

Review Paper

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

*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.

**Citation** Assadiasl S, Safdel S, Nicknam MH. [A Review of Senolytic Drugs in Reducing the Biological Problems of Aging (Persian)]. *Iranian Journal of Ageing*. 2025; 20(1):2-19. <http://dx.doi.org/10.32598/sija.2024.3813.1> <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. This review introduces different categories of senolytic drugs.

Methods & Materials 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, PPARα agonists, antibiotics, integrase inhibitors, caloric restriction and chimeric antigen receptor 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

Article Info:**Received:** 06 Jan 2024**Accepted:** 03 Mar 2024**Available Online:** 01 Apr 2025*** Corresponding Author:****Sara Assadiasl, Associate Professor.****Address:** Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.**Tel:** +98 (21) 66944508**E-mail:** assadiasl@sina.tums.ac.ir

Copyright © 2025 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Extended Abstract

Introduction

Considering the increase in the elderly population and aging-related disorders, there is a need for strategies to reduce the complications of aging. Senolytic agents are a group of different drugs that improve the function of tissues and organs in elderly people by selective elimination of aging cells, mainly by inducing apoptosis in cells with senescent phenotype [2]. These drugs have been developed for therapeutic purposes other than senolysis; however, in many laboratory, experimental, and clinical studies, senolytic properties have been observed in them. In this review article, a summary of the mechanisms of cellular aging and the selective effect of senolytic agents on these cells, as well as different categories of senolytic drugs and therapeutic strategies with senolytic effect, the results of their administration, and the progress made in this field have been provided.

Methods & Materials

According to the publication of the first articles about senolytics in 2015, all of the articles with the keywords “senolysis” or “senolytics” in title or abstract published between 2015 and 2023 were searched in PubMed, Scopus, and Google Scholar search engines. Subsequently, 108 out of 121 articles, which were in English and open access, were downloaded and assessed. After studying the articles and validating them, repetitive articles, review articles about a specific disorder, editorials, case reports, and articles published in non-indexed journals and congress booklets were omitted (considering the PRISMA Checklist of systematic review articles). As a result, 50 articles remained, and a summary of their findings was provided as a review article.

Results

Currently, 12 categories of senolytic agents have been identified, and their therapeutic effects in amelioration of aging complications are under study [6]. The first category is kinase inhibitors, from which dasatinib has shown the most anti-senescence effects. The second category is natural polyphenols, including quercetin, which is the main flavonoid found in vegetables and fruits. The combination of dasatinib and quercetin has shown the most efficacy in reducing the effects of aging. Various anti-cancer drugs and those that induce apoptosis in cells, including Bcl2 protein family inhibitors and P53 stabilizers, are the other categories of senolytic drugs. Navitoclax

and UBX0101 are the most studied drugs in these two categories, respectively, which have caused a decrease in the number of senescent cells in joint and liver tissues of the experimental models.

The next groups include heat shock protein inhibitors and inhibitors of the BET protein family, which have been investigated for their anti-inflammatory and anti-cancer effects in vitro as well as in preclinical studies. Administration of these drugs resulted in the apoptosis of cells with aging phenotype in human and experimental models.

Cardiac steroids are mainly used in the treatment of heart failure; however, digoxin and ouabain were effective in the selective elimination of aged fibroblasts and apoptosis of senescent liver cells. PPAR α agonists, such as fenofibrate, have also shown therapeutic effects in osteoarthritis and cartilage degeneration. In addition, antibiotics, such as azithromycin and roxithromycin, have been able to eliminate senescent fibroblasts in laboratory studies, but studies on the senolytic effects of other antibiotics are ongoing. Moreover, integrase inhibitors classified as antiviral drugs induced apoptosis in old T lymphocytes and may be used as senolytic agents [7].

The other strategy that has been proposed to remove old cells is calorie restriction. Fasting and calorie restriction have already shown positive effects in rejuvenating tissues and increasing life span. This alternative has significantly induced younger genetic profiles in human and animal studies [48]. Furthermore, novel therapeutic approaches, such as chimeric antigen receptor (CAR-T) cell therapy, have the potential to selectively eliminate aged cells that express senescence markers. These strategies are being studied in various phases of preclinical or clinical research (Table 1) [9].

Conclusion

Considering the increasing trend in the elderly population, one of the solutions to deal with debilitating complications of old age is senolytic drugs, which can eliminate senescent cells with unfavorable function. The main categories of senolytics with the most promising results are kinase inhibitors and natural polyphenols; however, new strategies, such as specific targeting of senescent cells using CAR-T cells technology, are also under study. Although in various research models, senolytics have shown efficacy in reducing the complications of aging, a standard treatment regimen has not yet been established, and studies are still ongoing. If the effectiveness and safety of these drugs in removing senescent cells are confirmed, there will be the possibility of providing a healthier and more dynamic aging for the elderly population in the future.

Table 1. A summary of senolytic drugs and the outcomes of their administration

Researchers	Results	Study Type	Senolytic Agent	Category
Justice et al. (2019) [13]	Temporary improvement of physical activity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	Human	Dasatinib D (D+Q)	Kinase inhibitors
Hickson et al. (2019) [14]	Reduction of senescence-associated secretory phenotype and senescent cell load in diabetic nephropathy patients	Human	Quercetin Q (D+Q)	Natural polyphenols
Hambricht et al. (2023) [16]	Reduction of aging-associated bone loss	Animal (mice)	Fisetin	
Mahoney et al. (2024) [17]	Improving vascular function in the aging model	Animal (mice)		
Cherif et al. (2019) [19]	Elimination of senescent cells	In vitro (human intervertebral disc)	Turmeric extract, metabolites of vanilla, ginger, and grape extract	
Lee et al. (2023) [20]	Reducing the aging of liver cells	Animal (mice)	Turmeric extract	
Yang et al. (2020) [24]	Elimination of old osteoarthritic chondrocytes and reduction of inflammatory indices	Animal (mice)	Navitoclax	Inhibitors of Bcl proteins
Sharma et al. (2020) [25]	Reduction of old cells in bone, reduction of trabecular bone volume	Animal (mice)		
Tarantini et al. (2021) [26]	Treatment of functional hyperemia in the elderly model	Animal (mice)		
Chin et al. (2023) [28]	Apoptosis of senescent synoviocytes in rheumatoid arthritis	Animal (mice)	UBX0101	P53 stabilizers
Hsu et al. (2020) [29]	Reducing joint pain in osteoarthritis patients	Human		
Le et al. (2021) [32]	Elimination of aged human cancer cells	In vitro	ES2 peptide	
Le et al. (2021) [32]	Reduction of senescent liver cells in the aging model	Animal (mice)		
Fuhrmann-Stroissnigg et al. (2017) [33]	Delay of aging symptoms in a genetic mutation model of aging syndrome	Animal (mice)	DMAG-17	Heat shock protein inhibitors
Limbad et al. (2022) [34]	Increasing muscle mass in the old model	Animal (mice)	Hydroxy cholesterol-25	
Limbad et al. (2022) [34]	Elimination of old cells in human cell culture	In vitro		
Wakita et al. (2020) [36]	Elimination of old cells in human cell culture	In vitro	ARV-825	Inhibitors of BET proteins
Wakita et al. (2020) [36]	Elimination of old liver cells	Animal (mice)		
Go et al. (2021) [37]	Elimination of old cells by ferroptosis	In vitro	JQ1	
Triana-Martínez et al. (2019) [38]	Elimination of senescent human fibroblasts injected into mice	Animal (mice)	Digoxin	Cardiac steroids
Guerrero et al. (2019) [39]	Increasing the level of albumin, reducing the molecular indicators of aging (decreasing the load of old cells)	Animal (mice)	Ouabain	
Nogueira-Recalde et al. (2019) [40]	Reduction of cartilage degradation in osteoarthritis	Human	Fenofibrate	PPARα agonists
Del Rey et al. (2019) [41]	Reducing the expression of inflammatory genes in aging cells and compensating for the reduction of PPARα	Animal (mice)		
Amor et al. (2020) [42]	Elimination of old liver cells	Animal (mice)	uPAR-CAR	CAR-T cells
Amor et al. (2024) [43]	Improving glucose homeostasis and improving metabolism in the aging model	Animal (mice)		
Yang et al. (2023) [44]	Reducing the aging-associated damage and improving physical performance	Animal (mice and monkeys)	NKG2D-CAR	

