DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/healthsci.2021-84348

Kök Hücrelerde Yaşlanma: Geleneksel Derleme

Aging in Stem Cells: Traditional Review

Ceyda DURMAZ[a], Esra ŞEN[b]

[a]İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik ABD, İstanbul, Türkiye
[b]İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD, İstanbul, Türkiye

ÖZET Birçok doku, normal fizyolojik olaylar veya yaralanmaya yanıt olarak çoğalma ve yenilenme yeteneğine sahiptir. Kök hücrelerin bu benzersiz nitelikleri, organizma yaşlandıkça doku homeostazisinde oluşan kayıplar, proliferatif ve dejeneratif hastalıklara neden olmaktadır. Organizma yaşlanmasıyla sadece kök hücreye özgü değişiklikler değil, aynı zamanda çeşitli dokularda kök hücre işlevini ve rejeneratif kapasiteyi de etkileyen yerel ve sistemik koşullarda da değişiklikler meydana gelmektedir. Erişkin kök hücreler, kendi kendini yenileme ve çoklu hücre tiplerine farklılaşma yeteneği ile karakterizedir. Her ne kadar ölümsüz olarak kabul edilseler de replikatif yaşlanmaya tabi olmadıkları için hasar birikimine duyarlılık göstermektedirler. Kök hücrelerde yaşa bağlı işlev bozukluğu, hem hücreye özgü hem de hücre dışı mekanizmalardan kaynaklanmaktadır. Sürekli olarak yenilenen dokularda, kök hücre ve organ düzeyinde yaşlanmayı ayırt edebilmek için kök hücrelerin yaşlanmasına etki eden faktörleri anlamak gerekmektedir. Kök hücre fonksiyonundaki gerileme, organizmanın sağlığı ve canlılığı üzerinde etkisi olan doku fizyolojisinde değişikliklere neden olur. Hücresel yaşlanmanın altında yatan mekanizmalar; telomer yıpranması, proteostazdaki değişiklikler, epigenetik ortamdaki kaymalar, DNA hasarı, mutasyon yükü ve mitokondriyal işlev bozukluğu gibi içsel değişiklikleri içermektedir. Ek olarak dışsal değişiklikler, yerel niş/makroçevresel değişikliklerden sistemik seviye değişikliklerine, ışın tedavisi, patojen ve reaktif oksijene maruz kalma gibi daha yüksek seviyeli çevresel zararlara kadar değişebilir. Bu derlemede, kök hücre popülasyonlarının yaşlanmaları, yaşlanmalarına etki eden faktörler ve yaşlanmaya karşı kullanılan ajanlar ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kök hücreler; yaşlanma; terapötikler

ABSTRACT Many tissues have an ability to proliferate and regenerate for response to normal physiological events or injury. These unique qualities of stem cells lead to proliferative and degenerative diseases that occur in tissue homeostasis as the organism ages. As the organism ages, changes occur not only in stem cell-specific changes, but also in local and systemic conditions that affect stem cell function and regenerative capacity in various tissues. Adult stem cells are characterized by the ability to self-renewal within a tissue and differentiate into multiple cell types. Although they are considered immortal, they are susceptible to damage accumulation, as they are not subject to replicative aging. Age-related dysfunction in stem cells is caused by both cell-specific and extracellular mechanisms. In order to understand stem cell aging and to understand organ-level aging, it is necessary to understand the factors that affect the aging of stem cells. Ultimately, declines in stem cell function result in changes in tissue physiology that have an impact on the health of the organism and its viability. Mechanisms that underlie cellular aging includes intrinsic alterations, such as telomere attrition, changes in proteostasis, shifts in the epigenetic landscape, DNA damage, mutational burden and mitochondrial dysfunction. Additionally, extrinsic alterations can range from local niche/macro environmental changes to systemic level alterations to higher level environmental insults, such as irradiation, pathogen, and reactive oxygen exposure. In this review, the aging of stem cell populations, the factors that cause their aging, and the agents used against aging are discussed.

Keywords: Stem cells; aging; therapeutics

Yaşlanma, canlı organizmalar için kaçınılmaz bir fizyolojik sonuçtur. Organizmanın yaşlanması, genetik olarak süregelen mekanizmalar ya da çevresel faktörlerin etkisi ile karmaşık hücresel olaylara neden olmaktadır.[1] Organizmanın yaşlanması ile birlikte ateroskleroz, Tip 2 diyabet gibi birçok metabolik hastalığın ortaya çıkışı "kök hücre teorisi" ile açıklanmaya çalışılmaktadır.[2] Kök hücre teorisi, çeşitli pluripotent kök hücrelerin; bir organizmanın dokularını yeterli sayıda yenilemeye devam edemediğini varsaymaktadır. Bu durum, dokunun veya organın orijinal işlevini koruyabilen uygun düzeyde

Correspondence: Esra ŞEN
İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD, İstanbul, Türkiye
E-mail: esrasen2@aydin.edu.tr

Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Health Sciences.

Received: 07 May 2021 ***Received in revised form:*** 06 Sep 2021 ***Accepted:*** 06 Sep 2021 ***Available online:*** 10 Sep 2021

2536-4391 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

fonksiyonel farklılaşmış hücre tiplerini yaşlanma sürecinden büyük ölçüde sorumlu tutmaktadır. Kök hücre fonksiyonunun yaşlanmasında ve bozulmasında rol oynayan moleküler mekanizmanın anlaşılması, yaşlanma ve hastalıklara karşı etkili yeni hücrelerin geliştirilmesinde önem taşımaktadır.[1] Yaşlanmaya neden olan bu mekanizmaların olumsuz etkilerinin yanında kanser hücrelerinin oluşumunu baskılamaları nedeniyle bu mekanizmaların olumlu yanları da bulunmaktadır.[2] Modern çağda, insan hastalıklarının tedavisinde ortaya çıkan alanlardan biri de kök hücrelerin araştırılmasıdır. Çünkü kök hücreler, çok çeşitli hastalıkları tedavi etmek için önemli bir potansiyele sahiptir.[3,4]

REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ VE KÖK HÜCRE POTENSİNİN KORUNMASI

