



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

FARMACOLOGÍA CON SENOLÍTICOS EN PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON EL ENVEJECIMIENTO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE ENSAYOS CLÍNICOS.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

DICIEMBRE 2023

Autor: ANTONIO PUERTO NAVARRO

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: JUAN ANTONIO REIG MACIA

ÍNDICE

1- RESUMEN	3
2- INTRODUCCIÓN	5
2.1.- La senescencia o envejecimiento celular y sus implicaciones.....	5
2.2.- Senescencia celular, su relación con el envejecimiento y desencadenantes de la senescencia.....	8
2.3.- Diferenciar entre apoptosis y senescencia.	10
2.4.- Hábitos que favorecen el envejecimiento celular	10
2.5.- Senolíticos: Definición, relevancia en la investigación sobre el envejecimiento, ejemplos y mecanismo de acción de estos.....	10
3- OBJETIVOS.....	16
-Objetivo principal	
-Objetivos secundarios	
4- METODOLOGÍA	17
5- RESULTADOS	19
6- DISCUSIÓN	28
7- CONCLUSIÓN	32
8- BIBLIOGRAFÍA	34

1 - RESUMEN

Los senolíticos, como la quercetina, fisetina, o dasatinib, son fármacos que aparentemente destruyen células senescentes, es decir a células que han llegado a un estado de envejecimiento tal que ni se dividen, ni funcionan de manera correcta, pero, no obstante, se mantienen activas, lo cual puede provocar situaciones perjudiciales para nuestro organismo. Estas células se acumulan y están asociadas con el envejecimiento y con enfermedades relacionadas con la edad.

La investigación en este campo ha traído resultados prometedores en animales de experimentación, pues se ha logrado reducir el número de células senescentes y se han mejorado, aparentemente, parámetros de salud, lo cual trae consigo una mayor esperanza de vida y una disminución de las enfermedades debidas a la edad, como por ejemplo enfermedades cardiovasculares o neurodegenerativas.

Los senolíticos representan una vía prometedora en la investigación para combatir el envejecimiento a través de la eliminación de células senescentes, pero se requieren más ensayos e investigaciones para comprobar su seguridad y su eficacia, así como, conocer el impacto de su aplicación a largo plazo en la población humana.

Palabras clave: *senescencia, envejecimiento celular, senolíticos, edad*

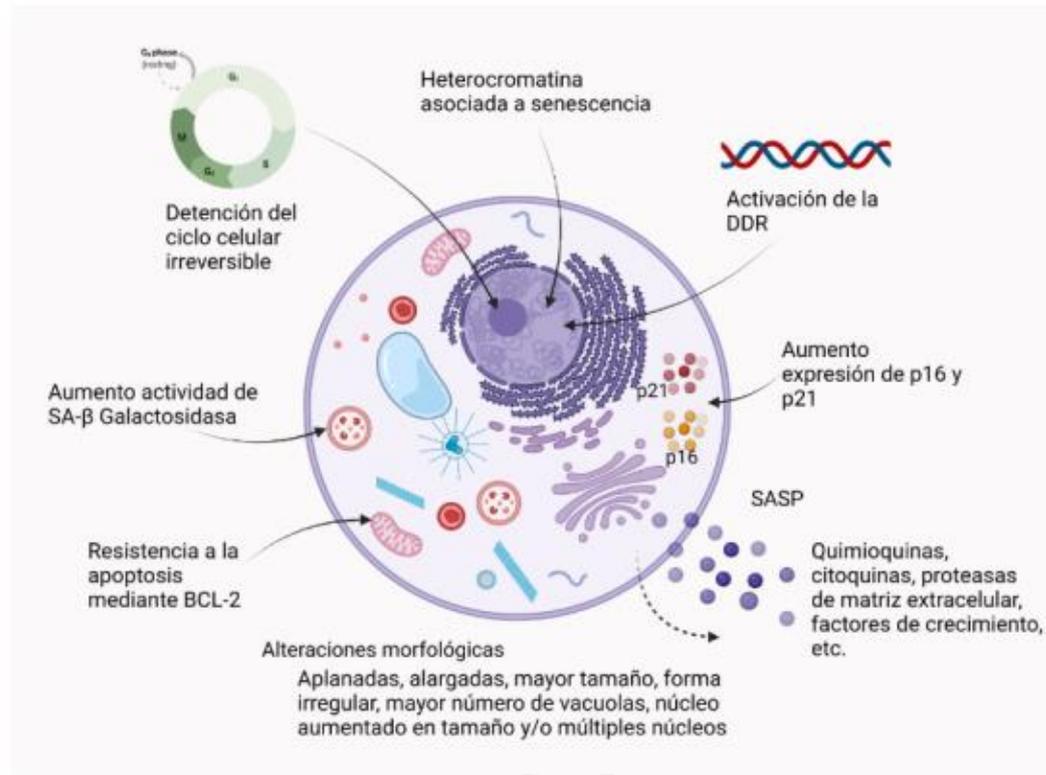


Figura 1. Características de la célula senescente

CÉLULA SENESCENTE: En el ámbito de la biología, la senescencia abarca el envejecimiento de las células hasta que dejan de dividirse, pero no mueren. Con el tiempo grandes cantidades de células envejecidas o senescentes se acumulan en los tejidos del cuerpo. Estas células permanecen activas y liberan sustancias dañinas que producen inflamación y lesiones en las células vecinas.

Las características principales de estas células son: La detención permanente del ciclo celular, el aumento de la secreción de ciertas moléculas y factores inflamatorios (lo que se conoce como el fenotipo secretor asociado a la senescencia o SASP), la resistencia a la muerte celular programada (apoptosis) y cambios en la morfología celular.

A pesar de no poder dividirse, estas células aún permanecen activas y pueden afectar su entorno circundante mediante la liberación de factores inflamatorios, lo que contribuye a la inflamación crónica y puede promover procesos patológicos y enfermedades relacionadas con la edad.

2-INTRODUCCIÓN

2.1- La senescencia o envejecimiento celular y sus implicaciones.

“Senex, en latín, significa envejecer”.

La senescencia celular supone, inicialmente, una parada del ciclo celular, que se puede desencadenar en las células como respuesta a diferentes estímulos. Es un proceso de varios pasos, durante los cuales, las propiedades de las células senescentes evolucionan continuamente, dando cambios en la expresión genética, alteraciones en la actividad metabólica, etc. Por otro lado, esta evolución puede comprometer la reparación y regeneración de los tejidos, lo que facilita el envejecimiento.

La senescencia puede actuar como un potente antitumoral ya que previene la proliferación de células potencialmente cancerosas. Tiene, por tanto, algunos efectos beneficiosos, pero también, efectos perjudiciales para la salud. Por ejemplo, tiene un papel importante y positivo en la supresión de tumores, cicatrización de heridas y protección frente a la fibrosis tisular, pero también, hay evidencia demostrada de que contribuye a la remodelación de tejidos, el envejecimiento del organismo y enfermedades relacionadas con la edad.

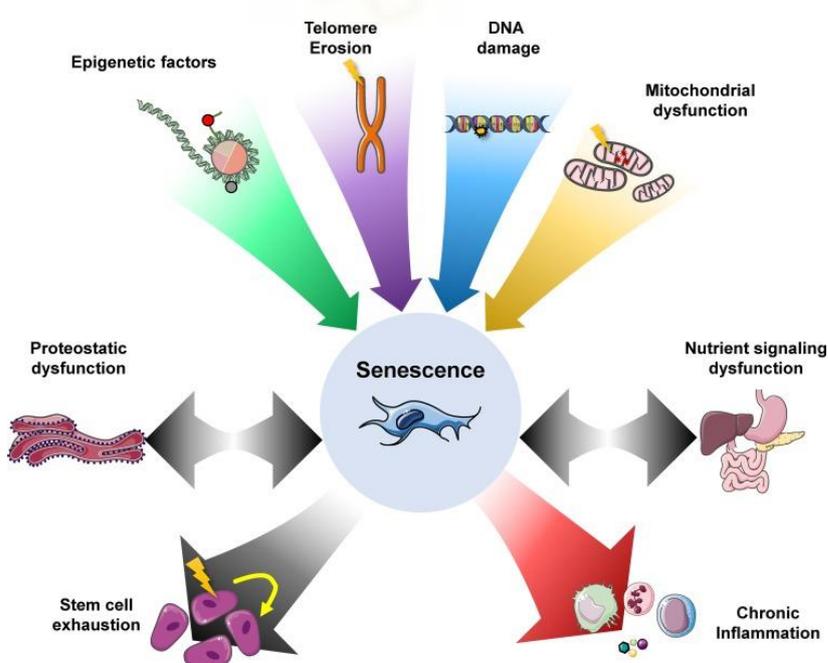


Figura 2. Senescencia como sello central del envejecimiento. Varios de estos factores de daño pueden inducir senescencia. Fuente modificada de: McHugh y Gil, 2018.⁽⁶⁾

Como podemos ver en la FIGURA 2, La senescencia celular puede ocurrir en base a distintas señales como son:

- Daño al ADN: Cuando este daño es significativo y no puede ser reparado eficientemente, la célula puede detener su ciclo celular para prevenir la proliferación de células dañadas o con potencial tumoral.
- Atrofia de los telómeros: Los telómeros son secuencias repetitivas de ADN en los extremos de los cromosomas que protegen la integridad del ADN. Con cada ciclo de división celular, los telómeros se acortan. Cuando los telómeros se acortan demasiado, se activan señales de estrés celular que desencadenan la senescencia para evitar la replicación de células con telómeros demasiado cortos.
- Estrés oxidativo: Está causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los mecanismos antioxidantes celulares, puede desencadenar la senescencia al dañar el ADN, las proteínas y los lípidos celulares.
- Disfunción mitocondrial: Cuando la mitocondria no funciona correctamente, se liberan especies reactivas de oxígeno (ROS) que pueden producir eventos moleculares y bioquímicos que contribuyen al deterioro celular y al envejecimiento.
- Factores epigenéticos: juegan un papel crítico, en la regulación de la senescencia celular, pues influyen en la expresión génica y en la estabilidad del genoma durante el envejecimiento y en diferentes contextos fisiológicos y patológicos.