Researchers	Results	Study Type	Senolytic Agent	Category
Ozsvari et al. (2018) [45]	Elimination of senescent human fibroblast cells	In vitro	Azithromycin and roxithromycin	antibiotics
Deryabin et al. (2022) [46]	Increased pyroptosis in senescent cells	In vitro	Nigericin	
Torres et al. (2021) [47]	Reduction of senescent T lymphocyte subsets	Human	Raltegravir	Integrase inhibitors
Mercken et al. (2013) [49]	Younger gene expression profile in skeletal muscles	Human	9 years of calorie restriction	Calorie restriction
Fontana et al. (2018) [50]	Reduced senescence-associated secretory phenotype in the colonic mucosa	Human	12 years of calorie restriction	
Ke et al. (2020) [51]	Improved repair of DNA breaks	Animal (mice)	Several weeks of calorie restriction	

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All ethical principles were considered in this article. The participants were informed about the purpose of the research and its implementation stages; they were also assured about the confidentiality of their information; Moreover, They were allowed to leave the study whenever they wish, and if desired, the results of the research would be available to them.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors' contributions

Drafting the manuscript: Sara Assadiasl; Search and data collection: Sepehr Safdel; Revision and edition of the manuscript: Mohammad Hossein Nicknam

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

This Page Intentionally Left Blank

مقاله مروری

مروری بر نقش داروهای سنولیتیک در کاهش مشکلات زیست‌شناختی ناشی از پیری سلولی

* سارا اسدی اصل^{۱،۲}، سپهر صافدل^۱، محمدحسین نیک‌نام^{۱،۳}

۱. مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. مرکز تحقیقات و بانک فرآورده‌های پیوندی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

Use your device to scan
and read the article online



Citation Assadiasl S, Safdel S, Nicknam MH. [A Review of Senolytic Drugs in Reducing the Biological Problems of Aging (Persian)]. *Iranian Journal of Ageing*. 2025; 20(1):2-19. <http://dx.doi.org/10.32598/sija.2024.3813.1>

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

چکیده

اهداف: نظر به افزایش جمعیت سالمند و بیماری‌های 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 القای آپوپتوز در آن‌ها، باعث بهبود عملکرد بافت‌ها و اعضا در افراد سالمند می‌شوند. در این مقاله مروری به معرفی دسته‌های گوناگون سنولیتیک‌ها و نتایج منتشر شده درباره آن‌ها پرداخته شده است. **مواد و روش‌ها:** باتوجه به انتشار اولین مقالات با این عنوان از سال ۲۰۱۵، تمام مقالات اصیل، مروری و مرور نظام‌مند در موتورهای جست‌وجوی پایمد، اسکوپوس و گوگل اسکالر با کلیدواژه‌های senolysis و senolytic در بازه زمانی ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۳ به صورت سیستماتیک مورد بررسی قرار گرفت و پس از اعتبارسنجی از میان ۱۰۸ مقاله تعداد ۵۰ مقاله انتخاب شد و خلاصه یافته‌ها به صورت مقاله مروری تنظیم گردید.

یافته‌ها: در حال حاضر ۱۲ دسته سنولیتیک شامل مهارکننده‌های آنزیم کیناز، پلی‌فنل‌های طبیعی، مهارکننده‌های خانواده پروتئین‌های Bcl2، تثبیت‌دهنده‌های P53، مهارکننده‌های پروتئین‌های شوک حرارتی، مهارکننده‌های خانواده پروتئین BET، استروئیدهای قلبی، آگونیست‌های PPARα، آنتی‌بیوتیک‌ها، مهارکننده‌های اینترگراز، محدودیت کالری و CAR-T cells معرفی شده و در فازهای مختلف تحقیقاتی پیش‌بالینی یا بالینی تحت مطالعه می‌باشند.

نتیجه‌گیری: با در نظر گرفتن پیری جمعیت، یکی از راهکارهای مقابله با عوارض ناتوان‌کننده در افراد کهن‌سال داروهای سنولیتیک هستند که قادر به از بین بردن سلول‌های فرسوده با عملکرد نامطلوب می‌باشند. دسته‌های اصلی که بیشترین داده و امیدوارکننده‌ترین نتایج را داشته‌اند مهارکننده‌های آنزیم کیناز و پلی‌فنل‌های طبیعی می‌باشند اما راهکارهای جدیدی همچون هدف گرفتن اختصاصی سلول‌های پیر با استفاده از فناوری CAR-T cells نیز در این زمینه در دست بررسی می‌باشند.

کلیدواژه‌ها: سالمندی، پیری سلولی، علوم پیری، سنولیتیک

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۱۶ دی ۱۴۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۳ اسفند ۱۴۰۲

تاریخ انتشار: ۱۲ فروردین ۱۴۰۴

* نویسنده مسئول:

دکتر سارا اسدی اصل

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی.

تلفن: +۹۸ (۲۱) ۶۶۹۴۴۵۰۸

پست الکترونیکی: assadiasl@sina.tums.ac.ir



Copyright © 2025 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

مقدمه

پیری سلولی

پیری^۳ از نظر علوم پایه به صورت 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 به علائمی همچون ضعف، کندی حرکات، تحلیل عضلاتی، اختلال شناختی خفیف و کاهش توانایی بهبودی از جراحت یا عفونت منجر می‌شوند [۵]. عوامل فوق در پاتوژنز (بیماری‌زایی) 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 DNA^۴، جهش‌های سرطانی یا فعال شدن آنکوژن، اختلال عملکرد میتوکندری، متابولیتهای واکنشی، هیپرکسی 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 به توقف چرخه سلولی و فنوتیپ ترشحی مرتبط با پیری (SASP)^۵ منجر می‌شوند فعال می‌شوند. بدین ترتیب با تنظیم مثبت مسیرهای بقا و ضد آپوپتوز مانند خانواده Src^۶ کیناز، مسیر سیگنالینگ PI3K-AKT^۷، مسیرهای پروتئین شوک حرارتی (Hsp)^۸، سرپین‌ها، مسیرهای میتوکندری یا پروتئین‌های مرتبط با Bcl-2 تنظیم‌کننده آپوپتوز^۹، سلول‌های پیر در برابر آپوپتوز مقاومت می‌کنند و زنده می‌مانند [۶]. باین حال، سلول‌های پیر قادر به تکثیر نیز نبوده و ظاهراً در فازهای G1 و G2 سیکل سلولی متوقف شده‌اند. این سلول‌ها عملکرد طبیعی ندارند و گاه باتوجه به فنوتیپ SASP قادر به تولید فرآورده‌های التهابی در ریز محیط اطراف خود بوده و به التهاب مزمن منجر می‌شوند.

روند رو به رشد جمعیت سالمند مشکل تمام جوامع اعم از توسعه‌یافته و در حال توسعه می‌باشد، به‌طوری‌که طبق تخمین سازمان بهداشت جهانی^۱، از ۶ نفر جمعیت انسانی ۱ نفر 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 کرد [۱]. علاوه بر این، پیری سلول‌ها می‌تواند در هر دورهای از زندگی آغاز شود که این عارضه دلیل تعداد قابل توجهی از بیماری‌هاست که در ادامه به آن‌ها خواهیم پرداخت.

درواقع پیری سلولی می‌تواند حتی پیش از تولد آغاز شود. چنانکه در پاتوژنز بیماری سندرم داون شواهدی بر پیری تخمک مادر وجود دارد. بنابراین پیری سلولی^۲ عارضه‌ای است که بدون توجه به سن افراد می‌تواند پایه بروز اختلالات و بیماری‌های مختلفی باشد.

