



UPPSALA  
UNIVERSITET

Senolytika- Vilken roll spelar senescenta celler i  
uppkomsten av åldersrelaterade sjukdomar  
och hur kan de elimineras?

Victor Björk

---

Independent Project in Biology  
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2018  
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

## Sammandrag

Senescenta celler är celler som motstår programmerad celldöd, apoptos, men samtidigt inte längre delar sig och gör någon aktiv nytta i en organism. De står stilla i ett metabolt aktivt tillstånd, men utan att fungera som en del av vävnaden de befinner sig i. Normalt undergår celler celldöd och ersätts då de inte behövs, men senescenta celler är definitionsmässigt resistenta mot apoptos och tas därför inte bort av kroppen. Konsekvensen blir att ju äldre en organism blir desto större blir ansamlingen av senescenta celler. Dessa senescenta celler sekreterar inflammationsfaktorer som associerats med åldersrelaterade sjukdomar. Senescenta celler har en koppling till cancer, åderförkalkning och ett stort antal mer eller mindre väldefinierade åldersrelaterade patologier och sjukdomar. Detta har satts i samband med att senescenta celler har en specifik metabol profil, SASP, Senescent Associated Secretory Phenotype, vilket innebär att de utsöndrar flera olika inflammationsämnen vilket stör normal funktion i vävnad. Studier visar exempelvis att plack i åderförkalkning till stor del består av senescenta celler vars SASP i sin tur har antagits bidra till ytterligare åderförkalkning. Senescenta celler orsakar även systemisk inflammation i vävnader vilket ökar risken för tumörer och har visats generellt försämra funktionaliteten i flera organsystem. Även om många åldersrelaterade förändringar inte är definierade som sjukdomar i sig utgör senescenta celler en komponent av de förändringar i vävnader som definierar åldrande jämfört med en ung organism. Ett exempel på detta är den omdistribution av ökad mängd fett kring buken och förlust av fett i extremiteterna som uppstår vid hög ålder. Denna fenotyp är relaterad till förhöjd risk för diabetes samt hjärt-kärl-sjukdom och senescenta celler är kopplade till denna metaboliska strukturförändring. Man kan minska på antalet senescenta celler genom farmakologisk behandling eller genterapi hos möss, vilket ger stora hälsovinster då de är gamla. Bland annat ser man genom genterapi förbättrad motorisk förmåga, hjärt-kärl-funktion, samt ett upp till 20% längre liv än annars. Detta är tydliga tecken på att senescenta celler har en betydelsefull roll i den försämrade hälsan en organism uppvisar med stigande ålder. I dagens samhälle är det ett mycket stort problem med åldersrelaterade sjukdomar och att behandla äldre människor med terapier som dödar senescenta celler för att förbättra hälsan och förlänga deras liv är en innovativ behandlingsstrategi. Det skulle kunna representera en ny gren inom biomedicinsk forskning och överföras till klinisk medicin.

## Inledning

Det mänskliga åldrandet kan på cellulär nivå beskrivas med nio kännetecken (Lopez-Otin *et al.* 2013). Dessa är instabilitet av genomet, telomerförkortning, epigenetiska förändringar, förlust av proteinhomeostas (proteostas), felreglerad hantering av näringsämnen, mitokondriell dysfunktion, senescenta celler, uttömning av stamceller, och en förändrad intracellulär kommunikation. Såvitt det är känt kan alla de strukturella förändringar som ses hos gamla människors kroppar, och som skiljer dem från vad observeras hos unga, klassificeras under dessa nio kännetecken. Det råder delad mening i den vetenskapliga världen om vad åldrande egentligen innebär men man vet att cellsenescens är en kvantifierbar faktor eftersom antalet senescenta celler i en organism ökar ju längre en organism lever. Därför skulle mängden senescenta celler kunna användas som en av flera biomarkörer för att kvantifiera hur skadad vävnad blivit till följd av ålder, och utgöra en ny behandlingsindikation mot åldersrelaterade sjukdomar (Wang *et al.* 2009). Det finns en korrelation mellan den ökande mängden senescenta celler som sker med stigande ålder och uppkomsten av flera vanliga åldersrelaterade sjukdomar. Lösningen på detta är att kunna använda sig av terapier, så kallade senolytika, för att selektivt ta död på senescenta celler utan att skada andra normala celler. Denna *senolysis* dvs artificiellt inducerad celldöd av åldrade celler är en möjlig framtida behandlingsform för åldersrelaterade sjukdomar då försök på möss visar lovande resultat (Baker *et al.* 2011). Eftersom åldrandet är komplext och inbegriper ett stort antal förändringar så är

ackumulering av senescenta celler i sig självt långt ifrån den enda aspekten av mänskligt åldrande, men det är ett nytt forskningsfält för att potentiellt kunna åstadkomma kliniska hälsoförbättringar hos äldre människor.

Åldersrelaterade sjukdomar har de senaste årtiondena blivit ett allt större samhällsproblem med stora ekonomiska kostnader, speciellt på grund av åldrandet hos de stora barnkullarna från 1940-talet och framåt, och det är därför det är motiverat med mer forskning om hur man kan förbättra folkhälsan (Olshansky *et al.* 2007). Utvecklandet av senolytiska terapier skulle utgöra en ny kategori av potentiella behandlingsformer för ett flertal åldersrelaterade sjukdomar. Fram till idag har man behandlat hjärt-kärl-sjukdomar, cancer, och flera andra aspekter av åldrande som separata sjukdomar. Idag sker det ett paradigmskifte där man skulle kunna förebygga dessa sjukdomar mycket mer effektivt genom att behandla åldersrelaterade strukturförändringar i människokroppen i sig själva för att förhindra uppkomst av dessa sjukdomar (Bulterijs *et al.* 2015). Att ta död på senescenta celler hos äldre människor är därmed en potentiell strategi att utforska för att förebygga sjukdom och samhällsekonomiska problem kopplat till en åldrande befolkning.

I den här litteraturstudien går jag djupare in på senescenta celler vilket alltså utgör ett av dessa nio kännemärken för åldrande, och ett av dem där det pågår mest ny forskning just nu. Jag undersöker vad senescenta celler egentligen är, varför cellsenescens uppkommit, mekanismerna bakom hur de leder till åldersrelaterade sjukdomar, och hur man kan behandla detta problem genom så kallad senolys, det vill säga att ta död på de senescenta cellerna.

