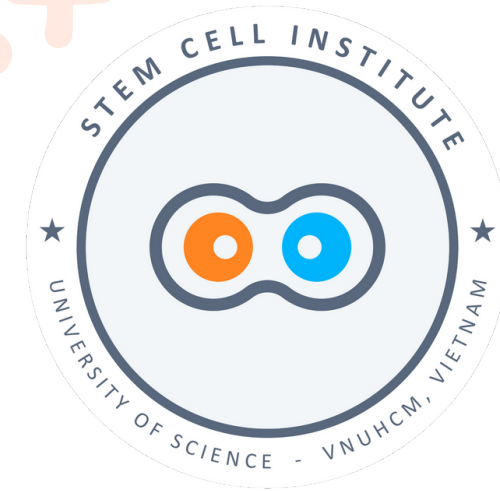
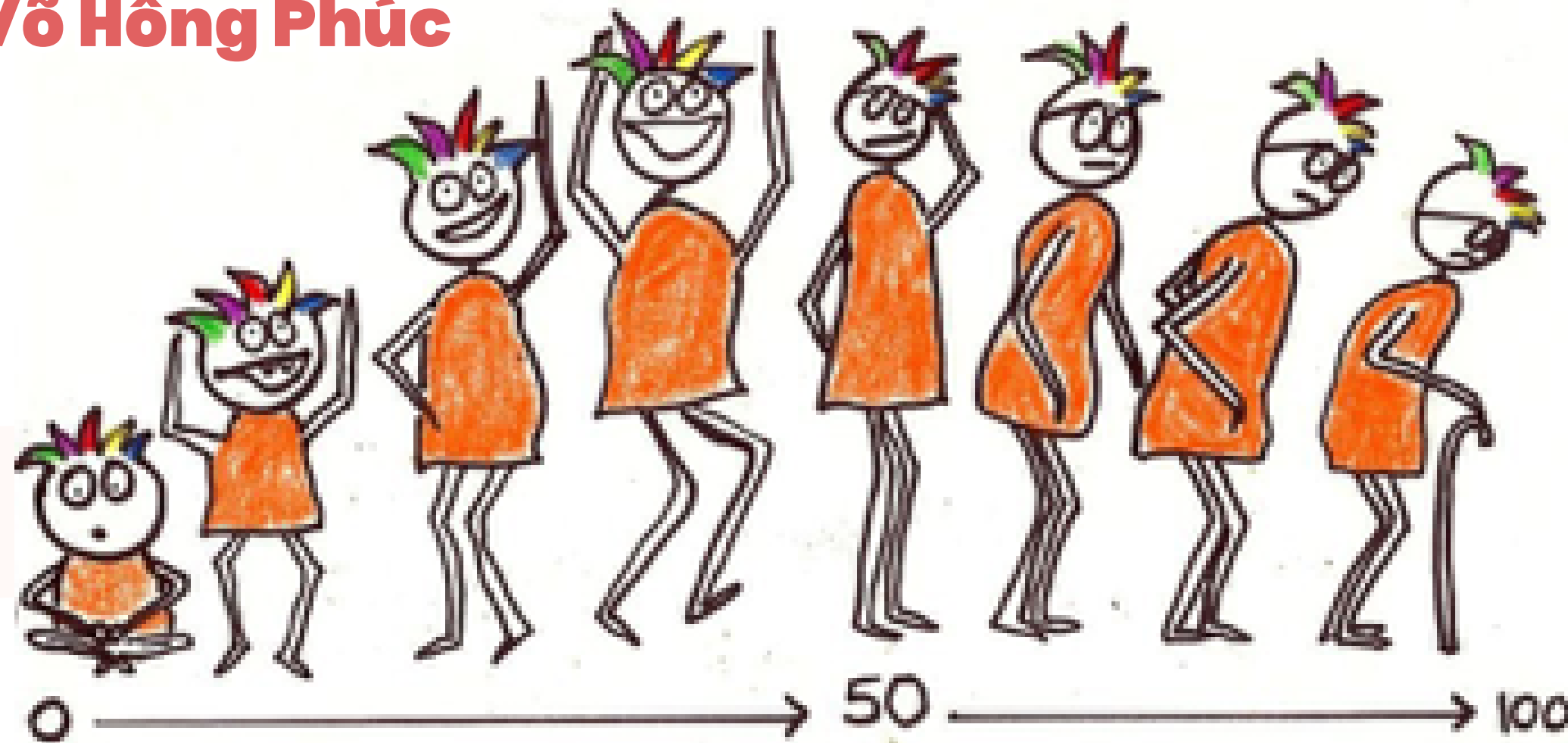


Journal Club #10



SENOLYTICS

Võ Hồng Phúc



25.09.2024

NỘI DUNG

1. Tổng quan về lão hoá
2. Giới thiệu về Senolytics
3. Ứng dụng
4. Tổng kết

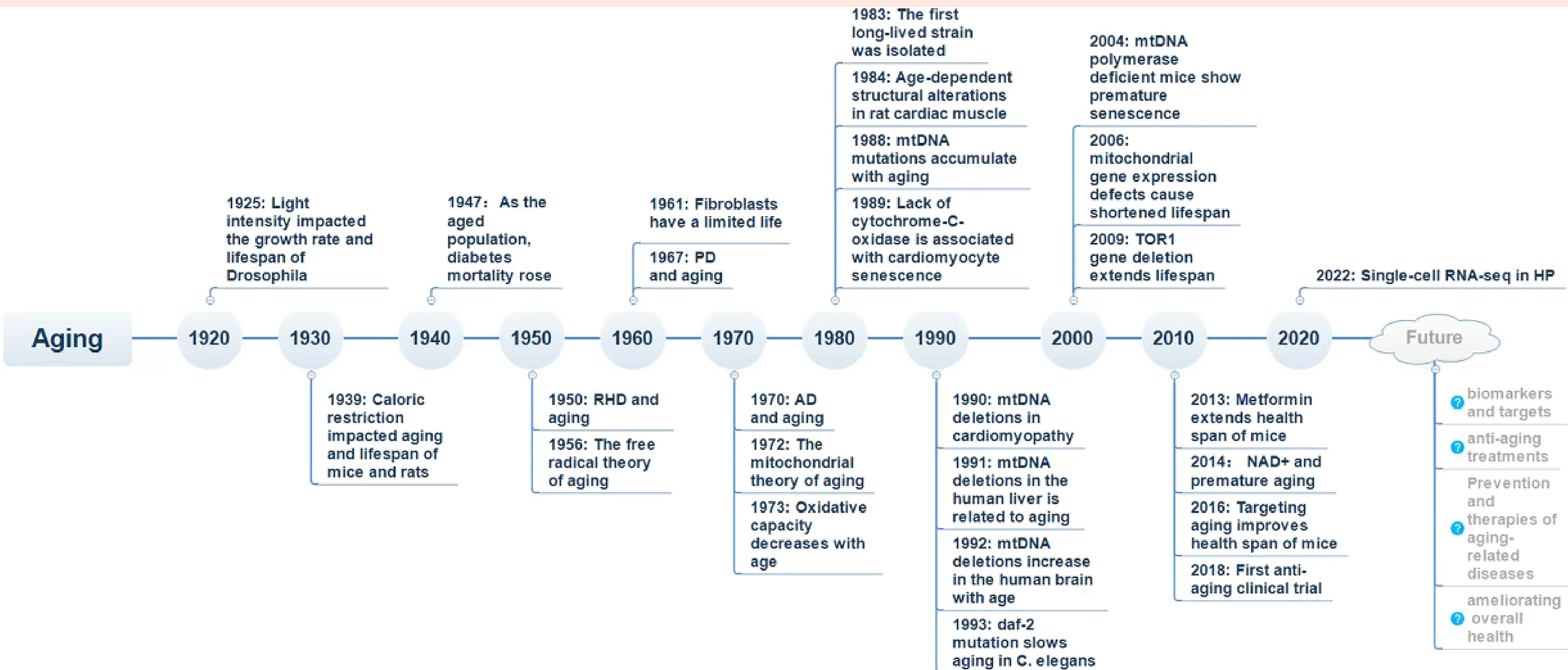
LÀO HOÁ

Sự suy giảm dần chức năng của các tế bào, mô và cơ quan trong cơ thể.