داروهای سنولیتیک که هنوز معادل فارسی مناسبی برای آن‌ها ابداع نشده است، اولین بار در سال ۲۰۱۵ معرفی شدند و عملکرد آن‌ها به عنوان داروهایی که قادر به لیز کردن و کشتن سلول‌های پیر هستند، عنوان شد [۲] و کاربرد آن‌ها از شکل پیش‌بالینی به فازهای مختلف مطالعات بالینی کشیده شد. بدین ترتیب، نتایج قابل توجهی درباره اثربخشی سنولیتیک‌ها در کنترل بیماری‌های گوناگون به دست آمد که این مطالعات هنوز هم ادامه دارند و به مرور زمان به تعداد بیماری‌های مورد مطالعه افزوده می‌شود. درواقع 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 شاخص‌ترین بیماری‌هایی که ناشی از پیری سلول‌های عصبی بوده و داروهای سنولیتیک تأثیر مناسبی بر کاهش سرعت پیشرفت آن داشته‌اند، آلزایمر می‌باشد که مطالعات مختلفی درباره اثربخشی این داروها در آن انجام شده و در حال انجام است [۳، ۴].

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

3. Aging

4. Deoxyribonucleic acid (DNA)

5. Senescence-associated secretory phenotype (SASP)

6. Src kinase family (Src)

7. PI3K/AKT pathway

8. Heat shock proteins (Hsp)

9. BCL2 apoptosis regulator

1. World Health Organization (WHO)

2. Cellular senescence

روش مطالعه

مهارکننده‌های آنزیم کیناز^{۱۷}

کینازها در بخش‌های مختلف عملکرد سلولی مانند سیگنالینگ سایتوکاینی، توقف سیکل سلولی و پاسخ به آسیب‌های محیطی نقش دارند. امروزه مهارکننده‌های کیناز در درمان عوارض التهابی متعدد، بیماری‌های روماتولوژیک و عفونت‌های غیرقابل کنترل و همچنین در درمان برخی سرطان‌های خونی تأیید شدند و کاربرد دارند [۱۱، ۱۰]. یکی از داروهای این دسته که آثار سنولیتیک آن مشاهده شده است داساتینیب^{۱۸} می‌باشد. داساتینیب یا به اختصار D، یک مهارکننده تیروزین کیناز دوگانه ABL/SRC^{۱۹} کوتاه اثر خوراکی است. داساتینیب یک درمان مؤثر برای لوسمی میلوئیدی مزمن (CML^{۲۰}) و لوسمی لنفوبلاستیک حاد کروموزوم فیلادلفیا مثبت (Ph+ALL^{۲۱}) می‌باشد. این دارو به خوبی کینازهای خانواده Bcr-Abl^{۲۲} و Src (Lck، Yes، Fyn) همچنین c-KIT، PDGFR- α ^{۲۳} و PDGFR- β ^{۲۴} و گیرنده کیناز ephrin را مهار می‌کند [۱۲].

پلی فنل‌های طبیعی^{۲۵}

کوئرستین^{۲۶}

کوئرستین یا Q فلاونوئید اصلی موجود در سبزیجات و میوه‌ها است. کوئرستین در رژیم غذایی روزانه مصرف می‌شود، اما در دهه ۱۹۷۰ به عنوان ماده‌ای جهش‌زا گزارش شد.

ترکیب D+Q برای اولین بار در سال ۲۰۱۹ در یک مطالعه آزمایشی^{۲۷} برای درمان فیبروز ایدیوپاتیک ریه (IPF^{۲۸}) استفاده شد. در این مطالعه D+Q به صورت ۳ روز متوالی به ۱۴ بیمار داده شد. طی هفته‌های اول و دوم پس از تجویز این ترکیب، فعالیت فیزیکی بیماران بهبود متوسطی نشان داد. باین حال، هیچ پیشرفتی در عملکرد ریه و کیفیت زندگی مرتبط با بیماری مشاهده نشد. نکته جالب توجه اینکه تغییری در سطح اجزای SASP در گردش خون بیماران ایجاد نشد که مکانیسم ضدپیری در کارآمدی این داروها را زیر سؤال می‌برد و این فرض را مطرح

باتوجه به انتشار اولین مقالات با این عنوان از سال ۲۰۱۵، تمام مقالات اصیل، مروری و مرور نظام‌مند در موتورهای جستجوی اسکوپوس^۱، پابمد^{۱۱} و گوگل اسکالر^{۱۲} و با کلیدواژه‌های senolysis و lytic در بازه زمانی ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۳، در عنوان به صورت سیستماتیک مورد بررسی قرار گرفتند که از میان ۱۲۱ مقاله، ۱۰۸ مقاله که به زبان انگلیسی و قابل دسترسی آزاد^{۱۳} بودند دائلود شد. پس از مطالعه مقالات و اعتبارسنجی، تعداد ۵۰ مقاله انتخاب شدند و خلاصه یافته‌ها به صورت مقاله مروری تنظیم شدند، به طوری که مقالات مروری تکراری یا تخصصی در یک بیماری خاص، نامه به سردبیرها، مطالعات موردی و مقالات چاپ شده در مجلات نامعتبر و نتایجی که در خلاصه کنگره‌ها به صورت تکراری چاپ شده بودند حذف شدند. در انجام مطالعه از چک لیست پریزما^{۱۴} استفاده شده است. مراحل انتخاب مقالات در تصویر شماره ۱ قابل مشاهده است.

یافته‌ها

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 غیرفعال یا در حال تکثیر می‌باشد [۷]. مولکول‌های آپوپتوتیک هدف این داروها شامل پروتئین کینازهایی همچون ephrin B و فسفواینوزیتید-۳ کیناز (PI3K^{۱۵}) و خانواده Bcl2 هستند [۸]. به همین دلیل است که عمده داروهای سنولیتیک فعلی جزء دسته داروهای هستند که در درمان سرطان‌ها کاربرد دارند. به علاوه، راهکارهای درمانی جدیدی همچون استفاده از CAR-T cells^{۱۶} هم در این میان مطرح شدند و مورد بررسی قرار گرفتند. در این بخش دسته‌های دارویی مختلف با خاصیت سنولیتیک و خلاصه‌ای از دستاوردهای پیش‌بالینی یا بالینی مربوط به آن‌ها مرور می‌شود (جدول شماره ۱).

17. Kinase inhibitor

18. Dasatinib

19. Src/ABL tyrosine kinase inhibitor

20. Chronic myelogenous leukemia (CML)

21. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL)

22. Bcr-Abl tyrosine-kinase (Bcr-Abl)

23. Platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFR- α)

24. Platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFR- β)

25. Natural polyphenols

26. Quercetin

27. Pilot study

28. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)

10. Scopus

11. PubMed

12. Google scholar

13. Open access

14. PRISMA Checklist

15. Phosphoinositide 3-kinases

16. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell



تصویر ۱. فلوچارت انتخاب مطالعات براساس AMSIRP

سالمند

مدل‌های موشی پیر شود [۱۷]. باتوجه به اثر فستین در مهار تولید SASP از سلول‌های پیر و در نتیجه مهار نسبی واکنش‌های التهابی، مطالعه بالینی در بیماران کووید-۱۹ در حال انجام است که اثر این ماده را در کاهش علائم بیماران بررسی می‌کند [۱۸].

مواد دیگر

مواد دیگر در این دسته که خواص سنولیتیک خفیفی در آن‌ها مشاهده شده است curcumin یا عصاره زرد چوبه، o-vanillin از متابولیت‌های وانیل، gingerenone A در زنجبیل و procyanidin C1 در عصاره انگور می‌باشند. یک مطالعه در محیط آزمایشگاهی^{۳۱} نشان داده است که curcumin و o-vanillin توانایی از بین بردن سلول‌های پیر موجود در دیسک بین مهره‌ای انسان را دارند [۱۹]. به علاوه، در مدل‌های موشی پیر و چاق، رژیم غذایی حاوی curcumin در مقایسه با رژیم غذایی عادی به طور معنی‌داری باعث کاهش پیری سلول‌های بافت کبدی در این موش‌ها شد [۲۰].