## Vad är senescenta celler

Senescenta celler är celler i kroppens organ som inte längre deltar i cellcykeln utan befinner sig i ett stadium som liknar G1, (första stadiumet i cellcykeln där proteiner syntetiseras) där de visserligen är metabolt aktiva men inte längre delar sig och ändrar faser i cellcykeln. Celler kan gå över till detta tillstånd på grund av varierande delvis okända anledningar såsom signalering och stressfaktorer. När celler befinner sig i sitt senescenta stadium sekreterar de olika pro-inflammatoriska såväl som matrix-remodellerande faktorer. Detta tillstånd har benämnts SASP som står för Senescent-associerad sekretorisk fenotyp vilket är kopplat till dysfunktion av omgivande vävnad. Faktorer som utgör SASP är kemokiner, proteaser, cytokiner och tillväxtfaktorer som HGF vilka skadar vävnaderna i kroppen som de senescenta cellerna befinner sig i (Coppé *et al.* 2008). SASP har kopplats samman med cancer, och även i vävnader där det inte finns många senescenta celler skulle cancer kunna utvecklas på grund av den inflammerade miljö som senescenta celler orsakar i en åldrad persons kropp. SASP innebär ökade nivåer av cytokiner som IL-6, IL-8 och kemokinen MCP-1 vilket stimulerar till bildning av nya blodkärl (angiogenes) vilket i sin tur är en central faktor bakom tumörtillväxt då tumören behöver tillgång till blod för att kunna växa. SASP leder även till en ständigt växande kaskad av mer skador och mer cellsenescens då det fungerar parakrint, dvs påverkar närliggande celler. De inducerar även cellsenescens hos omgivande normala celler (Coppé *et al.* 2008).

Skillnader mellan senescenta celler och vanliga celler kan identifieras genom analys av hur gener uttrycks samt genom transgena möss (Demaria *et al.* 2014). De senescenta cellerna särskiljer sig även från normala celler morfologiskt då de blir förstörade, platta och får en oregelbunden form vilket kan observeras visuellt (Chen *et al.* 2000). Då det inte finns en enskild markör för senescenta celler måste dessa identifieras i vävnad genom signaturer från genuttryck i kombination med observationen att den har en ökad SASP (Wiley *et al.* 2017). Tidigare trodde man att

människokroppens åldrandeprocess berodde på att celler endast kunde dela sig ett visst antal gånger, den så kallade Hayflick-gränsen uppkallad efter Leonard Hayflick som gjorde denna observation. Detta baserade sig på att man observerade att celler *in vitro* i en cellkultur endast delade sig ett visst antal gånger innan de blev senescenta och inte kunde dela sig längre (Hayflick 1965). Numera vet man dock att åldrandet *in vivo* är mycket mer komplext än endast en konsekvens av att celler i en kultur slutar dela sig med tiden. Trots osäkerheten kring hur Hayflick-gränsen relaterar till en levande organism så finns det ett klart samband mellan senescenta celler och en organisms åldrande, eftersom ackumulering av celler av denna typ i vävnader är en av de viktiga bakomliggande faktorerna i åldersrelaterad ohälsa. (Coppé *et al.* 2008).

## Evolutionen bakom cellsenescens

Celler kan bli senescenta till följd av ett mycket stort antal faktorer såsom oxidativ stress och cancerframfallande mutationer som ofta involverar DNA-skador. Anledningen till att cellsenescens utvecklats anses vara att det utgör ett skydd mot cancer. När onkoga signaler nått en viss styrka så aktiveras tumorsuppressorererna p16 och p53 vilket gör att cellen slutar dela sig (Beauséjour *et al.* 2003). Då en senescent cell i sig själv är skadad och därmed slutar att dela sig så kan den inte i sig själv ge upphov till cancer, även om ackumuleringen av senescenta celler kan leda till ökad risk för cancer på grund av systemisk inflammation som modulerar vävnadsstrukturen i åldrade organismer (Coppé *et al.* 2008). Telomerer, kromosomändarna som skyddar cellerna, blir allt kortare med tiden tills cellens mekanism för apoptos aktiveras vilket omöjliggör fortsatt replikation. Senescenta celler har dock ofta observerats ha DNA-skador som inte befinner sig nära telomererna, något som också leder till att cellen slutar dela sig. Detta förhindrar utvecklingen av cancer och är en gammal evolutionär anpassning. Det är inte känt exakt varför vissa senescenta celler är resistenta mot apoptos och därmed inte elimineras (Lynch 2006).

## Hur identifieras senescenta celler?

Med stigande biologisk ålder ökar antalet senescenta celler i vävnader i människokroppen, följaktligen har ett forskningsområde varit att kvantifiera hur stort antalet senescenta celler är. Detta har lett till utvecklandet av tekniker som syftar till att enbart identifiera individuella senescenta celler *in vivo* hos människor. Hur kan man då påvisa att en behandling minskar mängden senescenta celler? Förutom uttrycket av proteinet p16 som är en tumorsuppressor och markör så används en analys med Senescent-associerad beta-Galaktosidas, en färgning för att påvisa förekomst av senescenta celler. SA-Beta-Galaktosidas är ett test av aktiviteten av enzymet beta-galaktosidas vid pH 6.0 och fungerar genom att generera en blå färg som beror på den ökade mängden beta-galaktosidas i senescenta cellers lysosomer (Lee *et al.* 2006). För ökad specificitet då man uppmäter om en cell är senescent kan man exempelvis använda  $\gamma$ H2AX som mäter DSB, Double Strand Breaks och alltså är ett mått på DNA-skador (Valdiglesias *et al.* 2013). Forskning har gjorts för att försöka kvantifiera mängden senescenta celler i vävnader hos människor. Exempelvis i prover av broskvävnad hos människor, kondrocyter, har man observerat att mellan barndom och 80-årsåldern går andelen senescenta celler som svarar på SA-beta-Galaktosidas upp från att utgöra 0.1% av vävnaden till över 0.5% (Martin & Buckwalder 2003). En ökning ifrån ungdomliga nivåer ger dock en ökad SASP vilket ger påverkan på resten av de icke-senescenta cellerna även fast antalet senescenta celler endast ligger i storleksordningen 0.1-0.5% av vävnaden. Mer forskning är även nödvändigt för att utröna hur man identifierar senescenta celler som inte uttrycker SA-beta-galaktosidas så då detta inte alltid uttrycks vid senescens (Lee *et al.* 2006).