Reaktif oksijen türleri (ROT); hücrelerde oksidatif stres metabolizmasının yan ürünü olarak ortaya çıkan ve oksidatif etki gösteren antioksidan sistemin, doğal direncini aştığında yıkıcı etki yaratan ürünlerdir. ROT'a savunmaya karşı üretilen oksidan ve antioksidan türleri; metabolizma, hücre içi sinyal iletimi ve hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde önemli fizyolojik rollere sahiptir.[5,6] Hücresel rollerin araştırılması, hücre potensinin korunması, farklılaşmalarının yönlendirilmesi ve oksidatif strese bağlı hücre ölümüne karşı savunmaları da dâhil olmak üzere kök hücre biyolojisi ile ilgili bazı ipuçları sağlamaktadır.[7] ROT kaynaklı oksidatif stres; proteinlere, lipidlere, DNA ve RNA'ya zarar vererek, hücre işlevlerini olumsuz etkilemektedir. Bu tür moleküler etkileşim ve değişim, hücre ölümüne yol açmasının yanında ROT seviyelerinin artması ile belirli sinyal yollarını aktive ederek karsinogeneze yol açabilmektedir.[2-8] Kök hücreler, farklı kaynaklardan gelen hücreleri de kapsadığından dolayı gelişiminin farklı aşamalarında, ROT'un kök hücreler üzerindeki rolü karmaşık bir hâl almaktadır. Kök hücrelerin; kökenlerinde, potenslerinde, farklılaşma ve olgunluk aşamalarında ROT dengesinin varlığı önemlidir.[8] Bu yüzden kök hücrelerin yaşam boyu korunabilmeleri için ROT seviyelerinin en alt düzeyde tutulması büyük önem taşımaktadır.[2]

KÖK HÜCRE YAŞLANMASINDA ETKİLİ OLAN MEKANİZMALAR

Yaşlanmaya bağlı kök hücre disfonksiyonuna katkıda bulunduğuna inanılan birkaç potansiyel mekanizma bulunmaktadır. Yaşlanma ile ilişkili birçok hastalıktan sorumlu tutulabilecek bu mekanizmalar arasında; çevresel faktörler, DNA hasarı, telomer kısalması, mitokondriyal disfonksiyon ve epigenetik değişiklikler yer almaktadır.[5,9]

Çevresel Faktörler: Yaşlanma, hormonal, immünolojik ve metabolik bozukluklar gibi yaygın çevresel koşullar ile karakterize edilmektedir. Bu koşullar; kök hücre fonksiyonlarını etkileyen kritik mikroçevresel faktörler olarak kabul edilmektedir. Yaşlanmaya tepki olarak bu mikroçevresel faktörlerde meydana gelen değişiklikler, yaşlanmayla birlikte kök hücre fonksiyonundaki değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır. Osteoporoz gibi yaşlanmaya bağlı doku dejenerasyonunun, mikroçevresel patolojik faktörler tarafından mezenkimal kök hücrelerde (MKH) meydana gelen fonksiyonel bozukluklara bağlı olabileceği gösterilmiştir. Hücreler, uzak dokuların hücreleri arasında veya aynı organ içinde bilgi alışverişinde gerekli olan endokrin ya da parakrin faktörleri üretmektedir.[10,11] Yaşlanan hücreler, endokrin ve parakrin faktörleri (sitokinler ve büyüme faktörleri) salgılayarak, bir organı veya dokuyu etkileyebilmektedir. İnsanlarda seks hormonları, özellikle östrojen, yaşlanmayla birlikte değişen en belirgin endokrin faktörlerdir.[12,13] Dolaşımdaki proinflamatuar düzeylerde yaşlanmaya bağlı yükselme, interlökin (IL)-6 ve tümör nekrozis faktörü-α (TNF-α) gibi sitokinler de MKH'lerin farklılaşma bozukluklarına neden olabilmektedir.[14,15]-

DNA Hasarı ve Telomer Kısalması: Memelilerde, günlük olarak DNA üzerinde içsel ve dışsal mutasyonel olaylar meydana gelmektedir. Hasar görmüş DNA'ların çoğu, normal DNA onarım mekanizmasıyla onarılırken, mutasyona uğramış DNA'lardan bazıları onarım mekanizmasından kaçmaktadırlar. Hasarlı DNA birikimi, yaşlanma sürecinin çeşitli hücresel olaylarından kısmen sorumlu olabilmektedirler.[16] Yaşlanan farelerden elde edilen hematopoietik kök hücrelerin (HKH), DNA onarım yanıtlarında önemli değişiklikler içerdiği bir çalışmada; yaşlanma

ile birlikte hücrelerde DNA hasarı ve hücresel fonksiyon bozuklukları oluştuğu bildirilmiştir.[17] Fanconi Anemi Tamamlama Grubu D1, DNA hatalı eşleşme onarım proteini MSH2 ve DNA eksizyon onarım proteini ERCC1 gibi DNA onarım proteinlerinin, önemli fonksiyonel kusurları olan erişkin farelerde eksik olduğunu bulmuştur. HKH'lerin ve MKH'lerin yaşlanmadaki disfonksiyonunun, lösemiye ve yaşlanmayla ilişkili yeniden şekillenmeye yol açtığı, iskelet kası hücrelerinde ise H2AX fosforilasyonun artan yaşla birlikte biriktiği bildirilmektedir. Erken yaşlanmanın, insanlarda ve farelerde DNA onarımı ve telomeraz yolu bileşenlerindeki kusurlardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.[18,19]

Mitokondriyal Disfonksiyon: Mitokondri, memelilerde bulunan hücre içi organellerdir ve çeşitli hücresel süreçlerde merkezî bir rol oynayan adenozin trifosfatın ana kaynağıdır.[20] Kök hücre dinlenme evresinden (G0) proliferasyon evresine geçtiğinde, mitokondriyal oksidatif stres ve mitokondriyal protein katlanma stresinin artmasıyla ilişkili olan mitokondriyal biyogenez gerçekleşmektedir.[21,22] Mitokondri, hücresel enerjinin yaklaşık %90'ını ürettiğinden dolayı yaşlanmaya bağlı ROT üretimi, Ca^{2+} homeostazında bozulma, artan hücre apoptozu ve yaşlanmaya bağlı hastalıkları doğrudan etkileyen mitokondri disfonksiyonunun 3 nedeni olarak bilinmektedir. Mitokondri, ROT'ların birincil hücresel kaynakları olduğundan yaşlanmada yükselen ROT'lar esas olarak mitokondriyal DNA mutasyonuna bağlı olarak oluşmaktadır.[20] Sirtuin (SIRT), hücresel yaşlanmayı geciktiren ve organizma ömrünü uzatan önemli bir faktördür.[23] SIRT3 ve SIRT7, kök hücrelerde mitokondriyal stresi yönetmede önemli bir rol oynamasının yanında oluşan mitokondriyal hasar, mitokondri füzyonu ve mitofaji işlemi ile de onarılabilmektedir. Mitokondriyal stresin birikmesi, DNA mutasyonları ve SIRT2 tarafından düzenlenen NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu nedeniyle kök hücre ölümüne neden olmaktadır. Yaşlanma sırasında SIRT2, SIRT3 ve SIRT7'nin ekspresyonun kök hücrelerde azalması sonucunda, mitokondriyal metabolik kontrol noktasının düzensizleşmesine ve kök hücrelerin kaybına neden olmaktadır.[21] Ayrıca mitokondriyal yaşlanmanın, insülin benzeri büyüme faktörü-1 [insulin like growth factor-1 (IGF-1)] sinyali gibi diğer yaşlanma yolları ile etkileşime girdiği doğrulanmıştır.[20]