می‌کند که شاید این ترکیب از مسیر دیگری باعث بهبود عملکرد این افراد گردید [۱۲]. کارآزمایی دیگری که با این ترکیب دارویی صورت گرفت بر روی ۹ بیمار دچار نفروپاتی دیابتی بود که D+Q به صورت ۳ روز متوالی و به صورت خوراکی برای این افراد تجویز شد و پس از ۱۱ روز هم باعث کاهش سطح اجزای SASP و هم کاهش بار سلول‌های پیر گردید [۱۴]. باتوجه به این یافته‌ها، اثربخشی و عوارض D+Q به عنوان یک ترکیب سنولیتیک در کارآزمایی‌های بالینی دیگری تحت بررسی می‌باشد که هنوز نتایج آن‌ها منتشر نشده است.

فستین^{۲۹}

فستین یا 3,3',4',7-tetrahydroxyflavone، یک مولکول فلاونول زیست فعال است که در میوه‌ها و سبزیجاتی مانند توت فرنگی، سیب، خرمالو، انگور، پیاز و خیار در غلظت‌های بین ۲ تا ۱۶۰ میکروگرم بر گرم یافت می‌شود [۱۵]. اخیراً تأثیر فستین در کاهش تحلیل استخوانی مرتبط با پیری در مدل‌های موشی نشان داده شده است [۱۶]. همچنین مشاهده شد که رژیم غذایی متناوب حاوی فستین می‌تواند باعث بهبود عملکرد عروقی در

30. Coronavirus disease 2019

31. In vitro

29. Fisetin

مهارکننده‌های خانواده پروتئین‌های Bcl

خانواده پروتئین‌های Bcl^{۳۲} شامل Bcl-2, Bcl-w, BclXL می‌باشد که به خاطر تأثیری که در پایداری سلول‌های با فنوتیپ پیری دارند اهداف مناسبی برای داروهای ضدپیری می‌باشند [۲۱]. یکی از مهم‌ترین داروهای سنولیتیک که برای مهار عملکرد این دسته پیشنهاد شده است ناولیتوکلاکس می‌باشد. ناولیتوکلاکس شکل تکامل‌یافته ABT-737 است که خود از ABT-263 مشتق شده است [۲۲]. باتوجه به اثرات ضدپیری قوی ناولیتوکلاکس، مطالعاتی در زمینه این دارو انجام شده است. به‌عنوان مثال مشاهده شد این دارو باعث مهار نارسایی قلب ناشی از آنژیوتانسین II در موش می‌گردد [۲۳].

همچنین استفاده از ناولیتوکلاکس در مدل‌های استئوآرتریت موش صحرایی به پاک‌سازی کندروسیت‌های استئوآرتریتی پیر منجر شده و آن‌ها را با کندروسیت‌های جوان جایگزین کرده است. در این مدل‌ها، شاخص‌های التهابی نیز به‌طور معنی‌داری کاهش یافتند [۲۴]. بااین‌حال، 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 شد [۲۵]. ناولیتوکلاکس در درمان هایپرمی (پرخونی) عملکردی در موش‌های پیر نیز نتایج قابل‌قبولی نشان داده است [۲۶]. در این رابطه، عوارضی همچون کاهش تعداد پلاکت‌های خون نیز به دنبال مصرف این دارو گزارش شده است، اما با گالاکتوکونزوگه کردن این دارو هم عوارض پلاکتی آن کاهش می‌یابد و هم اختصاصیت آن در هدف قرار دادن سلول‌های پیر بیشتر می‌شود [۲۷].

ثبات‌دهنده‌های p53

مولکول p53 نقش کلیدی در پاسخ به آسیب DNA و تنظیم چرخه سلولی دارد و می‌تواند آپوپتوز را از راه‌های مختلفی القا کند. یکی از داروهای مهم ثبات‌دهنده این مولکول UB0101 است. UB0101 یک مهارکننده تعامل p53/MDM2 است. درواقع، MDM2^{۳۳} مولکول تنظیم‌کننده p53 بوده و ترکیب p53/MDM2 باعث کاهش پایداری p53 می‌گردد. یک مطالعه نشان داده است UB0101 آپوپتوز سینوویوسیت‌های پیر را در نمونه موشی استئوآرتریت القا می‌کند. همچنین این ماده میزان تغییرات اکسیداتیو پروتئین‌ها را در آرترروز مفصل زانو در موش‌های پیر کاهش داد [۲۸]. این دارو در فاز ۱ مطالعه بالینی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت باعث کاهش درد در

بیماران شد اما باتوجه به نوع پرسش‌نامه و فردی بودن جواب‌های داده‌شده، این یافته چندان معتبر ارزیابی نشدند [۲۹]. بنابراین مطالعه مشابهی در فاز ۲ انجام شد که در آن به ۱۷۷ بیمار دچار استئوآرتریت یک تک دژ این دارو داده شد و میزان درد در ایشان بررسی شد، اما یافته‌های این مطالعه هیچ تغییر محسوسی در میزان درد در مفاصل بیماران یا عملکرد ایشان در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد. همچنین مشخص نشد UB0101 تغییری در میزان SASP یا در تعداد سلول‌های پیر می‌دهد یا خیر [۳۰]. اما مطالعات پیشین نشان می‌داد که مولکول‌های مهارکننده تعامل p53/MDM2 بیشتر قادر به کاهش SASP هستند تا از بین بردن سلول‌های پیر [۳۱]. به‌هرحال نتایج این مطالعه هم چندان قابل‌اتکا نبود، چراکه ممکن است یک دژ این دارو برای اعمال اثر کافی نباشد و نیاز به مطالعات تکمیلی برای بررسی اثربخشی این دارو در انسان وجود دارد.

دیگر ماده مؤثر در افزایش فعالیت p53، مهارکننده‌های TP53^{۳۶}-FOXO4 هستند. در شرایط استرس سلولی، TP53 با فاکتور رونویسی FOXO4 تعامل می‌کند و در نتیجه با تنظیم رونویسی پروتئین P21 مرتبط با پیری، پیری سلولی را القا می‌کند. بنابراین با گسستن تعامل بین این دو مولکول نیز می‌توان این روند را مختل کرد. اخیراً یک پپتید به نام ES2^{۳۷} طراحی شده که مانع از واکنش بین این دو مولکول می‌شود و TP53 را برای القای آپوپتوز آزاد می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که این گونه پپتیدها می‌توانند به‌عنوان سنولیتیک برای از بین بردن سلول‌های سرطانی انسانی پیر در کشت سلولی و هم در مدل‌های موشی به کار روند. به‌عنوان مثال، تزریق سیستمیک مکرر ES2 به موش‌های مسن به کاهش تعداد سلول‌های پیر در کبد با حداقل سمیت منجر شد [۳۲].

مهارکننده‌های پروتئین‌های شوک حرارتی

پروتئین‌های شوک حرارتی (Hsp) عموماً در شرایط استرس سلولی تولید می‌شوند و باعث القای فعالیت‌های التهابی و ترمیمی در بافت می‌گردند. اخیراً این دسته پروتئینی به‌عنوان هدف داروهای سنولیتیک مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در یک مطالعه حیوانی در موش‌های مدل سندرم پیری با جهش ژنتیکی Ercc1-Δ^{۳۹} درمان با مهارکننده Hsp90 یعنی 17-DMAG باعث افزایش دوره سلامت و تأخیر در بروز علائم پیری گردید [۳۳].

