

19. marzo

I senolitici riducono la lombalgia e i disturbi dolorosi legati alla senescenza cellulare

*Ho visto Nina volare
tra le corde dell'altalena
un giorno la prenderò
come fa il vento alla schiena.
Fabrizio De André
Ho visto Nina volare*

Le **cellule senescenti (SnC)** si accumulano nei tessuti invecchiati e degenerati e si pensa che contribuiscano direttamente a disturbi tra cui malattie cardiache, cancro

van Deursen JM et al. The role of senescent cells in ageing. Nature. 2014 May 22;509(7501):439-46.

e osteoartrite

Wang Y et al. MT1G serves as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma by interacting with p53. Oncogenesis. 2019 Nov 15;8(12):67.

L'accumulo correlato all'età è dovuto al successivo accorciamento della **lunghezza dei telomeri** durante i cicli replicativi

HAYFLICK L, MOORHEAD PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res. 1961 Dec;25:585-621.

Allo stesso tempo, la senescenza indotta dallo stress può essere indotta prematuramente da fattori di stress come agenti dannosi per il DNA, stress ossidativo, disfunzione mitocondriale, lesioni indotte dal carico e interruzione della regolazione epigenetica

Toussaint O et al. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes. Exp Gerontol. 2000 Oct;35(8):927-45.

Le **SnC** sono resistenti all'apoptosi e, oltre ai cambiamenti nel loro stato replicativo, rilasciano una serie di fattori collettivamente noti come **fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP)** I fattori SASP comprendono una vasta gamma di molecole come pro-infiammatorie, citochine, chemiochine, proteasi, fattori di crescita, enzimi catabolici, fattori emostatici, lipidi bioattivi e metaboliti reattivi. L'ambiente infiammatorio innescato dalle **SnC** impedisce alle cellule adiacenti di mantenere l'omeostasi tissutale e induce la senescenza in modo paracrino, esacerbando così il deterioramento tissutale

Acosta JC et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. Nat Cell Biol. 2013 Aug;15(8):978-90.

Tutte le **SnC** condividono queste caratteristiche generali, ma ci sono differenze distinte nei **percorsi SASP** e antiapoptotici legati al tipo di cellula, alla specie e all'induttore della senescenza

Aan GJ et al. Differences in protein changes between stress-induced premature senescence and replicative senescence states. Electrophoresis. 2013 Aug;34(15):2209-17

Sono stati recentemente identificati **farmaci senolitici** che prendono di mira e rimuovono selettivamente le **SnC**

Kirkland JL et al. Cellular Senescence: A Translational Perspective. EBioMedicine. 2017 Jul;21:21-28.

**Ad oggi sono stati descritti quattro gruppi principali
che prendono di mira specifici percorsi pro-senescenza e antiapoptotici:**

inibitori della famiglia Bcl-2 delle proteine regolatrici dell'apoptosi

[D + Q (dasatinib + quercetina), ABT-199 (venetoclax), ABT-263 (navitoclax) e ABT-737];

inibitori del complesso p53/MDM2 [UBX0101, RG7112 inibitori USP7 (P5091 e P22077)]

che alleviano la resistenza all'apoptosi; HSP-90 [17-DMAG (alvespimicina), 17-AAG (tanespimicina), geldanamicina e ganetespib];

inibitori della fosfatidilinositolo 3-chinasi/Akt (CUDC-907, FOXO4-DR e PF-04691502)

che rilasciano fattori di trascrizione proapoptotici e flavonoidi naturali (fisetina, curcumina, quercetina, procianidina C1, o-vanillina, apigenina, kaempferolo, EF-24 (analogo della curcumina), genisteina e piperlongumina] con una modalità d'azione meno chiara

Zhang L et al Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics. FEBS J. 2023 Mar;290(5):1362-1383

Il targeting di percorsi pro-senescenza e antiapoptotici indirettamente correlati ha mostrato risultati promettenti con una maggiore selettività per le *SnC* in assenza di tossicità per le normali cellule proliferanti o quiescenti, come esemplificato dalla combinazione di dasatinib (D) e quercetina (Q) per la **degenerazione del disco intervertebrale (IVD)** dipendente dall'età e patologie legate all'età nei topi



Il **dolore lombare (LBP)** è spesso correlato alla degenerazione delle IVD ed è la causa principale a livello mondiale di anni vissuti con disabilità.

