

Senoterapeutyki w antystarzeniowych terapiach i prewencji chorób przewlekłych – przegląd literatury

Senotherapeutics in anti-aging therapies and prevention of chronic diseases – literature review

Wojciech Witkiewicz¹, Alicja Kowalczyk², Zbigniew Dobrzański^{2,3}

¹ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy

² Wydział Biologii i Hodowli Zwierząt, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

³ Otwarty Uniwersytet Trzeciego Wieku, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

Streszczenie

Na podstawie najnowszej literatury naukowej dokonano oceny efektywności senoterapeutyków w spowolnieniu procesów starzeniowych oraz w profilaktyce i terapii chorób przewlekłych. Senoterapeutyki to nowa klasa leków i niektórych naturalnych polifenoli, stosowanych w celu zwalczania starzejących się komórek. Komórki te już nie dzielą się, ale są metabolicznie aktywne i wydzielają szereg czynników prozapalnych, które zaburzają funkcjonowanie tkanek i przyczyniają się do powstawania chorób związanych z wiekiem (miażdżycy, osteoporozy, choroby neurodegeneracyjne, cukrzyca typu 2, problemy ze wzrokiem i choroby płuc). Wykazano duży potencjał niektórych farmaceutyków i fitoskładników, ale wykorzystanie ich w praktyce medycznej jako leku, wymaga dalszych badań klinicznych. Kilka z nich można stosować jako suplementy diety. W najbliższym czasie na liście substancji o właściwościach antystarzeniowych będą najpewniej: mononukleotyd nikotynamidu (NMN) i pirolochinolochinon (PQQ), flawonoidy (kwercetyna i fisetyna), resweratrol (stylben) oraz senolityczna technologia CAR-T, nad którymi trwają intensywne badania biochemiczne i medyczne *Geriatrics 2025;19:23-31. doi: 10.53139/G.20251904.*

Słowa kluczowe: senoterapeutyki, terapie antystarzeniowe, choroby przewlekłe

Abstract

On the basis of the latest scientific literature, the effectiveness of senotherapeutics in slowing down the aging process and in the prevention and treatment of chronic diseases was evaluated. Senotherapeutics are a new class of drugs and some natural polyphenols used to fight senescent cells. These cells do not divide, but are metabolically active and secrete a number of pro-inflammatory factors that disrupt tissue function and contribute to age-related diseases (atherosclerosis, osteoporosis, neurodegenerative diseases, type 2 diabetes, vision problems and lung diseases). Several of them can be used as dietary supplements. The great potential of some pharmaceuticals and phytonutrients has been demonstrated, but their use in medical practice as a medicine requires further clinical research. Many of them can be used in humans as dietary supplements. In the near future, the list of substances with anti-aging properties will most likely include: nicotinamide mononucleotide (NMN) and pyrroloquinoline quinone (PQQ), flavonoids (quercetin and fisetin), resveratrol (stilbene) and senolytic CAR-T technology on which intensive biochemical and medical research is underway *Geriatrics 2025;19:23-31. doi: 10.53139/G.20251904.*

Keywords: senotherapeutics, anti-aging therapies, chronic diseases

Wprowadzenie

Starość i starzenie się to pojęcia, które nie zostały jeszcze jednoznacznie zdefiniowane, zarówno przez nauki biologiczne, medyczne jak i społeczne. Pierwsze z tych pojęć traktowane jest jako zjawisko, faza życiowa,

drugie natomiast jest procesem. Starość jako etap, stan w życiu człowieka, ma charakter statyczny, starzenie się natomiast traktowane jako proces rozwojowy i jest zjawiskiem dynamicznym. Starzenie się zwiększa podatność na wiele powszechnych chorób, a śmiertelność

rośnie w przybliżeniu wykładniczo wraz z wiekiem [1,2]. Proces starzenia się organizmów jest nadal jednym z najbardziej zagadkowych, a zarazem fascynujących zjawisk w przyrodzie. Rosyjski gerontolog Z. Medvedev ocenia, że powstało już ponad trzysta odrębnych teorii starzenia się, zdecydowana większość z nich nie sprostала próbie czasu albo została negatywnie zweryfikowana doświadczalnie [3].

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. WHO – *World Health Organization*) przewiduje, że do 2050 r. populacja osób powyżej 60 roku życia podwoi się. Postępujący wiek uznawany jest za jeden z głównych czynników ryzyka związanych z rozwojem chorób przewlekłych. W rzeczywistości ponad 90% osób w wieku powyżej 65 lat cierpi na co najmniej jedną chorobę przewlekłą, podczas gdy ponad 70% ma co najmniej dwie, co podkreśla potrzebę interwencji medycznych w celu zapobiegania zwiększonemu obciążeniu społecznemu [4]. Nic więc dziwnego, że biologiczne starzenie się zostało w 2019 roku uznane przez WHO za chorobę i wprowadzone do Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 pod symbolem XT9T, co wiązać się będzie z medykacją życia osób starszych [5]. Powinno to doprowadzić do większego zaangażowania instytucji państwowych w globalnej polityce zdrowotnej oraz zapewnić więcej możliwości badawczych dla twórców nowych terapii antystarzeniowych [6-8].