Khả năng tái tạo và sửa chữa của cơ thể



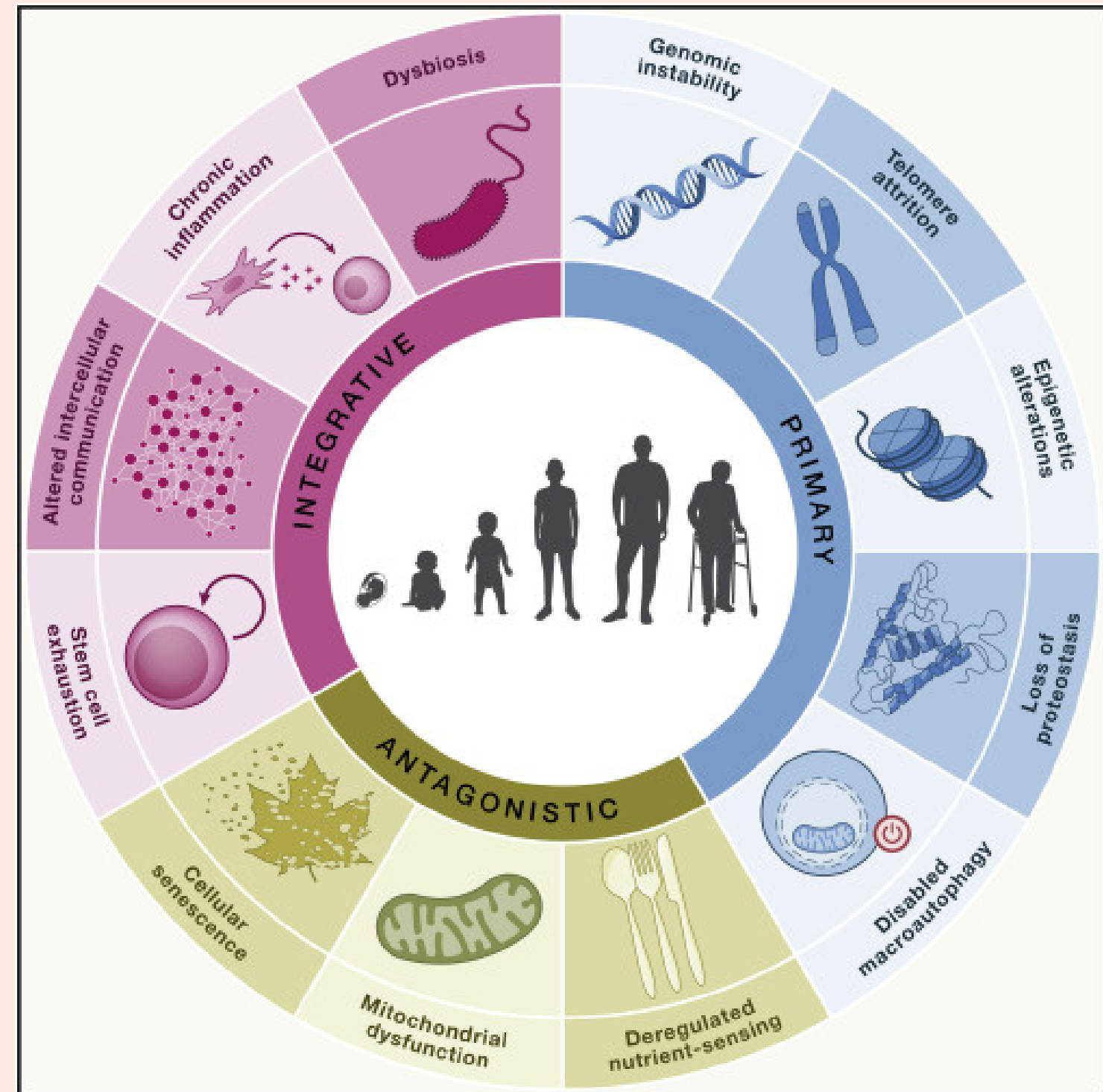
LÀO HOÁ



LÀO HOÁ