Por otro lado, la senescencia celular, aunque es un mecanismo importante para prevenir la proliferación de células dañadas o potencialmente cancerosas, puede tener consecuencias negativas o daños colaterales en los tejidos y en el organismo en su conjunto. Algunos de estos efectos adversos incluyen:

- Inflamación crónica: Las células senescentes liberan moléculas proinflamatorias, lo que crea un microambiente inflamatorio crónico. Esta inflamación crónica puede contribuir al desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad, como enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y metabólicas.
- Detención del crecimiento celular (agotamiento de células madre): Aunque la senescencia detiene la proliferación de células dañadas, también puede reducir la capacidad de reparación y regeneración de tejidos, lo que podría afectar la capacidad del cuerpo para recuperarse de lesiones o enfermedades.
- Fibrosis y cicatrización excesiva: Las células senescentes pueden secretar factores que promueven la formación excesiva de tejido conectivo (fibrosis) en varios órganos. Esto puede causar rigidez y disfunción de los tejidos y órganos afectados.
- Acumulación de células senescentes: Con el tiempo, la acumulación de células senescentes en diferentes tejidos puede contribuir al envejecimiento y a una disminución general de la función celular y tisular.

La senescencia empieza con la activación de las vías p53/p21Cip1 y el supresor tumoral p16Ink4a que da una respuesta que tardará en establecerse por completo y que una vez se genere es irreversible, esto puede ser beneficioso para prevenir la proliferación de células dañadas o potencialmente cancerosas, pero también pueden contribuir al envejecimiento y a la patogénesis de diversas enfermedades relacionadas con la edad.

- La vía p53/p21Cip1: esta vía es clave en la regulación de la senescencia. Cuando las células sufren daño en el ADN u otro tipo de estrés, se activa p53 (proteína supresora de tumores), lo que induce la expresión del gen p21Cip1. La proteína p21Cip1, es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina (CDK), y su función es detener el ciclo celular en la fase G1, impidiendo la progresión de la célula hacia la división celular.

- La vía p16Ink4a/Rb: el gen supresor de tumores p16Ink4a, controla la vía de señalización Rb, que es una proteína del retinoblastoma, supresora de tumores, que se encuentra alterada en muchos tipos de cánceres. P16Ink4a, inhibe la actividad de quinasas dependientes de ciclina (CDK4/6), lo que conduce a la hiperfosforilación de la proteína Rb y la detención del ciclo celular.

2.2- Senescencia celular, su relación con el envejecimiento y desencadenantes de la senescencia.

El envejecimiento de las células, científicamente hablando, es la senescencia celular. Desde el punto de vista molecular, la senescencia celular podemos decir que es un destino celular que se puede dar en cualquier etapa de la vida y donde actúan inductores externos e internos, cascadas de factores de transcripción, cambios en la expresión génica y remodelación de la cromatina.

Las causas más comunes para que se de este envejecimiento son: daño en el ADN, estrés oxidativo y deterioro de la autofagia (proceso por el cual la célula se descompone y destruye proteínas viejas, dañadas o anormales, y otras sustancias que están en el citoplasma. Los productos de la descomposición se reciclan para funciones celulares, en especial durante periodos de estrés o ayuno).

Respecto a las causas más comunes que provocan la senescencia:

- *Daño en el ADN*

Las células nuevas no deben preocuparse mucho, por el daño a su ADN. Sin embargo, con cada ciclo de replicación, cada vez que una célula se divide, y va envejeciendo, se pierde un pequeño porcentaje del código genético y, por tanto,

los telómeros se acortan. Con esto, se va aumentando la probabilidad de darse un fallo en la replicación o daño en el ADN.

Los telómeros, que están en los extremos de cada cromosoma, serán los que indique el momento que la célula deberá dejar de replicarse. Si no existieran los telómeros, se daría una transcripción y una división continua y se acumularían de manera peligrosa, células mal elaboradas.

- *Estrés oxidativo*

Las especies reactivas de oxígeno, en la célula, son el detonante que inicia los problemas en la replicación de ADN, además que pueden provocar mutaciones en el código genético de la célula, que con el tiempo, pueden afectar en el funcionamiento y en la salud de la célula.

Cuando se detectan especies reactivas de oxígeno en el entorno celular, la replicación se para, para mantener la integridad del ADN celular. Por lo que, las células viejas, se detienen y protegen su cuerpo de la incorrecta proliferación celular.

- *Deterioro de la autofagia*

A medida que las células envejecen, los orgánulos y las partes de la célula, empiezan a generar desechos, que se acumulan y deben eliminarse, la autofagia, es la forma en la que las células destruyen partes usadas y caducas, mediante un proceso de autodigestión, gracias a orgánulos como los lisosomas que eliminan los desechos acumulados en sus células.

La capacidad de una realizar la autofagia, disminuye con la edad, lo que hará que haya una acumulación de orgánulos descompuestos y desechos que pueden provocar una acumulación de proteínas dentro de la célula vieja y generar problemas con la replicación del ADN. Cuando ya no se puede manejar la acumulación de desechos dentro de la membrana celular, la célula deja de dividirse y desencadena la senescencia.

2.3- Diferenciar entre apoptosis y senescencia

Es importante, saber que la senescencia es el final de la división celular de la célula envejecida. Pero que una célula senescente, continúa con su función original, pero ya no se replica para evitar errores en la transcripción, no son células muertas, solo que son menos productivas.

Mientras que la apoptosis es una muerte celular programada. Durante la replicación del ADN, una célula, gracias a una replicación incontrolable, puede crecer de manera anormal y acumularse, dando copias de células malignas. Para detener este crecimiento excesivo, las células se destruyen.

Por lo que, en líneas generales, podríamos decir que la senescencia detiene la división celular, y la apoptosis se da cuando una célula se autodestruye para evitar males mayores.

2.4- Hábitos que favorecen el envejecimiento celular

Es inevitable la senescencia celular, pero hay formas de mantener unos buenos hábitos saludables, para “retrasar” la senescencia. Se ha demostrado que hay hábitos que elevan el estrés oxidativo, por lo que es mejor prevenirlos.

Estos hábitos son:

Quemaduras solares, camas de bronceado, fumar, abuso de drogas, obesidad y el exceso de estrés.

2.5- Senolíticos: Definición, relevancia en la investigación sobre el envejecimiento, ejemplos y mecanismo de acción de estos.

Los senolíticos son fármacos que tienen la capacidad de eliminar células senescentes, las cuales son aquellas células que han dejado de dividirse y que liberan moléculas perjudiciales para nuestro entorno celular. Estas células han dejado de dividirse y se acumulan con la edad y se asocian a la aparición de diversas enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

El envejecimiento, se basa en la acumulación de células senescentes, por lo que los senolíticos, actúan eliminando estas células, lo que puede tener importancia en el retraso del envejecimiento y en la prevención de enfermedades relacionadas con la edad.

A través de estudios en animales y ensayos clínicos en humanos, hay evidencias que los senolíticos retrasan el deterioro funcional asociado a la edad y previenen enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

Pero, su uso también tiene limitaciones, pues se puede dar toxicidad y efectos secundarios, tenemos que conocer la administración y dosificación, aun así, las investigaciones en curso, indican que estamos hablando de un tipo de fármacos con un futuro prometedor.

Ejemplos:

- *Quercetina*

Es el senolítico más conocido. Es un flavonoide, que puede actuar por dos rutas para eliminar las células senescentes, ya sea inhibiendo a miembros de la familia BCL-2, así como a otros componentes de las vías SCAP (2). La vía final, común, es la promoción de la apoptosis de células senescentes.

La quercetina actúa como senolítico eliminando selectivamente las células adiposas y endoteliales senescentes, pues tiene muchas actividades farmacológicas, entre las que se destacan acción antiinflamatoria, antioxidante, antitumoral e inmunomoduladora, y aunque el mecanismo exacto no está totalmente claro, algunos de los posibles mecanismos de acción de la quercetina asociados con la senescencia son:

- La inhibición de las vías de señalización de supervivencia celular: la quercetina interfiere con vías de señalización que permiten a las células senescentes evitar la apoptosis, llevándolas a una muerte selectiva. Estas vías pueden ser, *la vía de señalización de factores de crecimiento*, que

activa receptores de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico EGF, la *vía de señalización NF-kB*, NF-kB está involucrado en la respuesta inflamatoria, la *vía de señalización PI3K/Akt/mTOR*, esta vía involucrada en la regulación del crecimiento y la supervivencia celular, Akt, puede inhibir la apoptosis y promover la supervivencia de las células, y la *vía de señalización Wnt*, esta vía activada, promueve la supervivencia y la autorrenovación celular.

- La modulación de las vías inflamatorias y oxidativas: La quercetina posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que influirán en el entorno celular, limitando la persistencia y la función de las células senescentes.
- La interacción con vías de regulación del ciclo celular: La quercetina puede influir en genes y proteínas que controlan el ciclo celular, llevando a la eliminación selectiva de células senescentes.

- *Dasatinib*

El dasatinib es un medicamento que trata determinados tipos de leucemia en adultos y niños, y también uno de los primeros senolíticos descubiertos, ya que elimina selectivamente las células senescentes, especialmente en articulaciones.

Dasatinib es un inhibidor del receptor tirosin-quinasa, que promueve la apoptosis de células senescentes mediada por receptores de dependencia, como pueden ser las efrinas, BCR-ABL, quinasas de la familia SCR, entre otros. (1)

El dasatinib, bloquea las vías de señalización activadas por las quinasas de la familia SCR, y dará una inhibición de la expresión del gen Stat5, lo que permite el crecimiento celular. Cuando se bloquea la expresión del gen Stat5 con el dasatinib, podría alterar la capacidad de las células para proliferar, lo que podría influir en su posible entrada en senescencia.

