Senolityki jako leki czy modne suplementy diety

Paweł Gumułka¹, Monika Dąbrowska¹, Małgorzata Starek¹

¹Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Małgorzata Starek, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska; e-mail: m.starek@uj.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.04.08

Zaakceptowano: 2021.05.02

Opublikowano on-line: 2021.05.06

DOI

10.32383/farmpol/136334

ORCID

Paweł Gumułka (ORCID iD: 0000-0002-4876-6430)

Monika Dąbrowska (ORCID iD: 0000-0001-9437-6962)

Małgorzata Starek (ORCID iD: 0000-0003-0637-0611)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Senolytics as drugs or fashionable dietary supplements

Senolytics are a group of medicinal substances that selectively remove the so-called aging cells. The available theories indicate that these cells are resistant to apoptosis and accumulate at the causal sites of many chronic disorders and diseases, are metabolically active, and may acquire a proinflammatory, pro-apoptotic secretory phenotype that destroys healthy tissues. This results in the release of tissue-damaging pro-inflammatory cytokines, chemokines, and proteases. The most disturbing phenomenon is the innate immunity of aging cells to these factors. Aging cells undergo also metabolic changes, i.e. decreased use of fatty acids, increased glycolysis, and increased production of reactive oxygen species, which can affect other cells and even spread the aging process. Senolytic drugs (including Dasatinib, Quercetin, Fisetin, Navitoclax) have the ability to temporarily turn off the ability to defend against apoptosis. The senescent cells take weeks to accumulate again, so these substances can be given intermittently, reducing the likelihood of side effects. In preclinical models, it was shown that senolytics delay the processes of e.g. weakness, cancer, and dysfunction of the cardiovascular system, liver, kidneys, musculoskeletal system, lungs, eyes. However, ongoing clinical trials for diabetes, idiopathic pulmonary fibrosis, Alzheimer's disease, COVID-19, osteoarthritis, osteoporosis, and bone marrow transplantation have not yet been completed. Pending the results confirming the safety, tolerability, and efficacy of these substances, they cannot be used by patients until then. Despite this, many senolytic substances are now available in the form of dietary supplements. The pharmaceutical market and the production of dietary supplements are developing very dynamically, new technologies and new applications are constantly being discovered. However, supplements are not subject to any control as to the quality of the finished preparations and their composition, which may increase the danger of their use. By assumption, supplements contain ingredients that are supposed to support the functioning of our body, not to heal. Therefore, it is worth considering the need for supplementation, especially since supplements can be overdosed and may also react with drugs, which may have unforeseen effects.

Keywords: senolytics, dietary supplements, Dasatinib, quercetin.

© Farm Pol, 2021, 77(4): 195–200

W ostatnich latach obserwuje się wyraźne przyspieszenie w badaniach nad procesami starzenia się organizmu. Coraz większą popularność zyskują aktualnie różne zabiegi i terapie z zakresu medycyny i kosmetologii, które służą zachowaniu młodego i zdrowego wyglądu (dermatologia, medycyna estetyczna). Należy jednak pamiętać, że z upływem lat, oprócz skóry, starzeją się także wewnętrzne struktury organizmu, tj. naczynia krwionośne, gruczoły, narządy. Dodatkowo, choroby przewlekłe, stres i niewłaściwy tryb życia mogą przyspieszać ten niekorzystny proces.