Epigenetik Değişiklik: Epigenetik, DNA dizisini etkilemeden modifikasyonlar yoluyla kalıtsal olan gen ekspresyonundaki değişiklikleri ifade etmektedir. Kök hücrelerdeki epigenetik işaretler, kalıtsal olarak yavru hücrelere aktarılmakta ve modifikasyon için soy-spesifik lokusları hazırlamaktadır. Kök hücre kaderi, aktif ve sessiz gen durumlarının hafızasını oluşturan DNA'nın epigenetik modifikasyonları tarafından düzenlenmektedir. Anormal epigenetik düzenleme; organizmanın yaşlanmasını, kök hücrelerin yaşa bağlı işlev bozukluğunu ve hematolojik kanser gelişimine yatkınlığını etkilemektedir.[24-26]

KÖK HÜCRELERDE YAŞLANMA

Yaşlanma, birden fazla doku ve organı etkileyen karmaşık, zamana bağlı bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Bu karmaşık süreç; fizyolojik bütünlüğün etkilenmesine neden olarak doku, organ ve organizma fonksiyonunun dejenerasyonuna yol açmaktadır. Doku homeostazının ve rejenerasyonunun sürdürülmesi için gerekli olan erişkin kök hücreler, bir doku içinde kendi kendini yenileme ve birden fazla hücre tipine farklılaşma yeteneği ile karakterize edilmektedir.[27] Yaşlanma; hormonal, immünolojik ve metabolik bozukluklar gibi yaygın çevresel koşullar ile karakterize edilmektedir. Bu koşullar, kök hücre fonksiyonlarını etkileyen kritik mikroçevresel faktörler olarak kabul edilmektedir. Yaşlanmaya tepki olarak bu mikroçevresel faktörlerde meydana gelen değişiklikler, yaşlanmayla birlikte kök hücre fonksiyonundaki değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır. Osteoporoz gibi yaşlanmaya bağlı doku dejenerasyonunun, mikroçevresel patolojik faktörler tarafından bozulmuş MKH'lere bağlı olabileceği gösterilmiştir. Hücreler, uzak dokulardaki hücreler veya aynı organ içindeki hücreler ile bilgi alışverişinde gerekli olan endokrin/parakrin faktörleri üretmektedir. Yaşlanan hücreler, endokrin/parakrin faktörleri salgılayarak, bir organı veya dokuyu etkileyebilmektedir. İnsanlarda seks hormonları, özellikle östrojen, yaşlanmayla birlikte değişen en belirgin endokrin faktörlerdir. Yaşlanmayla ilişkili olarak dolaşımdaki IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokin düzeylerindeki

yükselme de MKH'lerin farklılaşma bozukluklarına neden olabilmektedir.[14,15]

KÖK HÜCRE ÇEŞİTLERİNDE YAŞLANMA

Kök hücreler, elde edildiği yere göre embriyonal ve erişkin olmak üzere 2'ye ayrılırlar. Fakat son yıllarda embriyonal (fetal), erişkin (postnatal) ve somatik hücrelerden genetik manipülasyonla üretilen hücreler olmak üzere 3 gruba ayrılmış yeni bir sınıflama kullanılmaktadır. Embriyonik kök hücreler, embriyodan köken almaktadır ve bütün dokuları oluşturabilme yeteneğine sahip totipotent ve pluripotent hücrelerdir.[28] Totipotent kök hücreler embriyonun, embriyo sonrası tüm doku ve organlar ile embriyo dışı membranların kaynağını oluşturan hücrelerdir.[29] Pluripotent kök hücreler, kendi kendini yenileme ve potens özellikleri ile karakterizedir. Potens özelliği 3 germ yaprağından (endoderm, mezoderm ve ektoderm) kaynaklanan hücre tiplerine farklılaşma kabiliyetindedir.[30] Erişkin kök hücreler (somatik veya postnatal kök hücreler) ise farklılaşmış bir dokuda farklılaşmamış, hâlde bulunan ve kendini yenileyip köken aldığı organın spesifik hücrelerine dönüşebilen hücrelere denir. Bu hücreler, somatik kök hücreler olarak da adlandırılırlar ve özel koşullar altında diğer dokulara ait hücre tiplerine dönüşebilen multipotent hücrelerdir.[28]

1. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRELER

HKH'ler, hematopoez süreci yoluyla kan hücrelerini oluşturan kök hücrelerdir.[31] Bir organizmanın yaşamı boyunca B ve T lenfositler, eritrositler, miyeloid hücreler, trombositler, doğal öldürücü (NK) hücreler, mast hücreleri ve dendritik hücreler dâhil olmak üzere sürekli olarak yenilemektedirler.[32] HKH'den oluşan monositler osteoklastlara, makrofajlara ve granülositlere yol açabilirler. Osteoklastlar, kemik homeostazının sürdürülmesinde rol oynayan osteoblastlarla uyum içinde çalışan çok çekirdekli dev hücrelerdir.[17] Yaşlanma ile birlikte HKH'ler, yavaş yavaş kendi kendini yenileme kapasitelerini ve yeniden yapılandırma potansiyellerini kaybederek lenfoid soydan, miyeloid soya doğru farklılaşabilmektedirler.[31,32] Hematopoietik yaşlanma bağışıklık sistemini etkileyerek; miyeloid, lenfoid lösemiler, anemi, azalmış adaptif bağışıklık, aşı duyarsızlığı gibi bağışıklık sistemini etkileyen birçok hastalığa neden olmaktadır.[13,32]

2. MEZENKİMAL KÖK HÜCRELER

MKH'ler, multipotent özellikteki stromal hücrelerdir. Adipoz doku, kemik iliği, iskelet kası, dalak, sinovyal membran ve göbek kordonu kanı gibi farklı kökenlerden elde edilebilen MKH'ler, özellikle rejeneratif tıp için büyük potansiyel oluşturmaktadır.[33,34] Yaşlanma, insanlarda ve deneysel hayvan modellerinde MKH'leri etkilemektedir.[25] Donör yaşının artmasıyla hem kemik iliği hem de adipoz doku kaynaklı MKH'lerin, oksidatif stresi tolere etme kapasitelerinin azaldığı, ancak fenotipik değişikliklerin yaş ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.[35] Yaşlanma sürecinde oksidatif stres, insülin/IGF-1 ve rapamisinin mekanik hedefi [mechanistic target of rapamycin (mTOR)] yolaklarının hiperaktivitesine yol açarak, toksik agregatların ve hücresel kalıntıların birikmesine, sonuç olarak apoptoza, nekroza veya otofajiye yol açmaktadır. Ek olarak MKH'ler; hematopoietik sistem için anahtar bir niş bileşeni olmaktadır. MKH yaşlanmasının; niş bileşeni olma özelliğini yitirmesine ve işlevinin azalmasına neden olduğu bildirilmektedir.[25,26,36]