## Senescenta celler och inflammation

Systemisk inflammation är en av de största identifierade drivande faktorerna bakom mycket av den åldersrelaterade försvagning som observeras hos människor och möss. Inflammation är normalt

kroppens svar på patogener, men så kallad steril inflammation som inte beror på en invaderande patogen tenderar att uppreglas vid ökande ålder som en respons på de cellulära och intracellulära skador som orsakas i vävnader genom multifaktoriella åldrandeprocesser. Exempelvis skador på makromolekyler i organeller och Advanced Glycation End-produkter vilket är sockermodifierade proteiner i celler som ansamlas. Dessa faktorer aktiverar inflammatoriska celler i immunsystem trots att ingen patogen finns i kroppen och man observerar förhöjda nivåer av interleukin-6 och C-Reaktivt protein (Franceschi & Campisi 2014). När man pratar om försvagning avser man inom geriatriken, läran om åldrandets sjukdomar, den ökade försämringen hos organ att utföra sin funktion korrekt med stigande ålder. Detta kan exempelvis mätas genom nedsatt gångförmåga och funktionalitet i vardagen hos människor, hos möss sker det genom att observera snabbhet och gångförmåga (Zglinicki *et al.* 2016). Ett exempel på kopplingen mellan åldrande och inflammation kan ses genom studier av möss med förhöjda nivåer av inflammationsämnet interleukin 6 (IL-6) som normalt har som funktion att generera feber. Möss med mer IL-6 åldras fortare i bemärkelsen att de tappar funktionalitet tidigt (Walston *et al.* 2008).

## Senescenta cellers koppling till åderförkalkning

Åderförkalkning är mycket vanligt hos äldre och orsakas av plack som bildas på insidan av endoteliet i blodkärlen. När denna plackavlagring blir instabil och lossnar från kärnväggarna kan hjärtinfarkter, blodproppar och stroke uppstå, då det orsakar kärlkramp spelar det även en roll i hjärtsvikt. Det har visats att 82% av all kliniskt diagnostiserad hjärtsjukdom inträffar efter 65 års ålder (Yazdanyar *et al.* 2009). Åderförkalkning uppstår på grund av att oxiderade lipoproteiner går in under endotelet och ackumulerar i ådror, vilket ofta är kopplat till ökade mängder apolipoprotein B i blodet (Shapiro *et al.* 2017). På grund av irritationen från lipoproteiner och kolesterol i endoteliet och den glatta muskulaturen i ådrorna samlas monocyter som är fyllda med lipider de tagit upp från blodet och skapar en miljö med höga nivåer av inflammationsämnen som till exempel cytokiner. Plack på insidan av blodkärlens endotel är en avlagring av kolesterol, kalcium och vita blodkroppar och bildas med tiden på grund av en inflammatorisk miljö. På lång sikt dras alltmer immunceller dit och ansamlas, exempelvis T-celler och mastceller, placket växer och en alltmer inflammatorisk miljö uppstår i blodkärlen (Sun *et al.* 2007).

Senescenta celler har kopplats samman med åderförkalkning då en avlagring av senescenta makrofager sker i det subendoteliala utrymmet på blodkärlens innerväggar när åderförkalkningsprocessen pågår. Vid analys av plack ifrån kärnväggar på möss uppvisar de markörer för senescens såsom p16INK4a och p19arf, cytokinerna IL1a och TNFa och matrix metalloproteinaser vilket alla utgör en delkomponent av SASP. Denna abnorma SASP leder till mycket höga nivåer av dessa proteiner jämfört med för icke-senescenta celler. De lipid-fyllda makrofager som utgör åderförkalkning är senescenta och håller igång förloppet genom att konstant sekretera dessa ämnen (Childs *et al.* 2016). Andra studier har visat att i de plack som utgör åderförkalkning finns ett stort antal makrofager som uppvisar fler senescens-markörer som t.ex förhöjda nivåer av proteinerna p53 (tumörsuppressör), p21, p16INK4a och Senescence-associated beta-galactosidase samt förkortade telomerer. Dessa utgör sammantaget de typiska kännetecknen för att en cell är blockerad från att undergå sin normala cellcykel och därmed är senescent (Gorenne 2006). Att eliminera senescenta makrofager ifrån blodkärl på möss har visat sig minska mängden monocyter som fäster vid blodkärlens innerväggar (endoteliet) och har därmed en stabiliserande effekt på plack då det minskar risken att de lossnar och bildar proppar (Childs *et al.* 2016). På möss sker en tillbakagång av åderförkalkning när p16INK4a-känsliga senescenta celler i aortavalven selektivt dödas genom transgenen INK-ATTAC vilket kan observeras vara en konsekvens av senolys då p16INK4a är en pålitlig biomarkör för att en cell är senescent (Baker *et al.* 2011).

## Kopplingen mellan cancer och senescenta celler

Cancer är en kraftigt åldersrelaterad sjukdom, i Storbritannien inträffar 89% av alla cancerfall hos personer över 50 år, Detta är en siffra som är i underkant då den yngre populationen dessutom är mycket större än den äldre på grund av befolkningstillväxt. DNA-skador har tidigare ansetts ligga bakom denna ökning, men ny forskning pekar på att det är snarare den försämrade molekylära och cellulära miljön hos äldre personer som skapar en ökad cancerrisk (Cancer Research UK). Senescenta celler spelar som tidigare nämnt en roll i utvecklingen av cancer på grund av den SASP de skapar.

Det är fortfarande långt ifrån kartlagt vilka olika former av inflammationsämnen senescenta celler sekreterar, men exempelvis kan man påvisa att de höga nivåer av inflammatoriska IL-6 senescenta celler producerar fungerar stimulerande på celldelning. Studier indikerar att cellsenescens har evolutionärt utvecklats som ett skydd mot cancer, exempelvis så förhindrar den kända SASP-faktorn PAI-1 celler från att replikera sig. De onkogen faktorerna av SASP är däremot avsevärt fler än de antionkogen vilket visar att nettoeffekten då ackumulering av senescenta celler sker är skadlig (Acosta *et al.* 2008). Senescenta celler uttrycker höga halter av proteiner från BCL-2 familjen (B-Cell Lymphoma 2) vilket fungerar som regulatorer av apoptos, dessa är anti-apoptotiskt och är kända för sin roll i ärftlig bröstcancer. Senescenta celler uppvisar även en minskad mängd av tumörsuppressorer som p53, och en ökning av Ras vilket är ett protein för cellulär signalering och tillväxt. Detta har sammankopplats som en bidragande orsak till att cancer ökar kraftigt med stigande ålder. När p53 inte längre fungerar normalt kan de inte hindra utveckling av cancer lika effektivt, och Ras fungerar därmed som en onkogen då den driver på celltillväxt (Dawson *et al.* 2010). Exempelvis så kan normala celler som får en mutation i Ras-proteiner bli senescenta. Ras-proteinerna reglerar normalt sett celltillväxt och dess överlevnad och som en konsekvens av mutationer i Ras kan senescenta celler utveckla en väldigt markant SASP där höga nivåer av inflammatoriska proteiner sekreteras. Detta får utvecklade tumörceller såväl som deras förstadium att växa mycket aggressivt (Serrano,1997).

