. تحقیقات گسترده تر در زمینه طول مدت اثر، عوارض جانبی، ایمنی در دراز مدت، و اثربخشی در شرایط مختلف فیزیولوژیک و پاتولوژیک از اهمیت فراوانی برخوردار است. در آینده، امیدواریم که کاربرد دارو های سنولیتیک در پزشکی، به عنوان یک راهکار نوین، در بهبود سلامت سالمندی و کاهش بار بیماری های مرتبط با کهنسالی مؤثر

باشد. با پیشرفت تحقیقات، انتظار می‌رود که تکامل و معرفی این داروها به یک دوره جدید از پزشکی سالمندی منجر شده و راهکاری به سوی پیری بهتر و سالم‌تر باشند.

محدودیت‌های مطالعه

نتیجه‌گیری

داروهای سنولیتیک که شامل دسته‌های مولکولی متعددی از جمله داروهای شیمی درمانی، آنتی بیوتیک‌ها، مهارکننده‌های مولکولهای ضد آپوپتوز و ثبات دهنده‌های مولکولهای تقویت کننده آپوپتوز، CAR-T سلها و همچنین فراورده‌های طبیعی گیاهی و محدودیت کالری غذایی می‌باشند، تا کنون نتایج امیدوارکننده‌ای در زمینه کنترل عوارض پیری در مدل‌های مختلف تحقیقاتی نشان داده‌اند ولی هنوز رژیم دارویی استاندارد در این زمینه پیشنهاد نشده و مطالعات همچنان ادامه دارند.

قدردانی‌ها: وجود ندارد.

منبع مالی: هیچ حامی مالی از این مقاله پشتیبانی نکرده است.

تضاد منافع: نویسندگان اعلام میدارند که هیچ تعارض منافی در نگارش این مقاله ندارند.

مشارکت نویسندگان: سارا اسدی اصل: نگارش متن، سپهر صافدل: جستجوی مقالات و جمع‌آوری داده‌ها، محمدحسین نیک نام: بازبینی و ویرایش متن

- .1 Organization WH. WHO clinical consortium on healthy ageing 2022: report of consortium meeting, 5–6 December 2022. 2023.
- .2 Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging cell*. 2015;14(4):644-58.
- .3 Gonzales MM, Garbarino VR, Kautz TF, Palavicini JP, Lopez-Cruzan M, Dehkordi SK, et al. Senolytic therapy in mild Alzheimer's disease: a phase 1 feasibility trial. *Nature Medicine*. 2023;29(10):2481-8.
- .4 Riessland M, Orr ME. Translating the Biology of Aging into New Therapeutics for Alzheimer's Disease: Senolytics. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2023;10(4):633-46.
- .5 Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2014;15(7):482-96.
- .6 Chaib S, Tchkonina T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nature medicine*. 2022;28(8):1556-68.
- .7 Kirkland JL, Tchkonina T. Cellular senescence: a translational perspective. *EBioMedicine*. 2017;21:21-8.
- .8 Kang C. Senolytics and senostatics: a two-pronged approach to target cellular senescence for delaying aging and age-related diseases. *Molecules and cells*. 2019;42(12):821.
- .9 Carney EF. Use of CAR T cells as senolytic agents. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(9):485.-
- .10 Assadiasl S, Fatahi Y, Mosharmovahed B, Mohebbi B, Nicknam MH. Baricitinib: From Rheumatoid Arthritis to COVID-19. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;61(10):1274-85.
- .11 Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2005;315(3):971-9.
- .12 Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(24):2531-41.
- .13 Justice JN, Nambiar AM, Tchkonina T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. 2019;40:554-63.
- .14 Hickson LJ, Prata LGL, Bobart SA, Evans TK, Giorgadze N, Hashmi SK, et al. Corrigendum to 'Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease' *EBioMedicine* 47 (2019) 446–456. *EBioMedicine*. 2020;52.
- .15 Khan N, Syed DN, Ahmad N, Mukhtar H. Fisetin: a dietary antioxidant for health promotion. *Antioxidants & redox signaling*. 2013;19(2):15.62-1
- .16 Hambright WS, Mu X, Gao X, Guo P, Kawakami Y, Mitchell J, et al. The Senolytic Drug Fisetin Attenuates Bone Degeneration in the Zmpste24-/- Progeria Mouse Model. *Journal of Osteoporosis*. 2023;2023.
- .17 Mahoney SA, Venkatasubramanian R, Darrah MA, Ludwig KR, VanDongen NS, Greenberg NT, et al. Intermittent supplementation with fisetin improves arterial function in old mice by decreasing cellular senescence. *Aging Cell*. 2023:e14060.
- .18 Verdoorn BP, Evans TK, Hanson GJ, Zhu Y, Langhi Prata LG, Pignolo RJ, et al. Fisetin for COVID-19 in skilled nursing facilities: Senolytic trials in the COVID era. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2021;69(11):3023-33.
- .19 Cherif H, Bisson D, Jarzem P, Weber M, Ouellet J, Haglund L. Curcumin and o-Vanillin Exhibit Evidence of Senolytic Activity in Human IVD Cells In Vitro. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(4):433.