3. ERİŞKİN KÖK HÜCRELER

Somatik kök hücreler olarak da bilinen erişkin kök hücreler, vücutta tüm doku ve organlarda bulunmaktadırlar. Ölmekte olan hücreleri ve hasarlı dokuları yenilemek için kendi kendini yenileyen hücreler olarak işlev görmektedirler. Bununla birlikte erişkin kök hücreler, kişiyle birlikte yaşlanıyor gibi görünmektedir. Kök hücreler yaşlandıkça, fonksiyonel yetenekleri de bozulmaktadır.[16] Spesifik olarak bu rejeneratif gücün yaşla birlikte azaldığı görülmektedir. Çünkü yaşlı bireylerdeki yaralanmalar, çocukluk dönemine göre daha yavaş iyileşmektedir. Erişkin kök hücreler, erişkin evredeki yaşlanmaya bağlı fonksiyon bozuklukları ve çeşitli hastalıkların oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır.[37]

4. NÖRAL KÖK HÜCRELER

Nöral kök hücreler, çok potansiyelli, kendi kendini yenileme kapasitesine sahip esas olarak nöral dokularda bulunan hücrelerdir. Nöral kök hücreler; nöron, astrosit ve oligodentrosit gibi santral sinir sisteminde

çeşitli spesifik hücre tiplerine farklılaşabilirler.[38] Fizyolojik yaşlanmaya bağlı olarak kök hücrelerin kendini yenileme ve rejeneratif kapasitelerindeki azalma nedeniyle ilerleyici fonksiyonel bozukluklar oluşmaktadır. Bu fonksiyonel bozukluklar sonucunda ise Alzheimer, demans, multipl skleroz, Huntington ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklar meydana gelmektedir.[38,39]

5. KAS KÖK HÜCRELERİ

Erişkin iskelet kası kök hücreleri (uydu hücreleri), dikkat çekici bir yenilenme kapasitesine sahip iken yenilenme kapasiteleri yaşlanmayla birlikte azalmaktadır. Ancak bu durumun, çevredeki dışsal değişikliklerden veya yaşlanmayla ilişkili hücreye özgü mekanizmalardan kaynaklanıp kaynaklanmadığı net bir şekilde açıklanamamaktadır. Fizyolojik ya da kronolojik yaşa bağlı değişiklikler sırasında iskelet kasının rejeneratif kapasitesinin bozulması ve artmış inflamasyon kas fonksiyonunun giderek kötüleşmesine yol açmaktadır.[40,41] İskelet kası kök hücrelerinin rejenerasyon potansiyelindeki değişikliklerin altında yatan mekanizmaların büyük ölçüde hücre dışı olduğu ve Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü yolu, p38,Wnt, Notch, fibroblast büyüme faktörü ve dönüştürücü büyüme faktörü süper ailesi ligandlarının mevcudiyetindeki değişiklikleri, sitokin sinyal mekanizmasındaki değişiklikleri içerdiğini göstererek, yenilenme kusurlarının hücre içinde gerçekleştiği bildirilmiştir.[16,41] Strese bağlı p38-mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) sinyalindeki bir artışın, iskelet kası hücre yaşlanması ile ilişkili olduğu ve genç bir ortama nakilden sonra geri dönüşümü olmayan hücresel yaşlanmayı oluşturan değişikliklerde artış görüldüğü bildirilmiştir.[16]

6. DERİ KÖK HÜCRELERİ

Epidermis, vücudumuzun bizi enfeksiyondan ve dehidrasyondan koruyan ilk bariyeridir. Epidermis, interfoliküler epidermis ve eklerinden (kıl folikülleri, yağ ve ter bezleri) oluşur ve farklı kök hücre popülasyonları içermektedir. İnterfoliküler epidermis, çok katlı yassı epiteli oluşturan bazal tabakada bulunan kök hücreler tarafından yenilenir. İnterfoliküler epidermis ve kıl folikülü kök hücreleri, homeostaz sırasında büyük ölçüde birbirinden bağımsızdır, ancak yaralanmaya yanıt olarak plastisiteye sahiptirler.[42] Doku rejenerasyonunda ve işlevinde yaşa bağlı bir düşüş, "kök hücre yaşlanması" olarak bilinen bir teori olan bozulmuş kök hücre işlevine bağlanabilir. Bununla birlikte hücresel ve moleküler düzeyde yaşlanmanın en önemli itici güçlerinin neler olduğu belirsizliğini korumaktadır.[43,44] Yaşlanmış bir epidermiste, azalmış proliferasyon kapasitesi, epidermal kalınlıkta azalma, dermal bağlantıda oluşan histolojik ve fonksiyonel değişiklikler, gecikmiş yara iyileşmesi, azalmış bariyer fonksiyonu, artmış kanser riski ve kıl folikülü kök hücre soyları ve bunların niş etkileşiminde bozukluklar meydana gelmektedir.[45] Mutant fare çalışmaları ve transkriptom analizleri sonucunda, yaşa bağlı epidermal disfonksiyonun interfoliküler epidermis ve kıl folikülü kök hücrelerindeki diğer hücre tipleri veya derideki ekstraselüler matriks ile etkileşime girme kusurlarından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.[43]

7. BAĞIRSAK KÖK HÜCRELERİ (İNTESTİNAL KÖK HÜCRELER)

Gastrointestinal epitelin işlevini sürdüren rejeneratif süreçler, çok hücreli organizmaların sağlığı ve yaşayabilirliği için kritik öneme sahiptir. İntestinal kök hücrelerin fonksiyonu ve rejenerasyonu içsel, lokal ve sistemik uyaranlar tarafından düzenlenmektedir. Ancak bu uyarıcı mekanizmalar, yaşla birlikte azalmakta ve bağırsak homeostazının belirgin şekilde bozulmasına neden olmaktadır. Yaşlanma, gastrointestinal sistem hastalıkları da dâhil olmak üzere bir dizi kronik ve inflamatuar hastalık için ana risk faktörleri arasındadır.[46] Normal koşullar altında intestinal kök hücrelerin yaşlanmasında; çevresel stres tepkisinin aktivasyonu ile ilişkili olan Jun N-terminal kinaz, p38-MAPK ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü, vasküler endotel büyüme faktörü sinyal yolları bulunmaktadır. Memelilerde, birbirine dönüştürülebilir 2 intestinal kök hücre popülasyonu bulunmaktadır. Bunlar; kripta tabanındaki proliferatif lösin açısından zengin tekrar içeren G-protein bağlı reseptör 5 eksprese eden hücreler ve sessiz hücrelerdir.[16] Bazı çalışmalarda; insan intestinal kök hücrelerinin yaşlanmasının, yaşla birlikte kolorektal kanser insidansındaki artışa katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.[47,48]