## Senescenta celler i den åldrande rörelseapparaten

När människor åldras så ökar mängden senescenta celler i broskvävnaden vilket kopplats samman med artros. Mängden senescenta celler fyrdubblas mellan barnaåren och 80-årsåldern och dessutom blir de resistenta mot IGF-1 signalering vilket normalt stimulerar till uppbyggnad av dessa vävnader, följden blir att artros på sikt är en oundviklig följd av åldrande (Martin & Buckwalder 2003). Möss vars ligament skurits för att simulera osteoartros uppvisar ökade mängder senescenta broskceller, kondrocyter, i dessa områden. Att selektivt ta död på dessa senescenta celler leder till tillbakagång av denna patologi då den skadade vävnaden regenereras. Mössen hade en transgen som möjliggjorde selektivt dödande av senescenta celler genom läkemedlet Ganciclovir som då påverkade P16INK4A här som markör för att identifiera senescenta celler i brosket (Jeon *et al.* 2017). Detta utgör viktiga bevis för att senescenta celler är involverade i osteoartros i den åldrande rörelseapparaten och att hälsovinster skulle kunna ske genom att ta bort dem.

## Cellulär omprogrammering

En positiv effekt av senescenta celler är att närvaron av en viss mängd spelar en väsentlig roll i cellulär omprogrammering (Mosteiro *et al.* 2016). Cellulär omprogrammering innebär cellers förmåga att ombilda sig till olika typer av celler och är viktigt under embryostadiet för att ett embryo ska kunna bli en korrekt utformad individ. Inducerade pluripotenta stamceller (stamceller

som kan bilda olika sorters vävnad) som använder sig av transkriptionsfaktorer kräver närvaro av senescenta celler för att kunna omprogrammeras. Att minska på inflammationsfaktorer som nF-kappaB vilket skapar cytokiner, signalbärare, begränsar cellulär omprogrammering *in vivo*. Inflammationsfaktorn IL-6 är den viktigaste faktorn som produceras av senescenta celler för att möjliggöra omprogrammering. Det är känt att IL-6 är skadlig för en åldrad organism i bemärkelse att det skadar vävnader men har en positiv funktion tidigare i livet under utvecklingen av organ. Om man ökar mängden senescenta celler genom läkemedlet Palbociclib, som fungerar liknande cyklin-kinas-inhibitorn p16INK4a, så ökar det mängden omprogrammering av celler. Detta är ytterligare bevis för kopplingen mellan närvaron av en viss mängd senescenta celler och cellulär omprogrammering (Mosteiro *et al.* 2016). När en organism åldras sker en gradvis minskning i stamcellers förmåga att differentiera sig till nya celler och att delas. De två stora identifierade faktorerna är en minskning av förmågan att selektera oskadade stamceller istället för skadade för att dela sig vidare, det andra problemet är att senescenta celler inte längre tas bort lika bra av immunförsvaret. Här har senescenta celler spelat en viktig roll då de hjälper till vid selektion av stamceller (Porter *et al.* 2011). Att ta bort senescenta celler i epidermis på möss ökar mängden stamceller i hårfolliklar vilket antyder att senescenta cellers omprogrammering kan spela en roll i håravfall hos äldre (Reut *et al.* 2016).

## Senescenta celler och omdistribution av fett

När människokroppen åldras sker det en omdistribution av fett i kroppen, en kraftig ökning av visceralt fett sker runt organen i buken vilket är kopplat till det så kallade "metabola syndromet", vilket innebär en kraftigt ökad risk för hjärt-kärl-sjukdomar och diabetes. I samband med stigande ålder minskar även mängden fett i armar, ben och ansikte, så kallat subkutant fett (Gavi *et al.* 2007). Senescenta fettceller har i studier visats ha en koppling till detta och spelar en roll i minskning av fettvävnad, lipodystrofi, och omfördelning av fett som sker med åldrandet (Tchkonina *et al.* 2010). Förstadium till fettceller, preadipocyter, är de mest benägna att undergå cellsenescens. Den redistribution av fett som sker med stigande ålder har kopplats till minskad insulinkänslighet vilket är början till typ-2 diabetes. Detta sker även om den totala fetthalten i kroppen inte ökat, så det är inte mängden fett i kroppen som spelar roll utan huruvida det är fördelat visceralt eller subkutant (Gavi *et al.* 2007).

Den försämrade förmågan att skapa nya fettceller med åldrande leder till att fettsyror istället hamnar på fel ställen och i organ såsom muskler och hjärta vilket skapar lipotoxicitet och bidrar till åldersrelaterade sjukdomar såsom hjärt-kärl-problem (Tchkonina *et al.* 2006). Även om nettoeffekten av för mycket senescenta celler är skadlig så är en viss mängd senescenta celler till nytta till sårhäkning i organismer, sårhäkning skedde långsammare hos de möss där man hade tagit död på dessa celler. (Krizhanovsky *et al.* 2008). Cellsenescens fungerar som en viktig del av sårhäkning då myofibroblaster i muskler syntetiserar ny extracellulär matrix (ECM), men dessa celler drivs mot att undergå senescens vilket gör att den därför till sist stoppar överflödigt produktion av ECM och börjar istället bryta ner det (Jun & Lau 2010). Detta skulle kunna vara en mekanism för att skydda mot fibros, vilket innebär ett överflöd av vävnad och kan vara skadligt för kroppen (Meyer *et al.* 2016).

## Behandlingar (Senolytika) för att döda senescenta celler

Man har identifierat flera sätt att döda senescenta celler. Behandlingarna inbegriper bland annat genterapi och farmakologisk behandling som agerar antingen direkt eller indirekt på senescenta celler. Nedan diskuteras några av dessa.

## Genterapi

År 2011 gjordes det första experimentet där man kunde testa idén att ta bort de senescenta cellerna hos möss och se om det hade någon effekt på hälsan. Detta experiment innebar att möss blev genmodifierade innan födsel via transgenen INK-ATTAC. Genen p16INK4a som uttrycks endast hos senescenta celler fick då en modifikation vilket gjorde att läkemedlet AP20187 blev toxiskt för dess senescenta celler då det binder till transgenen. De möss vars senescenta celler selektivt dödades med denna teknik levde ca 25% längre och visade tecken på bättre hälsa än kontrollgruppen (Baker *et al.* 2011).

Det som mätbart förbättrades av ålderspatologierna var bland annat starr, kyfos, vilket innebär krökning av ryggraden och är relaterat till minskad benmassa på grund av åldrande, samt lipodystrofi vilket innebär minskning av fettvävnad relaterat till ålder. Om genterapi mot senescenta celler ska implementeras som en framtida behandling för människor sker det dock lämpligast genom en viral vektor då det är den enklaste etablerade metoden för somatisk genterapi (Robbins 1998). Förslagsvis en viral vektor med adenovirus då denna behandlingsform inte observerats ge sjukdom hos människor. Praktiskt sett är dock mängden genetisk information de kan överföra begränsad och huruvida detta kommer ske är osäkert.