- .20 Lee D-Y, Lee S-J, Chandrasekaran P, Lamichhane G, O'Connell JF, Egan JM, et al. Dietary Curcumin Attenuates Hepatic Cellular Senescence by Suppressing the MAPK/NF- κ B Signaling Pathway in Aged Mice. *Antioxidants*. 2023;12(6):1165.
- .21 Troiani M, Colucci M, D'Ambrosio M, Guccini I, Pasquini E, Varesi A, et al. Single-cell transcriptomics identifies Mcl-1 as a target for senolytic therapy in cancer. *Nature communications*. 2022;13(1):2177.
- .22 Mohamad Anuar NN, Nor Hisam NS, Liew SL, Ugusman A. Clinical review: navitoclax as a pro-apoptotic and anti-fibrotic agent. *Frontiers in Pharmacology*. 2020:1817.
- .23 Jia K, Dai Y, Liu A, Li X, Wu L, Lu L, et al. Senolytic agent navitoclax inhibits angiotensin II-induced heart failure in mice. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2020;76(4):452-60.
- .24 Yang H, Chen C, Chen H, Duan X, Li J, Zhou Y, et al. Navitoclax (ABT263) reduces inflammation and promotes chondrogenic phenotype by clearing senescent osteoarthritic chondrocytes in osteoarthritis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):12750.
- .25 Sharma AK, Roberts RL, Benson Jr RD, Pierce JL, Yu K, Hamrick MW, et al. The senolytic drug navitoclax (ABT-263) causes trabecular bone loss and impaired osteoprogenitor function in aged mice. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2020;8:354.
- .26 Tarantini S, Balasubramanian P, Delfavero J, Csipo T, Yabluchanskiy A, Kiss T, et al. Treatment with the BCL-2/BCL-xL inhibitor senolytic drug ABT263/Navitoclax improves functional hyperemia in aged mice. *GeroScience*. 2021;43(5):2427-40.
- .27 González-Gualda E, Pàez-Ribes M, Lozano-Torres B, Macias D, Wilson JR, González-López C, et al. Galacto-conjugation of Navitoclax as an efficient strategy to increase senolytic specificity and reduce platelet toxicity. *Aging Cell*. 2020;19(4):e13142.
- .28 Chin AF, Han J, Clement CC, Choi Y, Zhang H, Browne M, et al. Senolytic treatment reduces oxidative protein stress in an aging male murine model of post-traumatic osteoarthritis. *Aging Cell*. 2023;22(11):e13979.
- .29 Hsu B, Visich J, Lane N, Li L, Mittal J, An M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and clinical outcomes following treatment of painful knee osteoarthritis with senolytic molecule UBX0101. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020;28:S479-S80.
- .30 Lane N, Hsu B, Visich J, Xie B, Khan A, Dananberg J. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of senolytic molecule UBX0101 in the treatment of painful knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2021;29:S52-S3.
- .31 Wiley CD, Schaum N, Alimirah F, Lopez-Dominguez JA, Orjalo AV, Scott G, et al. Small-molecule MDM2 antagonists attenuate the senescence-associated secretory phenotype. *Scientific reports*. 2018;8(1):2410.
- .32 Le HH, Cinaroglu SS, Manalo EC, Ors A, Gomes MM, Sahbaz BD, et al. Molecular modelling of the FOXO4-TP53 interaction to design senolytic peptides for the elimination of senescent cancer cells. *EBioMedicine*. 2021;73.
- .33 Fuhrmann-Stroissnigg H, Ling YY, Zhao J, McGowan SJ, Zhu Y, Brooks RW, et al. Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics. *Nature communications*. 2017;8(1):422.
- .34 Limbad C, Doi R, McGirr J, Ciotlos S, Perez K, Clayton ZS, et al. Senolysis induced by 25-hydroxycholesterol targets CRYAB in multiple cell types. *iScience*. 2022;25(2):103848.
- .35 Cheung KL, Kim C, Zhou MM. The Functions of BET Proteins in Gene Transcription of Biology and Diseases. *Front Mol Biosci*. 2021;8:728777.
- .36 Wakita M, Takahashi A, Sano O, Loo TM, Imai Y, Narukawa M, et al. A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and autophagy in senescent cells. *Nat Commun*. 2020;11(1):1935.
- .37 Go S, Kang M, Kwon SP, Jung M, Jeon OH, Kim BS. The Senolytic Drug JQ 1 Removes Senescent Cells via Ferroptosis. *Tissue Eng Regen Med*. 2021;18(5):841-50.

