

CONFERINȚA NAȚIONALĂ  
“ZILELE CALITĂȚII ÎN SĂNĂTATE” – EDIȚIA a VI-a

28 – 29 martie 2025

## MEDICINA 5 P -

# Perspective pentru era *reverse-ageing* ?



**Prof. dr. Alina Mihaela PASCU**

*Facultatea de Medicină*

*Universitatea Transilvania din Brașov*

# CEI 5 P AI MEDICINEI MODERNE

- **P**REVENTIVĂ
- **P**ERSONALIZATĂ
- **P**RECISĂ (DE PRECIZIE)
- **P**REDICTIVĂ
- **P**ARTICIPATIVĂ

# MEDICINA PREVENTIVĂ

- Medicina tradițională = reactivă / curativă / suportivă
- Pacient – (lat. *patiens* / *pati* = a suferi)
- Starea de sănătate – concept dinamic → Pacientul sănătos
- Conceptul de boli cronice
- Etio-patogeneză
  - → abandonarea criteriilor de clasificare a bolilor (sec. IX-X)
  - → extinderea conceptului de stare de sănătate = viziune globală / holistică și sustenabilă (definiția OMS)
- Medicina modernă = proactivă (preventivă)

# MEDICINA **P**REVENTIVĂ

## PREVENȚIA

Primordială

Primară

Secundară

Terțiară

Cuaternară

# MEDICINA PERSONALIZATĂ

- În acord cu definiția OMS a stării de sănătate
- Spre deosebire de medicina contemporană, focusată pe grupuri populaționale largi medicina 5P ține cont de caracteristicile specifice ale individului – **profilul genetic și epigenetic, farmacogenetic**
- **Proiectarea studiilor clinice** - este nerealist să presupunem că toți indivizii au o evoluție similară și reacționează în același mod la o metodă terapeutică

# MEDICINA **P**RECISĂ (DE PRECIZIE)

## - Apariția unei revoluții conceptuale în medicina modernă – 5 paradigme ale medicinei 5P

1. Dezvoltarea și democratizarea instrumentelor de analiză a mecanismelor organismelor vii – apariția unei noi discipline medicale - **biologia moleculară**
  - dezvoltarea clonării genelor
  - bazele tehnologice pentru biotehnologii
2. Implementarea unor proiecte majore transnaționale → **secvențierea genomului uman**
3. Crearea de **echipe** medicale și științifice **multidisciplinare**
  - provocare pentru programele actuale de predare în cursurile universitare de științe biomedicale
4. Dezvoltarea unei noi discipline, **biologia sistemelor** → viziune integrativă asupra funcționării sistemelor vii
5. Conceptualizarea unei noi practici medicale cunoscută sub numele de **medicină de sisteme**, rezultatul aplicării biologiei sistemelor în practica medicală.

# MEDICINA **P**REDICTIVĂ

- Corolarul MEDICINEI PREVENTIVE / PERSONALIZATE / DE PRECIZIE

## **Predicția:**

- incidenței / prevalenței
- evoluției
- expectanțelor, rezultatelor / efectelor colaterale ale terapiei

# MEDICINA PARTICIPATIVĂ

- Medicina tradițională utilizează în principal profesioniștii din domeniul sănătății și serviciile publice pentru a oferi educație pentru sănătate
- **Medicina 5P** plasează rețelele (publice, pacienți și profesioniști din domeniul sănătății) în centrul său pentru a informa și educa pacienții, profesioniștii din domeniul sănătății, îngrijitorii (familia și prietenii)
  - = **participativă** - invită subiectul să devină un jucător în propriul program de prevenție și îngrijire
  - Compliantă → **ADERENȚĂ**



.....*Perspective pentru era reverse-ageing ?*

## **Cercetarea *ageing / antiageing* – ritm lent**

- Două revoluții majore

### **1). *Revoluția în speranța de viață la naștere***

- *Speranța de viață la naștere s-a dublat în decursul unui secol - eradicarea mortalității infantile (igiena, vaccinare, antibiotice)*

**2). *Creșterea longevității*** (începând cu anii 1950) - dezvoltarea metodelor de screening / dg. / terapie în bolile asociate îmbătrânirii (DZ, boli CV, neurodegenerative, oncologice, etc.).