Starzenie się to proces charakteryzujący się akumulacją zmian biologicznych, które prowadzą do nieodwracalnego pogorszenia funkcjonowania organizmu. Starzeniu się człowieka towarzyszy stopniowe narastanie upośledzenia funkcji poznawczych i fizycznych. Jednocześnie, skutkiem tego procesu jest zwiększone ryzyko rozwoju wielu chorób, w tym nowotworów, cukrzycy, chorób neurodegeneracyjnych, układu krążenia czy układu mięśniowo-szkieletowego, oraz innych negatywnych stanów geriatrycznych. Niepełnosprawność i zachorowalność związane z wiekiem niekorzystnie wpływają na jakość życia. Przy obecnym stanie wiedzy można uznać starzenie się oraz zaawansowany wiek jako przyczynę chorób neurodegeneracyjnych, tj. choroby Alzheimera, demencji, choroby Parkinsona czy stwardnienia rozsianego [1]. Badacze zajmujący się tymi chorobami zidentyfikowali zwiększoną liczbę starzejących się komórek uszkadzających niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego elementy, tj. astrocycy, mikroglej, komórki progenitorowe oligodendrocytów i nerwowe komórki macierzyste. Uważa się, że zmiany w składzie komórkowym tkanki tłuszczowej wraz ze starzeniem (np. przesunięcie makrofagów do fenotypu prozapalnego i utrata limfocytów T-regulatorowych) odgrywają rolę w powstawaniu stanu zapalnego i związanej z nim oporności na insulinę. Ponadto, upośledzona funkcja progenitorów adipocytów w tkance tłuszczowej może przyczyniać się do zwiększonej insulinooporności [2]. Komórki tkanki stawowej, w tym chondrocyty i komórki łąkotki, a także sąsiedni tłuszcz podskórny stawu kolanowego mogą być lokalnym źródłem mediatorów zapalenia, które nasilają się wraz z wiekiem i przyczyniają do osteoporozy [3]. Dodatkowo, starzejące się komórki odpowiadają za zwiększoną produkcję interleukiny-6. Badania wykazały związany z wiekiem wzrost poziomu interleukiny-6 we krwi, co koreluje z obniżoną sprawnością fizyczną oraz ogólną słabością. Ponadto, chociaż zdolność komórek do starzenia się jest ich mechanizmem obronnym przed nowotworem, już powstałe i ciągle utrzymujące się starzejące się komórki mogą

przyspieszyć wzrost guza. Jak wynika z dostępnych badań ich zwiększona aktywność wydzielnicza powoduje tłumienie odpowiedzi immunologicznej oraz wzrost produkcji proteaz, mogących zakłócać hermetyzację guzów, co może sprzyjać rozprzestrzenianiu się raka [4]. Inne choroby o wykazanej zależności od wieku to m.in. idiopatyczne włóknienie płuc, przewlekłe choroby płuc, ślepotę, niedosłuch, dysfunkcje nerek, niewydolność serca czy zawał mięśnia sercowego [5, 6].

Procesem starzenia się komórek pierwszy raz zajęli się Hayflick i Moorehead [7]. W swojej pracy określili starzenie jako los komórki, który pociąga za sobą nieodwracalne zatrzymanie replikacji, trwałą żywotność z odpornością na apoptozę i często zwiększoną aktywność metaboliczną. Po około 50 podziałach, większość komórek w hodowli utraciła zdolność do podziałów, ale pozostała żywa i aktywna metabolicznie. Starzejące się komórki również podlegają przemianom metabolicznym, w tym zmniejszonemu wykorzystaniu kwasów tłuszczowych, zwiększonej glikolizie i zwiększonemu wytwarzaniu reaktywnych form tlenu, które mogą wpływać na inne komórki, a nawet rozprzestrzeniać proces starzenia. Kolejnym odkryciem naukowców był stopień toksyczności wywołany przez starzejące się komórki. Już jedna starzejąca się komórka, z 7000–15000 zdrowych komórek, może zapoczątkować degeneracyjne starzenie się [8]. Wydaje się, że starzejące się komórki mogą przenosić swoją przyspieszającą starzenie toksyczność na normalne komórki, tworząc spiralę patologicznych zaburzeń, co prowadzi do pojawienia się chorób przewlekłych. Niektóre spośród starzejących się komórek mogą uzyskać fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem SASP (ang. *senescence-associated secretory phenotype*). SASP może odpowiadać za produkcję cytokin zapalnych i proapoptotycznych indukujących insulinooporność: TNF α , interleukiny-6, interleukiny-8. Kolejne produkty SASP to komórki, członkowie rodziny TGF β , które mogą przyczyniać się do zwłóknienia i dysfunkcji komórek macierzystych i progenitorowych oraz aktywiny i inhibiny, które również indukują komórki macierzyste i progenitorowe. Ponadto, wyróżniono bioaktywne lipidy (np. bradykiny, ceramidy, prostaglandyny) i czynniki wzrostu, które mogą nasilać rozprzestrzenianie się guza, oraz tzw. serpiny (np. inhibitor aktywatora plazminogenu PAI), mogące powodować wzmożone krzepnięcie krwi i zwłóknienia [9].