KÖK HÜCRELERDE YAŞLANMAYA KARŞI KULLANILAN AJANLAR

Hücresel yaşlanma, hücre döngü duraksamasının indüksiyonu ile karakterize bir stres yanıtıdır. Yaşlanma, potansiyel olarak onkojenik hücrelerin büyümesini sınırlayarak, tümör oluşumu için önemli bir engel oluşturmaktadır. Bugüne kadar yaşlanan hücreleri ölümcül olarak farklılaşmış ve diğer proliferatif olmayan hücrelerden ayırt edebilen bir belirteç yer almamaktadır. Yaşlanan hücreler, karmaşık hücre içi ve hücre dışı otonomik etkiler yoluyla doku homeostazını bozarak, çevredeki mikroçevreyi olumsuz yönde etkilemektedir. Yaşlanan hücreler, yaşamın sonlarında ve yaşa bağlı patolojilerin bulunduğu yerlerde birikmektedirler.[49,50]

Yaşlanan hücrelerde, senolitik adı verilen yeni bir ilaç sınıfı kullanılarak farmakolojik müdahalelerle uzun süreli bir sağlık kazanımı elde edilmektedir. Senolitik müdahaleler; kardiyovasküler fonksiyonu, kemik erimesi, adipogenezis, artmış insülin duyarlılığı, yaşlanma, radyoproteksiyon tedavisinde etkili olmasının yanında yaşlanmış doku kök hücrelerini gençleştirmede etkilidir.[51] Çeşitli farmakolojik ilaç kullanımının; yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipi [senescense-associated secretory phenotype (SASP)] faktörlerinin üretiminin veya salgılanmasının azalmasında etkili olduğu bildirilmiştir.[52] Bu farmakolojik ilaçlar arasında özellikle rapamisin; nükleer faktör kappa B (NF-κB), MAPK, Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü yolaklarında hedefe yönelik müdahale eden en etkili ajan olarak bilinmektedir. Bazı SASP bileşenlerinin zararlı etkileri göz önüne alındığında, büyüme durmasını bozmadan SASP'yi hedeflemek için terapötik stratejiler şu anda araştırılmaktadır.[51,52] Yaşlanan hücrelerin, büyük ölçüde kronik inflamasyon yoluyla doku disfonksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bilinen antiinflamatuar ilaçları kullanan farmasötik stratejilere etkili SASP modülatörleri olarak yaklaşılmıştır.[52]

1. GLUKOKORTİKOİDLER

Vücut stres algıladığında adrenal korteksten salgılanan bir grup steroid hormonu olan glukokortikoidler; kortizol ve kortikosteron içeriğiyle güçlü bir antiinflamatuar aktivite göstermektedir.[53] Bu nedenle astım, alerji, otoimmün hastalıklar ve bazı kanserler de dâhil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Önemli etki mekanizmalarından biri proinflamatuar sitokinlerin bastırılmasıdır.[54] Bu nedenle SASP üzerindeki etkileri incelenmiş; seçilen SASP bileşenleri üzerinde baskılayıcı etki yaptığı ve SASP üzerindeki baskılayıcı etkinin büyük ölçüde glukokortikoidlerin NF-κB transkripsiyonel aktivitesini azaltma yeteneğinden kaynaklandığı bildirilmiştir.[52] Gıda ve İlaç İdaresi, onaylı ilaçların SASP kaynaklı inflamasyonu baskılayarak yararlı etkilerini kısmen gösterebileceğini düşündürmektedir. Ne yazık ki yan etkiler ve ilaç direnci, glukokortikoidlerin uzun süreli terapötik dozları ile ilişki göstermektedir.[55,56] Yaşa bağlı dejenerasyondaki klinik uygulamaları için uygun dozajların kullanılması gerekmektedir.[57]

2. METFORMİN (1,1-DİMETİLBİGUANİD)

Metformin; mikrovasküler, miyokard infarktüsü, kanser oluşumu ve genel mortalite riskini azaltmada ek etkilere sahip ticari olarak temin edilebilen bir antidiyabetik ilaçtır. Metformin etki modlarından biri, NF-κB'nin çekirdeğe translokasyonunu önlemeyi ve NF-κB yolunun aktivasyonunu etkili bir şekilde devre dışı bırakmayı içermektedir. Bu nedenle metforminin, SASP üzerindeki inhibitör etkisi gösterilmiştir.[55] Yapılan bir çalışmada; metformin yokluğunda SASP sitokinleri tarafından beslenen prostat kanseri hücrelerinin büyümesinde azalma olduğu bildirilmiştir.[58] Benzer şekilde kemoterapi ajanları ile kombinasyon hâlinde metformin ile tedavi edildiğinde fare ksenograft kanser modellerinde uzun süreli tümör remisyonu gözlenmiştir.[59,60] Son olarak genel bir yaşlanma karşıtı ajan olarak kullanılan metforminin; oksidatif stresi ve iltihabı azalttığı ve farelerde yaşam beklentisini ve sağlık süresini uzattığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların sağladığı kanıtlar, metforminin insan yaşlanması ve uzun ömürlülüğü üzerindeki etkilerini incelemek için devam eden klinik çalışmaların yolunu açmıştır.[61]

3. FENOL RESVERATROL, FLAVONOİDLER, APİGENİN, WOGONİN VE KAEMPFEROL

Fenol resveratrol, flavonoid, apigenin, wogonin ve kaempferol gibi doğal bileşiklerin, inhibitör kappa B (IκB) kinazlar ile etkileşimleri yoluyla SASP üzerindeki etkisi gösterilmiştir.[62,63] Hücresel yaşlanmada

efektör kinazları tanımlamak için yapılan bir çalışmada; yaşlanma karşıtı etkilere sahip kinazların NF-κB aktivasyonu yoluyla SASP genlerinin ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir.[64] NF-κB, birden fazla işlevi kapsamakta ve düzensizliği olduğu durumda ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Her kinazın aktive edildiği spesifik bağlamın belirlenmesi, SASP'yi sınırlamak için daha az toksik müdahalelerin tasarlanması için önemli bir yer teşkil etmektedir. Benzer şekilde mTOR, yaşlanan hücrelerde membrana bağlı IL-1α ekspresyonunu düzenlediği için rapamisin gibi seçici mTOR inhibitörleri, SASP'nin çoğunu kontrol eden IL-1α-NF-κB döngüsüne de müdahale edebilmektedir.[52] Çünkü rapamisin, proliferasyon potansiyelinin kalıcı kaybını önlemektedir.[65] Rapamisin ve çeşitli analoglar (rapalog olarak da bilinir), mTOR kompleksi 1'i (mTORC1) seçici olarak inhibe etmektedir. Buna karşılık "rapalog olmayan" çift mTORC1/C2 inhibitörleri, aynı anda mTORC1 ve mTORC2 (mTOR, kompleksi 2) komplekslerini hedef alan daha geniş bir spektrumda hareket etmektedir. Üstün farmakolojik etkisinden dolayı rapamisin yaşlanma karşıtı terapötikler olarak önerilmiştir.[66,67]