.....*Perspective pentru era reverse-ageing ?*

**Cercetarea *ageing / antiageing* – ritm lent**

- ....**Calitatea vieții** odată cu creșterea speranței de viață????
- Îmbătrânim pentru că celulele noastre îmbătrânesc..... → odată cu înaintarea în vârstă s-au identificat 2 tipuri de celule *age-related*:
  - **celule senescente**
  - celule care au tendința de deteriorare funcțională / structurală prin deprogramare
- Oare nu ar trebui să considerăm bătrânețea ca pe o boală în sine, pe care ar trebui să o tratăm ? / prevenim

.....Perspective pentru era *reverse-ageing* ?

**Cercetarea *ageing* / *antiageing* – PROVOCĂRI / PERSPECTIVE:**

- Oare nu ar trebui să considerăm bătrânețea ca pe o boală în sine, pe care ar trebui să o tratăm / prevenim ?

- .... *Reversing the ageing process* ?

*Researchers are lobbying to set up clinical trials on healthy elderly people*

# ***TURNING BACK THE CLOCK OF AGEING REVERSE AGEING***

- 1. TELOMERAZELE – revitalizarea ADN-ului**
- 2. Terapia SENOLITICĂ – distrugerea celulelor senescente**
- 3. REPROGRAMAREA CELULARĂ – inversarea ceasului biologic**

# ***TURNING BACK THE CLOCK OF AGEING REVERSE AGEING***

- 1. TELOMERAZELE – revitalizarea ADN-ului**
- 2. Terapia SENOLITICĂ – distrugerea celulelor senescente**
- 3. REPROGRAMAREA CELULARĂ – inversarea ceasului biologic**

# TURNING BACK THE CLOCK OF AGEING REVERSE AGEING

## 1. TELOMERAZELE – revitalizarea ADN-ului

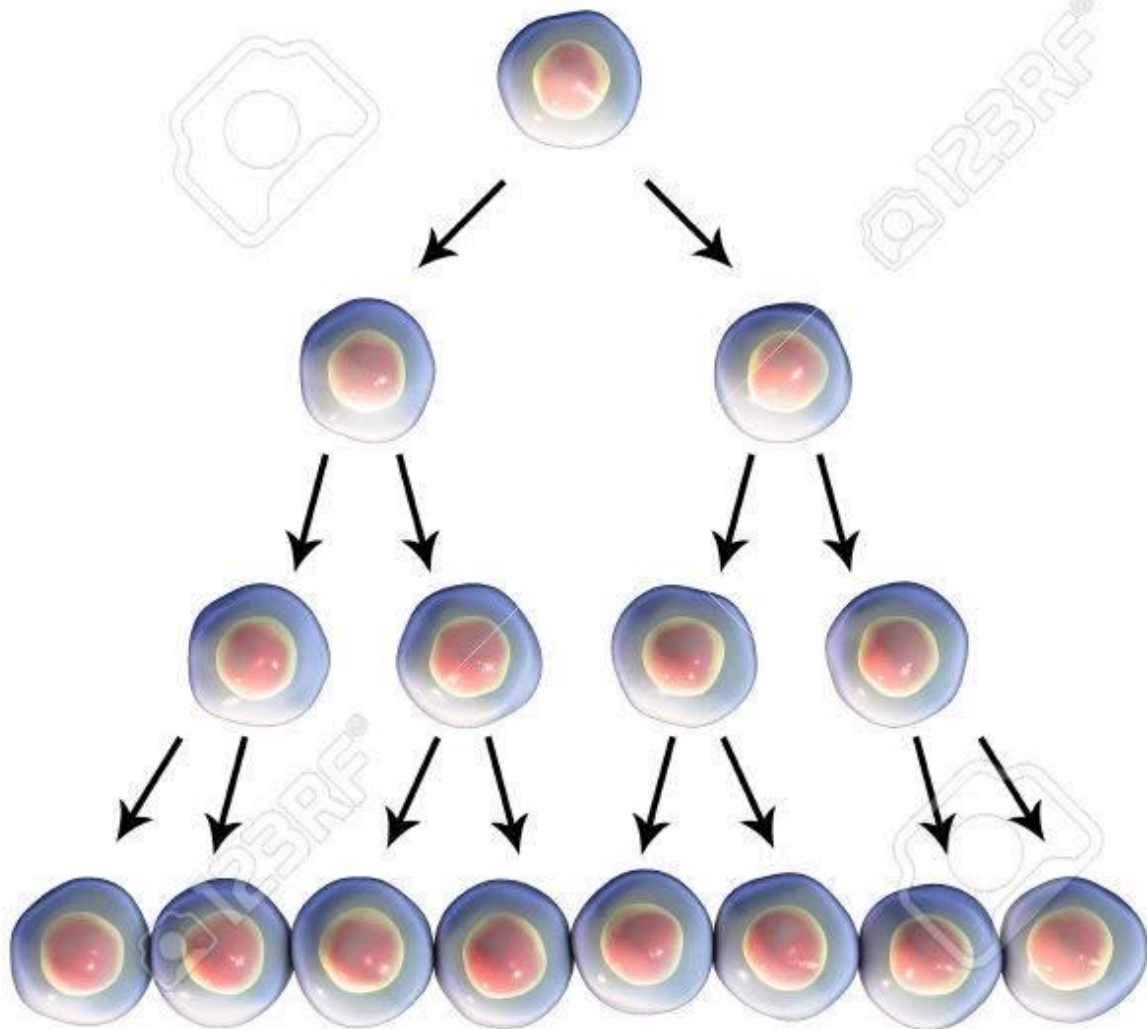
**TELOMERUL** (din gr. *telos* - capăt și *meros* - parte)