Niepokojącym zjawiskiem jest zaobserwowana wrodzona odporność starzejących się komórek na apoptozę. Zaprogramowana śmierć komórki oparta jest na skomplikowanej sygnalizacji i poprzez szlak przemian prowadzi do utworzenia białka p53. W przypadku komórek starzejących się, białko

p53 gromadzi się, ale w mniejszym stopniu niż w przypadku apoptozy [10]. Obserwacje te, opublikowane przez Wanga w 1995 r., stały się wskazaniem do poszukiwania substancji pozwalających na ich eliminację [11]. W ten sposób określono nową klasę leków – senolityków – substancji, które wybiórczo usuwają starzejące się komórki. Senolitykiem może być każda substancja bioaktywna, np. flawonoid, ekstrakt roślinny, który wpływa na przemianę starzejących się komórek. Uważa się, że senolityki są w stanie zidentyfikować starzejące się komórki i aktywować ich zdolność do naturalnego samozniszczenia. W ten sposób toksyczne komórki usuwane są z organizmu bez uszkodzania komórek zdrowych, prawidłowo funkcjonujących [12, 13].

Pierwsze leki senolityczne (dazatynib i kwercetyna) zostały odkryte w oparciu o poniższe hipotezy. Jedna z nich określała starzejące się komórki jako komórki rakowe, które nie mają zdolności do podziału. Twierdzono, że starzejące się komórki mogą zapobiegać ich własnemu usuwaniu poprzez tworzenie ochronnych sieci starzejących się komórek antyapoptotycznych. Grupa pod kierownictwem Kirklanda rozpoczęła poszukiwania związków wykazujących takie działanie od przeszukiwania baz danych znanych związków, które były lekami i produktami naturalnymi, stosowanymi w innych wskazaniach u ludzi (często jako środki przeciwnowotworowe) [5].

Dazatynib to inhibitor kinazy tyrozynowej, który został dopuszczony do użytku klinicznego w 2006 r. w Stanach Zjednoczonych jako skuteczny lek w leczeniu białaczki szpikowej i limfoblastycznej [14]. Trwają badania nad skutecznością leku w leczeniu przerzutów czerniaka, raka prostaty i niedrobnokomórkowego raka płuca [15].

Kwercetyna to jeden z najliczniej występujących flawonoidów, naturalnie obecny w owocach i warzywach. Najbogatsze źródło kwercetyny stanowią owoce czarnej porzeczki, borówki, jabłek, pomarańczy; warzywa – brokuły, kapusta; kwiaty – głóg, czarny bez, kasztanowiec; zioła – rumianek, dziurawiec i skrzyp polny. Od dawna pojawiają się informacje o jej wyjątkowych właściwościach biologicznych, które mogą poprawiać sprawność psychiczną i fizyczną oraz zmniejszać ryzyko infekcji [16]. Kwercetyna oprócz bardzo silnych właściwości antyoksydacyjnych i przeciwzapalnych wykazuje silne działanie w procesie rozpadu komórek tłuszczowych [17]. W badaniach laboratoryjnych wykazano, że poprawia markery starzenia i wydłuża życie, natomiast badania z udziałem ludzi pokazały, że zapobiega dysfunkcjom i chorobom związanym z wiekiem oraz redukuje ryzyko ich powstania. W połączeniu z innymi związkami kwercetyna może usuwać starzejące się komórki z tkanek, a zastosowana samodzielnie

może wywołać efekt odmładzający w zdrowych komórkach [18, 19].