## Läkemedelsbehandling

Efter de nämnda genetiska experimenten (Baker *et al.* 2011), har under de senaste åren forskning gjorts för att identifiera substanser som skulle kunna döda de senescenta cellerna i en vuxen organism utan att döda alltför många av de friska cellerna. År 2015 gjordes en studie av 46 ämnen som blockerar de proteiner som vanligtvis skyddar senescenta celler från apoptos. Utifrån denna studie kunde man studera de första läkemedlen som uppvisade senolytiska effekter. En kombination av ett läkemedel som normalt sett används hos människor för leukemi, Dasatinib vilket är en inhibitor av tyrosin-kinas och det vanliga hälsotillskottet Quercetin vilket är en fytokemikalie av typen flavonol, var mest effektiva av dessa 46 för att selektivt ta död på dessa celler (Zhu *et al.* 2015). Dasatinib fungerar cytotoxiskt genom att begränsa celltillväxt då den reglerar ner tyrosin-kinas vilket motverkar celltillväxt och metabolism. Båda läkemedlen verkade selektivt *in vitro* och Dasatinib var mer effektivt för förstadium till fettceller medans Quercetin fungerade bättre mot senescenta endotelialceller hos människor. Både Dasatinib och Quercetin motverkade senescenta celler genom både kinaser och den anti-apoptotiska regulatoren PAI-2 som reglerades upp för att förhindra cellseneskensen.

När möss av den progeroida (accelererat åldrande) musmodellen *Ercc1Δ* (muterad gen för *Ercc1* vilket leder till försämrad reparation av DNA) som ackumulerat senescenta celler behandlades med en kombination av Dasatinib och Quercetin *in vivo* dokumenterades bland annat en förbättring i gångförmåga. Nivåer av proteoglykaner som bygger upp den extracellulära matrisen mellan celler i kroppen ökade även, vilket var tecken på tillbakagång av den vävnadsatrofi som sker med stigande ålder. När 24 månader gamla normalt åldrade möss behandlades med en kombination av Dasatinib + Quercetin så tycktes de föryngras uppmätt ur flera olika aspekter. De aspekter som uppmättes var till exempel endotelial funktion och hjärt-kärl kapacitet. Mössens förmåga att träna förbättrades och en mus som blivit strålad på ett ben fick en minskad mängd senescenta celler som uppmättes i preadipocyter (förstadium till att bli fettceller) samt muskler och i hjärt-kärl-systemet (Zhu *et al.* 2015). Experimentet med Dasatinib och Quercetin var den första av sitt slag att visa att två relativt ofarliga substanser kan ta död på senescenta celler hos åldrade möss utan att skada normala celler. Detta bevisade även att det fanns en koppling mellan ackumulering av senescenta celler och åldrandeprocessen i möss då funktionerna förbättrades. Genom denna studie hade man tydliga bevis för att det gick att partiellt reparera en del av vad som tidigare definierades som normalt åldrande hos möss.



Forskning har därefter avancerat för att bättre kunna målinrikta nya läkemedel mot de olika sorters senescenta celler som ackumuleras, exempelvis genom Janus-Kinas-inhibitorer (Xu *et al.* 2015). Andra läkemedel som använts är ABT-263 (Navitoclax) som normalt används som ett läkemedel mot leukemi hos människor och som är en stark inhibitor av BCL2, BCL-XL och BCL-W då det leder till celldöd (Lock *et al.* 2008). En biverkan som begränsar klinisk användning var trombocytopeni, vilket innebär brist på blodplättar och som leder till minskad koagulation och ökad mängd blödningar. ABT-199 (Venetoclax) är också ett läkemedel mot leukemi och fungerar liknande som Navitoclax men har färre bieffekter och bör därmed ha bättre terapeutisk potential i kliniska försök (Souers *et al.* 2013).

### **FOXO4-DRI-peptiden**

Forkhead Box Proteins, FOXO-proteiner, är en grupp av transkriptionsfaktorer som reglerar genuttryck för tillväxt av celler, celldifferentiering och IGF-signalering vilket är kopplat till lång livslängd (Tuteja *et al.* 2007). FOXO-proteiner spelar en roll i reglering av åldrande hos exempelvis bananflugor *Drosophila Melanogaster* (Demontis & Perrimon 2010). Forskning på cellsenescens har visat att FOXO4 i denna familj styr senescenta cellers, men inte normala cellers, förmåga att överleva. Denna överlevnadseffekt är medierad av tumorsuppressorn p53 (de Keizer 2016). Genom att skapa en peptid som genom en fusion med den hydrofila sekvensen HIV-TAT bildar porer och kan ta sig in i celler och påverka FOXO4-p53, så kan man ge upphov till utklyvning av p53 ifrån cellkärnan vilket leder till apoptos av de senescenta cellerna. Försök på möss har visat att detta fungerar kliniskt för att selektivt ta död på senescenta celler och återställer njurfunktion och pälskvalité på åldrade möss, samt skyddar mot doxorubicin-inducerad leverförgiftning (Baar *et al.* 2017).

### **Andra sätt att eliminera senescenta celler**

Ett annat sätt att få senescenta celler att undergå apoptos är att använda siRNA, Small interference RNA, för att likt läkemedelsbehandlingen med Dasatinib och Venetoclax inhibera proteiner i BCL-2-familjen såsom BCL-XL och BCL-W, vilka har normalt som funktion att förhindra apoptos (Reut *et al.* 2016). Senescenta celler har normalt likt cancerceller en ökad resistens mot anti-apoptotiska proteiner vilket hindrar dem från att som normalt elimineras av immunförsvaret (Krizhanovsky *et al.* 2008). Så siRNA skulle kunna användas för att kunna eliminera celler säkrare än med läkemedelsbehandling då det inte innebär samma risker för toxicitet för omgivande vävnad.

## **Diskussion**

Vårt att notera är att flera studier på senolytiska behandlingar gjorts på möss som är progeroida, det vill säga tenderar att åldras snabbare i vissa avseenden) eller utsatts för en onaturlig ökning i antalet senescenta celler genom strålning (Zhu *et al.* 2015). Normalt sett tenderar möss av vild-typ (*Mus musculus*) som används i laboratorium att leva 850-920 dagar. I studier av senolytika har livslängden förlängts betydligt hos den progeroida musen, men överskrider inte den genomsnittliga livslängden för en frisk mus av vildtyp. Framtida tester får utvisa hur mycket livsförlängning och förbättring av vitalitet denna behandling ger på naturligt långlivade oskadade möss. Intressanta forskningsområden skulle även vara att försöka påvisa en hälsoförbättring hos personer som överlevt leukemi och hypotetiskt fått mängden senescenta celler i sina kroppar minskade genom Dasatinib. I praktiken behandlas dock cancersjuka ofta med flera mycket toxiska läkemedel så det är osäkert om någon positiv klinisk nettoeffekt skulle kunna uppmätas hos dessa patienter genom kliniska tester. Även om etik och lagar begränsar praktiska möjligheter i Europa och USA skulle det även vara intressant att testa senolytika, det vill säga både läkemedel och andra terapier som dödar senescenta celler på äldre människor för att kunna se om man kan observera hälsoförbättringar och minskning av åldersrelaterad mortalitet. Exempelvis är Quercetin ett

beprövat hälsotillskott och Dasatinib godkänt för användning vid cancer, dessa skulle kunna implementeras i kliniska försök. FOXO4-DRI-Peptiden uppvisar i de experiment som gjorts ingen mätbar toxicitet.