- o regiune de ADN repetitiv situat la capătul fiecărui cromozom linear
- **Turn-over-ul celular: transmiterea informației genetice prin replicarea ADN**
- **ADN polimerazele** (asamblarea nucleotidelor): molecula inițială de ADN este replicată pt. a crea două secvențe identice de ADN (la fiecare diviziune a unei celule, ADN polimerază dublează ADN-ul celulei)  
*(premiul Nobel 1959, Komberg et al.)*
- ADN-polimeraza - incapabilă să copieze capetele ADN → odată cu fiecare replicare celulară se pierd aprox. 30-200 repetiții din telomer → o permanentă scurtare a telomerilor

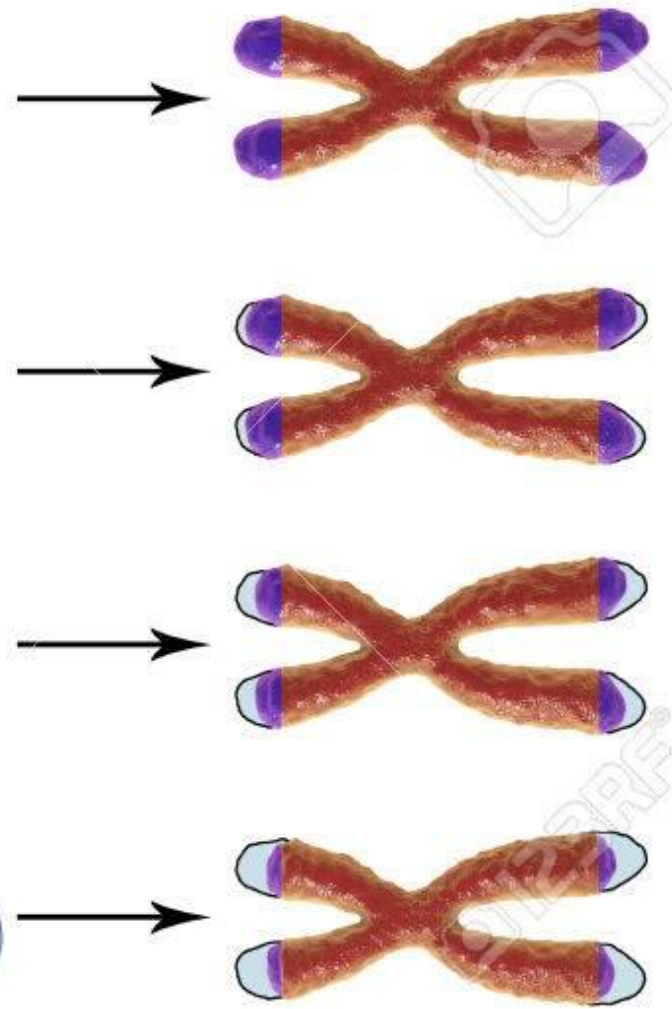
Telomeres



Chromosome



Cell division



Telomere shortening

# TURNING BACK THE CLOCK OF AGEING REVERSE AGEING

## 1. TELOMERAZELE – revitalizarea ADN-ului

### TELOMERAZELE (enzimele nemuririi)

- scurtarea telomerilor → pierderea stabilității cromozomilor / rearanjări cromozomiale → moartea celulară (apoptoză)
  - intrarea într-o stare numită senescență replicative
- **enzime care controlează și restabilesc secvențele repetitive pierdute**  
(Blackburn, Szostak și Greider, Nobel Prize- 2009)
- Studii experimentale: administrarea telomerazelor potențial ↑ de diviziune / reînnoire celulară DAR cu prețul ↑ masive a riscului bolilor pentru care diviziunea celulară excesivă este *modus operandi*: afecțiunile oncologice
- **PROVOCAREA ACTUALĂ**
  - administrarea intermitentă de telomerază
  - studii experimentale → studii pe om

# ***TURNING BACK THE CLOCK OF AGEING REVERSE AGEING***


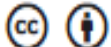
## **2. Terapia SENOLITICĂ – distrugerea celulelor senescente**

- Celulele senescente → emit un cocktail de molecule citotoxice (**SASP** *the senescence-associated secretory phenotype*)

(Herbig et al., [2006](#); Coppé et al., [2008](#); Kuilman et al., [2008](#))

→ grăbesc apoptoza celulară → ↑ riscul bolilor degenerative





- Distrugerea selectivă a celulelor senescente – **MEDICAȚIA SENOLITICĂ**: clearance-ul celulelor senescente prin activarea unei gene “suicidare”
- Dasatinib, PAI-2, PI3K, quercetina

Original Article |  Open Access | 

# The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs

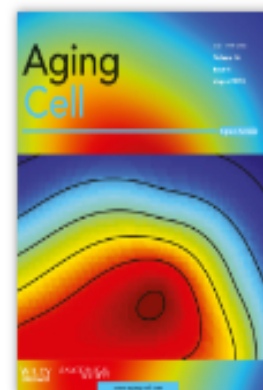