Badania na kulturach komórek wykazały, że oba środki selektywnie uśmiercają stare komórki. Dazatynib zabija wiekowe ludzkie komórki tłuszczowe, z kolei kwercetyna radzi sobie z ludzkimi komórkami śródbłonna oraz mysimi komórkami szpiku kostnego. W modelach zwierzęcych, połączenie obu związków dało pozytywne efekty w postaci polepszenia pracy układu krążenia, poprawy kondycji, zmniejszenia osteoporozy i drżenia [20]. Pozbywając się szkodliwych komórek, podawane senolityki wydłużyły życie myszy o 36%. Ograniczyły również pogorszenie stanu fizycznego związanego z wiekiem i zapobiegały pogorszeniu funkcji poznawczych u badanych gryzoni [8]. Na podstawie opublikowanych badań stwierdzono, że teaflawiny występujące w czarnej herbacie działają na niektóre z tych samych komórkowych szlaków sygnałowych, na które działa dazatynib i inne leki senolityczne, znane jako inhibitory BCL-2 [21]. Teaflawiny mogą działać jako senolityk poprzez hamowanie receptorów komórkowych Eph, BCR-ABL i BCL-2 [22]. W celu usunięcia bezużytecznych, starzejących się komórek, możliwe jest stworzenie pozbawionego działań niepożądanych koktajlu senolitycznego zawierającego teaflawiny i kwercetynę. W badaniu przeprowadzonym na mysim modelu miażdżycy wykazano, że usunięcie starzejących się komórek doprowadziło do znacznego zahamowania wzrostu, a nawet regresji blaszki miażdżycowej [23]. Ta zdolność senolityków do blokowania i odwracania wzrostu blaszki miażdżycowej może być ważnym krokiem w zapobieganiu chorobom serca i naczyń krwionośnych. W innym badaniu zastosowany myszy model starzenia się wykazał, że usunięcie starzejących się komórek przyniosło korzyści wielu tkankom, jednocześnie opóźniając wystąpienie bądź spowalniając progresję zaburzeń związanych z wiekiem [24]. Kolejne badanie skupiło się na jednej z poważnych konsekwencji procesów starzenia się, których ludzie obawiają się najbardziej – demencji [25]. Autorzy wykorzystali gatunek myszy, które produkują białko tau, odpowiedzialne za obumieranie komórek mózgowych u ludzi w podeszłym wieku, np. w chorobie Alzheimera. U myszy stwierdzono wysoki poziom spletków neurofibrylarnych i tendencję do neurodegeneracji oraz utraty funkcji poznawczych już w średnim wieku. Badania wykazały, że obecność komórek starzejących się w tkance mózgowej zwiększa ryzyko neurodegeneracji. Zastosowane senolityki pomogły usuwać komórki starzejące się z różnych regionów mózgu, włączając w to hipokamp, a przez to ograniczyły depozyty spletków neurofibrylarnych oraz gromadzenie się białka tau.

Ponadto zauważono, że usunięcie komórek starzejących się zmniejszyło utratę pamięci krótkotrwałej i zapobiegło neurodegeneracji, zaobserwowanej w grupie kontrolnej.

W kolejnych latach zaczęły się pojawiać doniesienia o innych lekach wykazujących działanie senolityczne, tj. fisetyna czy navitoclax. Fisetyna to znany powszechnie przeciwutleniacz, bioaktywna cząsteczka flawonolu występująca w owocach i warzywach: truskawkach, winogronach, cebuli czy ogórkach, w stężeniach 2–160 µg/g [26]. Posiada zdolność wzmacniania działania NGF (ang. *neuron growth factor*), który jest białkiem pobudzającym wzrost i rozwój komórek nerwowych. Może zwiększać ich liczbę, a także stymulować do tworzenia nowych połączeń synaptycznych. Innym białkiem, którego działanie nasila fisetyna jest BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*). Obydwie proteiny powodują poprawę funkcji kognitywnych, w tym zapamiętywanie, percepcję, uczenie się i koncentrację. Wykazano, że fisetyna może chronić m.in. przed chorobą Alzheimera. Dzieje się tak za pośrednictwem czynnika NRF2 (ang. *nuclear factor 2-related factor 2*), który obniża poziom toksyn prowadzących do rozwoju chorób układu nerwowego. Fisetyna wykazuje także aktywność przeciwnowotworową dzięki zdolności blokowania niektórych ścieżek sygnałowych w komórkach (np. mTOR czy AKT). Badania dowiodły, że może ona oddziaływać na cykl komórkowy, hamując proliferację komórek rakowych, co skutkuje zahamowaniem wzrostu guza. Poza tym fisetyna wykazuje zdolność redukcji aktywności enzymu topoizomazy, zmniejszając zdolność do replikacji materiału genetycznego komórek nowotworowych, w efekcie czego nie dochodzi do ich podziału.