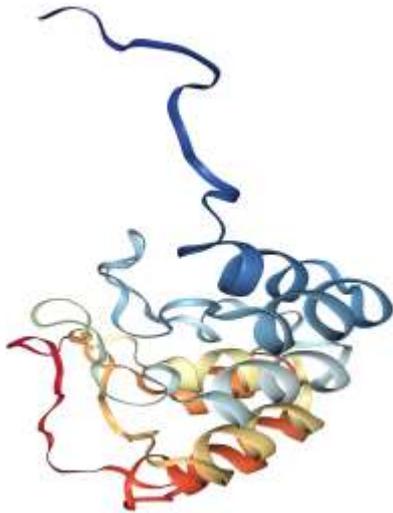
I costi personali della ridotta qualità della vita e il costo economico per i sistemi sanitari sono enormi superando i 100 miliardi di dollari all'anno solo negli Stati Uniti

Crow WT et al. Estimating cost of care for patients with acute low back pain: a retrospective review of patient records. J Am Osteopath Assoc. 2009 Apr;109(4):229-33. PMID: 19369510.

Le *SnC* si accumulano nelle IVD in degenerazione e si ritiene che **contribuiscano direttamente alla progressione della malattia e al mal di schiena**

I fattori SASP, secreti dalle SnC, generano un ambiente pro-infiammatorio che accelera la rottura della matrice extracellulare (ECM) e peggiora la degenerazione delle IVD

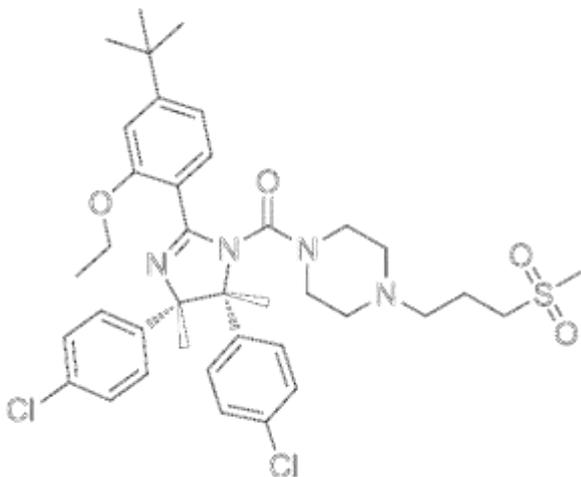
Bedore J et al. Targeting the extracellular matrix: matricellular proteins regulate cell-extracellular matrix communication within distinct niches of the intervertebral disc. Matrix Biol. 2014 Jul;37:124-30.



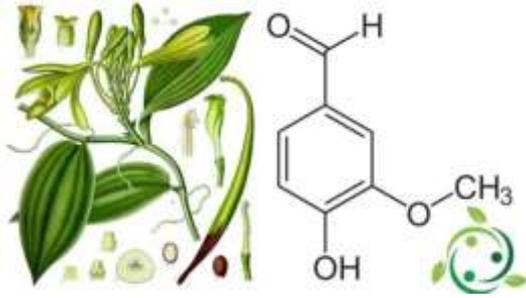
La proteina **p16 Ink4a** è un soppressore tumorale e un marcatore di senescenza che si accumula nel nucleo delle SnC, prevenendo la progressione del ciclo cellulare. Studi precedenti mostrano che l'eliminazione di *p16 Ink4a* nei topi previene l'accumulo di SnC, riduce SASP e mitiga la degenerazione dell'IVD correlata all'età. Insieme, questi studi indicano che i farmaci senolitici possono ridurre il danno indotto da SASP e potenzialmente rallentare o invertire i processi degenerativi.

I farmaci senolitici o-vanillina e RG-7112 rimuovono le cellule IVD senescenti umane e riducono il rilascio del fattore SASP dalle cellule e dagli IVD intatti

Mannarino M et al. Senolytic Combination Treatment Is More Potent Than Single Drugs in Reducing Inflammatory and Senescence Burden in Cells from Painful Degenerating IVDs. Biomolecules. 2023 Aug 16;13(8):1257.



Il farmaco **senolitico RG-7112** è un inibitore del complesso p53/MDM2.



L'**o-vanillina** è una sostanza senolitica e senomorfica naturale che ha dimostrato di ridurre il carico di senescenza e il rilascio del fattore SASP e di migliorare l'omeostasi tissutale negli IVD umani, indicando che potrebbero potenzialmente ridurre il dolore.

I ricercatori del **Department of Surgery, Orthopaedic Research** Lab, McGill University, Montreal



McGill

Department of
Surgery

pochi giorni fa hanno pubblicato

Mannarino M et al

Senolytic treatment for low back pain.