Pierwsze badania nad procesem starzenia się komórek opublikowali L. Hayflick i P. Moorhead w 1961 roku [9]. Określili oni starzenie się jako los komórki, który z czasem pociąga za sobą nieodwracalne zmiany. Zgodnie z prawidłowością, nazywaną dziś limitem Hayflicka, większość komórek (oprócz macierzystych i nowotworowych), po około 50 podziałach przestaje się dzielić, pozostaje jednak żywa i aktywna metabolicznie. Niestety, starzejące się komórki (*senile cells*, SC) mogą wywierać zgubny wpływ na inne, a nawet rozpręstrzeniać proces starzenia się. Starzejące się komórki wydzielają cytokiny prozapalne, chemokiny, czynniki wzrostu i proteazy, określane jako fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem (*senescence-associated secretory phenotype*, SASP) – on powoduje przewlekłe zapalenie i dysfunkcję tkanek, a w następstwie stany chorobowe [10]. Na SC i SASP jest ukierunkowana **senoterapia**. Obejmuje ona dwie strategie: **senolizę** (eliminacja SC przy pomocy senolityków, SLT) i **senostazę** (usuwanie SASP przy pomocy senostatyków, STT). Niekiedy

w literaturze senostatyki określa się zamiennie jako senomorfiki (SMF) [10,11].

O aktualności „seno-tematyki” świadczą dane z portalu PubMed (największa w świecie baza danych bibliograficznych z zakresu z medycyny i nauk biologicznych). Dla hasła „senoterapeutyki” liczba wyników (publikacji) wynosi 605 (od 2017 r.), „senolityki” – 1720 (od 2015 r.), „senomorfiki” – 590 (od 2018 r.), „senostatyki” – 545 (od 2018 r.).

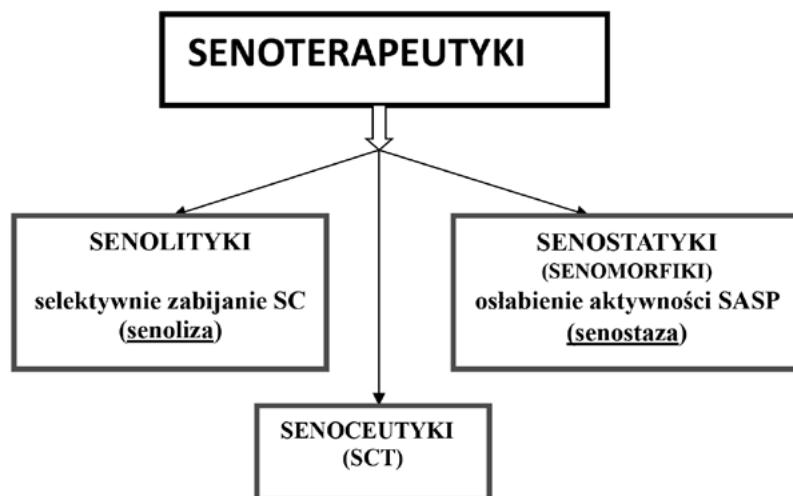
Termin senolityki (SLT), czyli substancje selektywnie zabijające SC wprowadzili po raz pierwszy J. Kirkland i T. Tchkonja w 2015 r. [12]. Dopiero kilka lat później pojawiły się terminy: senostatyki i senomorfiki [13,14]. Oprócz senoterapeutyków (STT) pochodzenia farmaceutycznego, istnieje grupa STT pochodzenia naturalnego, o charakterze żywieniowym i nutraceutycznym [15,16]. Autorzy tego artykułu proponują nazwać je senocetykami (SCT).

Celem pracy jest przegląd wyników badań z ostatnich kilku lat nad wykorzystaniem leków i substancji senoterapeutycznych oraz technologii senolitycznych w terapiach antystarzeniowych i prewencji chorób przewlekłych.

Senoterapeutyki

Jak już wspomniano wcześniej, senoterapeutyki (STT), to nowa klasa leków i biosubstancji, które selektywnie zabijają SC (senolityki) lub hamują SASP (senostatyki/senomorfiki) (rycina 1). Od 2015 r. kilka STT przeszło proces identyfikacji i wprowadzono je do badania klinicznego. Dane przedkliniczne wskazują, że niektóre SLT, a także SCT, łagodzą stany patologiczne wielu narządów, poprawiają sprawność fizyczną i odporność oraz zmniejszają wszystkie przyczyny śmiertelności, także u osób w podeszłym wieku [15,17].

Wg danych badań hiszpańskich [18] działanie senolityczne wykazują: dazatynib i navitoklaks (chemioterapeutyki), kwercetyna i fisetyna (polifenole), geldamycyna (benzochinonowy antybiotyk ansamycynowy, GE) i tanespimycyna (pochodna GE), panobinostat (inhibitor deacetylazy histonowej), piperlongumina (silny fitoterapeutyk precinowotworowy), które są stosowane głównie w chorobach nowotworowych. Ich wykorzystanie w terapiach przeciwarzeniowych wymaga jeszcze badań klinicznych, które są już zaawansowane. Natomiast senostatyczne działanie wykazują: rapamycyna (lek immunosupresyjny), ruksolitynib (lek przeciwnowotworowy), metformina (lek przeciw cukrzycowy) i resweratrol (flawonoid). Ta druga grupa



SC - *senile cells* - starzejące się komórki

SASP - *senescence-associated secretory phenotype* - fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem się

Rycina 1. Podział i funkcje senoterapeutyków (STP) (źródło: opracowanie własne)

Figure 1. Division and functions of senotherapeutics (STP) (source: author's own work)

leków i polifenoli (senostatyki) hamuje pośrednio metabolizm komórek starczych poprzez osłabienie aktywności SASP. Należą do nich: kwercetyna, fisetyna i wymieniony wcześniej resweratrol, które są nutraceutykami, a więc należą do grupy SCT [18].