Navitoclax jest jednym z inhibitorów białka z rodziny chłoniaka z komórek Bcl-2. Obecnie substancja ta jest w fazie testów i badań klinicznych jako obiecująca terapia przeciwnowotworowa [27]. Navitoclax hamuje nie tylko białka Bcl-2, ale także białka Bcl-XL i Bcl-W. Niestety lek ten może powodować poważne działania niepożądane, tj. małopłytkowość. Navitoclax był stosowany jako leczenie skojarzone przeciw guzom litym wraz z trametynibem w badaniu klinicznym sponsorowanym przez *National Cancer Institute* [28]. W 2018 r. opublikowano artykuł na temat stosowania navitoclaxu do zabijania starzejących się komórek glejowych u myszy. Lek miał działanie ochronne przed utratą pamięci u myszy zmodyfikowanych genetycznie do symulacji choroby Alzheimera [29].

Inne znane substancje o udowodnionym działaniu senolitycznym to m.in. kurkumina i glikozydy nasercowe [30, 31]. Badacze z *MRC London Institute of Medical Sciences* znaleźli senolityk

w postaci istniejącego leku na serce, g-strofantyny [32]. Jest to związek należący do glikozydów nasercowych, jak digoksyna i digitoksyna, otrzymywany z nasion, łodyg i liści strofanta wdzięcznego (*Strophanthus gratus*). Związki te mogą leczyć choroby serca, w tym zaburzenia rytmu serca i migotanie przedsionków. Strofantyna blokuje nadmierną aktywność współczulnego układu nerwowego, jednocześnie aktywując układ przywspółczulny. Aktywuje także endogenne mechanizmy ochrony przed niedoborem tlenu, zmniejsza częstotliwość ataków serca, ułatwia oddychanie, zwiększa możliwości fizyczne, polepsza samopoczucie pacjentów po zawałach i jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Zauważono, że g-strofantyna może selektywnie zabijać różne rodzaje starzejących się komórek z powodu raka lub ekspozycji na radioterapię albo chemioterapię, w tym leczenie etopozydem i doksorubicyną. Jest więc potencjalnym kandydatem do stosowania jako środek senolityczny o szerokim spektrum działania.

Natomiast kurkumina to substancja pozyskiwana z korzenia kurkumy (*Curcuma zedoaria*), powszechnie stosowana jako naturalny żółty pigment oraz składnik mieszanek przyprawowych, np. curry. Od tysięcy lat zajmuje ważne miejsce w tradycyjnej medycynie indyjskiej i chińskiej, od kilku lat jest także w centrum zainteresowania naukowców, zwłaszcza w kierunku leczenia raka. Badania laboratoryjne wykazały pozytywne wyniki, głównie pod względem jej właściwości przeciwutleniających, przeciwzapalnych i przeciwnowotworowych [33]. Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że kurkumina znacznie zmniejsza częstość występowania przerzutów raka piersi do płuc poprzez hamowanie ekspresji NF-κB i COX2 [34].

Innymi znanymi substancjami o działaniu senolitycznym są m.in. resweratrol, biorący udział w usuwaniu szkodliwych i uszkodzonych komórek („anty-aging”), antocyjany chroniące naczynia krwionośne i obniżające poziom „złego” cholesterolu czy likopen, przeciwutleniacz pomagający w utrzymaniu dobrej kondycji naczyń krwionośnych, chroniący przed zawałem, udarem oraz wykazujący działanie przeciwnowotworowe [35].

Aktualnie trwają lub rozpoczynają się badania kliniczne dotyczące stosowania senolityków w leczeniu cukrzycy, idiopatycznego zwłóknienia płuc, choroby Alzheimera, COVID-19, choroby zwyrodnieniowej stawów, osteoporozy, chorób oczu czy przeszczepu szpiku kostnego [36]. Pierwsze tego typu badanie z udziałem ludzi wykonane zostało z zastosowaniem dazatynibu i kwercetyny u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc – przewlekłą i nieodwracalną chorobą, która pojawia się zwykle po 60. roku życia,

powodując bliznowacenie i utratę funkcjonalności płuc [37]. Otrzymane wyniki wskazały na poprawę stanu zdrowia u pacjentów chorujących na stabilną postać tej choroby, co pozwala na kontynuację badań, także klinicznych, z użyciem różnych senolityków, przez wiele ośrodków na całym świecie.