35. Forkhead box O4

36. Tumor protein p53

37. ES2 peptide

38. Heat shock protein inhibitor

39. Excision repair cross-complementing group 1 (1ccrE-/Δ)

40. 17-Dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin (DMAG -17)

32. BCL-2 family proteins

33. p53 stabilizer

34. Mouse double minute 2

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 سطوح آلبومین در خون که در طول پیری کاهش می‌یابد، پس از دریافت این ماده به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. همچنین، کاهش سطح بیان p16INK4a در چندین بافت مانند کبد، قلب و کلیه در موش‌های پیر تحت درمان با ouabain نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. همچنین، در کبد، کاهش قابل ملاحظه‌ای در فعالیت SA-β-Gal^{۴۷} نیز مشاهده شد که نشان‌دهنده کاهش تعداد سلول‌های پیر موجود در موش‌ها بود [۳۹].

آگونیست‌های PPARα^{۴۸}

PPARα^{۴۹} یک گیرنده هورمون هسته‌ای است که اکسیداسیون و انتقال اسیدهای چرب را تنظیم می‌کند. فنوفیبرات، یک آگونیست PPARα 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 فنوفیبرات باعث افزایش آپوپتوز و اتوفازی در سلول‌های پیر می‌شود و سطح بیان ژن‌های التهابی CCL2^{۵۱}، CXCL8^{۵۲}، IL-6^{۵۳} و CDKN2A^{۵۴} را در سلول‌های پیر کاهش می‌دهد. علاوه بر این مشاهده شد بیان PPARα با افزایش سن در موش‌ها کاهش می‌یابد که این داده‌ها در کنار هم می‌توانند آگونیست‌های PPARα را به‌عنوان یک داروی جدید سنولیتیک مطرح کنند [۴۱].

CAR-T cells^{۵۵}

باتوجه به اختصاصیت بالای CAR-T cells در هدف قرار دادن مولکول‌های سطحی سلول‌های مختلف، به نظر می‌رسد این راهکار درمانی در از بین بردن انتخابی سلول‌های پیر کارآمد باشد [۹]. در یک مطالعه موشی، ابتدا به‌منظور شناسایی یک هدف پروتئینی مناسب که به‌طور گسترده و اختصاصی بر روی سطح سلول‌های پیر بیان شد، مجموعه داده‌های RNAseq^{۵۵} مشتق شده از سه مدل القای پیری شامل ۱. پیری ناشی از درمان در آدنوکارسینوم ریه موش، ۲. پیری ناشی از انکوزن در سلول‌های کبدی موش و ۳. پیری ناشی از کشت سلول‌های ستاره‌ای کبدی موش بررسی شد

پروتئین CRYAB^{۴۱} نیز به‌عنوان یک پروتئین شوک حرارتی، مورد هدف داروهای سنولیتیک قرار گرفته است. استفاده از ماده هیدروکسی کلسترول-۲۵ به‌عنوان مهارکننده CRYAB در مدل‌های موشی پیر به افزایش توده عضلانی در این حیوانات منجر شد. همچنین مطالعه in vitro نشان داد این ماده باعث سینولیز (از بین رفتن سلول‌های پیر) در کشت سلول‌های ریه، قلب، کبد، کلیه، و غضروف مفصل انسانی می‌شود [۳۴].

مهارکننده‌های خانواده پروتئین BET^{۴۲}

خانواده پروتئین‌های BET^{۴۳} در تنظیم نسخه‌برداری در هسته نقش دارند و مهار آن‌ها در درمان برخی سرطان‌ها و بیماری‌های التهابی تأثیرات مثبتی نشان داده است [۳۵]. همچنین مواد مهارکننده BET به‌عنوان داروهای سنولیتیک بررسی شده‌اند. به‌عنوان مثال، یک داروی BETd^{۴۴} به نام ARV-825 از یک سو، با کاهش NHEJ^{۴۵} و از سوی دیگر با افزایش بیان ژن‌های مرتبط با اتوفازی در محیط in vitro سبب از بین رفتن رده‌های سلولی پیر انسانی و سلول‌های کبدی پیر در موش‌ها گردید [۳۶]. داروی سنولیتیک دیگر در این دسته JQ1 است که نشان داده شد می‌تواند سلول‌های پیر را از طریق فروپتوز (نوعی مرگ سلولی وابسته به آهن) حذف کند. این تحقیق همچنین پیشنهاد می‌کند فروپتوز ممکن است به‌عنوان یک مکانیسم جدید در طراحی داروهای سنولیتیک مورد استفاده قرار گیرد [۳۷].

استروئیدهای قلبی^{۴۶}

استروئیدها یا گلیکوزیدهای قلبی به‌طور گسترده‌ای در درمان نارسایی قلبی استفاده می‌شوند. از داروهای این دسته می‌توان به دیگوکسین اشاره کرد. این داروها با مکانیسم‌هایی از جمله هدف قرار دادن پمپ‌های Na⁺/K⁺ATPase، باعث برهم زدن گرادیان الکتروشیمیایی و اسیدی شدن محیط داخل سلول می‌شوند. غشاء پلاسمایی سلول‌های پیر غلظت بیشتری از یون هیدروژن دارند که آن‌ها را نسبت به عملکرد گلیکوزیدهای قلبی حساس‌تر می‌کند. در یک مطالعه، به ریه موش‌ها، سلول‌های فیبروبلاست پیر انسانی تزریق شد و پس از یک دوره درمان با دیگوکسین، مشاهده شد که سطح بیان p16INK4a که یک نشانگر رایج برای سنجش فراوانی سلول‌های پیر است، کاهش یافت. این نتایج نشان‌دهنده اثرات مثبت دیگوکسین بر کاهش سلول‌های فیبروبلاستی پیر می‌باشد [۳۸]. گلیکوزید قلبی دیگر، ouabain، نیز به‌عنوان یک عامل سنولیتیک شناخته شده

47. Senescence-associated beta-galactosidase

48. PPAR agonist

49. Peroxisome proliferator-activated receptor-α

50. Interleukin-6

51. C-X-C Motif Chemokine Ligand 8

52. C-C motif chemokine ligand 2

53. Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A

54. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell

55. RNA Sequencing

41. α-crystallin β chain (CRYAB)