Badacze portugalscy na podstawie metaanalizy (355 publikacji) zestawili szereg produktów (substancji) naturalnego i syntetycznego pochodzenia o funkcjach senoterapeutycznych [16]. Do naturalnych STP zaliczyli: resweratrol, kurkuminę, apigeninę kemferol, fisetynę, piperlonguminyę, galusan (EGCG), rapamycynę*, quabainę*, digosynę*, zaś do syntetycznych STP: metforminę*, ruksolitynib*, kortyzol i kortykosteron*, loperamid i niguldipinę* dazytynib*, geldamycynę, tanspimycynę, alvespimycynę*, panobinostat*, inhibitory (ABT-2t63, UBX 1325, P5091), FOXO4-DRI (peptyd) i inne. Część z nich stanowią znane przeciwutleniacze (naturalne flawonole), a pozostałe to antybiotyki, chemoterapeutyki i inne (*dopuszczone do obrotu farmaceutycznego na podstawie decyzji FDA, ang. *Food and Drug Administration*, USA).

Autorzy amerykańscy [19] do ogólnej grupy senolityków zaliczają polifenole: fisetynę i kwercetynę, procyjanidynę C1 oraz leki: dazytynib, zoledronian, navitoklas, niektóre białka szoku cieplnego. Oprócz senolityków badacze zaliczają do grupy leków i sub-

stancji naturalnych o potencjale przeciwstarzeniowym: metforminę, rapamycynę, agonistów receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd, albiglutyd, eksenatyd i inne leki), prekursorów NAD⁺ (rybozyd nikotynamidu, NR, i mononukleotyd nikotynamidu, NMN), leki przeciwzapalne (kortykosteroidy, przeciwciała monoklonalne, leki przeciwbólowe: aspiryna i ibuprofen), spermidynę (naturalna poliamina) i probiotyki.

Zupełną nowością jest wykorzystanie technologii senolitycznych CAR -T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*) oraz szczepionek senolitycznych w terapiach przeciwstarzeniowych [8,20].

W dostępnej literaturze naukowej jest coraz więcej publikacji nt. efektywności stosowania różnych leków i biosubstancji (fitoskładników) oraz nowych technologii medycznych w celu spowolnienia procesów starzenia i ograniczenia chorób przewlekłych u ludzi w podeszłym wieku. Oto krótki przegląd.

Nukleotyd nikotynoamidowy (NMN)

Od kilku lat pojawia się coraz więcej doniesień naukowych nt. stosowania nononukleotydu nikotynoamidowego (ang. NMN, *nicotinamide mononucleotide*) i dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (ang. NAD⁺, *nicotinamide adenine dinucleotide*) w utrzymaniu prawidłowego metabolizmu i spowolnienia proce-

sów starzenia [19,21]. Tylko internetowej bazie danych PubMed pod hasłami NMN i NAD+ jest dostępnych 26,2 tys. publikacji (za lata 2014-2025).

NMN to naturalnie występujący w organizmie związek chemiczny – nukleotyd. Jest produktem metabolizmu witaminy B₃ (niacyna) oraz prekursorem NAD+, a przekształcany jest w jelitach. Niestety, jego poziom sukcesywnie obniża się, w wieku 50 lat wartości NAD+ są o około połowę niższe niż w wieku 20 lat. Ten dinukleotyd odgrywa istotną rolę w procesie starzenia. Bez NAD+ ważne geny reagują nieprawidłowo, a nasz organizm nie może już zapobiegać procesom starzenia i chorobom. NMN jest substratem wielu enzymów zależnych od NAD+, jak np. homeostaza redoks, ekspresja genów, przetwarzanie RNA, stabilność genomowa, odporność i stan zapalny oraz metabolizm energetyczny, czyli wytwarzanie ATP w mitochondriach. NMN za pośrednictwem NAD+ aktywuje gen SIRT1 do produkcji sirtuiny, która znana jest z właściwości przeciwstarzeniowych [21,22].

Zarówno badania *in vivo*, jak i *in vitro* wykazały, że NMN, jako prekursor NAD+, hamuje rozwój chorób sercowo-naczyniowych, takich jak: niewydolność serca, miażdżycę i niedokrwienie mięśnia sercowego/uszkodzenie reperfuzyjne. Przeprowadzono kilka badań klinicznych w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa suplementacji NMN, wskazując na jego potencjalną rolę w ochronie układu sercowo-naczyniowego, bez znaczących skutków ubocznych [23]. Z kolei najnowsze badania kliniczne u zdrowych Japończyków w średnim wieku, otrzymujących przez 8 tyg. codziennie 250 mg NMN wykazały, że są to dawki bezpiecznie i skutecznie zwiększyły biosyntezę NAD+, wykazując swój potencjał w łagodzeniu hiperinsulinemii poposiłkowej [24].