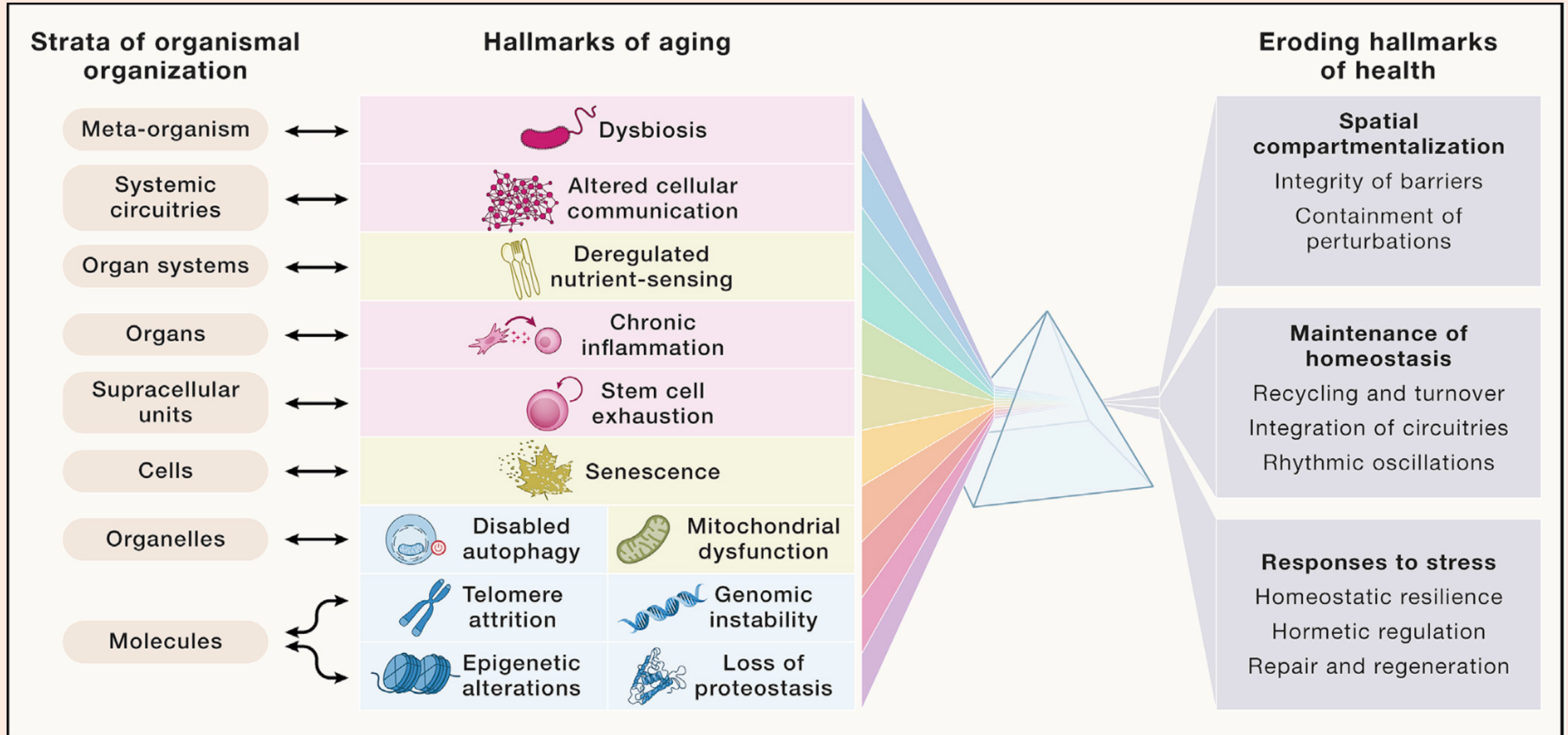


2013

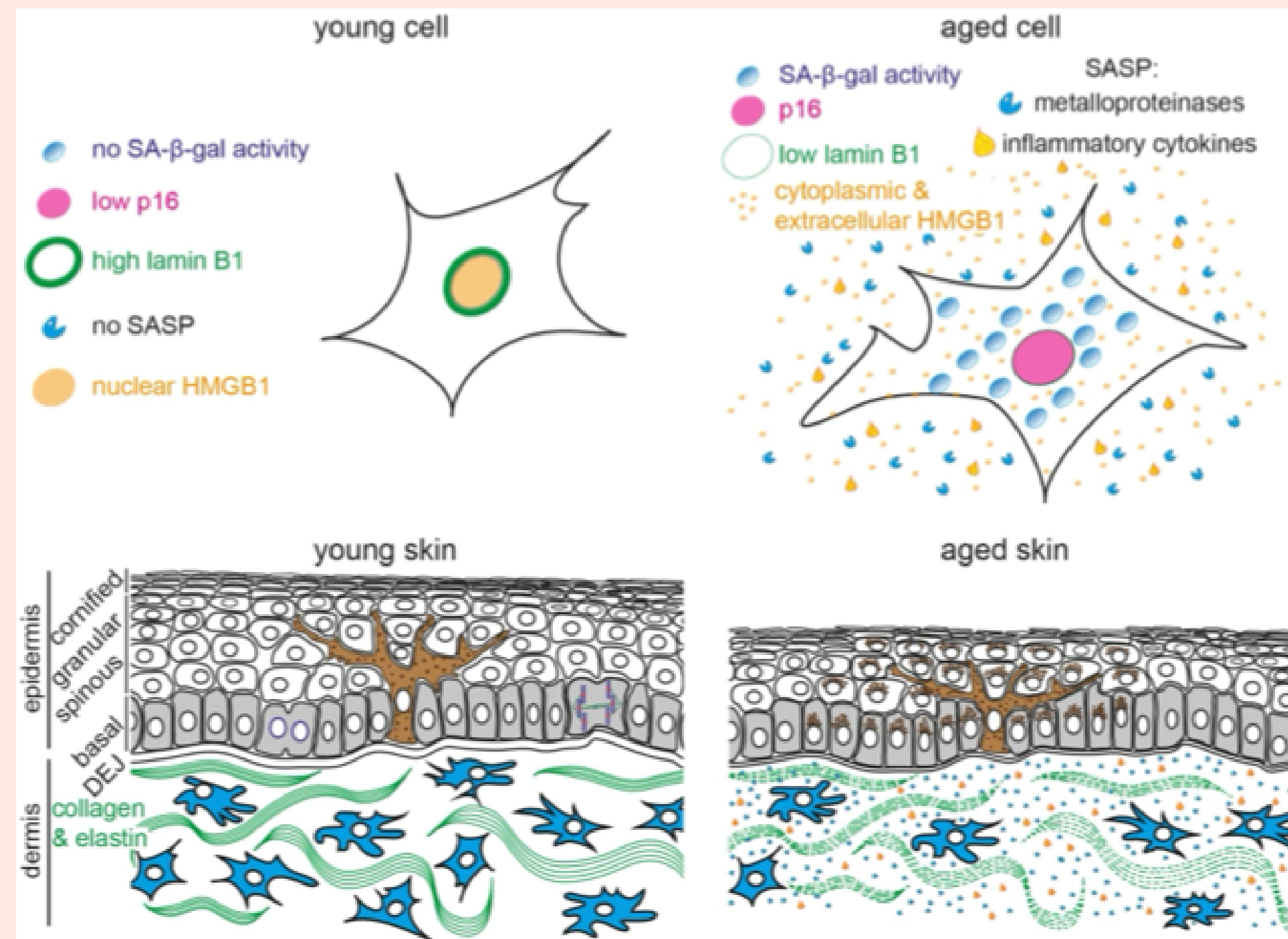
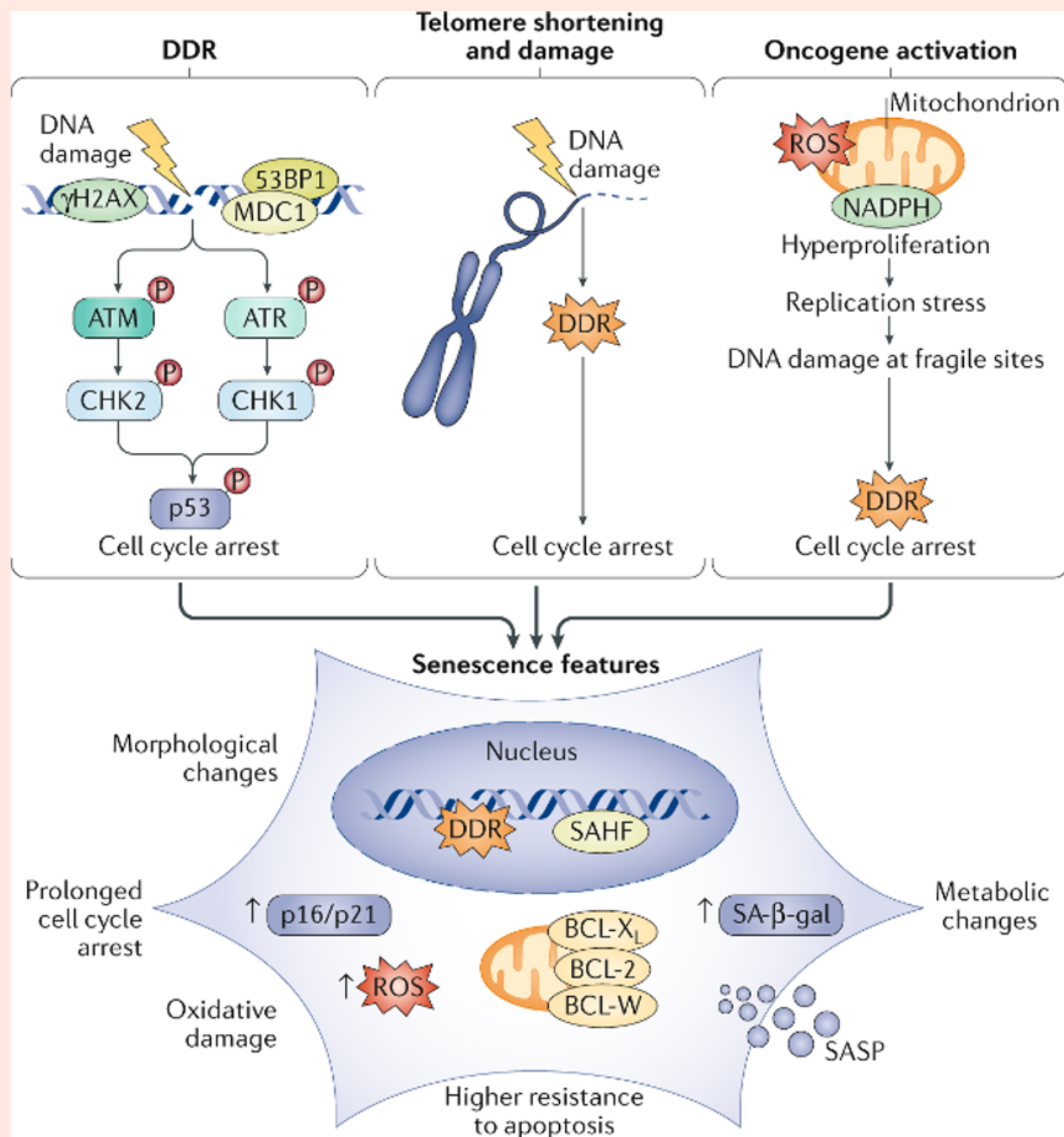