Sin embargo, en combinación con otros factores, como el entorno celular y las señales específicas presentes, esto podría influir en el destino final de la célula, incluida la posibilidad de entrar en estado de senescencia o de proliferación celular, inhibiendo la senescencia.

DASATINIB + QUERCETINA

A menudo se utiliza una combinación de quercetina y dasatinib, para eliminar las células senescentes vinculadas a múltiples enfermedades crónicas relacionadas con la edad.

Los estudios han comprobado que el tratamiento con dasatinib y quercetina puede aliviar la degeneración de los discos intervertebrales con la edad.

- *Cardo mariano (Silimarina)*

El cardo mariano (*Silybum marianum*) es una planta cuyas semillas se han utilizado desde hace siglos como hierba medicinal, principalmente para enfermedades del hígado.

El principio activo de la hierba es la silimarina, el extracto de sus semillas y las flores del cardo mariano, que se ha revelado como un senolítico que evita la aparición de células senescentes en el hígado y otros órganos como la piel.

- *Fisetina*

La fisetina uno de los senolíticos más potentes descubiertos hasta la fecha, y también es un polifenol de origen vegetal, presente, en fresas y cebollas.

Tiene la capacidad de actuar como *senolítico in vitro*, en algunas células senescentes.

La fisetina reduce los marcadores que hacen que envejecen las células de los tejidos, previniendo el contagio entre células “zombies” y sanas, especialmente en el tejido adiposo. El resultado es un incremento de la duración tanto de la vida como de la salud.⁽⁴⁾

- *Navitoclax*

El navitoclax es un fármaco experimental contra el cáncer que induce la apoptosis (muerte celular) en células senescentes. Es uno de los compuestos senolíticos más investigados y protege las células musculares y los huesos.

El Navitoclax, es un inhibidor de BCL-2/BCL-XL. Cumple su función a través de su dominio BH3.

Hay evidencias en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, en que el navitoclax produce una mejora de la función pulmonar y la calidad de vida.

- *Resveratrol*

El resveratrol es un polifenol natural que se encuentra en la piel de las uvas rojas, los cacahuets y algunas bayas. Al activar las sirtuinas, su efecto principal es el de la reparación de genes.

La expresión de SIRT1 también está asociada con un aumento de la sensibilidad a la insulina, por eso en estudios en humanos, el trans-resveratrol reduce la glucosa en ayunas, un efecto importante a la hora de prevenir el envejecimiento.

Además, la biodisponibilidad del resveratrol es algo importante a considerar, ya que en estudios clínicos se ha observado que la cantidad de resveratrol absorbida por el cuerpo humano puede ser limitada.

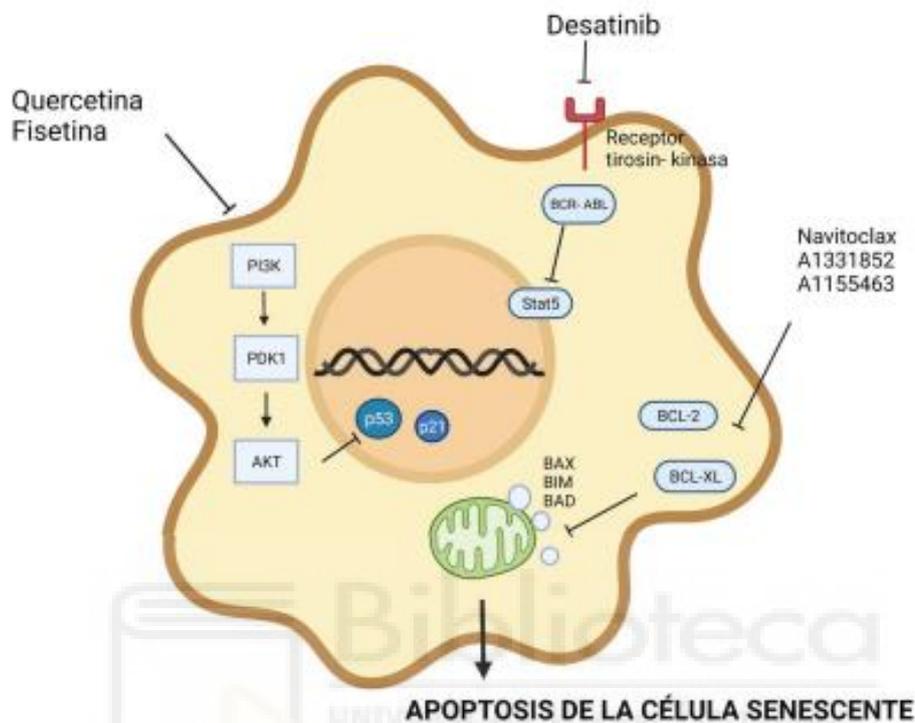


Figura 2. Fármacos senolíticos y su lugar de acción

En la figura 2, podemos ver el lugar de acción de los distintos fármacos:

Respecto al Dasatinib, podemos apreciar que es un inhibidor del receptor Tirosin-kinasa, el cual promueve la apoptosis de células senescentes mediada por receptores de dependencia, como BCR-ABL, que podemos ver en la imagen. El mecanismo consiste en bloquear las vías de señalización descendentes que son activadas por quinasas, dando la inhibición de la expresión del gen Stat5, que permite el crecimiento celular.

Por otro lado, Quercetina, puede actuar por 2 rutas para eliminar células senescentes, bien inhibiendo a miembros de la familia BCL-2, o bien a componentes de las vías SCAP como son la vía PI3K/AKT que aparece en la imagen. La vía final, que es común, será la promoción de la apoptosis.

En cuanto al Navitoclax, es un inhibidor de BCL-2/BCL-XL, proteínas anti-apoptóticas que cumplen su función a través de su dominio BH3.

Tenemos nuevos fármacos, como La Fisetina que es capaz de bloquear la vía PI3K/AKT/mTOR, y, A1331852 y A1155463, que son inhibidores de BCL-XL, estos nuevos fármacos senoterapéuticos han actuado en experimentos in vitro.

3- OBJETIVOS

- ❖ El objetivo principal de este trabajo es realizar una búsqueda de información relacionada sobre el estado en el que se encuentra actualmente, el uso de los senolíticos en enfermedades, que afectan al envejecimiento celular.
- ❖ Los objetivos secundarios, son conocer qué senolíticos demuestran efectividad en condiciones reales de uso, en ensayos clínicos, sobre enfermedades relacionadas con el envejecimiento celular y dar una visión generalizada sobre el estado actual en el que nos encontramos usando los senolíticos, y ver cómo está la viabilidad actualmente con este tipo de fármacos.



4- METODOLOGÍA

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica se ha buscado la información en Medline, la principal base de datos de bibliografía médica existente, utilizando su buscador científico Pubmed.

En primer lugar, se ha utilizado la base de datos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) para obtener un lenguaje único y poder buscar un determinado concepto utilizando estas palabras clave sin interferencias de otras similares en el momento de la búsqueda posterior en Medline. En la base de datos DeCS, se consultó por índice permutado en español y se eligió el término que nos interesó.

Una vez comprobado que el significado se ajusta a la búsqueda que se quiere realizar, se utiliza el descriptor en inglés que corresponde a los denominados Medical Subject Headings (MeSH) para la búsqueda en Medline. Cuando se entra en Pubmed, se selecciona "MeSH terms" y se utilizan los conectores u operadores booleanos AND y OR para realizar la búsqueda bibliográfica de manera más sensible y amplia, evitando así que se quede algún artículo sin revisar. Además, se completó la búsqueda con artículos seleccionados en la base de datos de ensayos clínicos clinicaltrials.gov.

Por lo que los cuadros de búsqueda quedarán así:

```
("senolytic"[All Fields] OR "senotherapeutics"[MeSH Terms] OR "senotherapeutics"[All Fields] OR "senolytics"[All Fields]) AND ("aging"[MeSH Terms] OR "aging"[All Fields] OR "senescence"[All Fields] OR "senesce"[All Fields] OR "senesced"[All Fields] OR "senescences"[All Fields] OR "senescent"[All Fields] OR "senescents"[All Fields] OR "senescses"[All Fields] OR "senescing"[All Fields])
```

Quedando, tras esta primera búsqueda 1250 referencias.

A continuación, se describen los criterios de inclusión y exclusión utilizados para obtener los resultados más precisos posibles.

Los critérios de inclusión utilizados fueron los siguientes:

- Artículos publicados en los 10 últimos años.
- Disponer de manera gratuita del texto completo.
- Se aceptaron ensayos clínicos o preclínicos originales, así como revisiones sistemáticas centradas en la temática del estudio.

Asimismo, los critérios de exclusión utilizados fueron:

- Artículos que no estuvieran escritos en idioma inglés o español.
- Artículos que no fuesen en humanos.

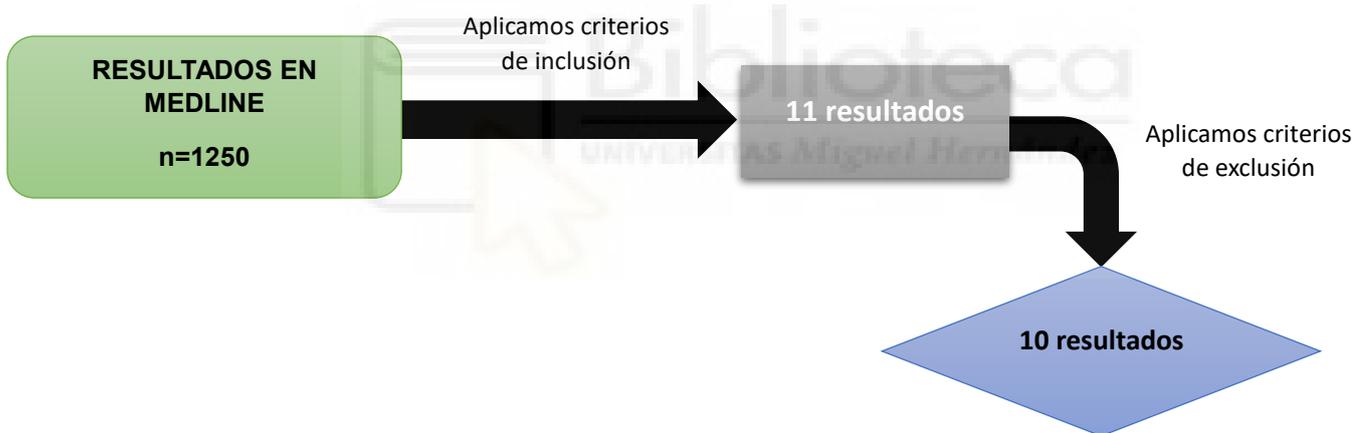


Figura 3. DIAGRAMA SOBRE EL PROCESO DE BÚSQUEDA EN PUBMED

5- RESULTADOS

Tras la búsqueda realizada, con los criterios de inclusión y de exclusión, obtuvimos 11 artículos finales para estudio.