Chińscy badacze [25] przeanalizowali 206 publikacji związanych tematycznie z NMN (metaanaliza). Stwierdzili, iż metody syntezy tego nukleotydu (synteza chemiczna i biosynteza) są już opanowane, wreszcie należy ukierunkować i wzmocnić (także finansowo) badania kliniczne nad skutecznością profilaktyczną i terapeutyczną NMN, co położyłyby podwaliny pod dalsze promowanie stosowania NMN w codziennej diecie, zdrowej żywności i medycynie przyszłości. NMN znajduje się wprawdzie w produktach żywnościowych, ale niestety w śladowych ilościach. Najwięcej zawierają warzywa jak: ogórki, kapusta, pomidory, awokado (0,25-1,88 mg NMN na 100g), zaś produkty zwierzęcego pochodzenia poniżej 0,5 mg/100 g. Za optymalną dawkę NMN dla dorosłego człowieka uważa się 600

mg/dzień. Nie stwierdzono skutków ubocznych nawet przy większej dawce dziennej (900 mg), ale ustalenie profili toksykologicznych, farmakologicznych i bezpieczeństwa NMN u ludzi zdrowych i chorych, jest wciąż przedmiotem badań [26,27]. Pewne obawy zgłosili neurologzy brytyjscy, twierdząc, że akumulacja NMN może prowadzić do zwyrodnienia aksonów (neurony), co niekorzystnie wpływa na procesy starzenia się [28]. Podobnie fizjologzy amerykańscy [29] twierdzą, że wprawdzie zwiększenie stężenia NAD+ u osób w średnim i podeszłym wieku jest bezpieczne, ale poprawa funkcji fizjologicznych w świetle dotychczasowych wyników klinicznych jest wątpliwa.

W listopadzie 2022 r. Komisja Europejska nadała NMN status „nowej żywności” (ang. *novel food*), co oznacza możliwość dopuszczenia do stosowania w żywieniu człowieka w krajach UE. Preparaty NMN lub NAD+, jako suplementy diety, są ogólnie dostępne na całym świecie.

Pirolochinolochinon (PQQ)

W 2014 roku w Japoni odkryto pierwszy enzym zależny od pirolochinoliny i chinonu (ang. PQQ, *pyrroloquinoline quinone*) jako dehydrogenazę piranozową z grzyba *Coprinopsis cinerea* (czernidłak szarawy) i wciąż jest intensywnie badany w czołowych ośrodkach naukowych [30,31]. PQQ, zwany też metoksantyną, nie jest biosyntetyzowany u ludzi, ale występuje naturalnie w sfermentowanej żywności, niektórych owocach i warzywach. Najwięcej jest w mleku w proszku (500 µg/100 g) oraz w selerze i sfermentowanej soi (6,3 µg/100 g). Optymalna dawka dla dorosłej osoby wynosi 100-200 µg dziennie.

W bazie internetowej PubMed pod hasłem PQQ (metoksantyna) jest dostępnych około 1,2 tys. publikacji naukowych (za lata 1986-2025).

PQQ jest ważnym kofaktorem dla enzymów oksydacyjnych, które są niezbędne do funkcjonowania mitochondriów i syntezy ATP. PQQ wykazuje doskonałe właściwości przeciwutleniające, które chronią przed stresem oksydacyjnym za pośrednictwem ROS, starzeniem się, chorobami neurodegeneracyjnymi, niektórymi nowotworami, cukrzycą i zaburzeniami metabolicznymi. Zwiększa również zdolności poznawcze i zmniejsza wrażliwość na insulinę. Wykazano, że selektywnie celuje w komórki rakowe, co sugeruje jego potencjał jako środka terapeutycznego. Badania kliniczne wykazały potencjalne korzyści płynące z suplementacji PQQ, w tym poprawę funkcjonowania

układu sercowo-naczyniowego, funkcji poznawczych, kontroli masy ciała, wrażliwości na insulinę i zapobiegania zespołom metabolicznym. Bezpieczeństwo PQQ zostało ustalone w różnych badaniach, bez zgłoszonej toksyczności lub genotoksyczności i jest uważany za bezpieczny suplement diety [31,32].

W 2018 r. amerykański profesor biochemii B. N. Ames [32] określił pirolochinolinochinon „witaminą długowieczności”, która może nie jest niezbędna do natychmiastowego przetrwania, ale jest niezbędna dla długoterminowego zdrowia. PQQ nie jest lekiem, jest ogólnie dostępny jako suplement diety w postaci kryształu disodowego [33]. W opinii autorów artykułu, PQQ wykazuje cechy senomorficzne.

Aspiryna (ASA)

Kwas acetylosalicylowy (łac. *acidum acetylsalicylicum*), potocznie zwany aspiryna (od niem. *aspirin*), to acetylowa pochodna kwasu salicylowego, niesteroidowy lek przeciwpalniczy (NLPZ), popularny środek o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym oraz, przy długotrwałym stosowaniu, przeciwzakrzepowym. Substancję tę, w formie nadającej się do stosowania farmaceutycznego, zsyntetyzował w 1897 roku F. Hoffmann, niemiecki chemik z firmy Bayer [34].

Aspiryna (ASA) jest jednym z najstarszych i najczęściej stosowanych leków kardiologicznych. Jej działanie jest dobrze poznane u człowieka: ASA hamuje w nieodwracalny sposób aktywność cyklooksygenazy 1 (COX 1), co zaburza syntezę prostaglandyn, szczególnie tromboksanu A2 (TXA2), dzięki czemu ryzyko powstania zakrzepów lub zatorów jest zmniejszone, a tym samym spada ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [35]. Singal i Karthikeyan [36] cytują wyniki metaanalizy (95 tys. pacjentów) nad skutecznością ASA w prewencji pierwotnej. Wskaźniki śmiertelności z powodu udaru mózgu i naczyń krwionośnych nie różniły się między grupami. Natomiast częstość występowania dużych krwawień żołądkowo-jelitowych i pozaczaszkowych była istotnie zwiększona przez aspirynę. Autorzy doszli do wniosku, że trudno ustalić korzyści netto ze stosowania ASA, gdyż z jednej strony ogranicza ona istotnie powikłania zakrzepowe, a z drugiej strony zwiększa występowanie poważnych krwawień.