2023

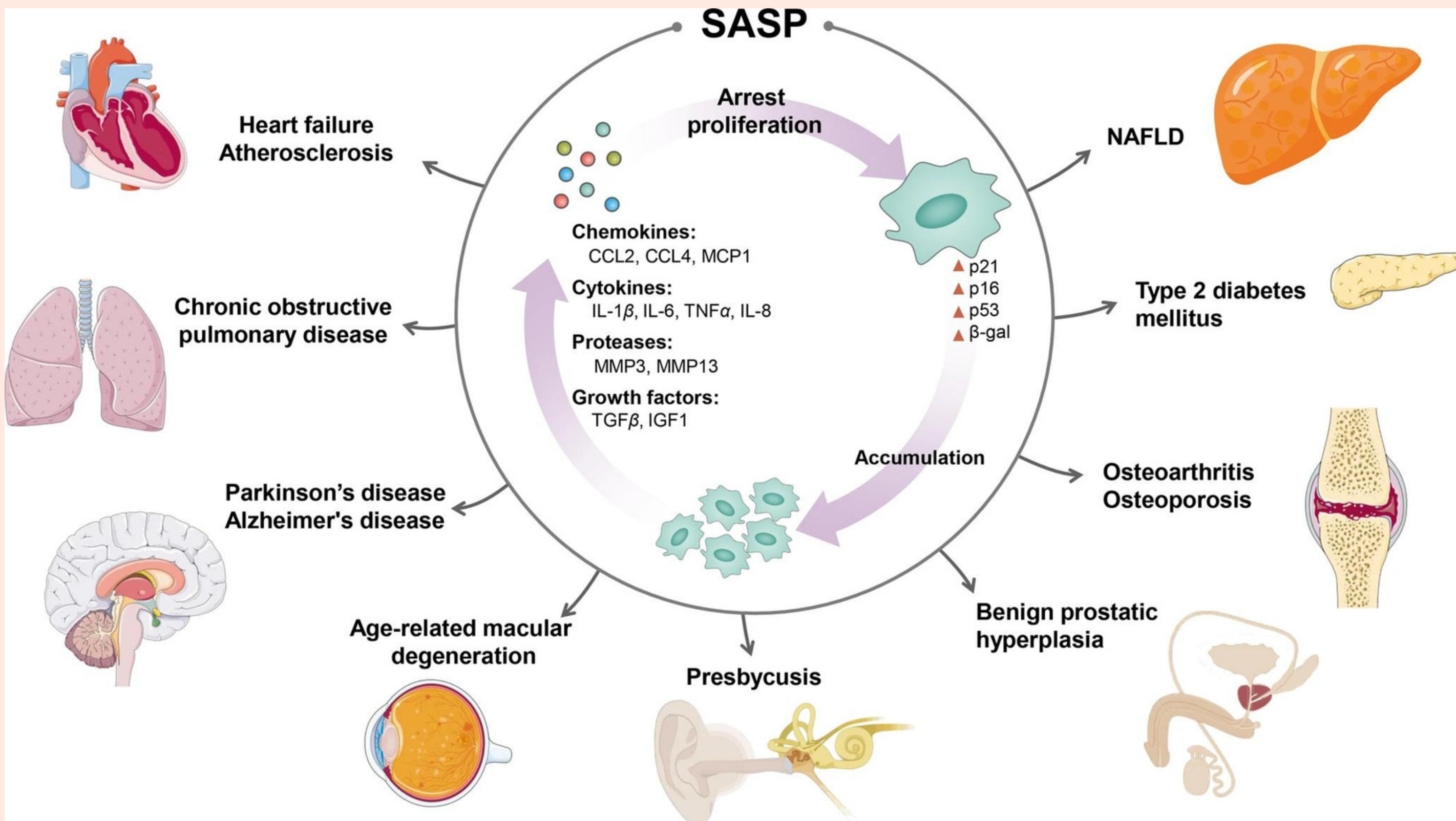
LÀO HOÁ



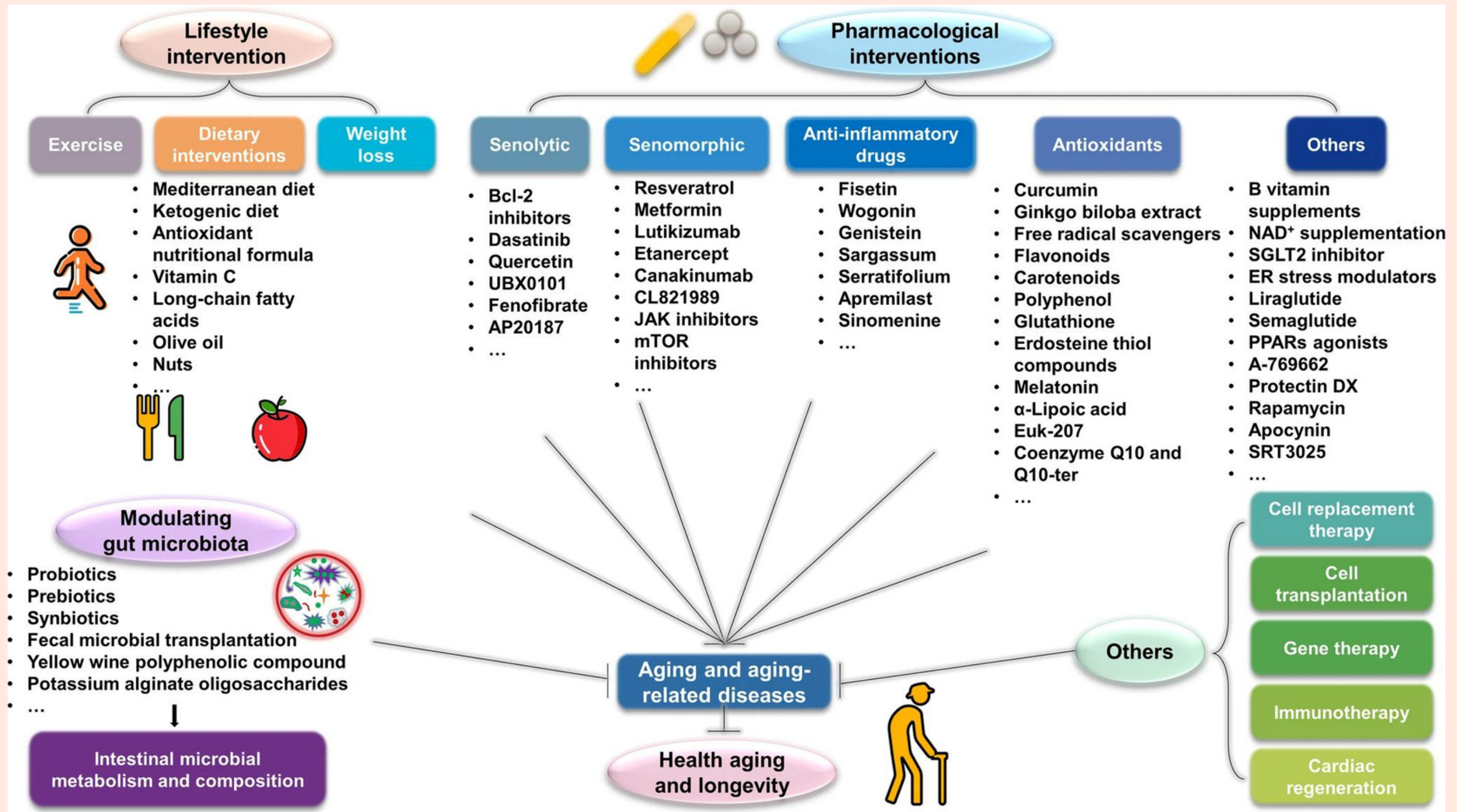
LÀO HOÁ TẾ BÀO



LÀO HOÀ TẾ BÀO



BIỆN PHÁP CAN THIỆP



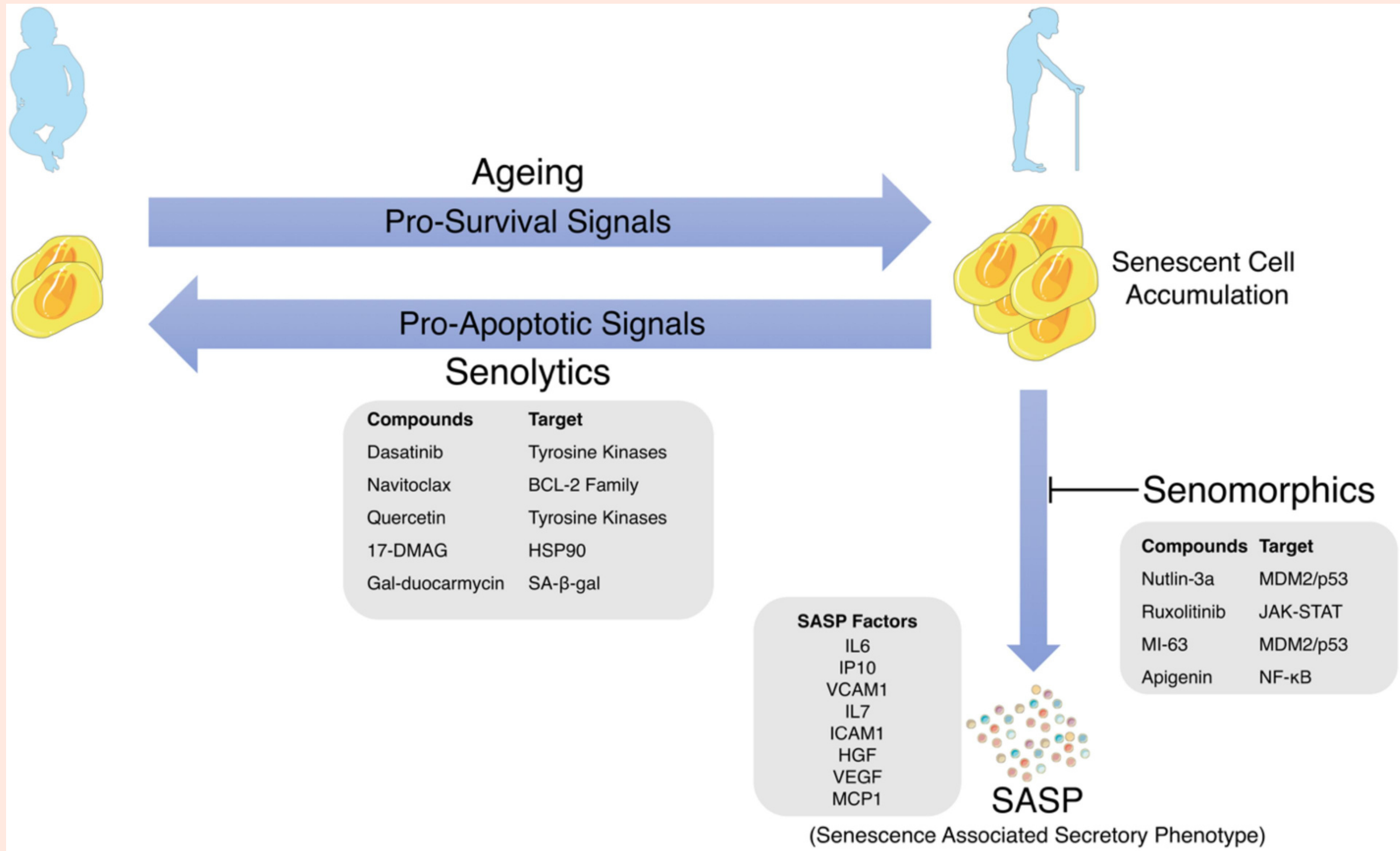
SENOLYTICS

SENESCENCE

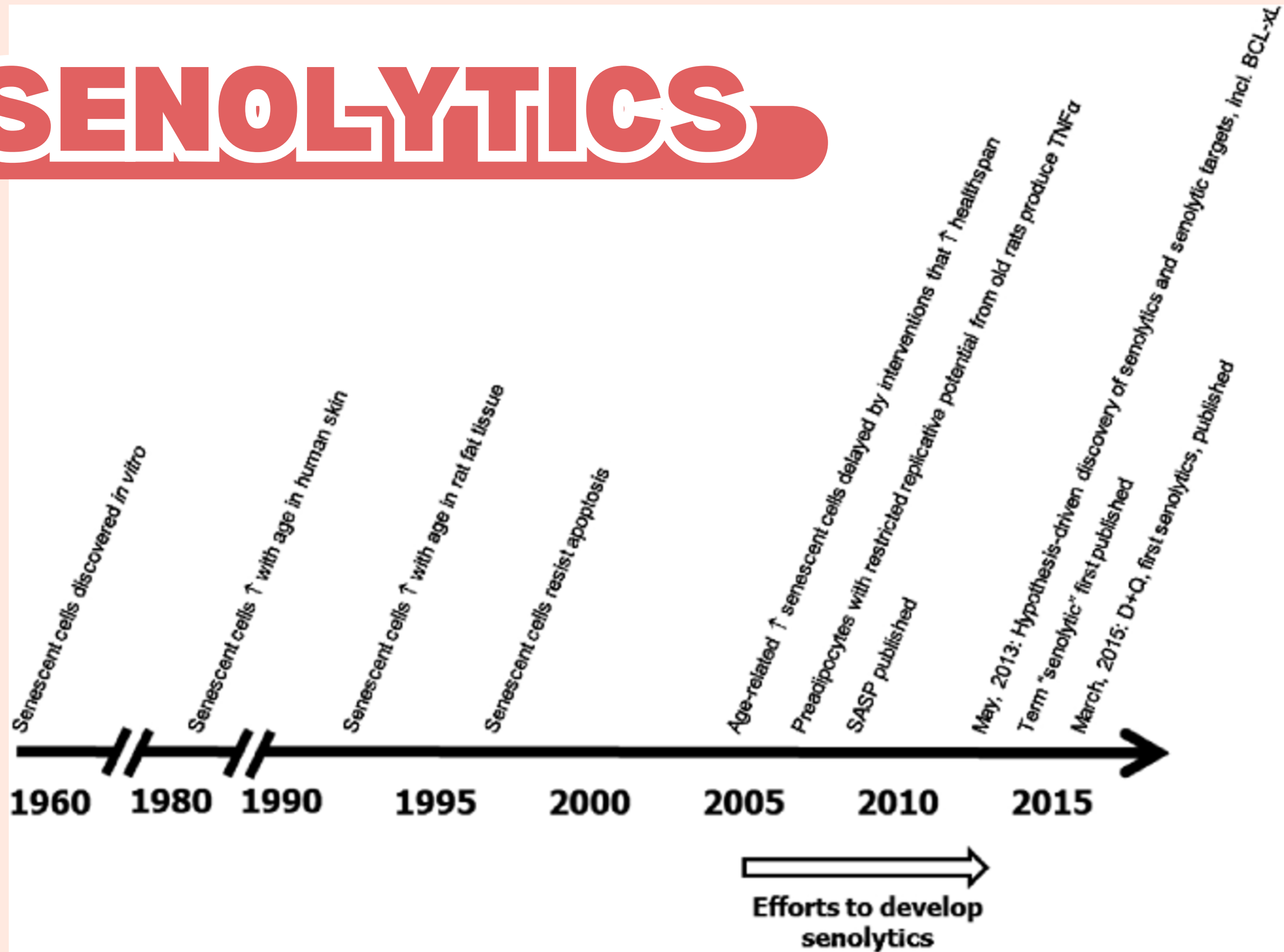
-LYTICS



SENOLYTICS



SENOLYTICS



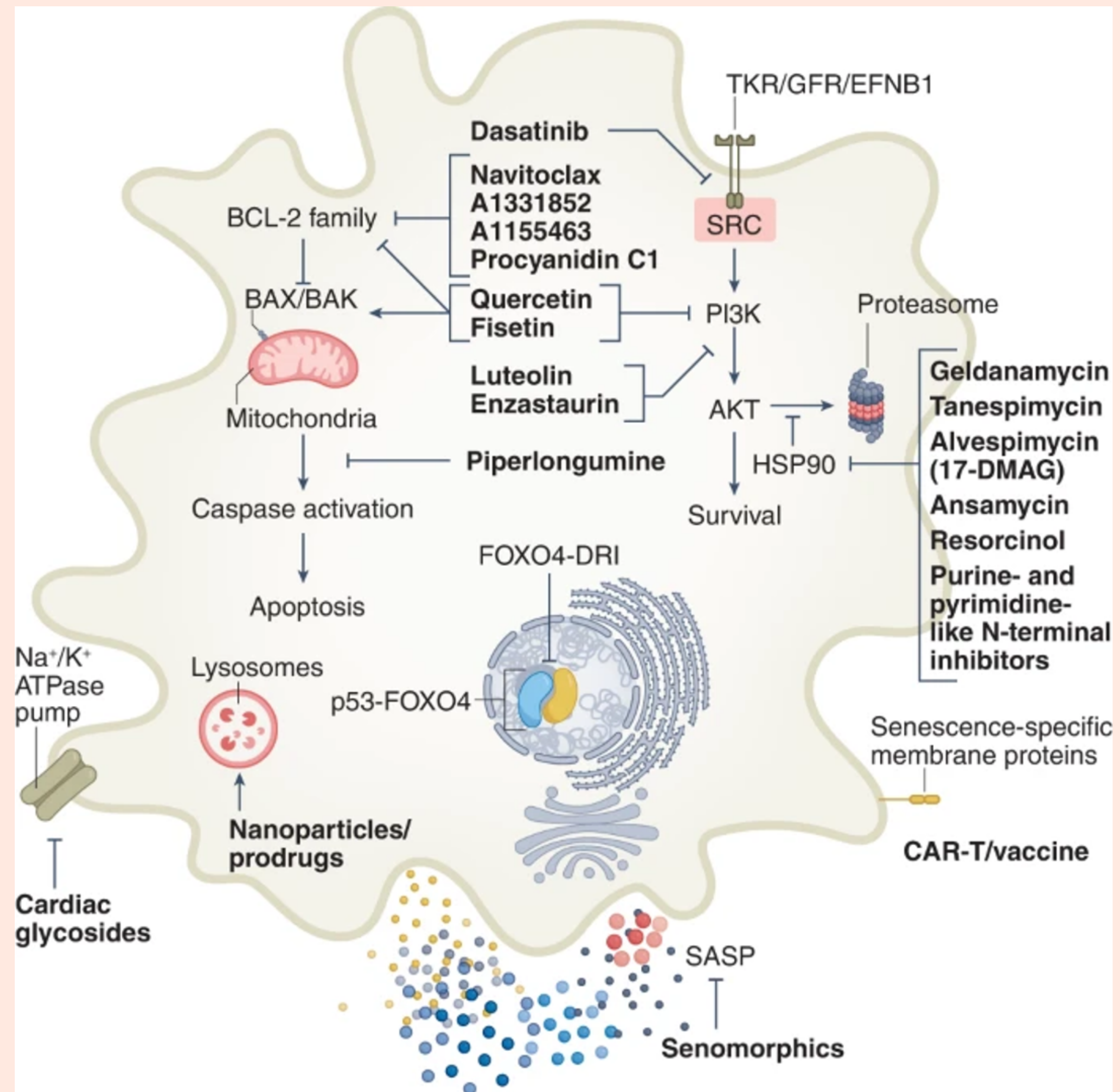
CƠ CHẾ SENOLYTICS