Specyficzny skutek działania substancji senolitycznych, czyli wybiórcze usuwanie starzejących się komórek, pozwala na rzadko stosowany schemat podawania. Jest to tak zwana strategia „uderz i uciekaj” polegająca na tym, że duża dawka podawana jest jednokrotnie w długich odstępach czasu. Ciągłe stosowanie dużych dawek senolityków mogłoby niekorzystnie wpływać na prawidłowo funkcjonujące komórki. Terapia przerywana substancjami o stosunkowo krótkim okresie półtrwania w fazie eliminacji może być skuteczniejsza w ograniczeniu gromadzenia starzejących się komórek. Kumulacja starzejących się komórek zajmuje tygodnie, dlatego senolityki można podawać sporadycznie, co skutkuje mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych [13, 38].

Obecnie nie można mówić o senolitykach jako o grupie leków wykorzystywanych w konkretnej jednostce chorobowej – żadna z tych substancji nie uzyskała rejestracji w tym wskazaniu. Dopóki wszystkie badania nie zostaną zakończone i nie zostanie wykazane bezpieczeństwo oraz tolerancja i skuteczność terapii, substancje te nie mogą być stosowane przez pacjentów poza badaniami klinicznymi. Przeprowadzone eksperymenty udowodniły jednak, że senolityki są w stanie złagodzić wiele objawów charakterystycznych dla procesu starzenia się. Być może w przyszłości okaże się, że za ich pomocą będzie można łagodzić, opóźnić, zapobiegać albo nawet odwrócić procesy chorobowe [39,40].

Rynek farmaceutyczny oraz produkcja suplementów diety rozwijają się bardzo dynamicznie, wciąż powstają nowe technologie i zastosowania. Na rynku jest wiele preparatów, które mają za zadanie wspomagać odmładzanie wyglądu oraz całego organizmu. Produkty te są łatwo dostępne. Jednak opatrzone reklamą „cudownych leków na długowieczność” i niewystarczającymi informacjami merytorycznymi, mogą potęgować niebezpieczeństwo wiążące się z ich niekontrolowanym stosowaniem. Suplementy zawierają składniki, które mogą usprawniać funkcjonowanie naszego organizmu, a nie leczyć. Często wystarczy zmiana trybu życia bądź diety. Warto więc zastanowić się nad potrzebą suplementacji, zwłaszcza że suplementy można przedawkować, a także mogą one wchodzić w reakcje z lekami, co może przynieść nieprzewidziane skutki. Stosując produkty

zawierające ekstrakty roślinne dodatkowo należy zwracać uwagę na ich jakość i pochodzenie. Pomimo posiadanej wiedzy o właściwościach danej substancji, stosowanie tych suplementów diety zawsze należy skonsultować z lekarzem bądź dietetykiem. Na razie nie istnieje cudowny lek na długie życie w zdrowiu, a suplementy przeciwstarzeniowe mogą nam pomóc żyć pełnią życia znacznie dłużej, jednak trzeba pamiętać o kompleksowych działaniach.