Yi Zhu, Tamara Tchkonja, Tamar Pirtskhalava, Adam C. Gower, Husheng Ding, Nino Giorgadze, Allyson K. Palmer, Yuji Ikeno, Gene B. Hubbard, Marc Lenburg, Steven P. O'Hara ... [See all authors](#) ▾

First published: 09 March 2015 | <https://doi.org/10.1111/accel.12344> | Citations: 1,715

 SECTIONS PDF  TOOLS  SHARE

## Summary

The healthspan of mice is enhanced by killing senescent cells using a transgenic suicide gene. Achieving the same using small molecules would have a tremendous impact on quality of life and the burden of age-related chronic diseases. Here, we describe the rationale for identification and validation of a new class of drugs termed senolytics, which



Volume 14, Issue 4  
August 2015  
Pages 644-658



Figures



References



Related



Information

## Recommended

[Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors](#)

Yi Zhu, Tamara Tchkonja,  
Heike Fuhrmann-Stroissnigg,  
Haiming M. Dai, Yuanyuan Y. Ling,  
Michael B. Stout, Tamar Pirtskhalava,  
Nino Giorgadze, Kurt O. Johnson,  
Cory B. Giles, Jonathan D. Wren,  
Laura J. Niedernhofer, Paul D. Robbins,  
James L. Kirkland

Despite their harsh internal and external microenvironments, senescent cells are viable. They survive even though they have active DNA damage responses, heightened metabolic flux, and increased local levels of SASP inflammatory cytokines and other factors that are able to induce apoptosis. Indeed, senescent cells are better able to withstand stresses such as serum deprivation than nonsenescent cells (Wang, 1995; Fridman & Lowe, 2003). *In vivo*, senescent cells appear to be removed by the immune system (Xue et al., 2007), rather than apoptosis or necrosis. Therefore, we hypothesized that (i) anti-apoptotic, pro-survival mechanisms could be up-regulated in senescent cells and (ii) interfering with these protective mechanisms might achieve selective elimination of senescent cells. Based on these hypotheses, here we identified several clinically used drugs that induce apoptosis preferentially of senescent cells *in vitro* and *in vivo*, leading to improved cardiovascular function and exercise endurance, reduced osteoporosis and frailty, and extended healthspan in several murine systems.