Thuốc senolytic đầu tiên được xác định bằng cách sử dụng phương pháp tiếp cận khám phá thuốc dựa trên cơ chế, theo giả thuyết

Thế hệ thứ 2: sàng lọc thông lượng cao (high-throughput library screens) và các cách tiếp cận khác

SASP: senescence-associated secretory phenotype
SCAPS: senescent cell antiapoptotic pathways

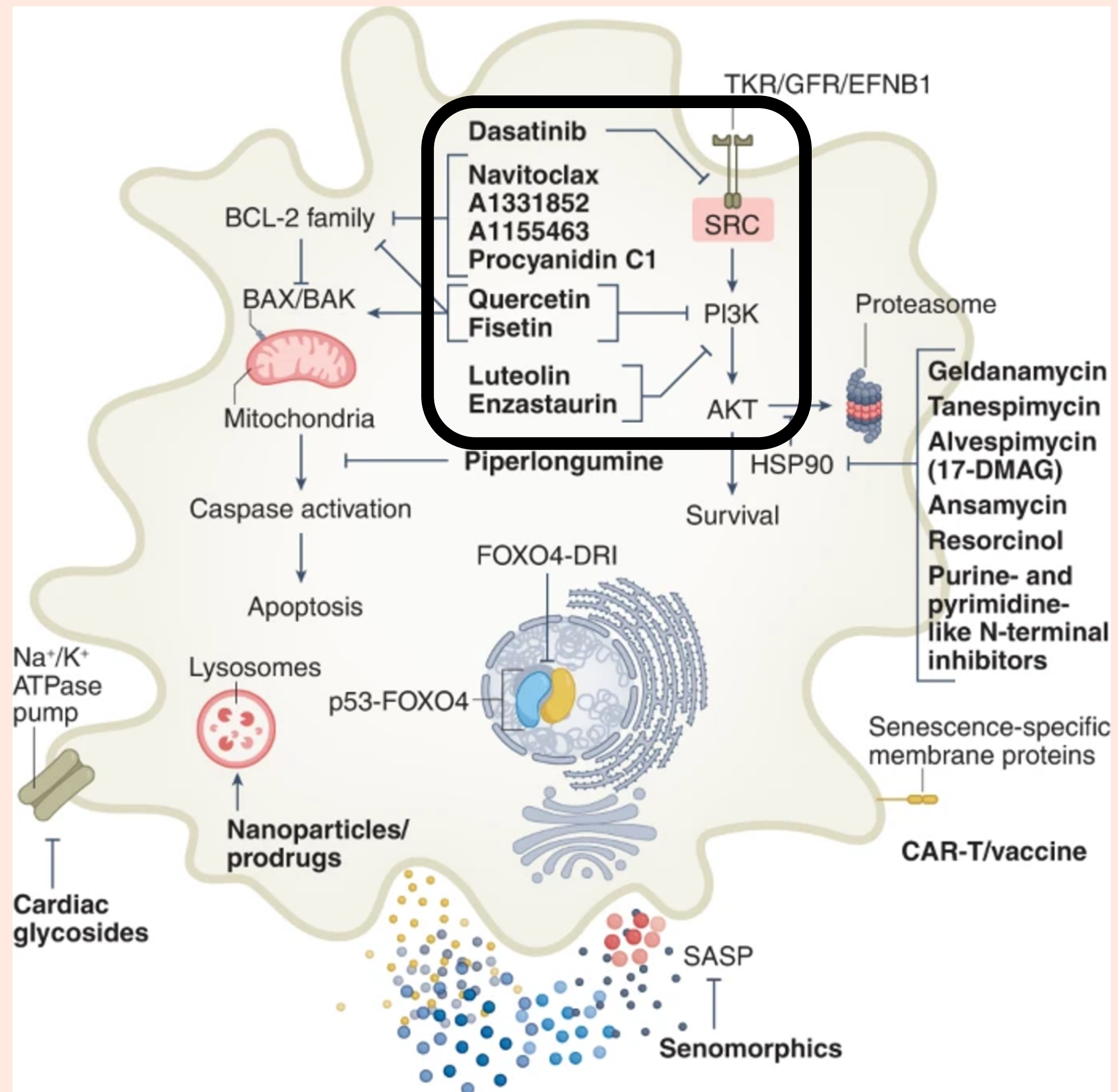
First- and second-generation senolytic strategies