Tras la revisión se eligieron 4 artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad, y fueron incluidos para su análisis en profundidad. (TABLA 1)

Que todos sean ensayos clínicos, es porque estos, proporcionan evidencia directa de su utilidad y aplicación en la práctica real, lo que me hace generar una comprensión más clara del beneficio que esta terapia emergente puede traer al humano, en situaciones reales y considerar aspectos como eficacia, efectos adversos, dosis, tolerabilidad y adherencia, etc.

Pese a que la experimentación básica, es muy valiosa e importante, para comprender los fundamentos de las enfermedades y los mecanismos biológicos, es muy común que se lleve a cabo en modelos animales, que es crucial para generar hipótesis, pero que puede no ser aplicable directamente al humano, en cambio con ensayos clínicos, se evalúa directamente en humanos.

Además, la revisión exclusiva de ensayos clínicos en este trabajo de investigación ofrece una visión directa de la efectividad y seguridad de los senolíticos en los humanos, lo que puede ser importante para seguir con ensayos con esta nueva terapia, que, de seguir con estos resultados tan prometedores, estaríamos ante una terapia que ayudaría a mejorar la vida de pacientes, con patologías que, a día de hoy, no tienen cura.

PRIMER ENSAYO CLÍNICO CON SENOLÍTICOS EN PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA. ⁽¹⁷⁾

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad progresiva, que empeora con el tiempo. En la fibrosis pulmonar idiopática se produce la cicatrización o engrosamiento de los dos pulmones, produciéndose la pérdida de flexibilidad y deteriorándose su funcionamiento con el tiempo.

Los senolíticos en esta patología puede ser beneficiosos, ya que estos, presentan la posibilidad de reducir la inflamación, de eliminar células

senescentes, limitando la fibrosis (generación de moco que se acumula en las vías respiratorias del pulmón y en el páncreas) lo que alivia los síntomas y ralentiza la progresión, manteniendo la estructura y la función de los pulmones.

Se realizó un estudio abierto en 14 pacientes (12 hombres y 2 mujeres) de 70,8 ± 7,9 años de media, con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FIP) de leve a grave pero estable, en 2 centros, con el principal objetivo de buscar la viabilidad para realizar intervenciones con senolíticos, como objetivos secundarios, se encontraban la seguridad y el cambio en las medidas de salud funcionales.

Se les administró la combinación de Dasatinib (100mg/día) + Quercetina (1250mg/día) (DQ), 3 días durante 3 semanas (9 dosis), con 4 días de descanso entre medias, es decir una administración intermitente.

Se obtuvo un 100% de adherencia al tratamiento, logrando 13 de 14 un cumplimiento perfecto, y solo 1 paciente de los 14, no completó las evaluaciones clínicas planificadas.

Por un lado, respecto a los eventos adversos que se produjeron, se informó de un único evento adverso grave, fruto del cual no se pudo completar la evaluación a dicho paciente, una posible neumonía multifocal bacteriana y edema pulmonar superpuesto a FPI, tuvo consigo una hospitalización temporal con una resolución completa posterior. Exceptuando esta situación, el resto de eventos adversos fueron leves/moderados, así como reversibles y sin secuelas significativas, siendo irritaciones de piel, malestar gastrointestinal...

Por otro lado, en cuanto a las funciones físicas evaluadas, 6MWD (distancia de caminata de 6 minutos), velocidad de marcha de 4m y tiempo de estar de pie en silla, mejoraron de manera significativa, pues hubo una mejora de +5%, mientras que, por el contrario, la función pulmonar FVC, FEV1, la química clínica, el índice de fragilidad (FI-LAB) y la calidad de vida, no obtuvieron cambio alguno.

Los efectos de DQ sobre los factores SASP (fenotipo secretor asociado a la senescencia) circulantes, no fueron concluyentes, pero mostraron ciertas correlaciones.

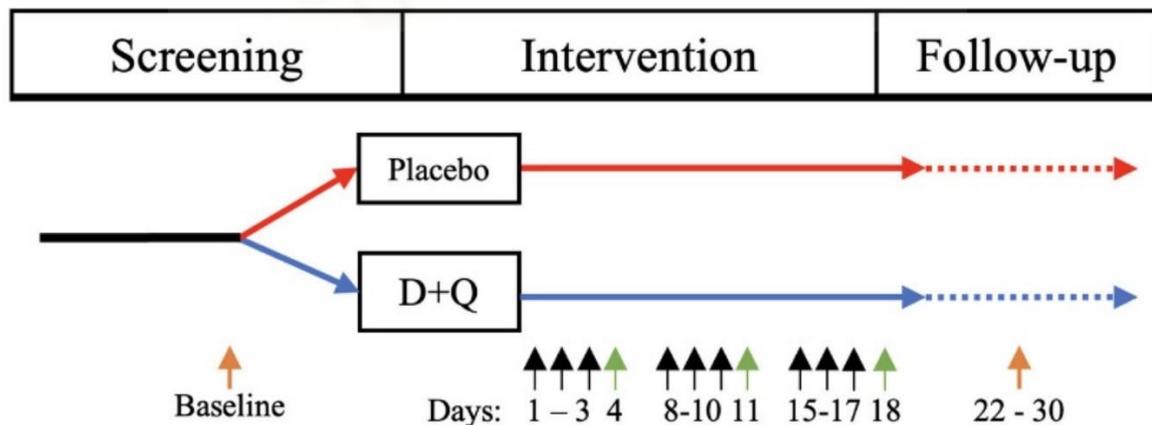
Tabla 2. *Correlaciones observadas, entre cambio en función física, pulmonar y FI-LAB, y el cambio en los factores SASP.*

Ganancia en 6MWD	Reducción miR34c
Mejor velocidad de 4m	MMP8, MMP9 y reducción de RANTES
Mayor velocidad parada en silla	Reducción Eotaxina, GRO- α e IL-18
FI-LAB	Disminución citoquinas proinflamatorias

Resultados de un ensayo piloto de fase I, simple ciego, unicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo sobre viabilidad y tolerabilidad de los senolíticos en fibrosis pulmonar idiopática. ⁽¹⁰⁾

Se realizó un ensayo ciego y aleatorizado (1:1), con 12 pacientes con FPI, +50 años, con el objetivo de informar de las reacciones adversas que puedan dar D+Q, e informar de la viabilidad del estudio para futuros ensayos de eficacia.

Se les administró la combinación de Dasatinib (100mg/día) + Quercetina(1250mg/día) (DQ), o en su defecto Placebo, 3 días durante 3 semanas (9 dosis), con 4 días de descanso entre medias, es decir una administración intermitente.



- ↑ Dosing day
- ↑ Adherence and adverse event reporting
- ↑ Pulmonary and functional assessments

Figura 4. Esquema del diseño del estudio. D + Q (100 mg/1250 mg) o placebo, autoadministrado diariamente durante tres días consecutivos durante tres semanas consecutivas.

Imagen extraída del artículo: Nambiar A, Kellogg D 3rd, Justice J, Goros M, Gelfond J, Pascual R, Hashmi S, Masternak M, Prata L, LeBrasseur N, Limper A, Kritchevsky S, Musi N, Tchkonja T, Kirkland J. Senolytics dasatinib and quercetin in idiopathic pulmonary fibrosis: results of a phase I, single-blind, single-center, randomized, placebo-controlled pilot trial on feasibility and tolerability.

Se obtuvo un 100% de adherencia, y un 100% de evaluaciones.

Por un lado, los resultados que se obtuvieron fueron, más reacciones adversas leves, en pacientes con DQ, que los de placebo (65 frente a 22), pero no se obtuvieron reacciones adversas que no sean comunes en pacientes con FPI. Pero hay que destacar, que los trastornos del sueño y la ansiedad, surgiendo de forma más desproporcionada en pacientes con DQ, que en los pacientes con placebo, que no se dio este evento. Y, que 59 días después de la finalización del tratamiento, 1 paciente sufrió un efecto adverso grave, una sepsis por colecistitis, que requirió colecistectomía complicada por insuficiencia respiratoria intraoperatorio y acabó en la muerte, pero se consideró no relacionado con D+Q.

Por otro lado, en cuanto a las funciones físicas evaluadas, el cambio en FVC, FEV1, 6MWD, SPPB y fatiga, no cambian de manera significativa entre los dos grupos. FIGURA 5.