Patrono [37] dokonał obszernej metaanalizy pod kątem roli ASA w pierwotnej prewencji miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*), wykazując prze-

wagę nowej generacji leków przeciwplatekcyjnych (są bardziej skuteczne i bezpieczniejsze). Natomiast wzmocniły się dowody potwierdzające chemoprewencyjne działanie małych dawek aspiryny (80-100 mg) przeciwko rakowi jelita grubego, ale wymaga to potwierdzenia w klinicznych badaniach randomizowanych [35,38]. ASA hamuje też hepatokarcynogenezę, stosowanie kwasu acetylosalicylowego w standardowej dawce (325 mg) co najmniej 2 lub więcej razy w tygodniu wiązało się ze zmniejszonym o 49% ryzykiem rozwoju raka wątrobowokomórkowego (ang. HCC, *hepatocellular carcinoma*) [39]. Inne wieloletnie badania kohortowe w USA (z udziałem 12,2 tys. uczestników) potwierdziły, że przyjmowanie małych dawek ASA (100 mg dziennie) może istotnie zwiększać ryzyko choroby zwyrodnieniowej stawów u osób w wieku powyżej 40 lat. Wpływ aspiryny na chrząstkę stawową pozostaje jednak niejasny [40]. Tak więc nie ma jednoznacznych dowodów na korzystną rolę ASA w prewencji pierwotnej chorób przewlekłych i związanych ze starzeniem, nie mniej jednak niektórzy autorzy zaliczają ją do grupy senomorfików [41,42].

Metformina (MTF)

Metformina (MTF) to organiczny związek chemiczny, dimetylowa pochodna biguanidu. Jest lekiem z grupy biguanidów, stosowanym jako doustny lek przeciw cukrzycowy w leczeniu cukrzycy typu 2 (ang. T2DM, *type 2 diabetes mellitus*), szczególnie jeśli towarzyszy jej nadwaga lub otyłość. MTF stosuje się w lecznictwie od 1958 r. (Francja), chociaż w medycynie ludowej od czasów średniowiecza wykorzystywano roślinę rutwicę lekarską (*Galega officinalis*), której przypisywano działanie przeciw cukrzycowe. Metformina jest doustnym lekiem przeciw cukrzycowym. Mechanizm działania polega na aktywacji kinazy białkowej aktywowanej adenozyno-5' monofosforanem (ang. AMPK, 5'AMP-*activated protein kinase*). Enzym ten jest znany jako kluczowy regulator metabolizmu energetycznego całego organizmu. Aktywacja AMPK, spowodowana przesunięciem stosunku AMP/ATP na korzyść AMP, prowadzi m.in. do oksydacji kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach oraz procesów ketogenezy, zahamowania syntezy cholesterolu, triglicerydów i procesów lipogenezy. AMPK stymuluje wychwyt glukozy przez komórki mięśniowe i hepatocyty oraz może zmniejszać wydzielanie insuliny przez wyspy Langerhansa (trzustka) [43].

Stosowanie MTF od prawie 70 lat potwierdza korzystne wyniki zdrowotne związane ze stosowaniem MTF w leczeniu pacjentów z T2DM. Metformina sku-

tecznie obniża poziom glukozy w osoczu i masę ciała, poprawia profil metaboliczny pacjenta, a tym samym zmniejsza nasilenie i ryzyko innych chorób związanych z cukrzycą, takich jak choroby sercowo-naczyniowe (ang. CVC, *cardiovascular disease*), nowotworowe, a także neurodegeneracyjne. Skłoniło to do wykorzystania MTF jako leku przeciwstarzeniowego, który potencjalnie może wydłużyć życie człowieka. Tak twierdzą niektórzy autorzy [43] na podstawie dostępnych dowodów medycznych i sugerują, że korzystny wpływ MTF na starzenie się i długość życia w zdrowiu jest przede wszystkim pośredni, poprzez jej wpływ na metabolizm komórkowy i wynika z działania przeciwhiperglikemicznego, zwiększania wrażliwości na insulinę, zmniejszania stresu oksydacyjnego i ochronnego działania na śródbłonek i funkcję naczyń krwionośnych.

Z kolei badacze chińscy [44] na podstawie analizy wyników 199 prac naukowych stwierdzili, że oprócz cukrzycy udowodniono, że MTF jest skuteczna w chorobach związanych ze starzeniem się, takich jak choroby zwyrodnieniowe szkieletu, choroby układu krążenia, choroby neurodegeneracyjne, nowotwory, otyłość i inne nieprawidłowości metaboliczne. Jedyne działanie niepożądane występuje przy wysokich dawkach i długotrwałym stosowaniu MTF, to niedobory witaminy B₁₂, czasami może wystąpić kwasica mleczanowa, szczególnie przy uszkodzeniach wątroby lub/i nerek.

Międzynarodowy zespół autorów (Kanada, Katar, USA) [45] dokonał obszernej metaanalizy (na podstawie 474 publikacji naukowych) wyników badań nad rolą metforminy (poza jej działaniem u pacjentów z T2DM) w terapii i prewencji chorób cywilizacyjnych (choroby neurodegeneracyjne, nowotworowe, CVC, infekcje wirusowe i bakteryjne, stany zapalne itp.). Oprócz pozytywnych aspektów stosowania MTF autorzy dokonali krytycznej oceny, wykazując negatywne strony lub brak działania. Jednocześnie istnieją informacje [19], iż w USA są zaplanowane lub w fazie badań klinicznych (I-IV faza) aż 31 projektów nad wykorzystaniem MTF w terapiach przeciwstarzeniowych, leczeniu i profilaktyce chorób związanych z wiekiem. Kilka badań klinicznych zakończono, wyniki będą niebawem opublikowane. Metformina jest zaliczana do grupy klasycznych senomorfików [41,42].