En annan idé som kanske ligger längre fram i tiden skulle kunna vara målinriktad genterapi för att selektivt döda senescenta celler då genterapi saknar de bieffekter som läkemedel alltid har på människor. Idag står åldersrelaterade sjukdomar för drygt 90% av alla dödsfall i Västeuropa, (WHO mortality database) och att kunna se åldrandeprocessen i sig själv som en måltavla för att kunna hantera andra åldersrelaterade sjukdomar är ett nytt synsätt (Bulterijs *et al.* 2015). Att behandla äldre med senolytiska läkemedel skulle vara ett nytt sätt att potentiellt kunna få hälsoförbättringar hos den äldre kostnadskrävande multisjuka populationen. Istället för att försöka behandla cancer, hjärt-kärl-sjukdomar och andra åldersrelaterade problem som idag definieras som sjukdomar då de uppstår, skulle man kunna ta bort belastningen av senescenta celler, tillståndet av ”*Hypersenocytos*” som utgör en del av det förstadium till dessa sjukdomar som alla äldre människor bär på i sina kroppar. Då det finns biomarkörer som exempelvis proteinet p16 för senescenta celler skulle man kunna fortsätta utvecklingen av diagnosverktyg för att bättre kvantifiera mängden senescenta celler och dess typ hos åldrade människor. Mycket forskning saknas fortfarande på området även om den tagit fart. Man vet att gamla människor har mer senescenta celler än yngre, men exakt hur mycket mer är okänt då biomarkörer för att mäta alla typer av senescenta celler *in vivo* saknas. Eftersom gamla människor har en sämre hälsa än yngre vet man att denna ökning av senescenta celler inte är till nytta för individen, men hur exakt de korrelerar till kliniska patologier är ett forskningsfält. Då åldrande är multifaktoriellt hos människor är det även mycket oklart hur mycket livsförlängande effekt en senolytisk behandling i sig själv skulle kunna ge om den implementeras hos en äldre person. Skulle enbart en senolytisk behandling i sig själv ge hälsovinster som kan direkt mätas ur ett samhällsekonomiskt och individuellt perspektiv? Exakt hur mycket av mänskligt åldrande är en direkt följd endast av senescenta celler? Detta är frågor att besvara med framtida forskning. Den maximala mänskliga livslängden fluktuerar kring 115 år (Gerontology Research Group 2016). I dagsläget finns det inga klara bevis för att senescenta celler spelar en viktig roll för de dödsfall som sker hos de allra äldsta människorna, utan endast indikationer på dess roll i ett flertal sjukdomar. Framtida forskning måste fokusera på att kunna kategorisera alla typer av senescenta celler för att optimisera behandlingar mot dem, undersöka hur de kan elimineras på säkrast möjliga sätt, samt hantera de praktiska och bioetiska utmaningar som detta kräver.

## Tack

Jag vill tacka Akif Görgülü, Hanna Börjeson, Elin Ekman och Ida Lundholm för återkoppling på arbetet. Jag vill även tacka Sven Bulterijs för synpunkter.

## Referenser

- Acosta JC, O'Loughlen A, Banito A, Gujjarro MV, Augert A, Raguz S, Fumagalli M, Da Costa M, Brown C, Popov N, Takatsu Y, Melamed J, d'Adda di Fagagna F, Bernard D, Hernando E, Gil J. 2008. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence. *Cell*. **133**: 1006-1018 doi: 10.1016/j.cell.2008.03.038.
- Baar MP, Brandt RM, Putavet DA, Klein JD, Derks KW, Bourgeois BR, Stryeck S, Rijksen Y, van Willigenburg H, Feijtel DA, van der Pluijm I, Essers J, van Cappellen WA, van IJcken WF, Houtsmuller AB, Pothof J, de Bruin RW, Madl T, Hoeijmakers JH, Campisi J, de Keizer PL. 2017 Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging. *Cell* **169**: 132-147 doi: 10.1016/j.cell.2017.02.031.
- Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, Kirkland JL, van Deursen JM. 2011. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*. **479**: 232-236 doi: 10.1038/nature10600.
- Beauséjour CM, Krtolica A, Galimi F, Narita M, Lowe SW, Yaswen P, Campisi J. 2003. Reversal of human cellular senescence: roles of the p53 and p16 pathways. *The EMBO journal*. **22**: 4212-4222 doi: 10.1093/emboj/cdg417
- Bulterijs S, Hull RS, Björk VC, Roy AG. 2015. It is time to classify biological aging as a disease. *Frontiers in Genetics*. **6**: 205 doi: 10.3389/fgene.2015.00205.
- Cancer research UK. 2015. Cancer incident by age. WWW-dokument <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age> Hämtad 2017-01-11.
- Childs BG, Baker DJ, Wijshake T, Conover CA, Campisi J, van Deursen JM. 2016. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis, *Science*. **354**: 472-477 doi:10.1126/science.aaf6659
- Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, Nelson PS, Desprez PY, Campisi J. 2008. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biology*. **6**: 301 doi: 10.1371/journal.pbio.0060301.
- Dawson SJ, Makretsov N, Blows FM, Driver KE, Provenzano E, Le Quesne J, Baglietto L, Severi G, Giles GG, McLean CA, Callagy G, Green AR, Ellis I, Gelmon K, Turashvili G, Leung S, Aparicio S, Huntsman D, Caldas C, Pharoah P. 2010. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy. *British journal of cancer*. **103**: 668-675 doi: 10.1038/sj.bjc.6605736.
- de Keizer PL. 2016. The fountain of youth by targeting senescent cells? *Trends Molecular Medicine*. doi: 10.1016/j.molmed.2016.11.006.
- Demaria M, Naoko O, Sameh Y, Rodier F, Toussaint W, Mitchell J, Laberge M, Vijg J, Van Steeg H, Dollé M, Hoeijmakers J, de Bruin A, Hara E, Campisi J. 2014. An Essential Role for Senescent Cells in Optimal Wound Healing through Secretion of PDGF-AA. *Dev Cell*. **31**: 722-733 doi: 10.1016/j.devcel.2014.11.01
- Demontis F, Perrimon N. 2010. FOXO/4E-BP signaling in *Drosophila* muscles regulates organism-wide proteostasis during aging. *Cell* **143**: 813-825 doi: 10.1016/j.cell.2010.10.007.
- Franceschi C, Campisi J. 2014. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *Journal of gerontology serie A, biological sciences and medical sciences*. doi: 10.1093/gerona/glu057.
- Gavi S, Feiner JJ, Melendez MM, Mynarcik DC, Gelato MC, McNurlan MA. 2007. Limb fat to trunk fat ratio in elderly persons is a strong determinant of insulin resistance and adiponectin levels. *Gerontological series A Biological Science and Medical Science*. **62**: 997-1001 doi:10.1007/s11274-015-1903-5
- Gerontology Research Group 2015. Table E. <http://grg.org/Archives/E.HTM> Hämtad: 2017-01-11.
- Hayflick L. 1965. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*. doi: 10.1016/0014-4827(65)90211-9
- Gorenne I, Kavurma M, Scott S, Bennett M. Vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis. 2006. *Cardiovascular Research*. **72**: 9-17 doi:10.1016/j.cardiores.2006.06.004