Sci Adv. 2025 Mar 14;11(11):eadr1719.

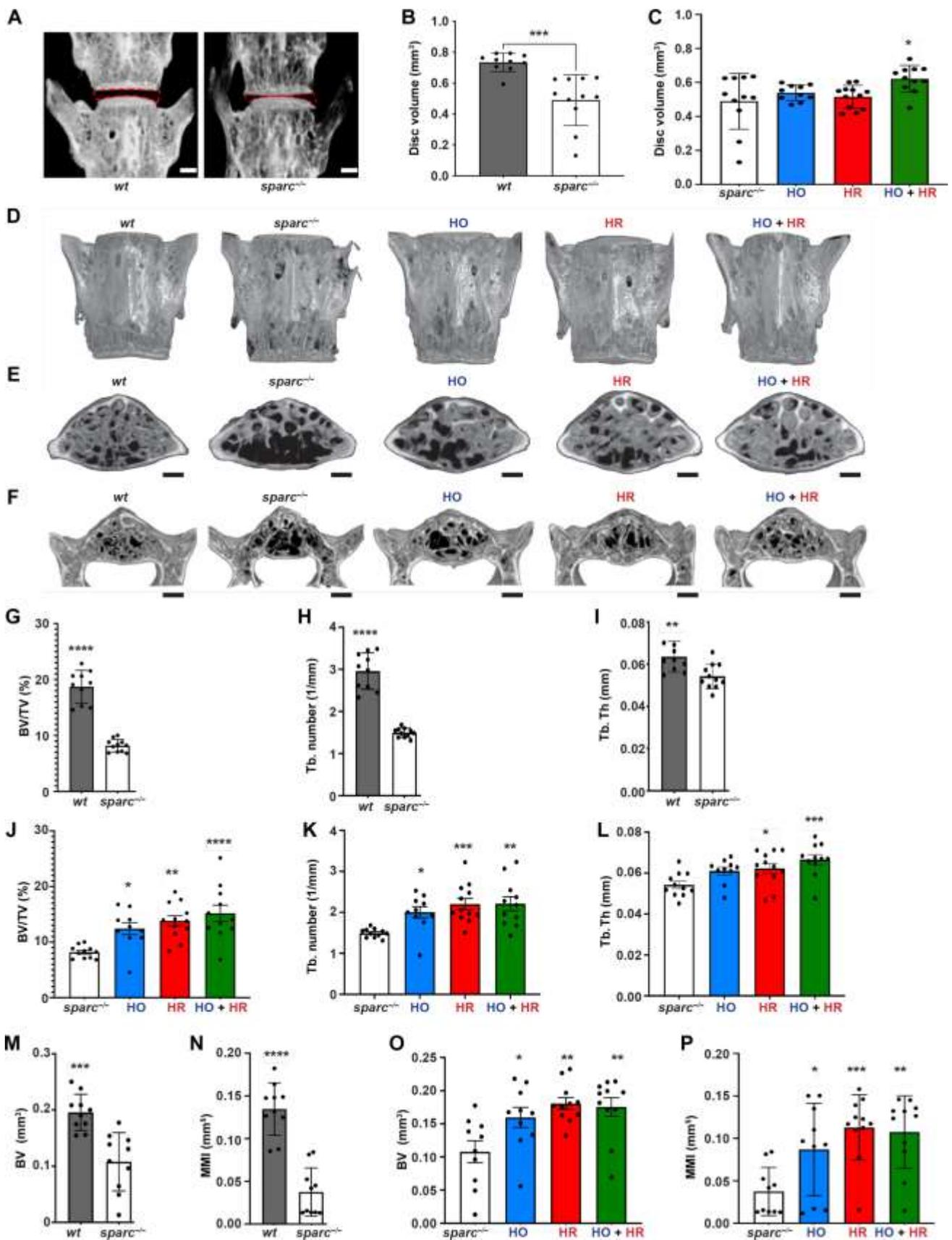
L'obiettivo primario di questo studio era determinare se *o*-vanillina e RG-7112 rimuovono le SnC, riducono i mediatori infiammatori e alleviano il dolore nei topi *sparc* $-/-$ di mezza età con degenerazione IVD accertata e mal di schiena.

L'obiettivo secondario era valutare se una combinazione dei farmaci fornisca un effetto migliore rispetto a uno dei due farmaci da solo.

I senolitici, *o*-vanillina e RG-7112, rimuovono le SnC nei dischi intervertebrali umani (IVD) e riducono il rilascio di SASP, ma non si sa se possano trattare la LBP. I topi *sparc* $-/-$, con LBP, sono stati trattati per via orale con *o*-vanillina e RG-7112 come trattamenti singoli o combinati.