Technologia senolityczna CAR-T

Terapie senolityczne to najnowsze trendy w geriatрии i biologii molekularnej. To ukierunkowana, selektywna eliminacja komórek starczych w celu opóźnienia sta-

wienia się i chorób związanych z wiekiem. Powstała ona zaledwie kilka lat temu w Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) k. Nowego Jorku pod kierunkiem C. Amor [46,47]. Autorzy ci ukierunkowali limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR), na receptor aktywatora plazminogenu urokinazy, związanego ze starzeniem się (ang. uPAR, *urokinase-type plasminogen activator receptors*). Pozwala to na selektywne celowanie i eliminację komórek starczych (SC). Użyteczność tych senolitycznych limfocytów CAR-T została obecnie rozszerzona, aby wykazać, że mogą one zwalczać dysfunkcje metaboliczne związane z wiekiem, działać profilaktycznie i mieć efekty utrzymujące się przez miesiące. Niezbędne są dalsze badania, aby wykazać długoterminowe bezpieczeństwo i potencjał translacji klinicznej limfocytów CAR-T.

Badania przeprowadzono na zwierzętach doświadczalnych (nicienie i myszy), ale mechanizmy działania tych limfocytów (senolitycznych) są już poznane. U młodych myszy zahamowano procesy starzenia, a u starszych wystąpiły procesy „odmładniania”. Wyniki tych badań wywołały one duży odzew w świecie nauki, medycyny i mediów. Metoda CAR-T jest jedną z najbardziej obiecujących terapii w badaniach nad rakiem (leczenie nowotworów hematologicznych), a możliwość rozszerzenia jej na obszar starzenia się i chorób związanych z wiekiem staje się dużym wyzwaniem nie tylko dla medycyny [48,49].

Szczepionki senolityczne

Akumulacja SC jest coraz częściej związana z wieloma chorobami sercowo-naczyniowymi związanymi z wiekiem. Ich eliminacja za pośrednictwem szczepionki senolitycznej jest obiecująca, ale badania ograniczają się, jak na razie, do testów na zwierzętach [50,51]. Badacze japońscy zastosowali szczepionkę CD153 do usuwania starczych limfocytów T u otyłych myszy, wywołanych dietą wysokotłuszczową. Nastąpiło skuteczne zmniejszenie liczby starczych limfocytów T, czemu towarzyszyła tolerancja glukozy i insulinooporność. Autorzy twierdzą, że szczepionka CD153 jest opcjonalnym narzędziem do terapii senolitycznej [52].

Z kolei Suda i wsp. [53] zidentyfikowali transbłonową glikoproteinę nieprzerzutowego białka czerniaka B (GPNMB), jako cel szczepionki senolitycznej. Przetestowali to białko na mysim modelu z zespołem progerii (model przyspieszonego starzenia). Szczepienie GPNMB wydłużyło medianę długości życia myszy z 21 do 25 tygodni (20%). Wreszcie cytowani autorzy przete-

stawiali skuteczność szczepionki GPNMB w porównaniu do obecnie stosowanej terapii senolitycznej (dazatynib + kwercetyna i navitoklaks). Obciążenie komórkami starczymi u myszy były porównywalne w 16 tyg., ale lepsze w 24 tyg. eksperymentu na korzyść szczepionki. Autorzy tych badań twierdzą, że wykorzystanie układu odpornościowego stanowi nową strategię usuwania SC i potencjalnego leczenia wielu chorób, m.in. sercowo-naczyniowych związanych z wiekiem. Oby jak najszybciej zakończyły się badania kliniczne, chociaż niektórzy autorzy [20] uważają, że GPNMB pełni u człowieka wiele funkcji w normalnej fizjologii, stąd niełatwo będzie wykorzystać tę glikoproteinę w terapii antystarzeniowej.

Inne senoterapeutyki

Nie sposób scharakteryzować wszystkie grupy STP. Nie mniej jednak trzy naturalne związki polifenolowe zasługują na uwagę. Są to: fisertyna i resweraetrol (flawonoidy) oraz kwercetyna (stylben). Istnieją informacje [19], iż w USA są zaplanowane lub w początkowej fazie badań klinicznych (I lub II faza) 11 projektów nad wykorzystaniem w terapiach przeciwstarzeniowych fisertyny i kwercetyny w połączeniu lub osobno z dazatynibem. Nie ma przekonujących dowodów na terapeutyczne czy prewencyjne działanie tych polifenoli, chociaż ich mechanizmy działania są już częściowo poznane [18,42,54], dlatego też niezbędne są pełne badania kli-

niczne wg standardów RCT (ang. *randomized controlled trial*).