- Jun JI, Lau LF. The matricellular protein CCN1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing. 2006. *Nature Cell Biology*. doi: 10.1038/ncb2070.
- Krizhanovsky V, Xue V, Zender L, Yon M, Hernando E, Lowe SW. Implications of cellular senescence in tissue damage response, tumor suppression, and stem cell biology. 2009. *Cold Spring Harbour Symposium Quantitative Biology*. doi: 10.1101/sqb.2008.73.048.
- Lee BY, Han JA, Im JS, Morrone A, Johung K, Goodwin EC, Kleijer WJ, DiMaio D, Hwang ES. 2006. Senescence-associated beta-galactosidase is lysosomal beta-galactosidase. *Aging Cell*. **5**: 187-195 doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00199.x
- Lock R, Debnath J. 2008. Extracellular matrix regulation of autophagy. *Current Opinion Cell Biology*. **20**: 583-588 doi: 10.1016/j.ceb.2008.05.002.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. 2013 Hallmarks of aging, *Cell*. **153**: 1194-1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
- Lynch MD. 2006. How does cellular senescence prevent cancer? *DNA Cell Biology*. **25**: 69-78 doi: 10.1089/dna.2006.25.69
- Martin J, Buckwalder J. 2003. The role of chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis and in limiting cartilage repair. *Bone Joint Surg Am*. **85**: 106-110 doi:10.2106/00004623-200300002-00014
- Meyer K, Hodwin B, Ramanujam D, Engelhardt S, Sarikas A. 2016. Essential Role for Premature Senescence of Myofibroblasts in Myocardial Fibrosis. *Journal of the american college of cardiology*. **67**: 2018-2028 doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.047.
- Mosteiro L, Pantoja C, Alcazar N, Marión RM, Chondronasiou D, Rovira M, Fernandez-Marcos PJ, Muñoz-Martin M, Blanco-Aparicio C, Pastor J, Gómez-López G, De Martino A, Blasco MA, Abad M, Serrano M. 2016. Tissue damage and senescence provide critical signals for cellular reprogramming in vivo. *Science*. doi: 10.1126/science.aaf4445
- Olshansky SJ, Perry D, Miller RA, Butler RN. 2007. Pursuing the longevity dividend. *Ann N Y Academy Science*. **1114**: 11-13 doi: 10.1196/annals.1396.050
- Porter CC, Baturin D, Choudhary R, DeGregori J. 2011. Relative fitness of hematopoietic progenitors influences leukemia progression. *Leukemia*. **25**: 891-895 doi: 10.1038/leu.2011.22.
- Reut Y, Pilpel N, Tokarsky-Amiel R, Biran A, Ovadya Y, Cohen S, Vadai E, Dassa L, Shahar E, Condiotti R, Ben-Porath I, Krizhanovsky V. 2016. Directed elimination of senescent cells by inhibition of BCL-W and BCL-XL *Nature Communications*. doi: 10.1038/ncomms11190.
- Robbins PD, Ghivizzani SC. 1998. Viral vectors for gene therapy, *Pharmacology and Therapeutics*. **80**: 35-47 doi: 10.1016/S0167-7799(97)01137-2
- Serrano M. 1997. The tumor suppressor p16INK4a, *Experimental cell research*. **25**: 7-13 doi: 10.1006/excr.1997.3824
- Shapiro M, Fazio S. 2017. Apolipoprotein B-containing lipoproteins and cardiovascular disease *F1000Research* **6**: 134 doi: 10.12688/f1000research.9845.1
- Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, Dayton BD, Ding H, Enschede SH, Fairbrother WJ, Huang DC, Hymowitz SG, Jin S, Khaw SL, Kovar PJ, Lam LT, Lee J, Maecker HL, Marsh KC, Mason KD, Mitten MJ, Nimmer PM, Oleksijew A, Park CH, Park CM, Phillips DC, Roberts AW, Sampath D, Seymour JF, Smith ML, Sullivan GM, Tahir SK, Tse C, Wendt MD, Xiao Y, Xue JC, Zhang H, Humerickhouse RA, Rosenberg SH, Elmore SW. 2013. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nature Medicine*. **19**: 202-208 doi: 10.1038/nm.3048.
- Sun J, Sukhova G, Wolters P, Yang M, Kitamoto S, Libby P, MacFarlane L, Mallen-St Clair J, Shi G. 2007. Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines, *Nature Medicine*. **13**: 719-724 doi:10.1038/nm1601
- Tchkonia T, Giorgadze N, Pirtskhalava T, Thomou T, DePonte M, Koo A, Forse RA, Chinnappan D, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T, Kirkland JL. 2006. Fat depot-specific characteristics are retained in strains derived from single human preadipocytes. *Diabetes* **55**: 2571-2578 doi:10.2337/db06-0540
- Tchkonia T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, Van Deursen J, Lustgarten J, Scrable H, Khosla S,