**Despite early failures in the clinic, the idea of anti-aging therapies that purge the body of dying cells is gaining traction with a raft of startups now focused on senescence.**

## nature biotechnology

[Explore content](#) ▾ [About the journal](#) ▾ [Publish with us](#) ▾ [Subscribe](#)

[nature](#) > [nature biotechnology](#) > [news feature](#) > [article](#)

News Feature | Published: 12 November 2020

# Send in the senolytics

[Elie Dolgin](#)

[Nature Biotechnology](#) **38**, 1371–1377 (2020) | [Cite this article](#)

**Table 1 | Selected biotech companies focused on senolytics**

Company (year founded)	Business focus/technology
1E Therapeutics (2020)	Antisense oligonucleotide-based senolytics
Atropos Therapeutics (2018)	Targeting transition between quiescence and senescence (senescence after growth arrest, or SAGA)
Clarea Biotech (2018)	Targeting FOXO4 to release proapoptotic p53
Deciduous Therapeutics (2018)	Activating immune cells to clear senescent cells
Dialectic Therapeutics (2018)	Systemic delivery of senolytic agents using proteolysis-targeting chimeras (PROTACs)
Dorian Therapeutics (2018)	Targeting USP16, a deubiquitination enzyme, to reverse senescence
Eternans (2017)	FOXO4-binding peptide
FoxBio (2018)	Targeting p53/FOXO4 prosurvival pathways in senescent cells
Genome Protection (2018)	Stimulating innate immunity to eradicate genome-compromised cells
Geras Bio (2020)	SASP inhibitors
Insilico Medicine/ Taisho (2020)	AI target identification and generation/validation
NRTK Biosciences (2020)	Synthetic optimization of approved drugs and supplements
Numeric Biotech (2017)	Selective targeting of FOXO4-p53
Otsin Biotechnologies (2014)	Gene therapy with caspase-9 activated in p16-positive cells
Oncosence (2019)	Monoclonal antibodies targeting tumor cells after inducing them to senescence
OneSkin (2016)	Peptide that modulates senescence-related signaling pathways and enhances DNA repair
Recursion Pharma (2013)	AI drug discovery platform
Rejuversen (2020)	Antibody against PD-L2 that promotes immune-mediated clearance of senescent cancer cells
Rubedo Life Sciences (2018)	Small-molecule senolytics
Senisca (2020)	Antisense oligonucleotides against splicing factors
Senolytic Therapeutics (2017)	Senolytic and senomorphic drugs to treat fibrosis
SIWA Therapeutics (2006)	Antibody against glycation surface molecule
Unity Biotechnology (2011)	Targeting various senescence-related proteins (Bcl-xL)

# ***TURNING BACK THE CLOCK OF AGEING REVERSE AGEING***

## **3. REPROGRAMAREA CELULARĂ – inversarea ceasului biologic**

- ***science-fiction ?***
- **probabil cea mai incitantă idee în biologia îmbătrânirii în acest moment**
- **știm suficient pentru a obține acest lucru de la rezultate experimentale în laborator, la tehnologia medicală funcțională în lumea reală?**

# ***TURNING BACK THE CLOCK OF AGEING REVERSE AGEING***

## **3. REPROGRAMAREA CELULARĂ – inversarea ceasului biologic**

- Tehnica publicată pentru prima dată la mijlocul anilor 2000 - *Shinya Yamanaka*
- *Ipoteza de lucru* – identificarea factorilor care condiționează status-ul de pluripotență a celulelor embrionare
- o combinație de doar patru gene (Oct3/4, Sox2, c-Myc, and Klf4) = „**factorii Yamanaka**” e suficientă pentru ca orice celulă din organism să revină la statusul de pluripotență = ***iPS (induced pluripotent stem) cells***