Podsumowanie

W opinii autorów senoterapeutki mogą stanowić skuteczne narzędzie w terapiach antystarzeniowych oraz leczeniu większości chorób związanych z wiekiem w XXI wieku. Nowymi substancjami ograniczającymi procesy starzenia będą najpewniej: mononukleotyd nikotynamidu (NMN) i pirolochinolinochinon (PQQ), flawonoidy (kwercetyna i fisertyna), resweraetrol (stylben) oraz senolityczna technologia CAR-T, nad którymi trwają intensywne badania przedkliniczne, a także kliniczne, aby ostatecznie potwierdzić (lub nie potwierdzić) ich skuteczność terapeutyczną i profilaktyczną.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Wojciech Witkiewicz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy
ul. Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław

☎ (+48 71) 327 01 00

✉ witkiewicz@wssk.wroc.pl

Piśmiennictwo/References

- Melzer D, Pilling LC, Ferrucci L. The genetics of human ageing. *Nat Rev Genet.* 2020;21(2):88-101. doi: 10.1038/s41576-019-0183-6.
- Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell* 2014;159:709-713. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.03.9.
- Medvedev ZA. An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1990;ID:35263067. doi: 10.1111/j.1469-185x.1990.tb01428.x.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet* 2012; 380(9836): 37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240.
- Harrison JE, Weber S, Jakob R, Chute CG. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21 (Suppl. 6):206. doi: 10.1186/s12911-021-01534-6.
- Khaltourina D, Matveyev Y, Alekseev A, et al. Aging Fits the Disease Criteria of the International Classification of Diseases. *Mech Ageing Dev.* 2020;189:111230. doi:10.1016/j.mad.2020.111230.
- Zhang L, Pitcher LE, Yousefzadeh MJ, et al. Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases. *J Clin Invest.* 2022;132(15):e158450. doi:10.1172/JCI158450.
- Dobrzański Z, Witkiewicz W, Kowalczyk A, Rogowska-Sobota K. Długowieczność człowieka – aktualny stan badań przeciw procesom starzenia. *Gerontol Pol.* 2024;32:183-190. doi:10.53139/GP.20243222.
- Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961;25:585-621. doi: 10.1016/0014-4827(61)90192-6.
- Wang B, Han J, Elisseeff JH, et al. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25(12):958-978. doi:10.1038/s41580-024-00727-x.
- Lagoumzi SM, Chondrogianni N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radic Biol Med.* 2021;171:169-190. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.003.
- Kirkland JL, Tchkonja T. Clinical strategies and animal models for developing senolytic agents. *Exp Gerontol.* 2015;68:19-25. doi:10.1016/j.exger.2014.10.012.
- Myriantopoulos V. The emerging field of senotherapeutic drugs. *Future Med Chem.* 2018;10(20):2369-2372. doi:10.4155/fmc-2018-023.

14. Short S, Fielder E, Miwa S, von Zglinicki T. Senolytics and senostatics as adjuvant tumour therapy. *EBioMedicine* 2019;41:683-692. doi:10.1016/j.ebiom.2019.01.056.
15. Kaur A, Macip S, Stover CM. An Appraisal on the Value of Using Nutraceutical Based Senolytics and Senostatics in Aging. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:218. doi:10.3389/fcell.2020.00218.
16. Luís C, Maduro AT, Pereira P, et al. Nutritional senolytics and senomorphics: Implications to immune cells metabolism and aging – from theory to practice. *Front Nutr.* 2022;9:958563. doi:10.3389/fnut.2022.958563.
17. Robbins PD, Jurk D, Khosla S, et al. Senolytic Drugs: Reducing Senescent Cell Viability to Extend Health Span. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2021;61:779-803. doi:10.1146/annurev-pharmtox-050120-105018.
18. Sanchez-Diaz L, Espinosa-Sanchez A, Blanco JR, Carnero A. Senotherapeutics in Cancer and HIV. *Cells.* 2022;11(7):1222. doi:10.3390/cells11071222.
19. Guarente L., Sinclair DA., Kroemer G. Human trials exploring anti-aging medicines. *Cell Metabolism*, 2024, 36(2):354 – 376.
20. Mendelsohn AR, Larrick JW. Antiaging Vaccines Targeting Senescent Cells. *Rejuvenation Res.* 2022;25(1):39-45. doi:10.1089/rej.2022.0008.
21. Song, Q, Zhou X, Xu K, et al. The safety and anti-aging effects of nicotinamide mononucleotide in human clinical trials: an update. *Adv Nutr.* 2023;14:1416-1435. doi: 10.1016/j.advnut.2023.08.008.
22. Dai H, Sinclair DA, Ellis JL, Steegborn C. Sirtuin activators and inhibitors: Promises, achievements, and challenges. *Pharmacol Ther.* 2018;188:140-154. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.03.004.
23. Deng H, Ding D, Ma Y, et al. Nicotinamide Mononucleotide: Research Process in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17):9526. doi:10.3390/ijms25179526.
24. Yamaguchi S, Irie J, Mitsuishi M, et al. Safety and efficacy of long-term nicotinamide mononucleotide supplementation on metabolism, sleep, and nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis in healthy, middle-aged Japanese men. *Endocr J.* 2024;71(2):153-169. doi: 10.1507/endocrj. EJ23-0431.
25. Yu B, Jing X, Jia L, Wang M, Liu L, Ping S, et al. The versatile multi-functional substance NMN: its unique characteristics, metabolic properties, pharmacodynamic effects, clinical trials, and diverse applications. *Front Pharmacol.* 2024;15:1436597. doi: 10.3389/fphar.2024.1436597.
26. Yi L, Maier AB, Tao R, et al. The efficacy and safety of β -nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation in healthy middle-aged adults: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-dependent clinical trial. *GeroScience* 2023;45(1):29-43. doi:10.1007/s11357-022-00705-1.
27. Kuerec AH, Wang W, Yi L, et al. Towards personalized nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation: Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) concentration. *Mech Ageing Dev.* 2024;218:111917. doi:10.1016/j.mad.2024.111917.
28. Loreto A, Antoniou C, Merlini E, Gilley J, Coleman MP. NMN: The NAD precursor at the intersection between axon degeneration and anti-ageing therapies. *NeuroSci Res.* 2023;197:18-24. doi:10.1016/j.neures.2023.01.004.
29. Freeberg KA, Udovich CC, Martens CR, et al. Dietary Supplementation With NAD⁺-Boosting Compounds in Humans: Current Knowledge and Future Directions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2023;78(12):2435-2448. doi:10.1093/gerona/glad106.
30. Takeda K, Umezawa K, Várnai A, et al. Fungal PQQ-dependent dehydrogenases and their potential in biocatalysis. *Curr Opin Chem Biol.* 2019;49:113-121. doi:10.1016/j.cbpa.2018.12.001.
31. Yan T, Nisar MF, Hu X, et al. Pyrroloquinoline Quinone (PQQ): Its impact on human health and potential benefits: PQQ: Human health impacts and benefits. *Curr Res Food Sci.* 2024;22:9:100889. doi: 10.1016/j.crfs.2024.100889.
32. Ames BN. Prolonging healthy aging: Longevity vitamins and proteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(43):10836-10844. doi: 10.1073/pnas.1809045115.
33. Tamakoshi M, Suzuki T, Nishihara E, et al. Pyrroloquinoline quinone disodium salt improves brain function in both younger and older adults. *Food Funct.* 2023;14(5):2496-2501. doi:10.1039/D2FO01515C.
34. Olmsted J.A. Synthesis of Aspirin: A General Chemistry Experiment. *J. Chem. Educ.* 1998;ID:97012054. <https://doi.org/10.1021/ed075p126>.
35. Lewandowska E, Grabowski M. Kwas acetylosalicylowy – nieustanny faworyt prewencji pierwotnej i wtórnej ostrych zespołów wieńcowych? *Geriatrics*, 2024;18:259-264. <https://10.53139/GP.20243222>.
36. Singal AK, Karthikeyan G. Aspirin for primary prevention: Is this the end of the road? *Indian Heart J.* 2019;71(2):113-117. doi:10.1016/j.ihj.2019.04.001.
37. Patrono C. Low-dose aspirin for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2024;45(27):2362-2376. doi: 10.1093/eurheartj/ehae324.
38. Dehmer SP, O'Keefe LR, Evans CV, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2022;327(16):1598-1607. doi: 10.1001/jama.2022.3385.
39. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, et al. Association between aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma. *JAMA Oncol.* 2018;4:1683-1690. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4154.
40. Xiong B., Zhang C, Cao X, et al. The association between low-dose aspirin intake and osteoarthritis: a population-based cross-sectional study based on NHANES. *Front. Med. Sec. Geriatric Medicine* 2024;11:1413174. doi: 10.3389/fmed.2024.1413174.
41. de Godoy MCX, Macedo JA, Gambero A. Researching New Drug Combinations with Senolytic Activity Using Senescent Human Lung Fibroblasts MRC-5 Cell Line. *Pharmaceuticals (Basel)* 2024;17(1):70. doi:10.3390/ph17010070.