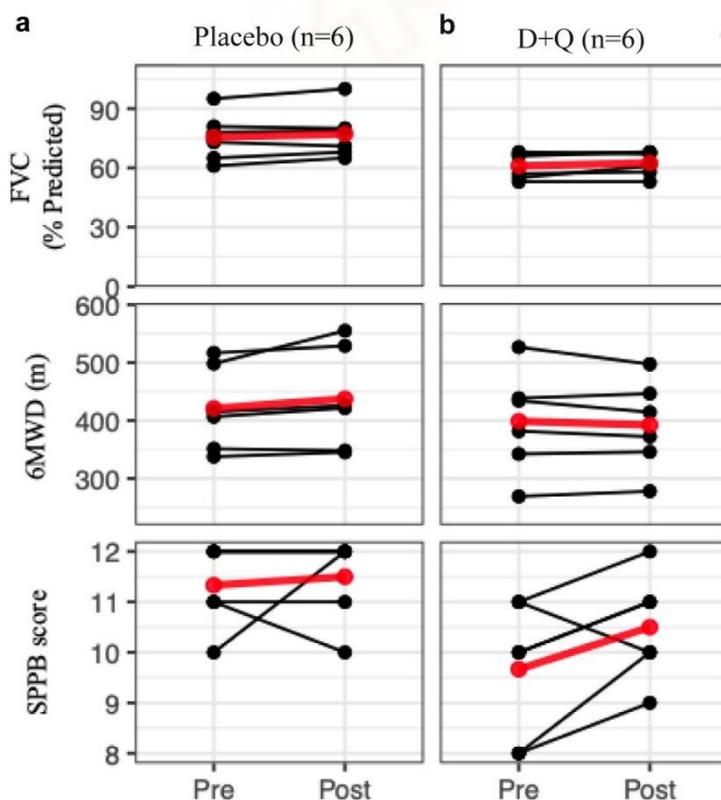


Figura 5. Gráficos de cambios de variables clínicas clave. Pre: dentro de 1 mes antes del tratamiento; post: 1 semana después del tratamiento.

Imagen extraída del artículo: Nambiar A, Kellogg D 3rd, Justice J, Goros M, Gelfond J, Pascual R, Hashmi S, Masternak M, Prata L, LeBrasseur N, Limper A, Kritchevsky S, Musi N, Tchkonja T, Kirkland J. Senolytics dasatinib and quercetin in idiopathic pulmonary fibrosis: results of a phase I, single-blind, single-center, randomized, placebo-controlled pilot trial on feasibility and tolerability.

ENSAYO CLÍNICO PILOTO EN ALZHEIMER⁽⁹⁾

El Alzheimer, es una enfermedad en donde las proteínas del cerebro no funcionan de la forma habitual. Los estudios preclínicos indican una acumulación de células senescentes asociada a la edad en múltiples sistemas de órganos. La evidencia emergente sugiere que la acumulación de proteína tau, que se correlaciona estrechamente con el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer y otras tauopatías, impulsa la senescencia celular en el cerebro.

En este artículo, Gonzales MM et al. analizan el papel potencial de la senescencia celular en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA) y el uso de fármacos senolíticos, específicamente Dasatinib + Quercetina (D+Q), para atacar las células senescentes del cerebro, y presentan evidencia de estudios preclínicos que sugieren que la acumulación de proteína tau impulsa la senescencia celular en el cerebro y proponen un estudio clínico para evaluar la eficacia del tratamiento DQ intermitente en personas con EA temprana.

La propuesta sería, vía oral, 100mg de Dasatinib (D) y 1000mg de Quercetina (Q) al día, durante 2 días consecutivos, seguido de 14 días sin fármaco, siendo esto, 1 ciclo, y se deben completar 6 ciclos a lo largo de 12 semanas seguidas.

Por un lado, como demostraron que las células senescentes en el cerebro se acumulan durante un período de 2 a 4 semanas, y se observó una disminución (35%) en las NFT (lesiones intraneuronales compuestas principalmente por la proteína tau hiperfosforilada), por lo que, con 12 semanas, será adecuado para que se produzca la cicatrización de células senescentes. Además, con 12 semanas, se permite recopilar datos de seguridad, viabilidad y eficacia que sean válidos para tener en cuenta.

Por otro lado, el objetivo principal que se busca es evaluar la penetración de dasatinib y quercetina en el sistema nervioso central y recopilar datos preliminares sobre seguridad, viabilidad y eficacia, mediante un ensayo clínico de etiqueta abierta, que es un tipo de ensayo donde no hay grupo control que reciba placebo o un tratamiento alternativo para comparar resultados. La vanguardia SToMP-AD, proporcionará la primera prueba de concepto de datos relevantes para la EA utilizando farmacoterapia asociada a la senescencia (uso de senolíticos).⁽⁹⁾

En conclusión, el artículo proporciona la justificación para investigar los senolíticos, más concretamente la combinación DQ, como un enfoque terapéutico potencial para personas con demencia en etapa temprana debido a la EA, basándose en la evidencia preclínica prometedora y los datos de seguridad de estudios clínicos previos, y propone las bases para futuros ensayos de fase II.

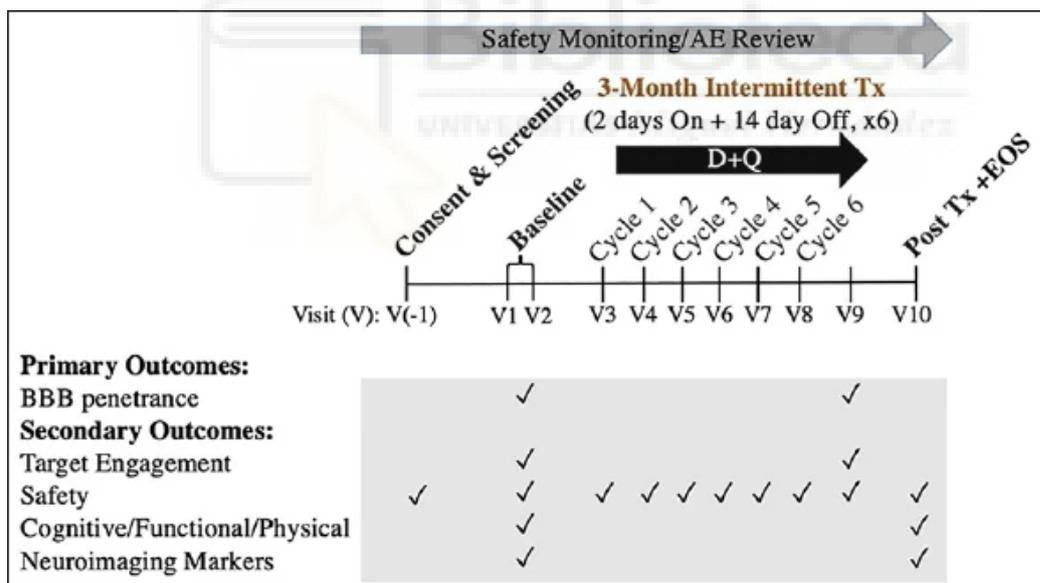


Figura 6. Cronograma del estudio y medidas principales recopiladas en cada visita.

Imagen extraída del artículo: Gonzales MM, Garbarino VR, Marques Zilli E, Petersen RC, Kirkland JL, Tchkonja T, Musi N, Seshadri S, Craft S, Orr ME. Senolytic Therapy to Modulate the Progression of Alzheimer's Disease (SToMP-AD): A Pilot Clinical Trial.

ENSAYO CLÍNICO EN SITUACIONES DE HIPEROXIGENACIÓN ⁽⁷⁾

Hachmo et al. tratan de analizar células del sistema inmune, pues estas células son particularmente sensibles al estrés oxidativo y están implicadas en el proceso de envejecimiento. Se realizó un estudio de exposiciones hiperóxicas intermitentes repetidas, utilizando oxigenoterapia hiperbárica (TOHB), con el objetivo de evaluar si TOHB, podría tener efecto positivo en la longitud de los telómeros y en la inmunosenescencia en células sanguíneas.

Las células sanguíneas aisladas, como los leucocitos, linfocitos y monocitos, son un modelo adecuado para estudiar los efectos del estrés oxidativo y las intervenciones terapéuticas que podrían influir en la senescencia celular. Por lo tanto, evaluar los cambios en la inmunosenescencia y la longitud de los telómeros en las células del sistema inmune proporciona una visión valiosa sobre cómo la terapia con oxígeno hiperbárico puede afectar la función inmunológica y el envejecimiento celular.

Los telómeros son estructuras en los extremos de los cromosomas que se acortan con el tiempo y se asocian con el envejecimiento celular, mientras que la inmunosenescencia se refiere al deterioro del sistema inmunológico relacionado con el envejecimiento. El objetivo principal de la senescencia es prevenir la propagación de células dañadas provocando su eliminación a través del sistema inmunológico. La acumulación de células senescentes con el envejecimiento refleja un aumento en la generación de estas células y/o una disminución en su eliminación, lo que a su vez agrava el daño y contribuye al envejecimiento.

El ensayo se realizó con 35 adultos, +64 años, de los cuales 5 no completaron las evaluaciones iniciales y fueron excluidos.

El ensayo consistía en 60 sesiones diarias, 5 sesiones por semana durante 3 meses. Cada sesión se respiraba oxígeno al 100% mediante mascarilla a 2ATM durante 90 minutos, con descansos de aire de 5 minutos cada 20 minutos. Durante el ensayo, estaba prohibido cambios de hábitos de vida y dieta. Las

muestras se recogieron muestras de sangre en los días 30 y 60, y 1/2 semanas después de la última sesión.

Debido a la baja calidad de las muestras de sangre, 4 pacientes fueron excluidos del análisis de telómeros y 10 del análisis de células senescentes.

Se analizan células del sistema inmunológico debido a la relación que existe entre el envejecimiento y la función inmunológica. El sistema inmune es fundamental para proteger al cuerpo contra infecciones y enfermedades, y se ha observado que su deterioro con la edad, puede estar asociado con el proceso de envejecimiento.

En cuanto a los resultados, por un lado, podemos apreciar que la longitud de los telómeros aumentó significativamente después de TOHB, el más significativo podemos apreciarlo en las células B, Como se muestra en la FIGURA 7.