4. SİMVASTATİN

Simvastatin tedavisi, IL-6, IL-8 ve monosit kemoatraktan protein-1 in vitro ve in vivo olarak proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu azaltmakta ve SASP'nin kanser hücre proliferasyonunu artırıcı etkilerini üstün bir şekilde baskılayabilmektedir.[68,69] Prenillenmiş proteinler arasında çeşitli protein kinazlar, Ras süper ailesinin sinyal iletim anahtarları, nükleer lamina proteini, Hutchinson-Gilford progeria sendromunun patogenezinde yer alan lamin A bulunmaktadır. Bu nedenle preniltransferaz inhibitörlerinin kullanımı progeria, kanser ve yaşlanmada aktif olarak araştırılmaktadır. Son olarak SASP'nin zararlı etkilerine karşı koymak için diğer alternatifler, seçilen SASP bileşenlerini bloke etmek için nötralize edici ajanların kullanımını içermektedir. Örneğin IL-6 ve IL-8, yaşlanma ve tümör oluşumunu engellemede önemli otokrin rollere sahiptir. Yaşlanan hücreler, DNA hasarından sonra canlılığı ve genom bütünlüğünü korumak için tamir mekanizmalarını kullanmaktadırlar. Örneğin kanser hücreleri gibi yaşlanan hücreler de aktif bir DNA tamir mekanizmasına sahiptir. Sağlıklı hücreleri etkilemeden yaşlanan hücreleri ortadan kaldırmayı amaçlayan birçok senolitik ilaç geliştirilmiştir.[52]

5. KUERSETİN, DASATİNİB, NAVİTOKLAKS

Kuersetin, dasatinib ve navitoklaks ile yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda; yaşlanmaya bağlı endikasyonlara karşı çeşitli yararlı etkiler gösterdiği bildirilmektedir. Bu etkilerden en önemlileri; gelişmiş kardiyovasküler fonksiyon, egzersize dayanıklılık, azalmış osteoporoz olarak bilinmektedir. Ayrıca farelerde hematopoietik sistemin radyoproteksiyonu ve gençleştirilmesi yer almaktadır.[70,71] Senolitik ajanların sunduğu kanıtlar dışında, tüm yaşlanan hücre tiplerinde etkili olmadığı ve her yaşlanan hücre tipinde test edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.[52]

Dasatinibin, yaşlanan insan adiposit progenitörlerini etkili bir şekilde ortadan kaldırdığı, ancak yaşlanan insan umbilikal ven endotel hücreleri üzerinde çok daha az etki gösterdiği bildirilmiştir.[52] Doğal bir polifenol, güçlü bir antioksidan etki ve metal şelatörü olarak etkili olan kuersetin, yaşlanan insan umbilikal ven endotel hücrelerin hücre ölümünü indüklediği belirtilmiştir.[72]

Aynı şekilde navitoklaks, daha yakın zamanda tarif edilen Bcl-2/Bcl-xL insan umbilikal ven endotel hücreleri, IMR90 insan akciğer fibroblastları ve fare embriyonik fibroblastlarında ölümcül etkileri olan geniş spektrumlu bir senolitik olarak önerilmiştir. Bununla birlikte navitoklaks insanlarda en yaygın yaşlanan hücre türü olarak bilinen preadipositler üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığı bildirilmiştir.[73] Navitoklaksın belirgin hücre tipi bağımlılığa rağmen hedeflenen anti-apoptotik yolların yeterince spesifik etki göstermeyeceği ve istenmeyen toksisiteye neden olan hedef dışı hücre tiplerinde ifade edilebileceği iletilmiştir. Örneğin navitoklaks uygulandığında geçici trombositopeni ve nötropenin en iyi bilinen yan etkiler olduğu bildirilmiştir.[74] Bu yan etkiler aslında Bcl-2'nin aktivasyonun önlenmesi gibi normal bir ortamda lenfositlerin ve trombositlerin hayatta kalmasındaki önemi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.[75] Yaşlanan hücreleri seçici olarak ortadan kaldırmak veya SASP'nin zararlı yönlerini bastırmak için ilaçların uygulanmasından kaynaklanan çeşitli yararlı etkiler, yaşa bağlı sakatlıkların ve kronik has-

talıkların tedavisinde kullanımında yararlı etkiler ortaya çıkartmaktadır. Ancak artan seçicilik ve hedef dışı etkilerin azaltılması da dâhil olmak üzere başarılı bir ilaç geliştirme programı için ortaya çıkan zorlukların aşılması gerekmektedir.[52]

SONUÇ

Hücreye özgü sinyal yolakları ve kritik mikroçevresel faktörlerde meydana gelen değişiklikler, kök hücrelerde yaşlanma ve yaşlanma ile ilişkili fonksiyon değişikliklerine neden olmaktadır. Kök hücrelerde hücre hasarı ve genom bütünlüğünün bozulmasına neden olan ROT'ların yarattığı hasarın giderilmesinde DNA tamir mekanizmaları, antioksidan enzimler ve çeşitli terapötik ajanlar kullanılmaktadır. Kullanılan ajanların doz optimizasyonu çalışmaları sonucunda, hasarlı ve yaşlanan hücreler üzerinde yararlı etkiler sağladığı görülmektedir. Yapılan tüm çalışmalar ışığında; hücrelerin tamir ve tedavi mekanizmalarında etkili olacak tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve yaşlanmayla ilişkili hastalıkların tedavisinde uygulanacak yöntemlerin gelişen teknoloji ile birlikte kullanılmasıyla birlikte daha etkili sonuçların elde edileceği düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Ceyda Durmaz, Esra Şen;* ***Tasarım:*** *Ceyda Durmaz, Esra Şen;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Esra Şen;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Ceyda Durmaz;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Ceyda Durmaz, Esra Şen;* ***Kaynak Taraması:*** *Ceyda Durmaz;* ***Makalenin Yazımı:*** *Ceyda Durmaz;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Esra Şen.*