42. BET inhibitors

43. Bromodomain and Extra-Terminal Domain

44. BET family protein degrader

45. Non-homologous end joining

46. Cardiac steroids

جدول ۱. خلاصه‌ای از داروهای سنولیتیک تحت مطالعه و نتایج حاصل از استفاده آن‌ها

محققین/سال/منبع	نتایج	نوع مطالعه	ماده یا راهکار درمانی	دسته
جاستیک و همکاران (۲۰۱۹) [۱۳]	بهبود موقت فعالی فیزیکی	انسانی	داساتینیب D (D+Q)	مهارکننده‌های کیناز
هیکسون و همکاران (۲۰۱۹) [۱۴]	کاهش SASP و کاهش بار سلول‌های پیر در بیماران نفروپاتی دیابتی	انسانی	کوئرستین Q (D+Q)	
همبریک و همکاران (۲۰۲۳) [۱۶]	کاهش تحلیل استخوان مرتبط با پیری	حیوانی (موش)	فیسستین	پلی‌فنل‌های طبیعی
ماهونی و همکاران (۲۰۲۴) [۱۷]	بهبود عملکرد عروقی در مدل پیر	حیوانی (موش)	عصاره زردچوبه، متابولیت‌های وائیل، زنجبیل و عصاره انگور	
چریف و همکاران (۲۰۱۹) [۱۹]	از بین رفتن سلول‌های پیر	در محیط آزمایشگاهی (دیسک بین مهره‌ای انسان)	عصاره زردچوبه	
لی و همکاران (۲۰۲۳) [۲۰]	کاهش پیری سلول‌های کبد	حیوانی (موش)		
یانگ و همکاران (۲۰۲۰) [۲۴]	از بین رفتن کندروسیت‌های استوارتری پیر و کاهش شاخص‌های التهابی	حیوانی (موش)		مهارکننده‌های پروتئین‌های Bcl
شارما و همکاران (۲۰۲۰) [۲۵]	کاهش سلول‌های پیر در استخوان، کاهش حجم استخوان‌های تراکولار	حیوانی (موش)	ناویتوکلاکس	
تارانتینی و همکاران (۲۰۲۱) [۲۶]	درمان هایپریمی عملکردی در مدل پیر	حیوانی (موش)		
چاین و همکاران (۲۰۲۳) [۲۸]	آپوپتوز سینوویوسیت‌های پیر در روماتوئید آرتریت	حیوانی (موش)	UBX۰۱۰۱	ثبات‌دهنده‌های P53
هسو و همکاران (۲۰۲۰) [۲۹]	کاهش درد مفاصل بیماران استوارتری	انسانی		
لو و همکاران (۲۰۲۱) [۳۲]	از بین بردن سلول‌های سرطانی پیر انسان	در محیط آزمایشگاهی	پپتید ES۲	
لو و همکاران (۲۰۲۱) [۳۲]	کاهش سلول‌های پیر کبدی در مدل پیری	حیوانی (موش)		
فورمن و همکاران (۲۰۱۷) [۳۳]	تأخیر علائم پیری در مدل جهش ژنتیکی سندرم پیری	حیوانی (موش)	DMAG-۱۷	مهارکننده‌های پروتئین شوک حرارتی
لیمبد و همکاران (۲۰۲۲) [۳۴]	افزایش توده عضلانی در مدل پیر	حیوانی (موش)	هیدروکسی کلسترول-۲۵	
لیمبد و همکاران (۲۰۲۲) [۳۴]	از بین رفتن سلول‌های پیر در کشت سلول‌های انسانی	در محیط آزمایشگاهی		
واکیتا و همکاران (۲۰۲۰) [۳۶]	از بین رفتن سلول‌های پیر در کشت سلول‌های انسانی	در محیط آزمایشگاهی	ARV-۸۲۵	مهارکننده‌های پروتئین‌های BET
واکیتا و همکاران (۲۰۲۰) [۳۶]	از بین رفتن سلول‌های پیر کبدی	حیوانی (موش)		
گو و همکاران (۲۰۲۱) [۳۷]	از بین رفتن سلول‌های پیر با فروپتوز	در محیط آزمایشگاهی	JQ۱	
تریانا و همکاران (۲۰۱۹) [۳۸]	از بین رفتن فیبروبلاست‌های پیر انسانی تزریق‌شده به موش	حیوانی (موش)	دیگوکسین	استروئیدهای قلبی
گوئررو و همکاران (۲۰۱۹) [۳۹]	افزایش سطح آلبومین، کاهش شاخص‌های مولکولی پیری (کاهش بار سلول‌های پیر)	حیوانی (موش)	ouabain	
نوگرا و همکاران (۲۰۱۹) [۴۰]	کاهش تحلیل غضروف در استوارتری	انسانی	فنوفیرات	آگونیست‌های PPARα
دل ری و همکاران (۲۰۱۹) [۴۱]	کاهش بیان ژن‌های التهابی در سلول‌های پیر و جبران کاهش PPARα در آن‌ها	حیوانی (موش)		
آمور و همکاران (۲۰۲۰) [۴۲]	از بین رفتن سلول‌های پیر کبدی	حیوانی (موش)	uPAR-CAR	CAR-T cells
آمور و همکاران (۲۰۲۴) [۴۳]	بهبود هموستاز گلوکز و بهبود متابولیسم در مدل پیر	حیوانی (موش)		
یانگ و همکاران (۲۰۲۳) [۴۴]	کاهش آسیب‌های مرتبط با پیری و بهبود عملکرد فیزیکی	حیوانی (موش و میمون)	NKG۲D-CAR	
اوزواری و همکاران (۲۰۱۸) [۴۵]	از بین بردن سلول‌های فیبروبلاستی انسانی پیر	در محیط آزمایشگاهی	آزیترومایسین و روکسیترومایسین	آنتی‌بیوتیک‌ها
دریابین و همکاران (۲۰۲۲) [۴۶]	افزایش پیروپتوز در سلول‌های پیر	در محیط آزمایشگاهی	نیجربسین	
تورس و همکاران (۲۰۲۱) [۴۷]	کاهش زیر رده‌های لنفوسیت T پیر	انسانی	رالنگراویر	مهارکننده‌های اینتگراز
مرکن و همکاران (۲۰۱۳) [۴۹]	پروفایل بیان ژن جوان‌تر در عضلات اسکلتی	انسانی	۹ سال محدودیت کالری	محدودیت کالری
فوتناتا و همکاران (۲۰۱۸) [۵۰]	کاهش SASP در مخاط کولون	انسانی	۱۲ سال محدودیت کالری	
کی و همکاران (۲۰۲۰) [۵۱]	بهبود ترمیم شکستگی‌های DNA	حیوانی (موش)	محدودیت کالری چند هفته‌ای	

سالمند

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 به‌عنوان دو داروی سنولیتیک شناسایی شدند [۴۵]. همچنین در مطالعه‌ای دیگر نیجریسین که یک آنتی-بیوتیک محلول در چربی و واسطه تبادل الکتریکی H+ و K+ می‌باشد مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد این آنتی-بیوتیک به کاهش K+ داخل سلولی و متعاقب آن القای پیروپتوز در سلول‌های پیر منجر می‌شود [۴۶]. بالین حال، هنوز مطالعه حیوانی یا انسانی تأییدکننده یافته‌های فوق در دست نیست.

مهارکننده‌های اینتگراز^{۶۰}

Raltegravir یک داروی مهارکننده اینتگراز است و از دسته مواد ضد ویروسی است که اینتگراز ویروس^{۶۱} HIV را هدف قرار می‌دهد، در یک مطالعه‌ای که بر روی ۴۸ بیمار مبتلا به HIV انجام شده بود، مشاهده شد این دارو به‌طور قابل توجهی باعث کاهش زیرگروه‌های لنفوسیت‌های T پیر می‌شود [۴۷].

محدودیت کالری^{۶۲}

اگرچه محدودیت کالری یک مداخله دارویی محسوب نمی‌شود اما با توجه به نتایج حاصل از مطالعات حیوانی و انسانی می‌تواند تأثیرات مشابه با داروهای سنولیتیک داشته باشد. در واقع، روزه‌داری یا محدود کردن مصرف کالری بدون سوء تغذیه یکی از مؤثرترین راه‌ها برای به تأخیر انداختن فنوتیپ پیری در سلول‌ها محسوب می‌شود. اخیراً مشاهده شده است محدودیت کالری می‌تواند از تجمع سلول‌های پیر در انسان و موش جلوگیری کند [۴۸]. در یک مطالعه که بر روی ۱۵ فرد میان سال که به‌طور میانگین بیش از ۹ سال تحت رژیم محدودیت کالری بودند انجام شد، مشاهده شد این افراد پروفایل بیان ژن جوان‌تری در عضلات اسکلتی نسبت به افراد گروه کنترل نشان می‌دهند و بیان ژن‌های PI3K^{۶۳} و PKB^{۶۴} در این افراد به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است [۴۹]. در مطالعه‌ای دیگر که بر روی ۱۲ فرد که به‌طور میانگین به مدت ۱۰ سال تحت رژیم محدودیت کالری بودند انجام شد، بیان فاکتورهای IL-1A، IL-6، p16، MMP9^{۶۵} و IL-1a در مخاط کولون نسبت به افراد گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد [۵۰]. مکانیسم دیگری که محدودیت

و^{۶۶} uPAR به‌عنوان یک پروتئین که بر روی سلول‌های پیر به میزان زیاد بیان می‌شود و نقش حیاتی در سلول‌های نرمال ندارد و اساساً در اکثر سلول‌های طبیعی بیان نمی‌شود، انتخاب شد. همچنین مشاهده شد uPAR در بافت‌های بیماران مبتلا به اختلالات مرتبط با پیری به میزان بالایی بیان می‌شود. سپس برای ارزیابی اینکه آیا سلول‌های uPAR-CAR می‌توانند به‌عنوان 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 مؤثر سلول‌های کبدی پیر را دارد. تجزیه و تحلیل‌های بافت‌شناسی تأیید کرد که در کبد موش‌های تحت درمان با سلول‌های uPAR-CAR، تعداد سلول‌های بیان‌کننده SA-β-Gal به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است [۴۲].