Piśmiennictwo

1. Kritsilis M, Rizou SV, Koutsoudaki PN, Evangelou K, Gorgoulis VG, Papadopoulos D. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(10): 2937.
2. Palmer AK, Gustafson B, Kirkland JL, Smith U. Cellular senescence: at the nexus between ageing and diabetes. *Diabetologia* 2019; 62(10): 1835–1841.
3. Loeser RF. Aging and osteoarthritis: The role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis Cartil.* 2009; 17(8): 971–979.
4. Santos F, Moreira C, Nóbrega-Pereira S, De Jesus BB. New insights into the role of epithelial-mesenchymal transition during aging. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(4): 891.
5. Kirkland JL, Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med.* 2020; 288(5): 518–536.
6. Liu M, Zhang P, Chen M, Zhang W, Yu L, Yang XC, Fan Q. Aging might increase myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis in humans and rats. *Age (Omaha).* 2012; 34(3): 621–632.
7. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961; 25: 585–621.
8. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, Weigand BM, Palmer AK, Weivoda MM, Inman CL, Ogrodnik MB, Hachfeld CM, Fraser DG, Onken JL, Johnson KO, Verzosa GC, Langhi LGP, Weigl M, Giorgadze N, LeBrasseur NK, Miller JD, Jurk D, Singh RJ, Allison DB, Ejima K, Hubbard GB, Ikeno Y, Cubro H, Garovic VD, Hou X, Weroha SJ, Robbins PD, Niedernhofer LJ, Khosla S, Tchkonja T, Kirkland JL. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med.* 2018; 24(8): 1246–1256.
9. Yamamoto K, Takeshita K, Saito H. Plasminogen activator inhibitor-1 in aging. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40(6): 652–659.
10. Childs BG, Baker DJ, Kirkland JL, Campisi J, Van Deursen JM. Senescence and apoptosis: dueling or complementary cell fates? *EMBO Rep.* 2014; 15(11): 1139–1153.
11. Wang E. Senescent human fibroblasts resist programmed cell death, and failure to suppress bcl2 is involved. *Cancer Res.* 1995; 55(11): 2284–2292.
12. Kirkland JL, Tchkonja T, Zhu Y, Niedernhofer LJ, Robbins PD. The clinical potential of senolytic drugs. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65(10): 2297–2301.
13. Kirkland JL, Tchkonja T. Cellular senescence: A translational perspective. *EBioMedicine.* 2017; 21: 21–28.
14. Lindauer M, Hochhaus A. Dasatinib, recent results. *Cancer Res.* 2014; 201: 27–65.
15. Potti A, Dressman HK, Bild A, Riedel RF, Chan G, Sayer R, Cragun J, Cottrill H, Kelley MJ, Petersen R, Harpole D, Marks J, Berchuck A, Ginsburg GS, Febbo P, Lancaster J, Nevins JR. Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. *Nat Med.* 2006; 12(11): 1294–1300.
16. Li Y, Yao X, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, Liu H, Yin Y. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients* 2016; 8(3): 1–14.
17. Yao P, Nussler A, Liu L, Hao L, Song F, Schirmeier A, Nussler N. Quercetin protects human hepatocytes from ethanol-derived oxidative stress by inducing heme oxygenase-1 via the MAPK/Nrf2 pathways. *J Hepatol.* 2007; 47(2): 253–261.
18. Malavolta M, Pierpaoli E, Giacconi R, Costarelli L, Piacenza F, Basso A, Cardelli M, Provinciali M. Pleiotropic effects of tocotrienols and quercetin on cellular senescence: Introducing the perspective of senolytic effects of phytochemicals. *Curr Drug Targets.* 2016; 17(4): 447–459.
19. Chekalina NI, Shut SV, Trybrat TA, Burmak YH, Petrov YY, Manusha YI, Kazakov YM. Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. *Wiad Lek.* 2017; 70(4): 707–711.