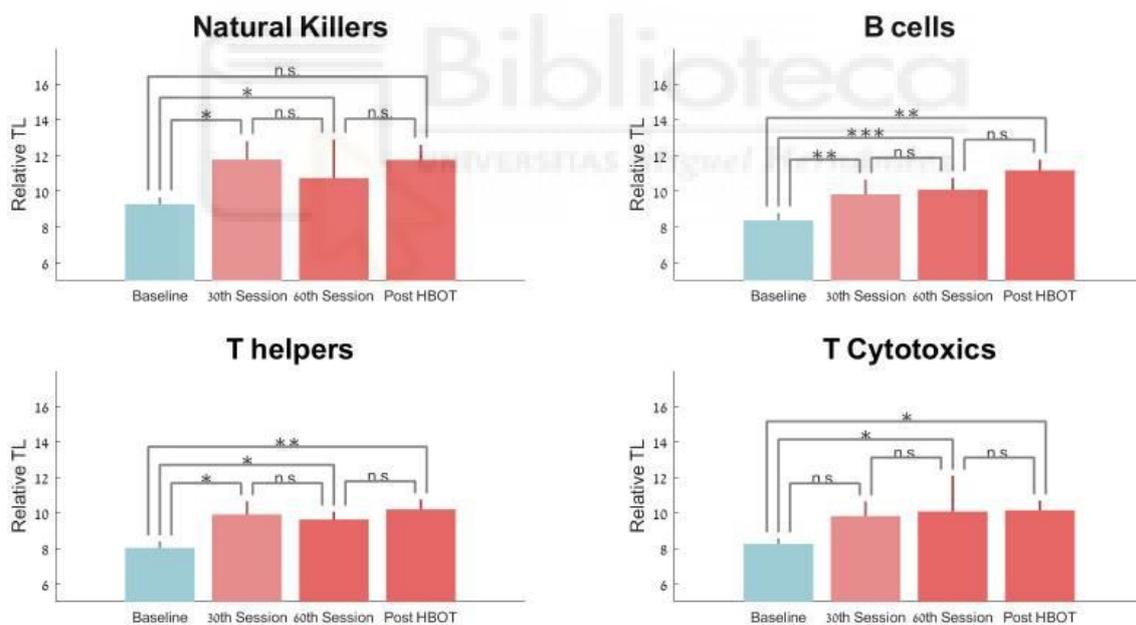


Figura 7. Gráfica del cambio de longitud de los telómeros con TOHB.

Imagen extraída del artículo: Hachmo Y, Hadanny A, Abu Hamed R, Daniel-Kotovsky M, Catalogna M, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenyas K, Friedman M, Zemel Y, Bechor Y, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy increases telomere length and decreases immunosenescence in isolated blood cells: a prospective trial.

Por otro lado, respecto a las células senescentes, hubo una disminución, no significativa, en el número de T-helpers y muy significativa en T citotóxicas. FIGURA 8.

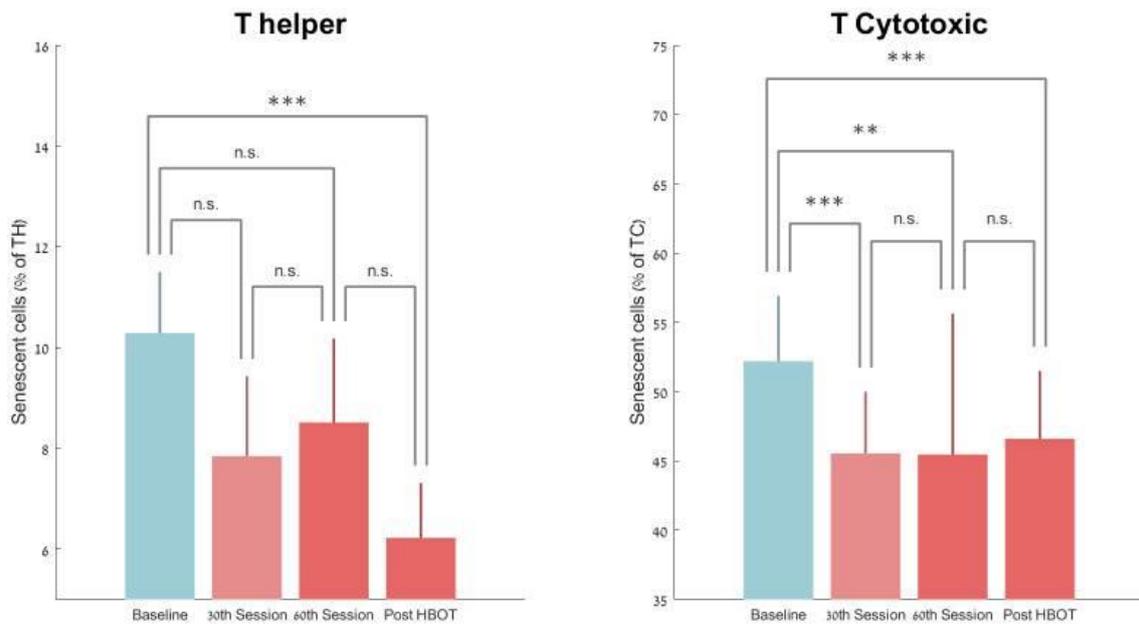


Figura 8. Gráfica del cambio de células senescentes con TOHB.

Imagen extraída del artículo: Hachmo Y, Hadanny A, Abu Hamed R, Daniel-Kotovsky M, Catalogna M, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenyas K, Friedman M, Zemel Y, Bechor Y, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy increases telomere length and decreases immunosenescence in isolated blood cells: a prospective trial.

En conclusión, el estudio indica que TOHB puede inducir efectos senolíticos significativos, incluido un aumento significativo de la longitud de los telómeros y la eliminación de las células senescentes en las poblaciones que envejecen.

6- DISCUSIÓN

La acumulación de células senescentes se ha relacionado ampliamente con enfermedades relacionadas con la edad, lo que ha motivado ensayos clínicos de terapia senolítica para diferentes afecciones médicas crónicas, destacando los dos ensayos en Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y la Enfermedad del Alzheimer.

Como podemos apreciar, destacan los ensayos que se realizan con DASATINIB + QUERCETINA, una combinación que se dirige a múltiple tipo de células senescentes, y que ha sido objeto de distintos ensayos, en modelos animales, dando resultados prometedores, como podemos ver en el artículo de Novais, E.J. et al sobre la mejora de la degeneración del disco intervertebral dependiente de la edad en ratones⁽³⁴⁾, en el artículo sobre el estudio de Roos CM et al sobre el alivio de la disfunción vasomotora en ratones ancianos o ateroscleróticos⁽³²⁾, respecto a humanos, también el ensayo de Van Houcke J et al, donde un tratamiento corto con esta combinación (DQ), es suficiente para restablecer la potente neuroregénisis adulta en los peces killis ancianos, que son unos peces que tienen el ciclo de vida más rápido de todos los vertebrados (4 a 6 meses), y que su envejecimiento es similar al de los humanos e incluye una demencia⁽³⁹⁾.

Como las células senescentes no se dividen y se acumulan lentamente durante un período de semanas a meses, no es necesario administrar agentes senolíticos de forma continua para que sean eficaces, de ahí que el régimen de posología que podemos apreciar en los estudios y ensayos, tienen dosificación continua durante unos días, y posteriormente, un tiempo de “limpieza”.

Respecto a la enfermedad de fibrosis pulmonar idiopática, los primeros ensayos/estudios preclínicos, sugieren que los senolíticos pueden reducir la carga de células senescentes, lo que podría ser beneficioso en la FPI.

La evidencia en modelos animales ha mostrado mejoras en la función pulmonar y reducción de fibrosis. Sin embargo, la extrapolación de estos resultados a la efectividad en humanos requiere una cuidadosa consideración debido a la complejidad de la FPI y a las posibles variaciones entre especies, pues, los ensayos clínicos en humanos con senolíticos han mostrado resultados preliminares prometedores en términos de tolerabilidad y seguridad.

Sin embargo, los tamaños de muestra pequeños y las duraciones limitadas del estudio pueden no ser suficientes para evaluar completamente la eficacia a largo plazo, los efectos adversos a largo plazo y la variabilidad individual en la respuesta al tratamiento. También la identificación de biomarcadores válidos que reflejen la efectividad de los senolíticos en la FPI es crucial, y bien, ahora mismo, la falta de biomarcadores clínicamente validados ha dificultado la evaluación precisa de los efectos terapéuticos. Además, la evaluación de resultados clínicos significativos, como la función pulmonar y la calidad de vida, requerirá estudios a largo plazo y muestras más grandes.

Respecto a la enfermedad del Alzheimer (EA), la combinación de dasatinib y quercetina ha emergido como una opción terapéutica prometedora para la enfermedad de Alzheimer (EA), mostrando potencial para abordar múltiples facetas patológicas de esta afección neurodegenerativa. Sin embargo, hay varios aspectos a considerar en relación con su aplicación y eficacia clínica.

Los estudios preclínicos han demostrado que la combinación de dasatinib y quercetina puede tener efectos positivos en la EA. Estos compuestos actúan como senolíticos, eliminando selectivamente las células senescentes, lo que podría reducir la carga de estas células asociadas con la neuroinflamación y el deterioro cognitivo en la EA. Además, se ha observado una disminución de los marcadores patológicos típicos de la EA, como la acumulación de placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares.

A pesar de los resultados prometedores en modelos animales, la traducción de estos hallazgos a ensayos clínicos en humanos presenta desafíos significativos. La dosificación óptima, la selección adecuada de pacientes y la duración del tratamiento aún deben determinarse. Además, la seguridad a largo plazo y los posibles efectos adversos de esta combinación en pacientes con EA deben ser rigurosamente evaluados, de ahí que, por la carencia de ensayos en humanos, Gonzales MM et al. proponen investigar los senolíticos, más concretamente, la combinación D+Q, en personas con demencia en etapa temprana debido a la EA, basándose en la evidencia preclínica prometedora y los datos de seguridad de estudios clínicos previos, y así se puede sentar las bases para ensayos de fase II.

Respecto a la Terapia con Oxígeno Hiperbárico (TOHB) ha sido objeto de estudio en relación con la senescencia celular, y bien, el oxígeno hiperbárico implica la administración de oxígeno puro a presiones elevadas en una cámara especial.

Se ha investigado si esta terapia puede tener efectos en las células senescentes y revertir algunos de sus efectos negativos, como la curación de heridas. Los estudios, sugieren que la TOHB puede tener efectos beneficiosos en la reducción de la senescencia celular y en la promoción de la salud celular y del tejido, como por ejemplo, TOHB, mitiga el estrés y reduce la inflamación, y la mayor presión de oxígeno en sangre durante la TOHB, mejora la oxigenación de los tejidos, lo que mejora la función de diversos órganos.