در ادامه، در مطالعه‌ای دیگر این گروه با تمرکز بر اختلال متابولیک به‌عنوان 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 دُز سبب کاهش متابولیت‌های ناشی از افزایش سن و رژیم غذایی، با اثرات طولانی‌مدتی شد. در واقع، نتایج این مطالعه یک اثر محافظتی بیش از ۱ ساله را در برابر پیری فیزیولوژیک در گونه‌ای از موش با میانگین طول عمر ۲ سال نشان داد [۴۳]. در مطالعه‌ای دیگر مشاهده شد که بیان NKG2DLs^{۵۷} در سلول‌های پیر افزایش می‌یابد بر این اساس، یک NKG2D-CAR T cells که NKG2DL را هدف قرار می‌داد سنتز شد و مشاهده شد که به‌طور انتخابی سلول‌های پیر انسانی 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 پیری بهبود می‌یابد. سپس با مطالعه بر پستانداران غیر انسانی (Rhesus و cynomolgus macaques) نتایج مشابه و بدون هیچ‌گونه عوارض جانبی مشاهده شده شد [۴۴].

آنتی-بیوتیک‌ها

به دنبال مطرح شدن این نظریه که شاید آنتی-بیوتیک‌ها خاصیت سینولیز داشته باشند، در یک مطالعه با هدف شناسایی و استفاده به‌عنوان سنولیتیک، ۱۵ آنتی-بیوتیک تأیید شده توسط FDA^{۵۸} مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه، به‌طور خلاصه از^{۵۹} BrdU به‌عنوان یک عامل آسیب‌رسان به DNA، برای

60. Integrase inhibitors

61. Human immunodeficiency viruses (HIV)

62. Calorie restriction

63. Phosphoinositide 3-kinases (PI3K)

64. Protein kinase B (PKB)

65. Matrix metalloproteinase 9 (MMP9)

56. Urokinase plasminogen activator receptor (uPAR)

57. Natural killer group 2 member D ligands (NKG2DLs)

58. Food and Drug Administration (FDA)

59. Bromodeoxyuridine (BrdU)

کالری می‌تواند از طریق آن تأثیرگذار باشد جلوگیری از تولید ضایعات DNA و کمک به ترمیم آن‌ها می‌باشد. در مطالعه‌ای که بر روی موش‌های صحرایی انجام شد مشاهده گردید محدودیت کالری کاهش وابسته به سن فعالیت اتصال انتهایی غیرهمولوگ (NHEJ) را در بافت موش کاهش می‌دهد که این ویژگی، ترمیم شکستگی‌های DNA دو رشته‌ای را بهبود می‌بخشد [۵۱].

بحث

باتوجه به پیری روزافزون جمعیت و افزایش آمار بیماری‌های مزمن ناشی از اختلال عملکرد سلول‌های دچار پیری، نیاز به ابداع راه کارهای جدیدی در زمینه کاهش عوارض پیری بافت‌ها وجود دارد. بدین منظور، روش‌های گوناگونی برای حذف انتخابی سلول‌های پیر پیشنهاد شده که در مراحل مختلف تحقیقاتی هستند و بعضاً نتایج قابل توجهی در محیط‌های *in vitro*، در مطالعات حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند.

داروهای سنولیتیک نامی است که طی سال‌های اخیر به این مجموعه راهکارهای درمانی اطلاق می‌شود و قطعاً در آینده دسته‌های دیگری نیز به این گروه دارویی اضافه خواهند شد. نظر به نوپا بودن این حوزه پژوهشی هنوز دارویی به‌طور قطعی برای درمان عوارض کهنسالی تأیید نشده است اما افزایش داده‌ها به‌ویژه یافته‌های منتج از کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام است و در آینده نزدیک به پیشنهاد رژیم‌های دارویی استاندارد برای پیشگیری از ایجاد عوارض پیری در جمعیت خواهد انجامید. بنابراین به افزایش اطلاعات جامعه پزشکی از این داروها و منافع و عوارض آن‌ها نیاز است.

در مقاله حاضر، مروری کلی بر دسته‌های داروهای سنولیتیک که تاکنون پیشنهاد شده‌اند شده است. برخی از این دسته‌ها مورد مطالعه بیشتری بوده و به این دلیل که قبلاً استفاده‌های درمانی دیگری داشته‌اند جهت انجام کارآزمایی بالینی مناسب‌تر و قابل قبول‌تر بوده‌اند. از این دسته می‌توان به ترکیب داساتینیب و کوئرستین یا به اختصار D+Q اشاره کرد.

داساتینیب به‌عنوان 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 بیماری‌های 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، شیمی‌درمانی سرطان و عمل بای‌پس قلب در حال انجام می‌باشد [۶].

ماده سنولیتیک دیگری که در حال حاضر تحت کارآزمایی‌های متعددی می‌باشد فیسستین 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]. دسته‌های دیگر سنولیتیک‌ها شامل مهارکننده‌های خانواده پروتئین‌های Bcl2 و ثبات‌دهنده‌های p53 نیز در حال بررسی بالینی می‌باشند و به‌ویژه اثربخشی UBX0101 در کنترل عوارض استخوانی، عضروفی و اسکلتی ناشی از افزایش سن در فازهای ۱ و ۲ کارآزمایی‌های بالینی در حال مطالعه بر روی بیماران است [۶].

مهارکننده‌های پروتئین‌های شوک حرارتی، مهارکننده‌های خانواده پروتئینی BET، آگونیست‌های PPAR α و استروئیدهای قلبی نیز در فاز مطالعات پیش‌بالینی بوده و نتایج امیدوارکننده‌ای در جلوگیری از عوارض پیری در مدل‌های موشی نشان داده‌اند [۳۷-۴۱]. به‌علاوه، CAR-T cells که برای از بین بردن انتخابی سلول‌های سرطانی در بیماران تحت بررسی هستند، باتوجه به قابلیت نابود کردن سلول‌های پیر با مارکرهای اختصاصی بیان‌شونده در پیری، به‌عنوان گزینه‌ای مناسب در طراحی داروهای سنولیتیک در فاز مطالعات حیوانی قرار دارند [۴۲]. [۴۴]. در این میان داروهایی مهارکننده‌های اینترگاز که برای درمان عفونت‌های ویروسی کاربرد دارند آثار سنولیتیک مانند از بین بردن لنفوسیت‌های T با فنوتیپ پیری از خود نشان داده‌اند اما هنوز مطالعه اختصاصی برای بررسی مستقیم کارایی آن‌ها در سنولیز رده‌های دیگر سلولی صورت نگرفته است [۴۷]. همچنین آنتی‌بیوتیک‌های مختلف از لحاظ کیفیت سنولیتیک در حال بررسی می‌باشند، اما به نظر می‌رسد این تفوری عمدتاً براساس یافته‌های تصادفی در زمینه آثار ثانویه آنتی‌بیوتیک‌ها استوار است و مکانیسم مولکولی شناخته‌شده‌ای برای انتخاب نوع خاصی از آنتی‌بیوتیک‌ها به این منظور ارائه نشده است [۴۵]. نهایتاً محدودیت کالری مصرفی که از دیرباز به‌عنوان یک درمان سنتی برای کاهش عوارض پیری و کنترل التهاب پیشنهاد می‌شد، به‌عنوان راهکاری برای جلوگیری از القای فنوتیپ پیری در سلول‌ها مورد مطالعه می‌باشد.

بالین حال، راه پیش‌رو هنوز پر از چالش‌ها و پرسش‌هایی است که نیازمند پاسخ‌های دقیق و جامع هستند. تحقیقات دقیق‌تر در زمینه طول مدت اثر، عوارض جانبی، ایمنی در درازمدت و اثربخشی در شرایط مختلف فیزیولوژیک و پاتولوژیک از اهمیت فراوانی برخوردار است. در آینده، امیدواریم که کاربرد داروهای سنولیتیک در پزشکی، به‌عنوان یک راهکار نوین در بهبود سلامت سالمندی و کاهش بار بیماری‌های مرتبط با کهن‌سالی مؤثر باشد. با پیشرفت تحقیقات، انتظار داریم این داروها به یک دوره جدید از پزشکی سالمندی منجر شوند و راهکاری به سوی پیری بهتر و سالم‌تر باشند.