CƠ CHẾ SENOLYTICS

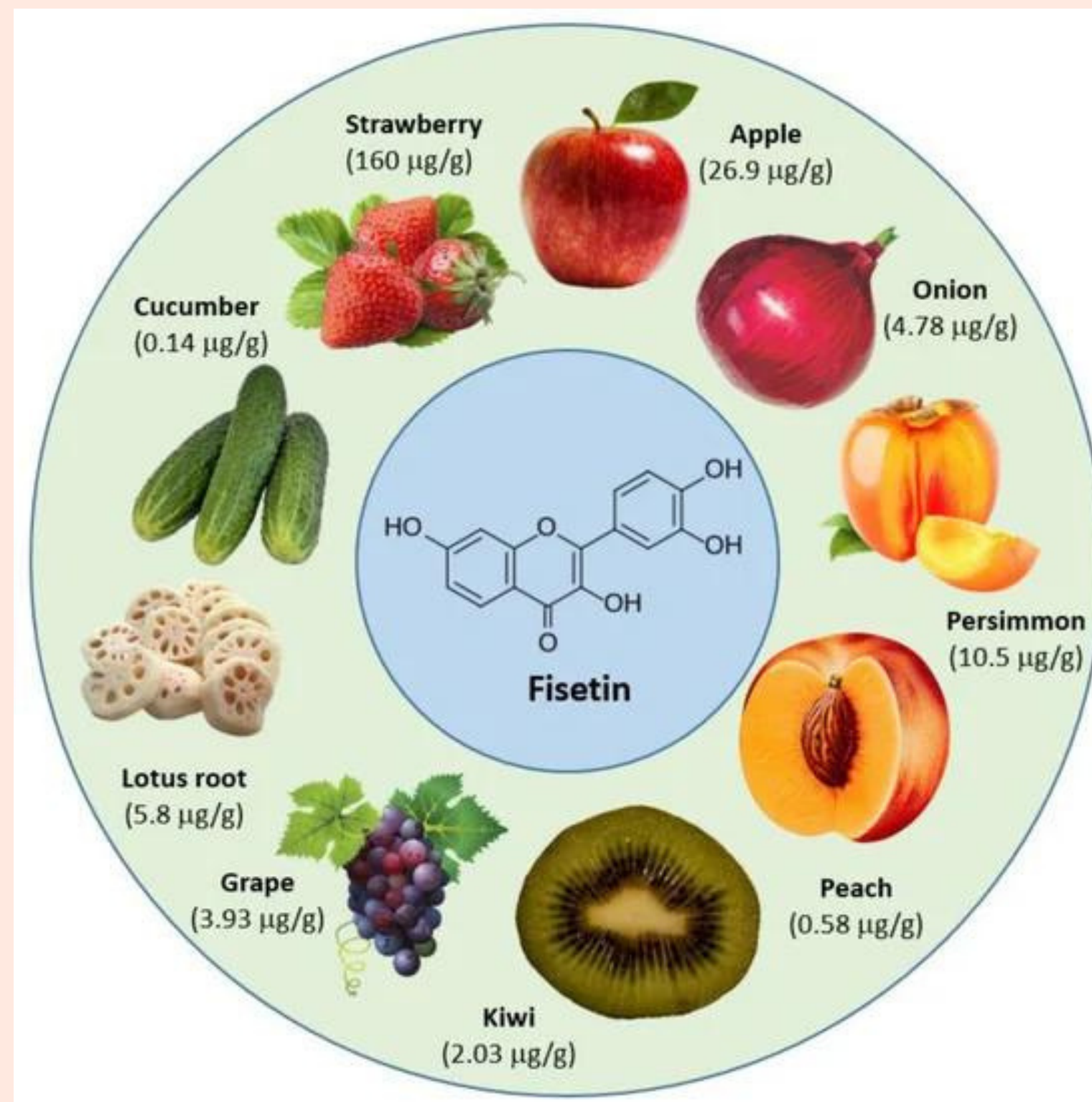
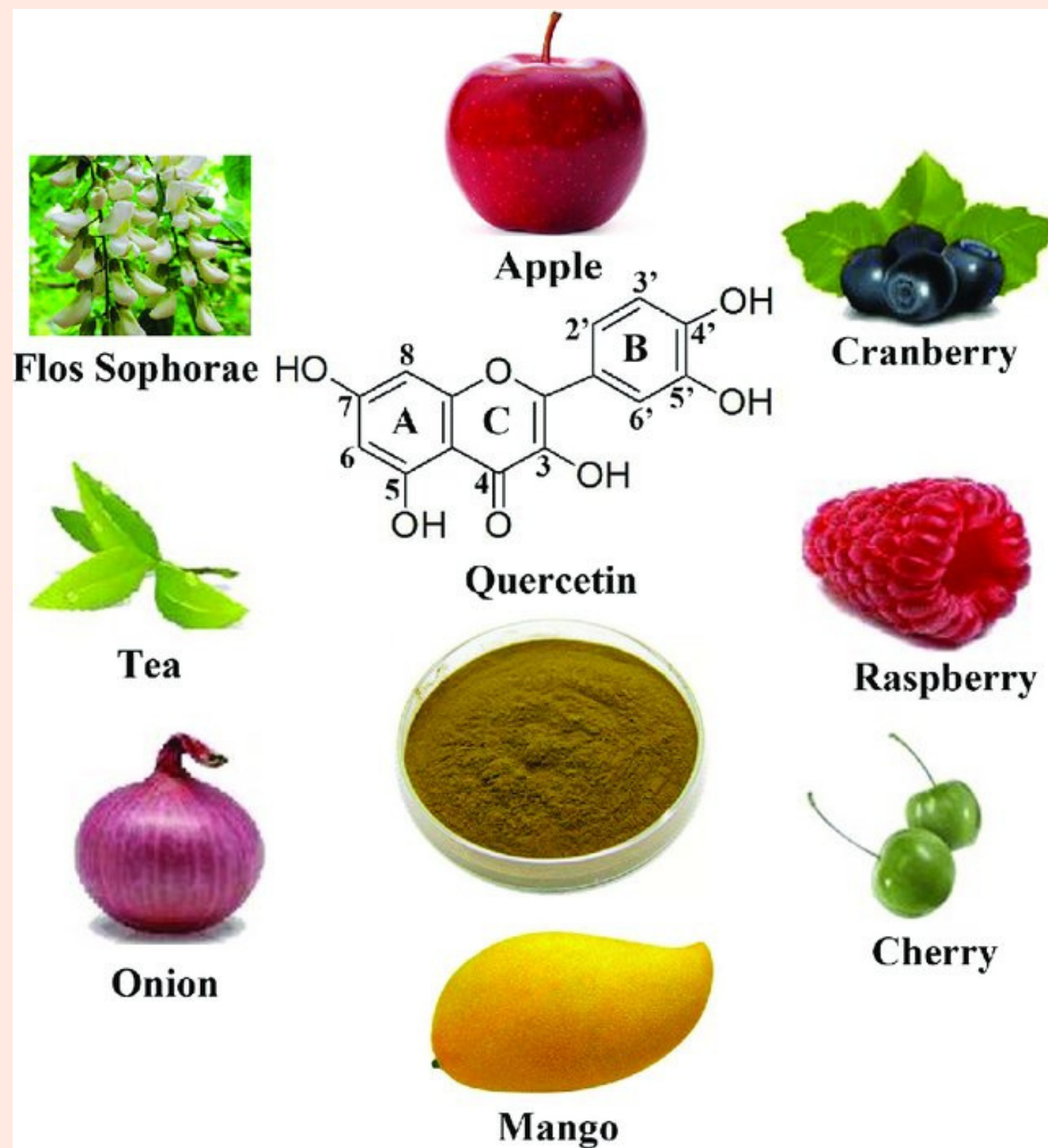
- (1) nhắm vào một số SCAP
- (2) có thể dùng đường uống
- (3) FDA Approved

=> Các chất này bao gồm chất ức chế SRC/tyrosine kinase dasatinib (D), đã được chấp thuận và sử dụng rộng rãi từ năm 2006 và có hồ sơ an toàn khá tốt, và các flavonoid tự nhiên quercetin (Q) và fisetin (F)



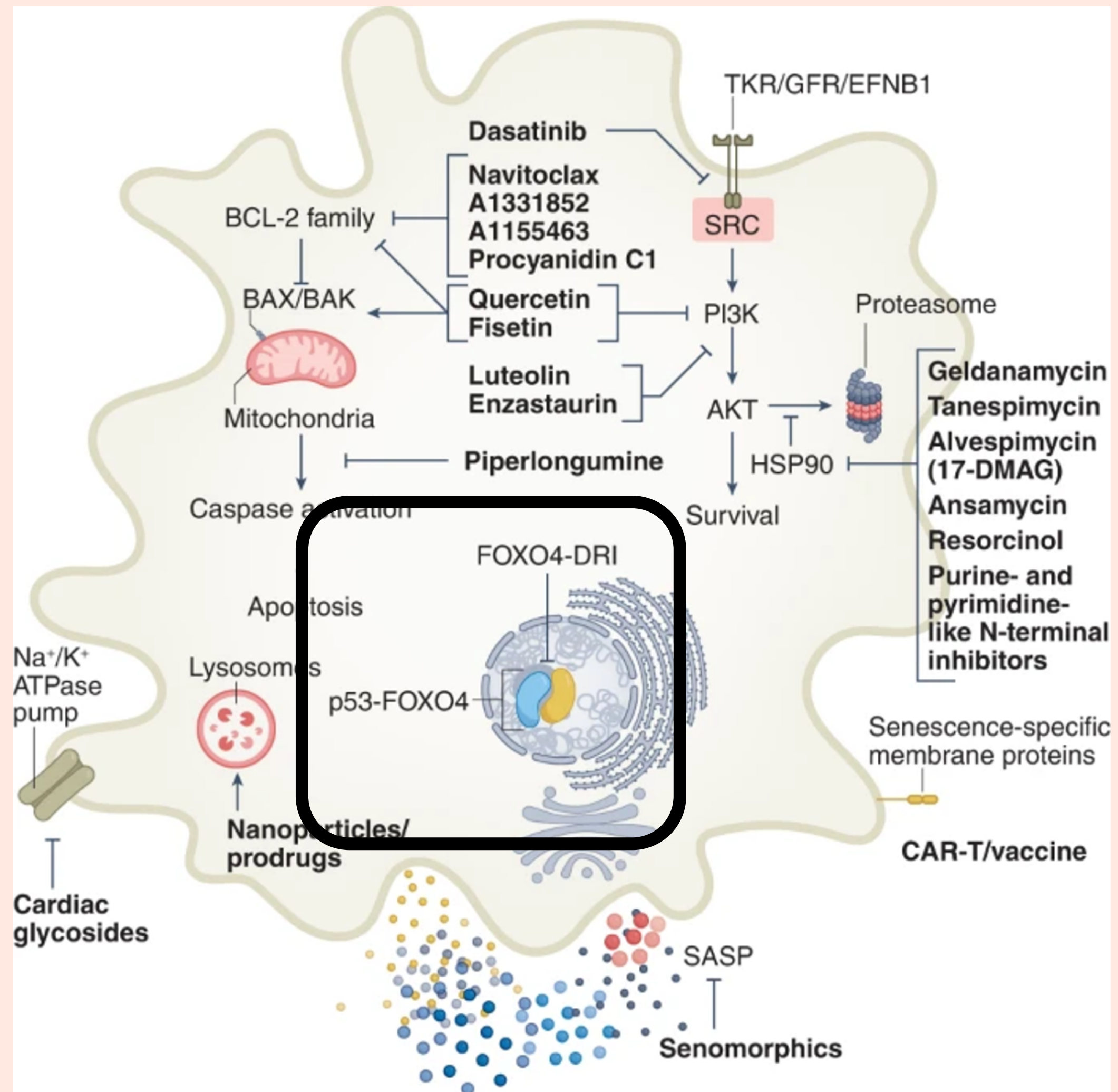
SASP: senescence-associated secretory phenotype
SCAPS: senescent cell antiapoptotic pathways

CƠ CHẾ SENOLYTICS



CƠ CHẾ SENOLYTICS

Forkhead box O4 (FOXO4) giữ lại p53 trong nhân, do đó các peptide can thiệp vào tương tác này có thể dẫn đến apoptosis do p53 trung gian ở một số loại tế bào già