Il trattamento ha ridotto il rilascio del fattore LBP e SASP e ha rimosso le SnC dall'IVD e dal midollo spinale. Il trattamento ha anche abbassato i punteggi di degenerazione negli IVD, migliorato la qualità delle ossa vertebrali e ridotto l'espressione dei marcatori del dolore nel midollo spinale.

Nel complesso, i risultati suggeriscono che **RG-7112 e o-vanillina** sono potenziali farmaci modificatori della lombalgia e di altri disturbi dolorosi legati alla senescenza cellulare.



vai al lavoro originale fruibile in rete

Il trattamento con senolitici ha determinato un aumento del volume dell'IVD e un miglioramento della qualità ossea.

(A) Immagini rappresentative che mostrano la differenza nel volume del disco (delineato in rosso) tra topi *sparc* $-/-$ e topi di tipo selvatico di 9 mesi .

(B) La quantificazione del volume del disco ha mostrato un volume inferiore nei topi *sparc* $-/-$ rispetto a quello nei topi WT.

(C) Volume del disco di IVD *sparc* $-/-$ da animali trattati con senolitici o veicolo. Immagini micro-CT rappresentative che mostrano

(D) vertebre e

(E e F) osso trabecolare e corticale di topi di tipo selvatico e *sparc* $-/-$ (veicolo e trattati).

Quantificazione dei parametri ossei trabecolari (da G a L) e corticali (da M a P). **Barre di scala (A, E e F), 500 μ m.** I confronti statistici sono stati calcolati utilizzando un test *t* a due code o una normale ANOVA unidirezionale, con un'analisi post hoc di Dunnett, se appropriato. I dati sono presentati come media \pm DS. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ e **** $P < 0,0001$. * indica una differenza significativa rispetto a *sparc* $-/-$. $n =$ da 10 a 12 animali (da 3 a 6 maschi e da 5 a 8 femmine) per gruppo e 3 livelli per animale (L4-S1).

Nel complesso, i risultati suggeriscono che **RG-7112 e **o-vanillina** sono potenziali farmaci modificatori della lombalgia e di altri disturbi dolorosi legati alla senescenza cellulare.**



I modelli di apprendimento automatico hanno difficoltà a rilevare il peggioramento del paziente

Un nuovo studio condotto dai ricercatori del **Department of Computer Science and Sanghani Center for AI and Data Analytics, Virginia Tech,**



ha rilevato **"gravi carenze"** nella capacità dei modelli di apprendimento automatico di rilevare quando le condizioni di un paziente stanno peggiorando.

Lo studio, pubblicato l'11 marzo scorso su *Communications Medicine*

Pias TS et al

**Low responsiveness of machine learning models
to critical or deteriorating health conditions.**

Commun Med (Lond). 2025 Mar 11;5(1):62.

ha valutato più modelli di apprendimento automatico su quattro set di dati per due attività di previsione clinica: previsione della mortalità ospedaliera e prognosi a cinque anni per cancro al seno e ai polmoni. I ricercatori hanno scoperto che, per la previsione della mortalità ospedaliera, i modelli **non sono riusciti a riconoscere il 66% dei casi che coinvolgono segni vitali criticamente anormali e altri indicatori di grave declino della salute.**

Lo studio ha anche scoperto che i modelli di apprendimento automatico per la previsione della sopravvivenza a cinque anni nel cancro al seno e ai polmoni spesso **non riescono a rispondere adeguatamente al peggioramento delle condizioni di salute**, sollevando preoccupazioni sulla loro affidabilità nella valutazione del rischio a lungo termine.

Lo studio ha rilevato gravi carenze nella reattività degli attuali modelli di apprendimento **(vedi lavoro fruibile un rete)** automatico valutati che non sono in grado di riconoscere eventi sanitari critici.

I risultati dimostrano che i modelli basati sull'intelligenza artificiale formati esclusivamente sui dati dei pazienti **sono insufficienti**, hanno affermato i ricercatori. Per migliorare l'accuratezza e l'utilità clinica, i modelli dovrebbero integrare le competenze mediche anziché basarsi esclusivamente su modelli statistici.

Il team del **Virginia Tecs** ritiene indispensabile incorporare profondamente le conoscenze mediche nei modelli di apprendimento automatico clinico un lavoro altamente interdisciplinare, che richiede un ampio team con competenze sia informatiche che mediche.