20. Han X, Zhang J, Xue X, Zhao Y, Lu L, Cui M, Miao W, Fan S. Theaflavin ameliorates ionizing radiation-induced hematopoietic injury via the NRF2 pathway. *Free Radic Biol Med*. 2017; 113: 59–70.
21. Ano Y, Ozawa M, Kutsukake T, Sugiyama S, Uchida K, Yoshida A, Nakayama H. Preventive effects of a fermented dairy product against Alzheimer's disease and identification of a novel oleamide with enhanced microglial phagocytosis and anti-inflammatory activity. *PLoS One* 2015; 10(3):e0118512, doi: 10.1371/journal.pone.0118512.
22. Leone M, Zhai D, Sareth S, Kitada S, Reed JC, Pellicchia M. Cancer prevention by tea polyphenols is linked to their direct inhibition of antiapoptotic Bcl-2-family proteins. *Cancer Res*. 2003; 63(23): 8118–8121.
23. Childs BG, Baker DJ, Wijshake T, Conover CA, Campisi J, Van Deursen JM. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science* 2016; 354(6311): 472–477.
24. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Childs BG, Van de Sluis B, Kirkland JL, Van Deursen JM. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 2011; 479(7372): 232–236.
25. Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, Hebert LE, Evans DA, Hall KS, Gao S, Unverzagt FW, Langa KM, Larson EB, White LR. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(1): 80–93.
26. Gryniewicz G, Demchuk OM. New perspectives for fisetin. *Front Chem*. 2019; 7: 1–10.
27. Anuar NNM, Hisam NSN, Liew SL, Ugusman A. Clinical Review: Navitoclax as a pro-apoptotic and anti-fibrotic agent. *Front. Pharmacol*. 2020; (11):564108. doi: 10.3389/fphar.2020.564108, 2020.
28. Trametinib and Navitoclax in treating patients with advanced or metastatic solid tumors. (online) 2020. *ClinicalTrials.gov*. Id: NCT02079740. Dostęp 23.02.2021.
29. Clearing senescent cells from the brain in mice preserves cognition. (online) 2018. National Institute on Aging. www.nia.nih.gov. Dostęp 23.02.2021.
30. Triana-Martínez F, Picallos-Rabina P, Da Silva-Álvarez S, Pietrola F, Llanos S, Rodilla V, Soprano E, Pedrosa P, Ferreirós A, Barradas M, Hernández-González F, Lalinde M, Prats N, Bernadó C, González P, Gómez M, Ikonopoulou MP, Fernández-Marcos PJ, García-Caballero T, Del Pino P, Arribas J, Vidal A, González-Barcia M, Serrano M, Loza MI, Domínguez E, Collado M. Identification and characterization of Cardiac Glycosides as senolytic compounds. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 1–12.
31. Bielak-Zmijewska A, Grabowska W, Ciolko A, Bojko A, Mosieniak G, Bijoch L, Sikora E. The role of curcumin in the modulation of ageing. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(5): 1239.
32. Guerrero A, Herranz N, Sun B, Wagner V, Gallage S, Guiho R, Wolter K, Pombo J, Irvine EE, Innes AJ, Birch J, Glegola J, Manshaei S, Heide D, Dharmalingam G, Harbig J, Olona A, Behmoaras J, Dauch D, Uren AG, Zender L, Vernia S, Martínez-Barbera JP, Heikenwalder M, Withers DJ, Gil J. Cardiac glycosides are broad-spectrum senolytics. *Nat Metab*. 2019; 1(11): 1074–1088.
33. McCubrey JA, Lertpiriyapong K, Steelman LS, Abrams SL, Yang LV, Murata RM, Rosalen PL, Scalisi A, Neri LM, Cocco L, Ratti S, Martelli AM, Laidler P, Dulińska-Litewka J, Rakus D, Gizak A, Lombardi P, Nicoletti F, Candido S, Libra M, Montalto G, Cervello M. Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development, cancer stem cells and microRNAs. *Aging*. 2017; 9(6): 1477–1536.
34. Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, Banerjee S, Newman RA, Bueso-Ramos CE, Price JE. Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor- κ B pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(20): 7490–7498.
35. Palozza P, Simone RE, Catalano A, Mele MC. Tomato lycopene and long cancer prevention: from experimental to human studies. *Cancers* 2011; 3(2): 2333–2357.
36. Sargiacomo C, Sotgia F, Lisanti MP. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? *Aging* 2020; 12(8): 6511–6517.
37. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, Prata L, Masternak MM, Kritchevsky SB, Musi N, Kirkland JL. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. 2019; 40: 554–563.
38. Roos CM, Zhang B, Palmer AK, Ogronnik MB, Pirtskhalava T, Thalji NM, Hagler M, Jurk D, Smith LA, Casaclang-Verzosa G, Zhu Y, Schafer MJ, Tchkonja T, Kirkland JL, Miller JD. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. *Aging Cell*. 2016; 15(5): 973–977.
39. Robbins PD, Jurk D, Khosla S, Kirkland JL, LeBrasseur NK, Miller JD, Passos JF, Pignolo RJ, Tchkonja T, Niedernhofer LJ. Senolytic drugs: Reducing senescent cell viability to extend health span. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2021; 61: 779–803.
40. Wissler EO, Zhu Y, Tchkonja T, Kirkland JL. Discovery, development, and future application of senolytics: theories and predictions. *FEBS J*. 2020; 287: 2418–2427.