- .38 Triana-Martínez F, Picallos-Rabina P, Da Silva-Álvarez S, Pietrocola F, Llanos S, Rodilla V, et al. Identification and characterization of Cardiac Glycosides as senolytic compounds. *Nat Commun.* 2019;10(1):4731.
- .39 Guerrero A, Herranz N, Sun B, Wagner V, Gallage S, Guiho R, et al. Cardiac glycosides are broad-spectrum senolytics. *Nature metabolism.* 2019;1(11):1074-88.
- .40 Nogueira-Recalde U, Lorenzo-Gómez I, Blanco FJ, Loza MI, Grassi D, Shirinsky V, et al. Fibrates as drugs with senolytic and autophagic activity for osteoarthritis therapy. *EBioMedicine.* 2019;45:588-605.
- .41 Del Rey MJ, Valín Á, Usategui A, Ergueta S, Martín E, Municio C, et al. Senescent synovial fibroblasts accumulate prematurely in rheumatoid arthritis tissues and display an enhanced inflammatory phenotype. *Immun Ageing.* 2019;16:29.
- .42 Amor C, Feucht J, Leibold J, Ho YJ, Zhu C, Alonso-Curbelo D, et al. Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies. *Nature.* 2020;583(7814):127-32.
- .43 Amor C, Fernández-Maestre I, Chowdhury S, Ho YJ, Nadella S, Graham C, et al. Prophylactic and long-lasting efficacy of senolytic CAR T cells against age-related metabolic dysfunction. *Res Sq.* 2023.
- .44 Yang D, Sun B, Li S, Wei W, Liu X, Cui X, et al. NKG2D-CAR T cells eliminate senescent cells in aged mice and nonhuman primates. *Sci Transl Med.* 2023;15(709):eadd1951.
- .45 Ozsvari B, Nuttall JR, Sotgia F, Lisanti MP. Azithromycin and Roxithromycin define a new family of "senolytic" drugs that target senescent human fibroblasts. *Aging (Albany NY).* 2018;10(11):3294-307.
- .46 Deryabin PI, Shatrova AN, Borodkina AV. Targeting Multiple Homeostasis-Maintaining Systems by Ionophore Nigericin Is a Novel Approach for Senolysis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22)
- .47 Torres B, Guardo A, Squarcia M, Diaz A, Fabra A, Caballero M, et al. Impact of switching to raltegravir and/or adding losartan in lymphoid tissue fibrosis and inflammation in people living with HIV. A randomized clinical trial. *HIV Medicine.* 2021;22(8):674-81.
- .48 Fontana L, Nehme J, Demaria M. Caloric restriction and cellular senescence. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2018;176:19-23.
- .49 Mercken EM, Crosby SD, Lamming DW, JeBailey L, Krzysik-Walker S, Villareal DT, et al. Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile. *Aging Cell.* 2013;12(4):645-51.
- .50 Fontana L, Mitchell SE, Wang B, Tosti V, van Vliet T, Veronese N, et al. The effects of graded caloric restriction: XII. Comparison of mouse to human impact on cellular senescence in the colon. *Aging Cell.* 2018;17(3):e12746.
- .51 Ke Z, Firsanov D, Spencer B, Seluanov A, Gorbunova V. Short-term calorie restriction enhances DNA repair by non-homologous end joining in mice. *npj Aging and Mechanisms of Disease.* 2020;6(1):9.