KAYNAKLAR

1. Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8(9):703-13. [Crossref] [PubMed]
2. Can A. Kök Hücre. 1. Baskı. Ankara: Aka demisyen Kitabevi; 2013.
3. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 1998;282(5391):1145-7. Erratum in: Science 1998;282(5395):1827. [Crossref] [PubMed]
4. Vogel G. Breakthrough of the year. Capturing the promise of youth. Science. 1999;286 (5448):2238-9. [Crossref] [PubMed]
5. Nugud A, Sandeep D, El-Serafi AT. Two faces of the coin: Minireview for dissecting the role of reactive oxygen species in stem cell potency and lineage commitment. J Adv Res. 2018;14:73-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Shaban S, El-Husseny MWA, Abushouk AI, Salem AMA, Mamdouh M, Abdel-Daim MM. Effects of antioxidant supplements on the survival and differentiation of stem cells. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:5032102. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Madhavan L, Ourednik V, Ourednik J. Neural stem/progenitor cells initiate the formation of cellular networks that provide neuroprotection by growth factor-modulated antioxidant expression. Stem Cells. 2008;26(1):254-65. [Crossref] [PubMed]
8. Vallée A, Lecarpentier Y. Crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the canonical WNT/β-catenin pathway in chronic inflammation and oxidative stress during carcinogenesis. Front Immunol. 2018;9:745. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Al Zouabi L, Bardin AJ. Stem cell DNA damage and genome mutation in the context of aging and cancer initiation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2020;12(10):a036210. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Benayoun BA, Pollina EA, Brunet A. Epigenetic regulation of ageing: linking environmental inputs to genomic stability. Nat Rev Mol Cell Biol. 2015;16(10):593-610. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Sui BD, Hu CH, Zheng CX, Jin Y. Microenvironmental views on mesenchymal stem cell differentiation in aging. J Dent Res. 2016;95(12):1333-40. [Crossref] [PubMed]
12. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;87(3): 201-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Muralikumar M. Current understanding of the mesenchymal stem cell-derived exosomes in cancer and aging. Biotechnol Rep (Amst). 2021;31:e00658. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. Science. 2010;328(5976):321-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
15. Abdelmagid SA, Clarke SE, Roke K, Nielsen DE, Badawi A, El-Sohemy A, et al. Ethnicity, sex, FADS genetic variation, and hormonal contraceptive use influence delta-5- and delta-6-desaturase indices and plasma docosahexaenoic acid concentration in young Canadian adults: a cross-sectional study. Nutr Metab (Lond). 2015;12:14. [Crossref] [PubMed] [PMC]

16. Schultz MB, Sinclair DA. When stem cells grow old: phenotypes and mechanisms of stem cell aging. Development. 2016;143(1):3-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Ahmed AS, Sheng MH, Wasnik S, Baylink DJ, Lau KW. Effect of aging on stem cells. World J Exp Med. 2017;7(1):1-10. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Moehrle BM, Geiger H. Aging of hematopoietic stem cells: DNA damage and mutations? Exp Hematol. 2016;44(10):895-901. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Beerman I, Seita J, Inlay MA, Weissman IL, Rossi DJ. Quiescent hematopoietic stem cells accumulate DNA damage during aging that is repaired upon entry into cell cycle. Cell Stem Cell. 2014;15(1):37-50. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. J Clin Invest. 2013;123(3):951-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Wan Y, Finkel T. The mitochondria regulation of stem cell aging. Mech Ageing Dev. 2020;191:111334. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Mu WC, Ohkubo R, Widjaja A, Chen D. The mitochondrial metabolic checkpoint in stem cell aging and rejuvenation. Mech Ageing Dev. 2020;188:111254. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Lee SH, Lee JH, Lee HY, Min KJ. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. BMB Rep. 2019;52(1):24-34. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Ma DK, Marchetto MC, Guo JU, Ming GL, Gage FH, Song H. Epigenetic choreographers of neurogenesis in the adult mammalian brain. Nat Neurosci. 2010;13(11):1338-44. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Beerman I, Rossi DJ. Epigenetic control of stem cell potential during homeostasis, aging, and disease. Cell Stem Cell. 2015;16(6):613-25. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Borrelli E, Nestler EJ, Allis CD, Sassone-Corsi P. Decoding the epigenetic language of neuronal plasticity. Neuron. 2008;60(6):961-74. [Crossref] [PubMed] [PMC]
27. Ren R, Ocampo A, Liu GH, Izpisua Belmonte JC. Regulation of stem cell aging by metabolism and epigenetics. Cell Metab. 2017;26(3):460-74. [Crossref] [PubMed]
28. Erdoğmuş Z. Mezenkimal kök hücre ve maksillofasiyal cerrahide kullanımı [Mesenchymal stem cell and applications in oral-maksillofacial surgery]. İzlek Akademik Dergi. 2019; 2(2):86-94. [Link]
29. Özel HB, Ozan E, Dabak Ö. Embriyonik kök hücreler [Embryonic stem cells: review]. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2008;28(3):333-41. [Link]
30. Liu G, David BT, Trawczynski M, Fessler RG. Advances in pluripotent stem cells: history, mechanisms, technologies, and applications. Stem Cell Rev Rep. 2020;16(1):3-32. [Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Ho YH, Méndez-Ferrer S. Microenvironmental contributions to hematopoietic stem cell aging. Haematologica. 2020;105(1):38-46. [Crossref] [PubMed] [PMC]
32. Lee J, Yoon SR, Choi I, Jung H. Causes and mechanisms of hematopoietic stem cell aging. Int J Mol Sci. 2019;20(6):1272. [Crossref] [PubMed] [PMC]
33. Yang YK. Aging of mesenchymal stem cells: Implication in regenerative medicine. Regen Ther. 2018;9:120-2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
34. Benitah SA, Welz PS. Circadian regulation of adult stem cell homeostasis and aging. Cell Stem Cell. 2020;26(6):817-31. [Crossref] [PubMed]
35. Boulestreau J, Maumus M, Rozier P, Jorgensen C, Noël D. Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles in aging. Front Cell Dev Biol. 2020;8:107. [Crossref] [PubMed] [PMC]
36. Jones DL, Rando TA. Emerging models and paradigms for stem cell ageing. Nat Cell Biol. 2011;13(5):506-12. [Crossref] [PubMed] [PMC]
37. Tereshina EV. [Metabolic abnormalities as a basis for age-dependent diseases and aging? State of the art]. Adv Gerontol. 2009;22(1): 129-38. Russian. [PubMed]
38. Nicaise AM, Willis CM, Crocker SJ, Pluchino S. Stem cells of the aging brain. Front Aging Neurosci. 2020;12:247. [Crossref] [PubMed] [PMC]
39. Navarro Negredo P, Yeo RW, Brunet A. Aging and rejuvenation of neural stem cells and their niches. Cell Stem Cell. 2020;27(2):202-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Brack AS, Mu-oz-Cánoves P. The ins and outs of muscle stem cell aging. Skelet Muscle. 2016;6:1. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Yamakawa H, Kusumoto D, Hashimoto H, Yuasa S. Stem cell aging in skeletal muscle regeneration and disease. Int J Mol Sci. 2020;21(5):1830. [Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Oinam L, Changarathil G, Raja E, Ngo YX, Tateno H, Sada A, et al. Glycome profiling by lectin microarray reveals dynamic glycan alterations during epidermal stem cell aging. Aging Cell. 2020;19(8):e13190. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Ge Y, Miao Y, Gur-Cohen S, Gomez N, Yang H, Nikolova M, et al. The aging skin microenvironment dictates stem cell behavior. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(10):5339-50. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Liu N, Matsumura H, Kato T, Ichinose S, Takada A, Namiki T, et al. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing. Nature. 2019;568(7752):344-50. [Crossref] [PubMed]
45. Changarathil G, Ramirez K, Isoda H, Sada A, Yanagisawa H. Wild-type and SAMP8 mice show age-dependent changes in distinct stem cell compartments of the interfollicular epidermis. PLoS One. 2019;14(5):e0215908. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. Jasper H. Intestinal stem cell aging: origins and interventions. Annu Rev Physiol. 2020; 82:203-26. [Crossref] [PubMed]
47. Merlos-Suárez A, Barriga FM, Jung P, Iglesias M, Céspedes MV, Rossell D, et al. The intestinal stem cell signature identifies colorectal cancer stem cells and predicts disease relapse. Cell Stem Cell. 2011;8(5):511-24. [Crossref] [PubMed]
48. Patel BB, Yu Y, Du J, Levi E, Phillip PA, Majumdar AP. Age-related increase in colorectal cancer stem cells in macroscopically normal mucosa of patients with adenomas: a risk factor for colon cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2009;378(3):344-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
49. Jeyapalan JC, Ferreira M, Sedivy JM, Herbig U. Accumulation of senescent cells in mitotic tissue of aging primates. Mech Ageing Dev. 2007;128(1):36-44. [Crossref] [PubMed] [PMC]
50. Zhou S, Greenberger JS, Epperly MW, Goff JP, Adler C, Leboff MS, et al. Age-related intrinsic changes in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their differentiation to osteoblasts. Aging Cell. 2008;7(3):335-43. [Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Roos CM, Zhang B, Palmer AK, Ogrodnik MB, Pirtskhalava T, Thalji NM, et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. Aging Cell. 2016;15(5):973-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
52. Soto-Gamez A, Demaria M. Therapeutic interventions for aging: the case of cellular senescence. Drug Discov Today. 2017;22(5): 786-95. [Crossref] [PubMed]
53. Chrousos GP, Kino T. Glucocorticoid signaling in the cell. Expanding clinical implications to complex human behavioral and somatic disorders. Ann N Y Acad Sci. 2009;1179:153-66. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Zanchi NE, Filho MA, Felitti V, Nicastro H, Lorenzeti FM, Lancha AH Jr. Glucocorticoids: extensive physiological actions modulated through multiple mechanisms of gene regulation. J Cell Physiol. 2010;224(2):311-5. [Crossref] [PubMed]
55. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonia T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. Nature. 2011;479(7372):232-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]

56. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, Dunn BK, Ford L, DeCensi A, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. Cancer Prev Res (Phila). 2014;7(9):867-85. [Crossref] [PubMed] [PMC]

57. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(15):1577-89. [Crossref] [PubMed]

58. Moiseeva O, Deschênes-Simard X, St-Germain E, Igelmann S, Huot G, Cadar AE, et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF-κB activation. Aging Cell. 2013;12(3):489-98. [Crossref] [PubMed]

59. Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types. Cancer Res. 2011;71(9):3196-201. [Crossref] [PubMed] [PMC]

60. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsichlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. Cancer Res. 2009;69(19):7507-11. Erratum in: Cancer Res. 2009;69(22):8832. [Crossref] [PubMed] [PMC]

61. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, Palacios HH, Mote PL, Scheibye-Knudsen M, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. Nat Commun. 2013;4:2192. [Crossref] [PubMed] [PMC]

62. Pitozzi V, Mocali A, Laurenzana A, Giannoni E, Cifola I, Battaglia C, et al. Chronic resveratrol treatment ameliorates cell adhesion and mitigates the inflammatory phenotype in senescent human fibroblasts. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;68(4):371-81. [Crossref] [PubMed]

63. Lim H, Park H, Kim HP. Effects of flavonoids on senescence-associated secretory phenotype formation from bleomycin-induced senescence in BJ fibroblasts. Biochem Pharmacol. 2015;96(4):337-48. [Crossref] [PubMed]

64. Ferrand M, Kirsh O, Griveau A, Vindrieux D, Martin N, Defossez PA, et al. Screening of a kinase library reveals novel pro-senescence kinases and their common NF-κB-dependent transcriptional program. Aging (Albany NY). 2015;7(11):986-1003. [Crossref] [PubMed] [PMC]

65. Demidenko ZN, Zubova SG, Bukreeva EI, Pospelov VA, Pospelova TV, Blagosklonny MV. Rapamycin decelerates cellular senescence. Cell Cycle. 2009;8(12):1888-95. [Crossref] [PubMed]

66. Lamming DW, Ye L, Sabatini DM, Baur JA. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. J Clin Invest. 2013;123(3):980-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]

67. Leontieva OV, Demidenko ZN, Blagosklonny MV. Dual mTORC1/C2 inhibitors suppress cellular geroconversion (a senescence program). Oncotarget. 2015;6(27):23238-48. [Crossref] [PubMed] [PMC]

68. Sakoda K, Yamamoto M, Negishi Y, Liao JK, Node K, Izumi Y. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells. J Dent Res. 2006;85(6):520-3. [Crossref] [PubMed] [PMC]

69. Liu S, Uppal H, Demaria M, Desprez PY, Campisi J, Kapahi P. Simvastatin suppresses breast cancer cell proliferation induced by senescent cells. Sci Rep. 2015;5:17895. [Crossref] [PubMed] [PMC]

70. Zhu Y, Tchkonia T, Fuhrmann-Stroissnigg H, Dai HM, Ling YY, Stout MB, et al. Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors. Aging Cell. 2016;15(3):428-35. [Crossref] [PubMed] [PMC]

71. Chang J, Wang Y, Shao L, Laberge RM, Demaria M, Campisi J, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. Nat Med. 2016;22(1):78-83. [Crossref] [PubMed] [PMC]

72. Olave NC, Grenett MH, Cadeiras M, Grenett HE, Higgins PJ. Upstream stimulatory factor-2 mediates quercetin-induced suppression of PAI-1 gene expression in human endothelial cells. J Cell Biochem. 2010;111(3):720-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]

73. Tchkonia T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, Van Deursen J, Lustgarten J, Scrable H, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. Aging Cell. 2010;9(5):667-84. [Crossref] [PubMed] [PMC]

74. Rudin CM, Hann CL, Garon EB, Ribeiro de Oliveira M, Bonomi PD, Camidge DR, et al. Phase II study of single-agent navitoclax (ABT-263) and biomarker correlates in patients with relapsed small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2012;18(11):3163-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]

75. Mak SS, Moriyama M, Nishioka E, Osawa M, Nishikawa S. Indispensable role of Bcl2 in the development of the melanocyte stem cell. Dev Biol. 2006;291(1):144-53. [Crossref] [PubMed]