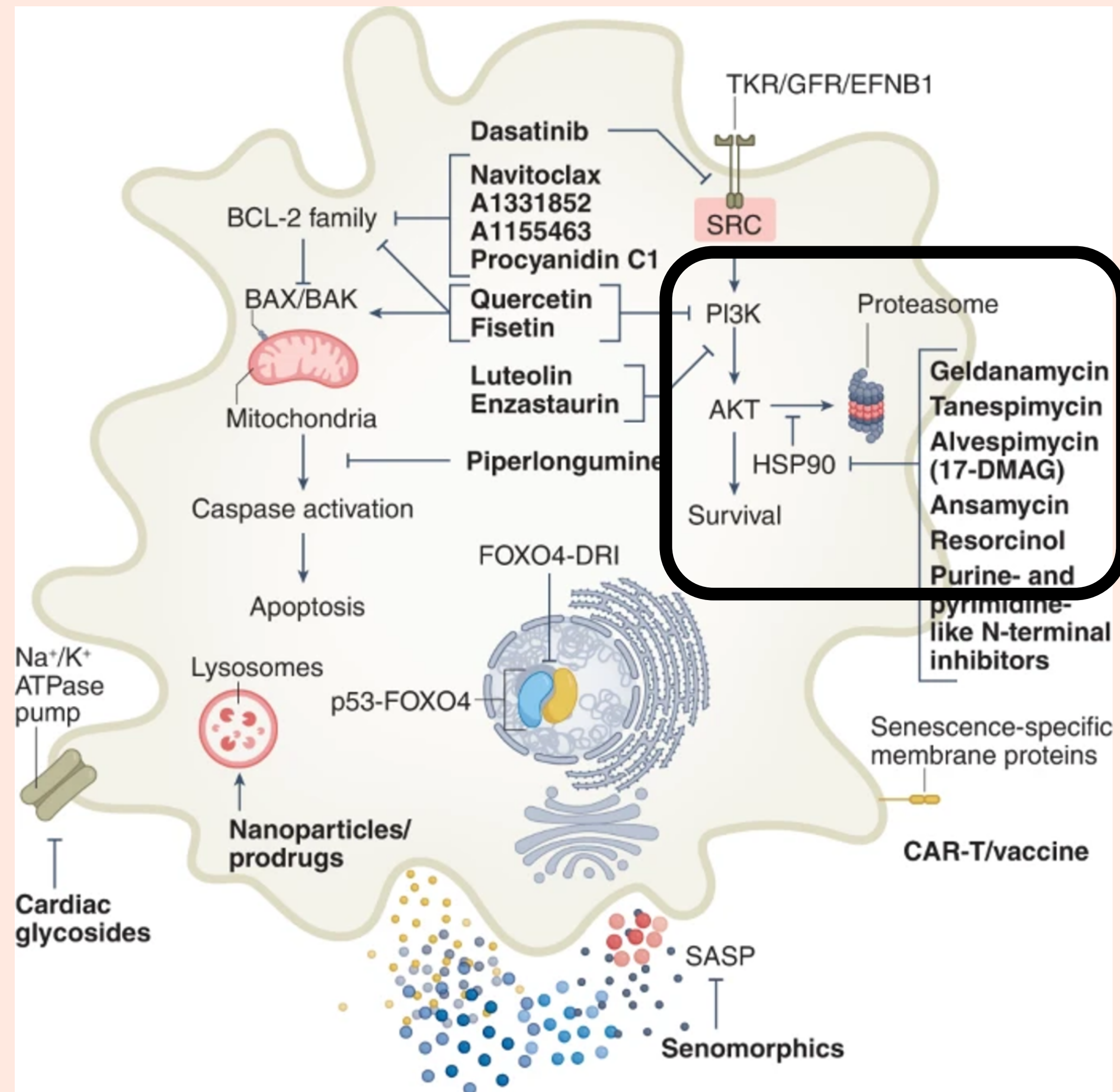


SASP: senescence-associated secretory phenotype
SCAPS: senescent cell antiapoptotic pathways

CƠ CHẾ SENOLYTICS

HSP90 ngăn chặn sự phân hủy proteasomal của AKT, do đó ức chế HSP90 vô hiệu hóa tín hiệu ủng hộ sự sống sót thông qua SCAP này và dẫn đến việc loại bỏ một số loại tế bào già

=>geldanamycin



SASP: senescence-associated secretory phenotype
SCAPS: senescent cell antiapoptotic pathways

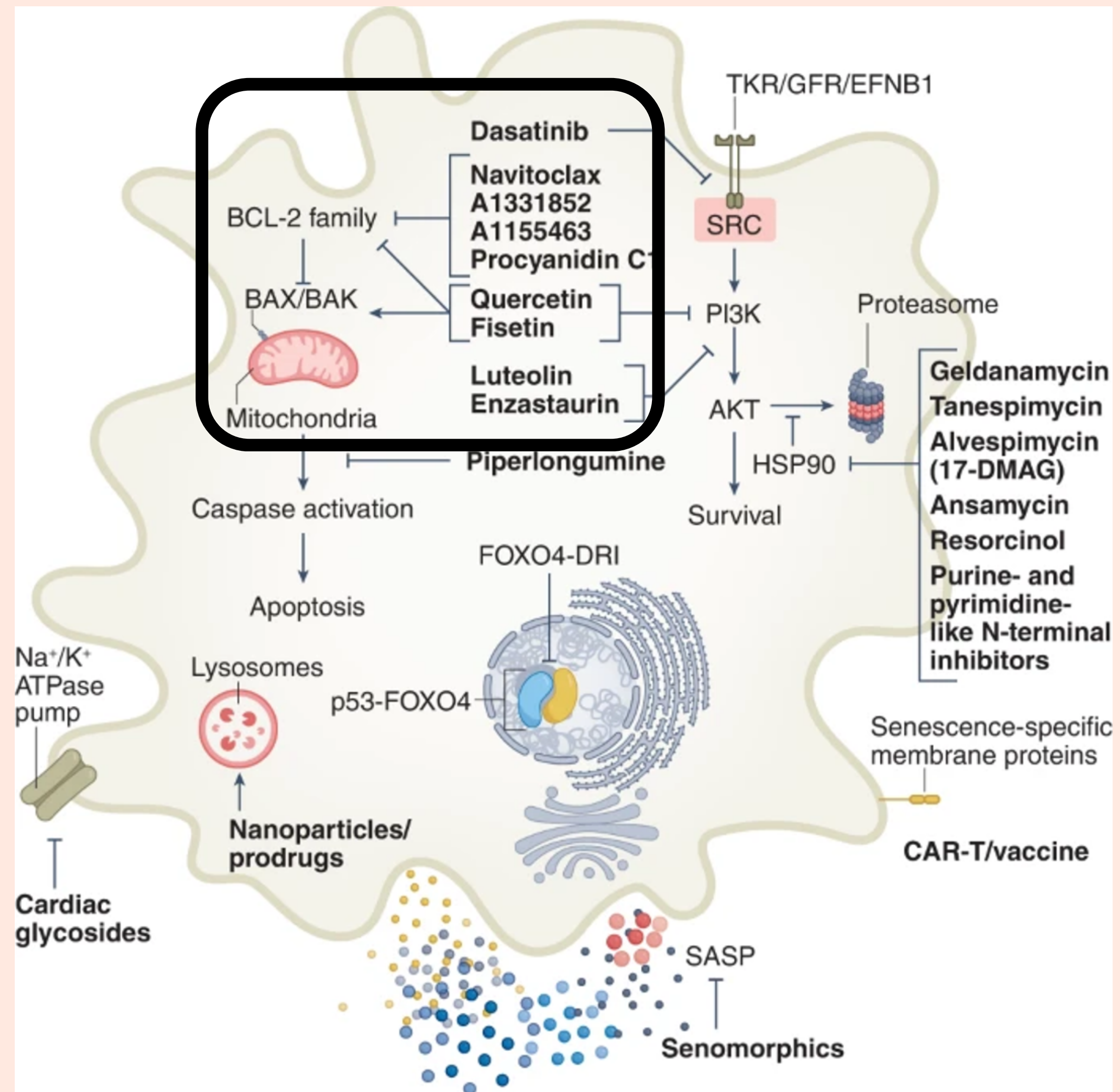
CƠ CHẾ SENOLYTICS

Trong một số trường hợp, các hợp chất senolytic nhắm vào một hạch SCAP đơn lẻ, chẳng hạn như chất ức chế con đường BCL-2

N (ABT-263), A1331852 hoặc A1155463, có xu hướng gây apoptosis trong một phạm vi hạn chế các loại tế bào già hóa

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng N có thể gây giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính, ngay cả sau khi tiếp xúc trong thời gian ngắn

SASP: senescence-associated secretory phenotype
SCAPS: senescent cell antiapoptotic pathways