Sin embargo, los datos sobre la efectividad de la TOHB en la reversión completa de la senescencia celular son limitados. Aunque hay evidencia preliminar que sugiere posibles beneficios, como podemos apreciar en el ensayo de Hachmo Y, et al. sobre la oxigenoterapia, esto nos ayuda también a demostrar que se necesitan más investigaciones y estudios clínicos para comprender mejor los efectos exactos de la TOHB en la senescencia celular y en qué medida podría ser útil como estrategia terapéutica para abordar los procesos de envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la senescencia.

Pues bien, aunque hayan ensayos preliminares prometedores, la relación TOHB-SENESCENCIA, todavía está en una etapa temprana de investigación, al igual que los fármacos, pero quizás continuar con el estudio de fármacos en este campo, es un tipo de “problema”, ya que puede cerrar la continuidad de investigación en corto tiempo, sobre la oxigenoterapia en este campo.

Dada la evidencia convincente de los estudios preclínicos que implican la senescencia celular en la patogénesis de la enfermedad neurodegenerativa, junto con los datos de seguridad de estudios clínicos previos, estamos ante un tipo de fármacos/terapia, que si conseguimos optimizar su aplicación, es una vía de “esperanza” para aumentar la calidad de vida y la esperanza de vida.

En resumen, si bien el uso de senolíticos, concretamente la combinación de Dasatinib + Quercetina, en la FPI y el Alzheimer muestra un potencial terapéutico prometedor, aún queda mucho por trabajar y estudiar. Al igual pasa con el uso de TOHB, conocer los mecanismos moleculares detrás de los efectos de la

TOHB en la senescencia, puede abrir nuevas vías terapéuticas y estrategias más específicas, como también, seleccionar los pacientes o condiciones específicas que podrás beneficiarse de forma más óptima.



7- CONCLUSIONES

Tras el análisis de los ensayos clínicos, hay una evidencia clara de que, los senolíticos son una estrategia prometedora para tratar los efectos negativos de la senescencia celular, en enfermedades asociadas al envejecimiento como Fibrosis Pulmonar, Alzheimer, Osteoartritis, Parkinson, Degeneración macular...

Aunque los estudios preclínicos y ensayos clínicos iniciales han mostrado resultados interesantes en la eliminación selectiva de células senescentes y mejoras en diversas afecciones relacionadas con la edad, así como una tolerancia y viabilidad aceptable en su aplicación, ya que, los pacientes han mostrado adherencia al tratamiento, es evidente, que se necesitan más investigaciones para conocer completamente su eficacia, seguridad y aplicaciones clínicas en humanos.

Para ello, necesitamos ensayos e investigaciones, con un número mayor de pacientes, es decir, una muestra más amplia, pues los ensayos clínicos con un número limitado de participantes, puede dificultar la extrapolación a poblaciones más amplias, así como ensayos con mayor tiempo de exposición, es decir, necesitamos hacer un estudio a largo plazo para conocer los potenciales efectos que produzca, tanto adversos como beneficiosos, interacciones, ya que en enfermedades crónicas o progresivas, podemos tener efectos que tardarán en manifestarse y en ensayos cortos, no apreciamos, y pacientes que tomen otros medicamentos para otras patologías, debemos conocer todo esto, para establecer la eficacia y seguridad de estos tratamientos en estas enfermedades complejas y debilitantes, y poder seguir pasando de fases.

Por otro lado, al igual que necesitamos más ensayos con mayor número de personas y de larga duración, necesitamos tener ensayos con pacientes, es decir, necesitamos conocer posibles interacciones que presenten los senolíticos con otros medicamentos. Pues bien, las interacciones pueden influir en los resultados y en la seguridad del tratamiento, pudiendo dar, en el peor de los casos, complicaciones a pacientes, que ya están sufriendo con sus enfermedades, como para que darse complicaciones por las interacciones.

Para concluir, partiendo de que estamos ante una terapia emergente, esta línea de investigación ofrece un futuro prometedor en el desarrollo de terapias dirigidas

a la senescencia celular, que podrían transformar el tratamiento de enfermedades relacionadas con el envejecimiento y mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes, pero hay que seguir trabajando en este campo, y seguir refinando los estudios y los ensayos, para conocer aspectos como la dosificación óptima, los posibles efectos secundarios a largo plazo y la selección adecuada de pacientes, junto con las posibles interacciones, ya que son áreas que requieren un examen más detallado y muchos ensayos para poder implementarse en la práctica clínica habitual.



8- BIBLIOGRAFÍA

- 1- Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: Many therapeutic avenues. *Genes and Development*. 2020;34(23–24):1565–76.
- 2- Pan HC, Jiang Q, Yu Y, Mei JP, Cui YK, Zhao WJ. Quercetin promotes cell apoptosis and inhibits the expression of MMP-9 and fibronectin via the AKT and ERK signalling pathways in human glioma cells. *Neurochemistry International* [Internet]. 2015;80:60–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2014.12.001>
- 3- Kirkland JL, Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation. Vol. 288, *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 518–36
- 4- Maher P. Preventing and Treating Neurological Disorders with the Flavonol Fisetin. *Brain Plasticity*. 2020 Jun 23;6(2):155–66.
- 5- Ovadya Y, Landsberger T, Leins H, Vadai E, Gal H, Biran A, et al. Impaired immune surveillance accelerates accumulation of senescent cells and aging. *Nature Communications* [Internet]. 2018;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-07825-3>
- 6- McHugh D, Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *J Cell Biol*. 2018; 217(1):65–77
- 7- Hachmo Y, Hadanny A, Abu Hamed R, Daniel-Kotovsky M, Catalogna M, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenyas K, Friedman M, Zemel Y, Bechor Y, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy increases telomere length and decreases immunosenescence in isolated blood cells: a prospective trial. *Aging (Albany NY)*. 2020 Nov 18;12(22):22445-22456. doi: 10.18632/aging.202188. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33206062; PMCID: PMC7746357.
- 8- <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2022/reb224b.pdf>
- 9- Gonzales MM, Garbarino VR, Marques Zilli E, Petersen RC, Kirkland JL, Tchkonja T, Musi N, Seshadri S, Craft S, Orr ME. Senolytic Therapy to Modulate the Progression of Alzheimer's Disease (SToMP-AD): A Pilot Clinical Trial. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(1):22-29. doi: 10.14283/jpad.2021.62. PMID: 35098970; PMCID: PMC8612719.

- 10-Nambiar A, Kellogg D 3rd, Justice J, Goros M, Gelfond J, Pascual R, Hashmi S, Masternak M, Prata L, LeBrasseur N, Limper A, Kritchevsky S, Musi N, Tchkonja T, Kirkland J. Senolytics dasatinib and quercetin in idiopathic pulmonary fibrosis: results of a phase I, single-blind, single-center, randomized, placebo-controlled pilot trial on feasibility and tolerability. *EBioMedicine*. 2023 Apr;90:104481. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104481. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36857968; PMCID: PMC10006434.
- 11-Chen XK, Zheng C, Wong SH, Ma AC. Moderate-vigorous physical activity attenuates premature senescence of immune cells in sedentary adults with obesity: a pilot randomized controlled trial. *Aging (Albany NY)*. 2022 Dec 29;14(24):10137-10152. doi: 10.18632/aging.204458. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36585923; PMCID: PMC9831733.
- 12-Chen XK, Yi ZN, Wong GT, Hasan KMM, Kwan JS, Ma AC, Chang RC. Is exercise a senolytic medicine? A systematic review. *Aging Cell*. 2021 Jan;20(1):e13294. doi: 10.1111/accel.13294. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33378138; PMCID: PMC7811843.
- 13-Ni J, Au M, Kong H, Wang X, Wen C. Lycium barbarum polysaccharides in ageing and its potential use for prevention and treatment of osteoarthritis: a systematic review. *BMC Complement Med Ther*. 2021 Aug 17;21(1):212. doi: 10.1186/s12906-021-03385-0. PMID: 34404395; PMCID: PMC8371808.
- 14-Lee TXY, Wu J, Jean WH, Condello G, Alkhatib A, Hsieh CC, Hsieh YW, Huang CY, Kuo CH. Reduced stem cell aging in exercised human skeletal muscle is enhanced by ginsenoside Rg1. *Aging (Albany NY)*. 2021 Jun 28;13(12):16567-16576. doi: 10.18632/aging.203176. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34181580; PMCID: PMC8266347.
- 15-Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence: A systems-level overview of immune cell biology and strategies for improving vaccine responses. *Exp Gerontol*. 2019 Sep;124:110632. doi: 10.1016/j.exger.2019.110632. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31201918; PMCID: PMC6849399.
- 16-OLASCOAGA-DEL ANGEL, Kevin Samael; KONIGSBERG-FAINSTEIN, Mina; PEREZ-VILLANUEVA, Jaime y LOPEZ DIAZ-

GUERRERO, Norma Edith. Uso de la inteligencia artificial en la investigación para el reposicionamiento de fármacos. *TIP* [online]. 2022, vol.25, e450. Epub 20-Jun-2023. ISSN 1405-888X. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2022.450>.