- Jensen MD, Kirkland JL. 2010. Fat tissue, Aging and cellular senescence, *Aging Cell*. **9**: 667-684 doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x.
- Tuteja G, Kaestner KH. 2007. Forkhead transcription factors II. *Cell*, 2007 5:192.
- Valdiglesias V, Giunta S, Fenech M, Neri M, Bonassi S. 2013  $\gamma$ H2AX as a marker of DNA double strand breaks and genomic instability in human population studies. *Mutation Research*. **753**: 24-40 doi: 10.1016/j.mrrev.2013.02.001.
- Walston J, Fedarko N, Yang H, Leng S, Beamer B, Espinoza S, Lipton A, Zheng H, Becker K. 2008. The physical and biological characterization of a frail mouse model. *Journal of Gerontological series A Biological Sciences and Medical Sciences*. **63**: 391-398 <https://doi.org/10.1093/gerona/63.4.391>
- Wang Jurk D, Maddick M, Nelson G, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T. 2009. DNA damage response and cellular senescence in tissues of aging mice. *Aging Cell*. **8**: 311-323 doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00481.x.
- Wiley CD, Flynn JM, Morrissey C, Lebofsky R, Shuga J, Dong X, Unger MA, Vijg J, Melov S, Campisi J. 2017. Analysis of individual cells identifies cell-to-cell variability following induction of cellular senescence. *Aging Cell*. **16**: 1043-1050 doi: 10.1111/accel.12632.
- WHO mortality database. 2016. [http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/Hämtad 2017-01-11](http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/Hämtad%202017-01-11)
- Xu M, Tchkonina T, Kirkland JL. 2015. Perspective: Targeting the JAK/STAT pathway to fight age-related dysfunction. *Pharmacological Research*. **111**: 152-154 doi: 10.1016/j.phrs.2016.05.015.
- Yazdanyar A, Newman AB. 2009. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clinical Geriatric Medicine*. **25**: 563-577 doi: 10.1016/j.cger.2009.07.007.
- Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, Palmer AK, Ikeno Y, Hubbard GB, Lenburg M, O'Hara SP, LaRusso NF, Miller JD, Roos CM, Verzosa GC, LeBrasseur NK, Wren JD, Farr JN, Khosla S, Stout MB, McGowan SJ, Fuhrmann-Stroissnigg H, Gurkar AU, Zhao J, Colangelo D, Dorronsoro A, Ling YY, Barghouthy AS, Navarro DC, Sano T, Robbins PD, Niedernhofer LJ, Kirkland JL. 2015. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. **14**: 644-658 doi 10.1111/accel.12344



# **[Senolytika- Vilken roll spelar senescenta celler i uppkomsten av åldersrelaterade sjukdomar och hur kan de elimineras?]: Etisk bilaga**

**Victor Björk**

Självständigt arbete i Biologi 2017

## **Bör senolytiska terapier överföras till människor?**

Min huvudsakliga etiska frågeställning i denna uppsats är huruvida senolytiska behandlingar bör överföras till människor.

### **Argument för**

Senolytiska behandlingar uppvisar dramatiska hälsovinster hos åldrade möss, därför är det motiverat att testa om detsamma gäller människor. Då äldre människor ofta har multipla sjukdomstillstånd är det motiverat att försöka ge dem fler friska år genom behandling med senolytiska läkemedel. Hittills har åldrandets sjukdomar behandlats separat inom den vetenskapliga världen. Även om åldersrelaterade sjukdomar inbegriper olika organsystem visar studier av senescenta celler att de molekylära och cellulära mekanismerna bakom dessa sjukdomar delar samma etiologi. Senolytiska läkemedel visar att man kan hantera flera sjukdomar samtidigt genom att målinrikta en gemensam underliggande faktor.

### **Argument mot**

Senolytiska behandlingar innebär risker, ska dessa överföras på äldre människor som en preventiv medicin för att förhindra sjukdomsutveckling måste det vara bevisat säkert. I dagsläget är det oklart vilka bieffekter det skulle handla om hos människor. Att vara gammal är inte en sjukdom i sig som bör behandlas, utan en normal process separat från sjukdomar. Att ge generellt friska gamla människor läkemedel för att förhindra framtida sjukdomar är inte därför motiverat.

### **Slutsats**

Även om åldrande i sig inte är definierat som en sjukdom i dagsläget så visar studier på senolytika att man genom att behandla senescenta celler kan få en tillbakagång i ett flertal åldersrelaterade sjukdomar samtidigt. Att ha en ökad mängd senescenta celler i sin kropp vilket alla gamla människor har faller dock inte under någon speciell diagnos. Problemet är att det inte finns en behandlingsindikation så länge belastningen av de senescenta cellerna inte gett upphov till vad som definieras som en sjukdom. Därför måste vi ha ett skifte där det anses motiverat att behandla en kliniskt asymptomatisk strukturell vävnadsförändring. Min åsikt är att detta är försvarbart ur både en rent etisk och samhällsekonomisk synpunkt. Då cancer, Alzheimers och hjärtsjukdomar är dödliga sjukdomar och benskörhet orsakar signifikanta vårdbehov är det motiverat att ta mer risker än annars. Detta eftersom att inte ingripa medicinskt orsakar en säker död och mycket lidande för personen ifråga. Senolytiska läkemedel som Venetoclax och Dasatinib har betydande bieffekter, om än relativt små jämfört med många andra cellgifter som används vid cancerbehandling. Dock kan man tänka sig att mer effektiva läkemedel med mindre bieffekter utvecklas i framtiden för samma ändamål. Vad som är friskt respektive sjukt har definierats olika inom forskningsvärlden under historiens lopp och det spelar roll för att bedöma vad som är etiskt försvarbart. Att något definieras som normalt för att det är vanligt förekommande är inte ett argument för att det inte skulle vara sjukligt. Exempelvis drabbas nästan alla människor av förkylningar vilket ändå betraktas som en sjukdom. Så att säga att man inte bör behandla en åldersrelaterad förändring i sig självt för att det är normalt och universellt är inte ett giltigt argument.

## **Summering**

I dagsläget utgör degenerativa sjukdomar 90% av alla dödsfall i Europa och USA, i takt med åldrandet hos de stora kohorterna av personer födda på 1940-talet sker det en demografisk förändring där det ställs stora krav på sjukvården att hantera sjukdomar såsom Alzheimers, hjärtsjukdomar, cancer, benskörhet och sarkopeni. Med detta som bakgrund krävs forskning för att minska lidandet och den ekonomiska belastningen för samhället som dessa sjukdomar utgör. Studier på möss visar att senolytiska terapier gör det möjligt att potentiellt förebygga flera sjukdomar samtidigt genom att målinrikta en gemensam faktor. Som jag ser det i praktiken kommer regleringar som inte betraktas som rättfärdigade av patienter enbart att leda till medicinsk turism. Den systemiska belastningen av senescenta celler bör ses som ett sjukligt tillstånd. Med förbättrade utveckling av biomarkörer går det att göra en ny kategorisering av vad som är patologiskt och kan behandlas. Om försök ska ske i framtiden för att behandla senescenta celler hos gamla människor förutsätter det att behandlingar kan ske säkert. När det kommer till källor har jag valt en rad olika då mitt ämne omfattar många olika domäner inom biologi/medicin, då jag valt respekterade vetenskapliga tidsskrifter kan man åtminstone minska sin chans att ha artiklar av dålig kvalitet.