42. Zhang L, Pitcher LE, Prahalad V, et al. Targeting cellular senescence with senotherapeutics:senolytics and senomorphics. *The FEBS J.* 2023;290:1362-1383. doi: 10.1111/febs.16350.
43. Mohammed I, Hollenberg MD, Ding H, Triggler CR. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:718942. doi:10.3389/fendo.2021.718942.
44. Chen S, Gan D, Lin S, et al. Metformin in aging and aging-related diseases:clinical applications and relevant mechanisms. *Theranostics* 2022;12(6):2722-2740. doi:10.7150/thno.71360.
45. Triggler CR, Mohammed I, Bshesh K, et al. Metformin:Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism.* 2022;133:155223. doi:10.1016/j.metabol.2022.155223.
46. Amor C, Feucht J, Leibold J, et al. Senolytic CAR-T cells reverse senescence-associated pathologies. *Nature* 2020;583:127-132. doi:10.1038/s41586-020-2403-9.
47. Amor, C, Fernández-Maestre I, Chowdhury et al. Prophylactic and long-lasting efficacy of senolytic CAR-T cells against age-related metabolic dysfunction. *Nat. Aging* 2024;4(3):336-349. doi:10.1038/s43587-023-00560-5.
48. Bartley JM, Xu M. Unleashing CAR- T cells to delay metabolic aging. *Nat Aging.* 2024;4(3):284-286. doi:10.1038/s43587-024-00576-5.
49. Di Micco R. Goodbye, senescent cells:CAR-T cells unleashed to fight ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25:955. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00792-2>.
50. Lear TB, Finkel T. Senolytic vaccination:a new mandate for cardiovascular health? *J Cardiovasc Aging* 2022;2(2):17. doi:10.20517/jca.2022.03.
51. Lelarge V, Capelle R, Oger F, et al. Senolytics:from pharmacological inhibitors to immunotherapies, a promising future for patients' treatment. *NPJ Aging* 2024;10(1):12. doi:10.1038/s41514-024-00138-4.
52. Yoshida S, Nakagami H, Hayashi H, et al. The CD153 vaccine is a senotherapeutic option for preventing the accumulation of senescent T cells in mice. *Nat Commun.* 2020;11(1):2482. doi:10.1038/s41467-020-16347-w.
53. Suda M, Shimizu I, Katsuomi G, et al. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and extends the lifespan of progeroid mice. *Nat Aging* 2021;1:1117-1126. doi:10.1038/s43587-021-00151-2.
54. Witkiewicz W, Buszewski B, Kowalczyk A, Dobrzański Z. Kwercetyna i resweratrol – najważniejsze polifenole w prewencji i terapii chorób cywilizacyjnych. *Herbalism* 2025;1(11) (in press).