- 17-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 Feb;40:554-563. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.052. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30616998; PMCID: PMC6412088.
- 18-Chaib, S., Tchkonja, T. & Kirkland, JL Senescencia celular y senolíticos: el camino hacia la clínica. *Nat Med* 28 , 1556-1568 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01923-y>
- 19-Cyril Laurent, Luc Buée, David Blum. Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's Disease and Tauopathies?, *Biomedical Journal*, Volume 41, Issue 1, 2018, Pages 21-33, ISSN 2319-4170, <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.01.003>.
- 20-Gerdes EOW, Zhu Y, Weigand BM, et al. Senescencia celular en el envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad: implicaciones para las enfermedades neurodegenerativas. *Int Rev Neurobiol*. 2020;155:203–34.
- 21-Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Los senolíticos disminuyen las células senescentes en humanos: informe preliminar de un ensayo clínico de dasatinib más quercetina en personas con enfermedad renal diabética. *EBioMedicina*. 2019; 47 : 446–56. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.069
- 22-Kay MM. Mecanismo de eliminación de células senescentes por macrófagos humanos *in situ*. *Proc Natl Acad Sci Estados Unidos* . 1975; 72 : 3521–25. 10.1073/pnas.72.9.3521
- 23-Zhu Y., Tchkonja T., Pirtskhalava T., Gower A., Ding H., Giorgadze N. El talón de Aquiles de las células senescentes: del transcriptoma a los fármacos senolíticos. *Envejecimiento celular*. 2015; 14 : 644–658.
- 24-Zhang P., Kishimoto Y., Grammatikakis I., Gottimukkala K., Cutler RG, Zhang S. La terapia senolítica alivia la senescencia de las células

- progenitoras de oligodendrocitos asociadas a Abeta y los déficits cognitivos en un modelo de enfermedad de Alzheimer. *Nat Neurosci.* 2019; 22 : 719–728.
- 25-Docherty MH, O'Sullivan ED, Bonventre JV, Ferenbach DA Senescencia celular en el riñón. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30 : 726–736.
- 26-Wang AS, Dreesen O. Biomarcadores de senescencia celular y envejecimiento de la piel. *Genet delantero.* 2018; 9 :247.
- 27-Mitsui Y., Schneider EL Relación entre la replicación celular y el volumen en fibroblastos diploides humanos senescentes. *Desarrollo de envejecimiento mecánico.* 1976; 5 : 45–56.
- 28-Moon YJ, Wang L., DiCenzo R., Morris ME Farmacocinética de la quercetina en humanos. *Eliminación de medicamentos biofarmacéuticos.* 2008; 29 (4): 205–217.
- 29-<https://www.businessinsider.es/nuevo-farmaco-podria-aumentar-esperanza-vida-200-anos-1095231>
- 30-Laurent C, Buée L, Blum D. Tau y neuroinflamación: ¿qué impacto para la enfermedad de Alzheimer y las tauopatías? *Biomed J.* 2018;41(1):21–33.
- 31-Gerdes EOW, Zhu Y, Weigand BM, et al. Senescencia celular en el envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad: implicaciones para las enfermedades neurodegenerativas. *Int Rev Neurobiol.* 2020;155:203–34.
- 32-Roos CM, Zhang B, Palmer AK, Ogrodnik MB, Pirtskhalava T, Thalji NM, Hagler M, Jurk D, Smith LA, Casacang-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 Oct;15(5):973-7.
- 33-Panadero DJ, Petersen RC. Senescencia celular en el envejecimiento cerebral y enfermedades neurodegenerativas: evidencia y perspectivas. *J Clin Invest.* 2018;128(4):1208–16.
- 34-Novais, E.J., Tran, V.A., Johnston, S.N. et al. Long-term treatment with senolytic drugs Dasatinib and Quercetin ameliorates age-dependent intervertebral disc degeneration in mice. *Nat Commun* 12, 5213 (2021).

- 35-Tatiana Dandolini Saccon, Ravinder Nagpal, Hariom Yadav, Marcelo Borges Cavalcante, Allancer Divino de Carvalho Nunes, Augusto Schneider, Adam Gesing, Brian Hughes, Matthew Yousefzadeh, Tamar Tchkonja, James L Kirkland, Laura J Niedernhofer, Paul D Robbins, Michal M Masternak, Senolytic Combination of Dasatinib and Quercetin Alleviates Intestinal Senescence and Inflammation and Modulates the Gut Microbiome in Aged Mice, *The Journals of Gerontology: Series A*, Volume 76, Issue 11, November 2021, Pages 1895–1905, <https://doi.org/10.1093/gerona/glab002>
- 36-Krzystyniak A, Wesierska M, Petrazzo G, Gadecka A, Dudkowska M, Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G, Figiel I, Wlodarczyk J, Sikora E. Combination of dasatinib and quercetin improves cognitive abilities in aged male Wistar rats, alleviates inflammation and changes hippocampal synaptic plasticity and histone H3 methylation profile. *Aging (Albany NY)*. 2022 Jan 18; 14:572-595 . <https://doi.org/10.18632/aging.203835>
- 37-Saccon TD, Nagpal R, Yadav H, Cavalcante MB, Nunes ADC, Schneider A, Gesing A, Hughes B, Yousefzadeh M, Tchkonja T, Kirkland JL, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Masternak MM. Senolytic Combination of Dasatinib and Quercetin Alleviates Intestinal Senescence and Inflammation and Modulates the Gut Microbiome in Aged Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021 Oct 13;76(11):1895-1905. doi: 10.1093/gerona/glab002. PMID: 33406219; PMCID: PMC8514064.
- 38-Khosla S, Farr JN, Tchkonja T, Kirkland JL. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 May;16(5):263-275. doi: 10.1038/s41574-020-0335-y. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161396; PMCID: PMC7227781.
- 39-Van Houcke J, Mariën V, Zandecki C, Ayana R, Pepermans E, Boonen K, Seuntjens E, Baggerman G, Arckens L. A short dasatinib and quercetin treatment is sufficient to reinstate potent adult neurogenesis in the aged killifish. *NPJ Regen Med*. 2023 Jun 16;8(1):31. doi: 10.1038/s41536-023-00304-4. PMID: 37328477; PMCID: PMC10275874.

ANEXOS

Tabla 1. Características y moderadores de los estudios incluidos. Elaboración propia.

<u>Título artículo</u>	Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study	Senolytics dasatinib and quercetin in idiopathic pulmonary fibrosis: results of a phase I, single-blind, single-center, randomized, placebo-controlled pilot trial on feasibility and tolerability	Senolytic Therapy to Modulate the Progression of Alzheimer's Disease (SToMP-AD): A Pilot Clinical Trial.	Hyperbaric oxygen therapy increases telomere length and decreases immunosenescence in isolated blood cells: a prospective trial.
<u>Autor/es</u>	Jamie N. Justice, Anoop M. Nambiar, Tamar Tchkonja, Nathan K. LeBrasseur, Rodolfo Pascual, Shahrukh K. Hashmi, Larissa Prata, Michal M. Masternak, Stephen B. Kritchevsky, Nicolas Musi, James L. Kirkland	Nambiar A, Kellogg D 3rd, Justice J, Goros M, Gelfond J, Pascual R, Hashmi S, Masternak M, Prata L, LeBrasseur N, Limper A, Kritchevsky S, Musi N, Tchkonja T, Kirkland J.	Gonzales MM, Garbarino VR, Marques Zilli E, Petersen RC, Kirkland JL, Tchkonja T, Musi N, Seshadri S, Craft S, Orr ME.	Hachmo Y, Hadanny A, Abu Hamed R, Daniel-Kotovskiy M, Catalogna M, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenya K, Friedman M, Zemel Y, Bechor Y, Efrati S.
<u>Año</u>	2019	2023	2022	2020
<u>Tipo de ensayo</u>	Ensayo abierto Multicéntrico	Ensayo ciego simple, aleatorizado y controlado con placebo Unicéntrico	Ensayo abierto Multicéntrico	Ensayo prospectivo
<u>Muestra</u>	17, finalmente con los criterios de exclusión, quedaron 14 con FPI estable	12 (mayor de 50 años) Asignados 1:1 (DQ:Placebo)	5 pacientes	35 pacientes, de los cuales 5 fueron excluidos, y finalmente quedaron 30.
<u>Sexo</u>	Mixto	Mixto	Mixto	Mixto
<u>Enfermedad a tratar</u>	Fibrosis pulmonar idiopática	Fibrosis pulmonar idiopática	Alzheimer	Protocolo TOHB
<u>Medicamentos utilizados</u>	DASATINIB + QUERCETINA (D+Q)	DASATINIB + QUERCETINA (D + Q) Placebo	DASATINIB + QUERCETINA (D + Q)	Oxígeno al 100%

<u>Posología</u>	D= 100mg/día Q= 1250mg/día	D= 100 mg/día Q= 1250 mg/día	D=100 mg/día Q=1000 mg/día	O2 100% mediante mascarilla a 2ATM durante 90 min con descansos de 5 min cada 20 min.
<u>Resultados</u>	100% retención 13/14 cumplimiento perfecto	100% retención 100% adherencia	N/E	100%
<u>Tiempo de tratamiento</u>	3 dosis en 3 días consecutivos, con 4 días de descanso, durante 3 semanas.	3 dosis en 3 días consecutivos, con 4 días de descanso, durante 3 semanas.	6 ciclos (1 dosis al día, durante 2 días, seguido de 14 días sin fármaco) a lo largo de 12 semanas. Vía oral.	60 sesiones diarias, 5 sesiones semanales durante 3 meses
<u>Resultados relevantes</u>	La función física evaluada mejoró, mientras que la función pulmonar, la química clínica, FI-LAB y la salud, no tuvo cambios.	Las medidas no cambian mucho entre los grupos, en este periodo de tiempo, pero sí se aprecia mejoría notable en SPPB.	Presenta, esta administración, una buena seguridad tras los análisis y resultados terapéuticos prometedores.	La longitud de los telómeros aumentó, las células senescentes disminuyeron y los niveles de HIF-1alfa aumentaron.
<u>Conclusiones</u>	Evidencia inicial que los senolíticos pueden aliviar la disfunción física en la FPI, se necesita evaluar DQ en ensayos controlados aleatorios más amplios.	Se necesita ensayos de mayor duración, y en este ensayo, lo que se buscaba, era la viabilidad y la tolerabilidad con respecto a placebo, para facilitar el diseño de ensayos de eficacia más amplios, y resultó favorable esta búsqueda.	Si el vínculo demostrado entre senescencia y Alzheimer, realmente es tan significativo como parece, hay que seguir trabajando y ensayando con senolíticos, para encontrar el más seguro y eficaz.	TOHB, puede inducir efectos senolíticos significativos.