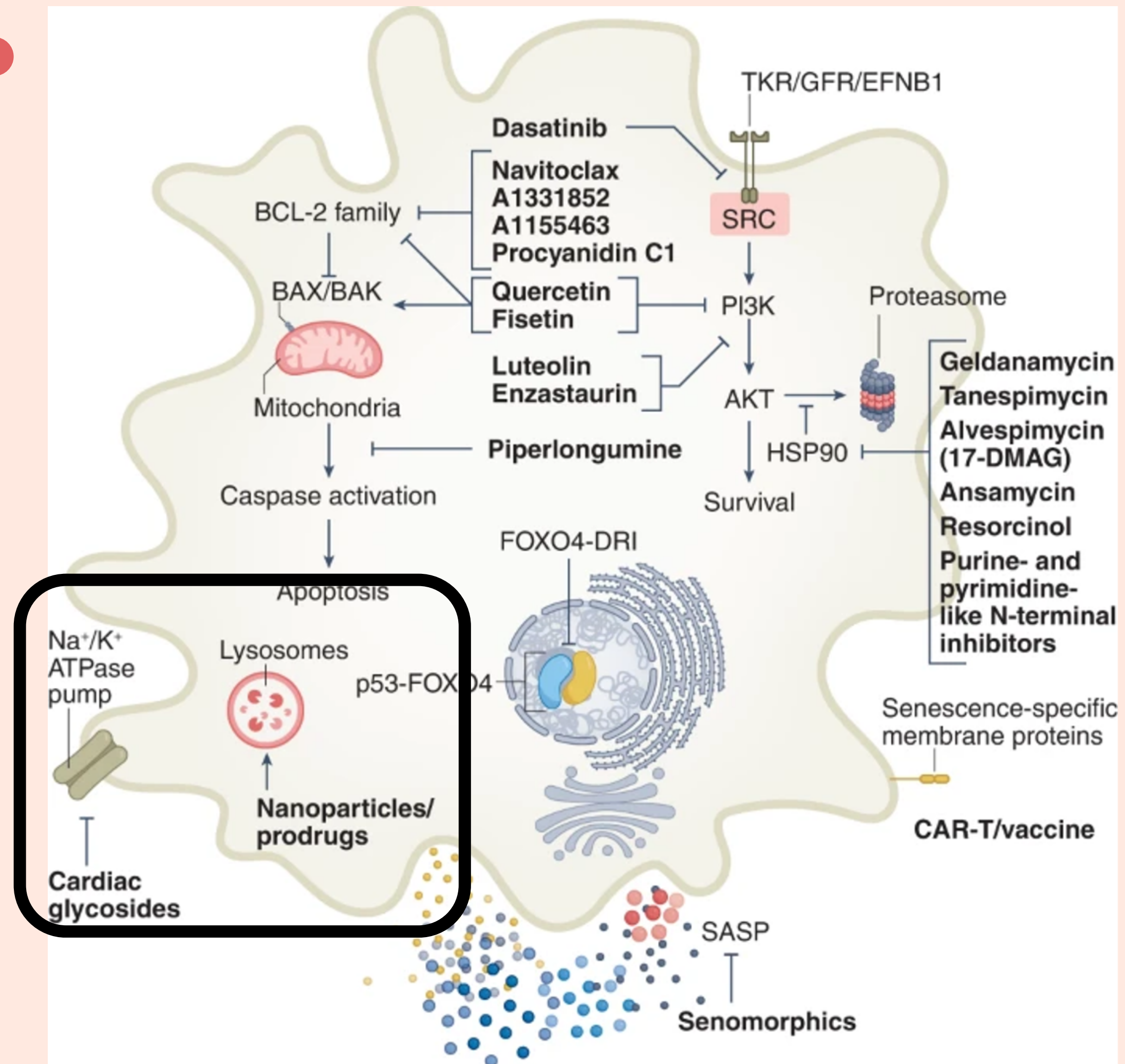


CƠ CHẾ SENOLYTICS

Một phương pháp tiếp cận bắt nguồn từ sự gia tăng khối lượng lysosome và hoạt động β -galactosidase liên quan đến lão hóa ở nhiều tế bào già,

=> các hạt nano phủ galacto-oligosaccharide và các tiền chất được kích hoạt bởi β -galactosidase dường như loại bỏ ít nhất một số tế bào già

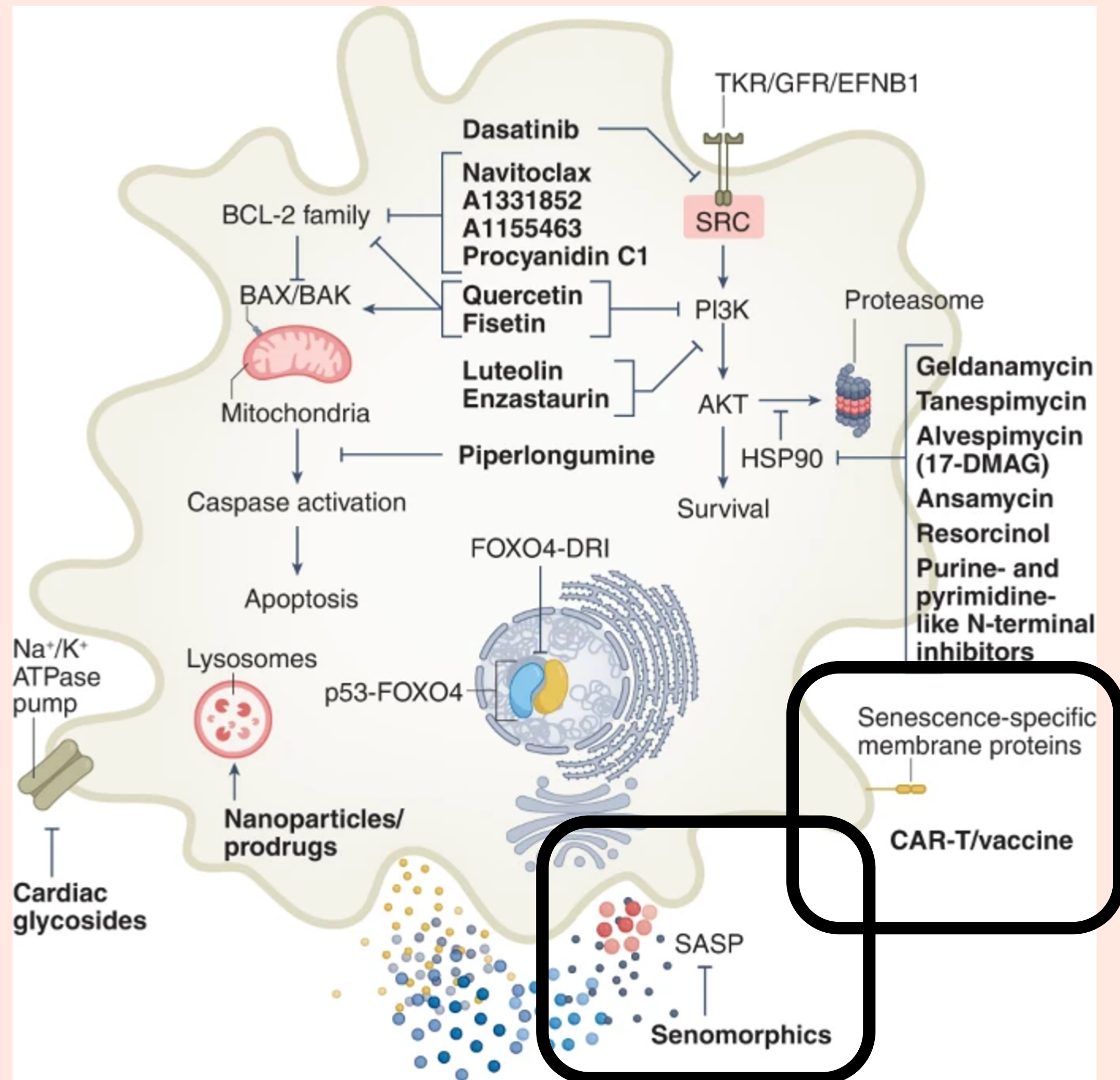
SASP: senescence-associated secretory phenotype
SCAPS: senescent cell antiapoptotic pathways



CƠ CHẾ SENOLYTICS

CAR-T/Vaccine

Senomorphics



SASP: senescence-associated secretory phenotype
SCAPS: senescent cell antiapoptotic pathways

SENOLYTICS: ƯU & NHƯỢC ĐIỂM

ƯU ĐIỂM

- Loại bỏ các tế bào lão hóa: Senolytics loại bỏ các tế bào lão hóa biểu hiện SASP, giúp giảm gánh nặng tế bào lão hóa mà không cần điều trị liên tục.
- Hiệu quả với liệu trình ngắt quãng: Điều trị ngắt quãng có thể hiệu quả như điều trị liên tục trong việc giảm gánh nặng tế bào lão hóa, giúp giảm tác dụng phụ.
- Chiến lược “hit and run”: Việc loại bỏ tế bào lão hóa với senolytics giúp giảm thiểu tác dụng phụ, đặc biệt với các tác nhân có thời gian bán hủy ngắn như D (4 giờ), Q (11 giờ) và F (3-4 giờ).

NHƯỢC ĐIỂM

Tác dụng phụ có thể từ liệu pháp apoptosis

SENOLYTICS TRONG MÔ HÌNH TIỀN LÂM SÀNG

Renal dysfunction



Beneficial effects

- Improved renal function^{*17}
- Increased tubular proliferation^{†18}
- Reduced fibrosis^{†18}

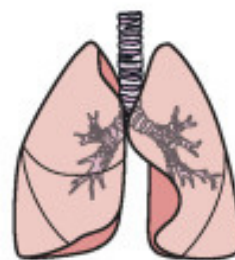
Musculoskeletal impairment



Beneficial effects

- Enhanced exercise endurance^{‡28}
- Increased muscle regeneration^{†29}

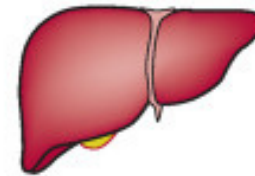
Respiratory disorders



Beneficial effects

- Improved pulmonary haemodynamics^{†36}
- Improved lung function^{‡37}
- Reduced fibrosis^{‡37,38}

Metabolic disorders



Beneficial effects

- Decreased lipotoxicity^{‡19}
- Enhanced insulin sensitivity^{‡19,20}
- Lowered concentration of circulating cytokines^{‡20}
- Reduced steatosis^{‡21}

Detrimental effects

- Slightly increased steatosis^{‡22}

CNS diseases



Beneficial effects

- Attenuated tau aggregation^{†39}
- Reduced neuroinflammation^{†40}
- Prevented loss of retinal functions^{‡41}

Cardiovascular diseases



Beneficial effects

- Improved ventricular function^{†23,24}
- Attenuated inflammatory response[†]
- Inhibited atherogenesis^{†25,26}
- Reduced hypertrophy and fibrosis of the heart^{†27}

Haematopoiesis and bones



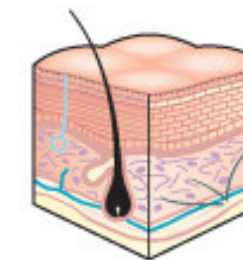
Beneficial effects

- Rejuvenated aged haematopoietic stem cells^{†30}
- Lowered bone resorption^{‡31,32}

Detrimental effects

- Induced thrombocytopenia^{†33,34}
- Reduced trabecular fraction^{‡35}

Skin



Beneficial effects

- Suppressed hyperplasia^{||42}
- Increased growth of hair follicles^{||43}

SENOLYTICS TRONG THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Dựa trên kết quả đầy hứa hẹn trong các mô hình tiền lâm sàng, hơn 20 thử nghiệm lâm sàng về liệu pháp senolytic đã hoàn thành, đang diễn ra hoặc đã lên kế hoạch

KẾT LUẬN

LÃO HOÁ

LÃO HOÁ TẾ BÀO

SENOLYTICS

TÀI LIỆU

Chaib, S., Tchkonja, T. & Kirkland, J.L. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. Nat Med 28, 1556–1568 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01923-y>

Guo, J., Huang, X., Dou, L. et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. Sig Transduct Target Ther 7, 391 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0>

López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. Cell. 2023 Jan 19;186(2):243-278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36599349.

The background features a light cream color with large, soft-edged abstract shapes in shades of light orange and pale pink. Scattered throughout are plus signs of varying sizes and colors, including light orange, pale pink, and a vibrant red. The text is centered on the left side of the image.

**THANK YOU
FOR YOUR
ATTENTION**