*Kazutoshi Takahashi and Shinya Yamanaka, Nobel Price 2012*

# ***TURNING BACK THE CLOCK OF AGEING REVERSE AGEING***

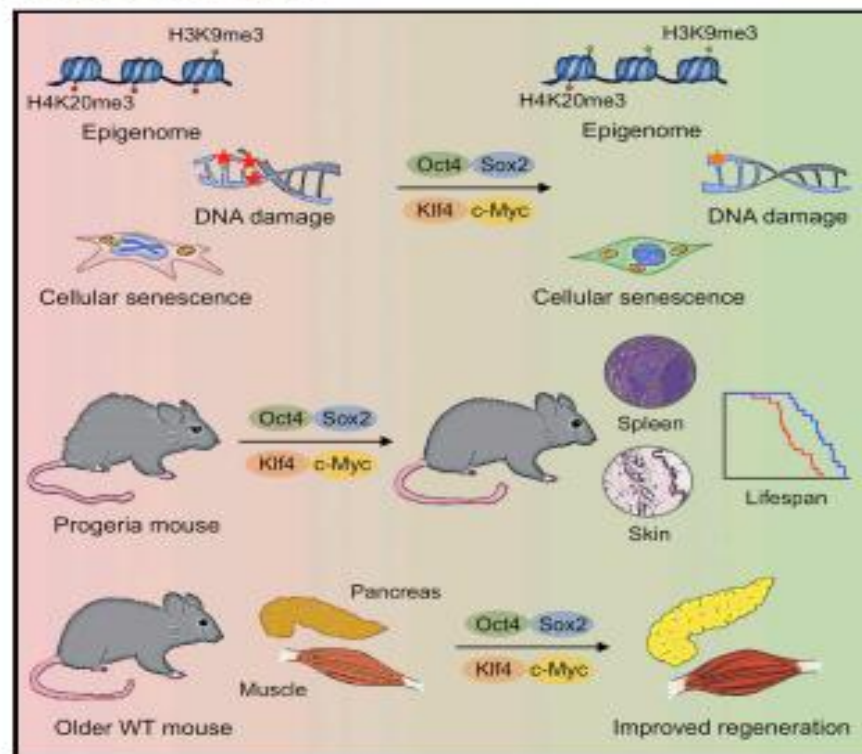
## **3. REPROGRAMAREA CELULARĂ – inversarea ceasului biologic**

- Prin **activarea intermitentă a factoriilor Yamanaka** o celulă poate pierde câțiva ani de vârstă biologică fără a se transforma într-un alt tip de celulă

*Ocampo et al., 2016, Cell 167, 1719–1733  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.052>*

# In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming

## Graphical Abstract



## Highlights

- Partial reprogramming erases cellular markers of aging in mouse and human cells
- Induction of OSKM in progeria mice ameliorates signs of aging and extends lifespan
- In vivo reprogramming improves regeneration in 12-month-old wild-type mice

## Authors

Alejandro Ocampo, Pradeep Reddy, Paloma Martinez-Redondo, ..., Isabel Guillen, Pedro Guillen, Juan Carlos Izpisua Belmonte

## Correspondence

belmonte@salk.edu

## In Brief

Cellular reprogramming by transient expression of Yamanaka factors ameliorates age-associated symptoms, prolongs lifespan in progeroid mice, and improves tissue homeostasis in older mice.

# ***TURNING BACK THE CLOCK OF AGEING REVERSE AGEING***

## **3. REPROGRAMAREA CELULARĂ – inversarea ceasului biologic**

- **Altos Labs** (Jeff Bezos, *startup* de 3 miliarde de dolari)
- *Obiectiv* transformarea acestor idei de la o veste grozavă pentru șoareci, la o veste grozavă pentru oameni
- *Provocări:*
  - putem transpune aceste rezultate promițătoare de la un fenomen observat la șoarecii modificați genetic în laborator la noi, **oamenii nemodificați, care se plimbă în sălbăticie ?**
  - ar putea fi 3 miliarde de dolari suficienți pentru a afla ?
  - **dileme etice: disponibilitatea, accesul**

BIOTECHNOLOGY AND HEALTH

# Meet Altos Labs, Silicon Valley's latest wild bet on living forever

Funders of a deep-pocketed new "rejuvenation" startup are said to include Jeff Bezos and Yuri Milner.

By Antonio Regalado

September 4, 2021



ALAMY, GETTY (BEZOS)