نتیجه گیری نهایی

داروهای سنولیتیک که شامل دسته‌های مولکولی متعددی مانند داروهای شیمی‌درمانی، آنتی‌بیوتیک‌ها، مهارکننده‌های مولکول‌های ضدآپوپتوز و ثبات‌دهنده‌های مولکول‌های تقویت‌کننده آپوپتوز، CAR-T سل‌ها و همچنین فراورده‌های طبیعی گیاهی و محدودیت کالری غذایی می‌باشند، تاکنون نتایج امیدوارکننده‌ای در زمینه کنترل عوارض پیری در مدل‌های مختلف تحقیقاتی نشان داده‌اند اما هنوز رژیم دارویی استاندارد در این زمینه پیشنهاد نشده است و مطالعات همچنان ادامه دارند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله مرور نظام‌مند می‌باشد که بر روی نمونه‌های انسانی و حیوانی انجام نشده است. براین اساس نیاز به کد اخلاق نبود و تمام قوانین اخلاق در پژوهش رعایت شده است.

حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از سازمانی‌های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت‌نویسندگان

نگارش متن: سارا اسدی اصل؛ جست‌وجوی مقالات و جمع‌آوری داده‌ها: سپهر صافدل؛ بازبینی و ویرایش متن: محمدحسین نیک نام.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

- [1] World Health Organization. WHO clinical consortium on healthy ageing 2022: Report of consortium meeting, 5-6 December 2022. Geneva: World Health Organization; 2023. [\[Link\]](#)
- [2] Zhu Y, Tchkonja 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. [\[DOI:10.1111/acer.12344\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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. [\[DOI:10.1038/s41591-023-02543-w\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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. [\[DOI:10.14283/jpad.2023.104\]](#) [\[PMID\]](#)
- [5] Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: From physiology to pathology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014; 15(7):482-96. [\[DOI:10.1038/nrm3823\]](#) [\[PMID\]](#)
- [6] Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: The path to the clinic. *Nature Medicine*. 2022; 28(8):1556-68. [\[DOI:10.1038/s41591-022-01923-y\]](#) [\[PMID\]](#)
- [7] Kirkland JL, Tchkonja T. Cellular senescence: A translational perspective. *EBioMedicine*. 2017; 21:21-8. [\[DOI:10.1016/j.ebiom.2017.04.013\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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):821-7. [\[PMID\]](#)
- [9] Carney EF. Use of CAR T cells as senolytic agents. *Nature Reviews Nephrology*. 2020; 16(9):485. [\[DOI:10.1038/s41581-020-0324-3\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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. [\[DOI:10.1002/jcph.1874\]](#) [\[PMID\]](#)
- [11] Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2005; 315(3):971-9. [\[DOI:10.1124/jpet.105.084145\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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. [\[DOI:10.1056/NEJMoa055229\]](#) [\[PMID\]](#)
- [13] Justice JN, Nambiar AM, Tchkonja 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. [\[DOI:10.1016/j.ebiom.2018.12.052\]](#) [\[PMID\]](#)
- [14] Hickson LJ, Prata LGL, Bobart SA, Evans TK, Giorgadze N, Hashmi SK, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine*. 2019; 47:446-56. [\[DOI:10.1016/j.ebiom.2019.08.069\]](#) [\[PMID\]](#)
- [15] Khan N, Syed DN, Ahmad N, Mukhtar H. Fisetin: A dietary antioxidant for health promotion. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013; 19(2):151-62. [\[DOI:10.1089/ars.2012.4901\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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; 2023:5572754. [\[DOI:10.1155/2023/5572754\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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*. 2024; 23(3):e14060. [\[DOI:10.1111/acer.14060\]](#) [\[PMID\]](#)
- [18] Verdoorn BP, Evans TK, Hanson GJ, Zhu Y, Langhi Prata LGP, 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. [\[DOI:10.1111/jgs.17416\]](#) [\[PMID\]](#)
- [19] Cherif H, Bisson DG, Jarzem P, Weber M, Ouellet JA, 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. [\[DOI:10.3390/jcm8040433\]](#) [\[PMID\]](#)
- [20] Lee DY, Lee SJ, 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. [\[DOI:10.3390/antiox12061165\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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. [\[DOI:10.1038/s41467-022-29824-1\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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; 11:564108. [\[DOI:10.3389/fphar.2020.564108\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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. [\[DOI:10.1097/FJC.0000000000000878\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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. [\[DOI:10.18632/aging.103177\]](#) [\[PMID\]](#)
- [25] Sharma AK, Roberts RL, Benson RD Jr, 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. [\[DOI:10.3389/fcell.2020.00354\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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. [\[DOI:10.1007/s11357-021-00440-z\]](#) [\[PMID\]](#)
- [27] González-Gualda E, Páez-Ribes M, Lozano-Torres B, Macías D, Wilson JR 3rd, 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. [\[DOI:10.1111/acer.13142\]](#) [\[PMID\]](#)
- [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. [\[DOI:10.1111/acer.13979\]](#) [\[PMID\]](#)

- [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. [DOI:10.1016/j.joca.2020.02.752]
- [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(1):S52-3. [DOI:10.1016/j.joca.2021.02.077]
- [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. [DOI:10.1038/s41598-018-20000-4] [PMID]
- [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; 73:103646. [DOI:10.1016/j.ebiom.2021.103646] [PMID]
- [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. [DOI:10.1038/s41467-017-00314-z] [PMID]
- [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. [DOI:10.1016/j.isci.2022.103848] [PMID]
- [35] Cheung KL, Kim C, Zhou MM. The functions of BET Proteins In Gene Transcription Of Biology And Diseases. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021; 8:728777. [DOI:10.3389/fmolb.2021.728777] [PMID]
- [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. *Nature Communications*. 2020; 11(1):1935. [DOI:10.1038/s41467-020-15719-6] [PMID]
- [37] Go S, Kang M, Kwon SP, Jung M, Jeon OH, Kim BS. The senolytic drug JQ1 removes senescent cells via ferroptosis. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2021; 18(5):841-50. [DOI:10.1007/s13770-021-00346-z] [PMID]
- [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. *Nature Communications*. 2019; 10(1):4731. [DOI:10.1038/s41467-019-12888-x] [PMID]
- [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. [DOI:10.1038/s42255-019-0122-z] [PMID]
- [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. [DOI:10.1016/j.ebiom.2019.06.049] [PMID]
- [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. *Immunity & Ageing : I & A*. 2019; 16:29. [DOI:10.1186/s12979-019-0169-4] [PMID]
- [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. [DOI:10.1038/s41586-020-2403-9] [PMID]
- [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. *Nature Aging*. 2024; 4:336-49. [Link]
- [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. *Science Translational Medicine*. 2023; 15(709):eadd1951. [DOI:10.1126/scitranslmed.add1951] [PMID]
- [45] Ozsvári 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. [DOI:10.18632/aging.101633] [PMID]
- [46] Deryabin PI, Shatrova AN, Borodkina AV. Targeting multiple homeostasis-maintaining systems by ionophore Nigericin Is a novel approach for senolysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(22):14251. [DOI:10.3390/ijms232214251] [PMID]
- [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. [DOI:10.1111/hiv.13114] [PMID]
- [48] Fontana L, Nehme J, Demaria M. Caloric restriction and cellular senescence. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018; 176:19-23. [DOI:10.1016/j.mad.2018.10.005] [PMID]
- [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. [DOI:10.1111/accel.12088] [PMID]
- [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. [DOI:10.1111/accel.12746] [PMID]
- [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; 6:9. [DOI:10.1038/s41514-020-00047-2] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank