

SENESCÊNCIA



**Driele Neske Garcia
Augusto Schneider**

**Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Pelotas**

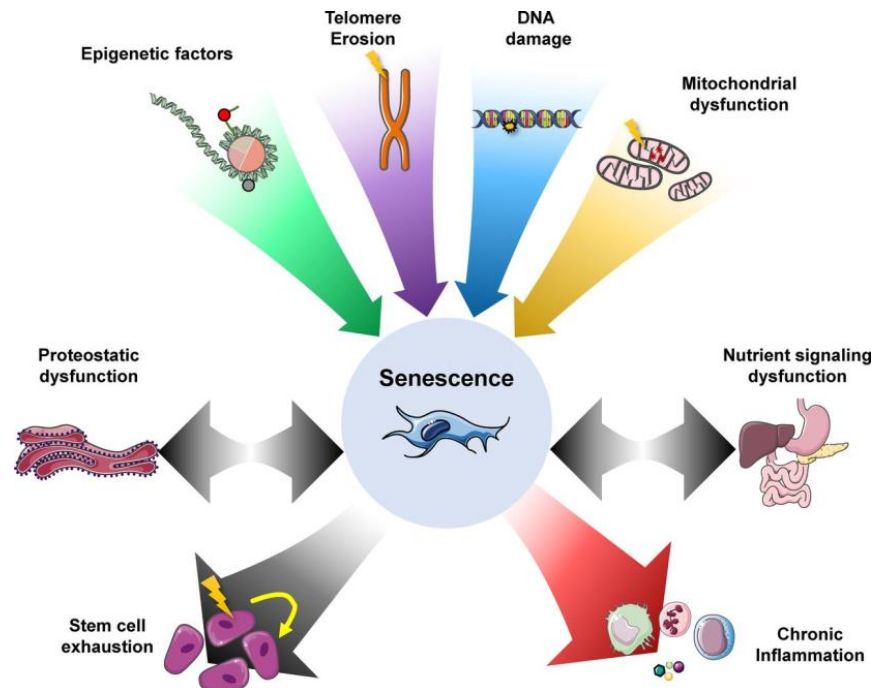
Objetivos

- ✓ O que é? Porque ocorre? Como ocorre?
- ✓ Associação com envelhecimento e com doenças já estudadas.
- ✓ Importância do assunto e algumas perspectivas



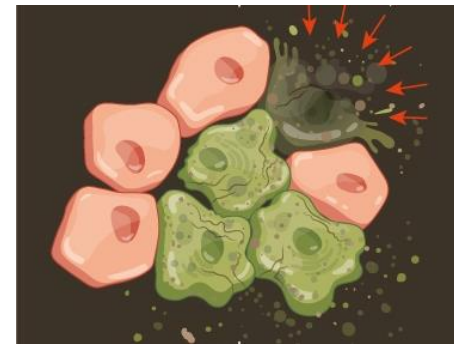
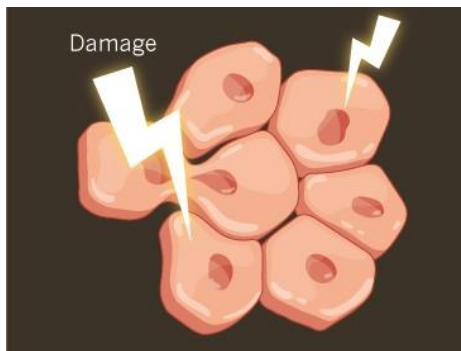
SENESCÊNCIA

O que é? Porque ocorre? Como ocorre?



SENESCÊNCIA

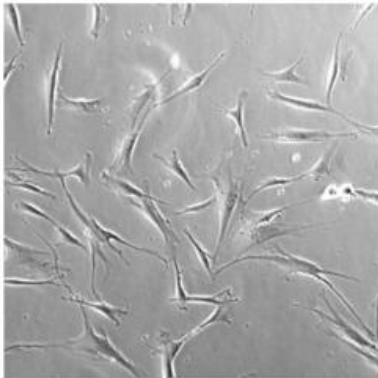
- É uma **resposta** projetada, principalmente para **eliminar células danificadas**.
- Inicia o processo de **reparação tecidual** → “Solução do problema”
- **Evita tumorigênese** – formação células que podem se tornar malignas;



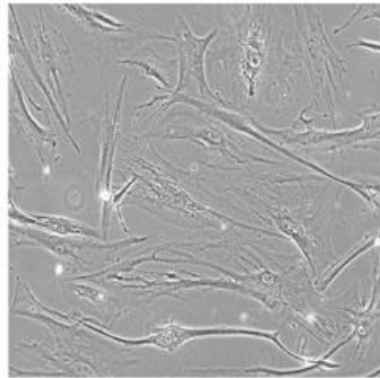
SENESCÊNCIA

Hayflick e Moorhead, 1961 → Fibroblastos- in vitro

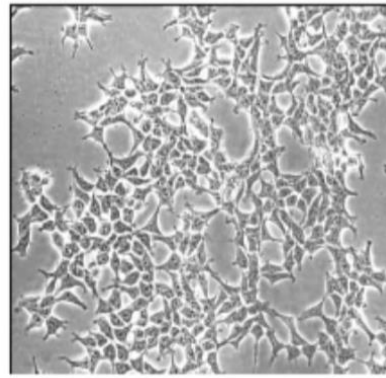
a



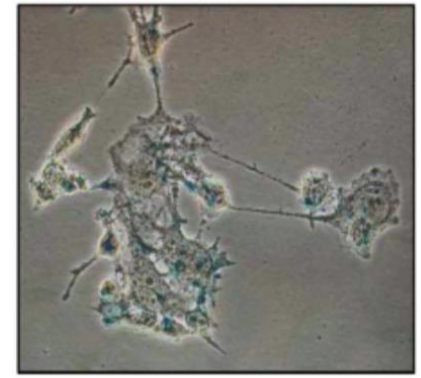
b



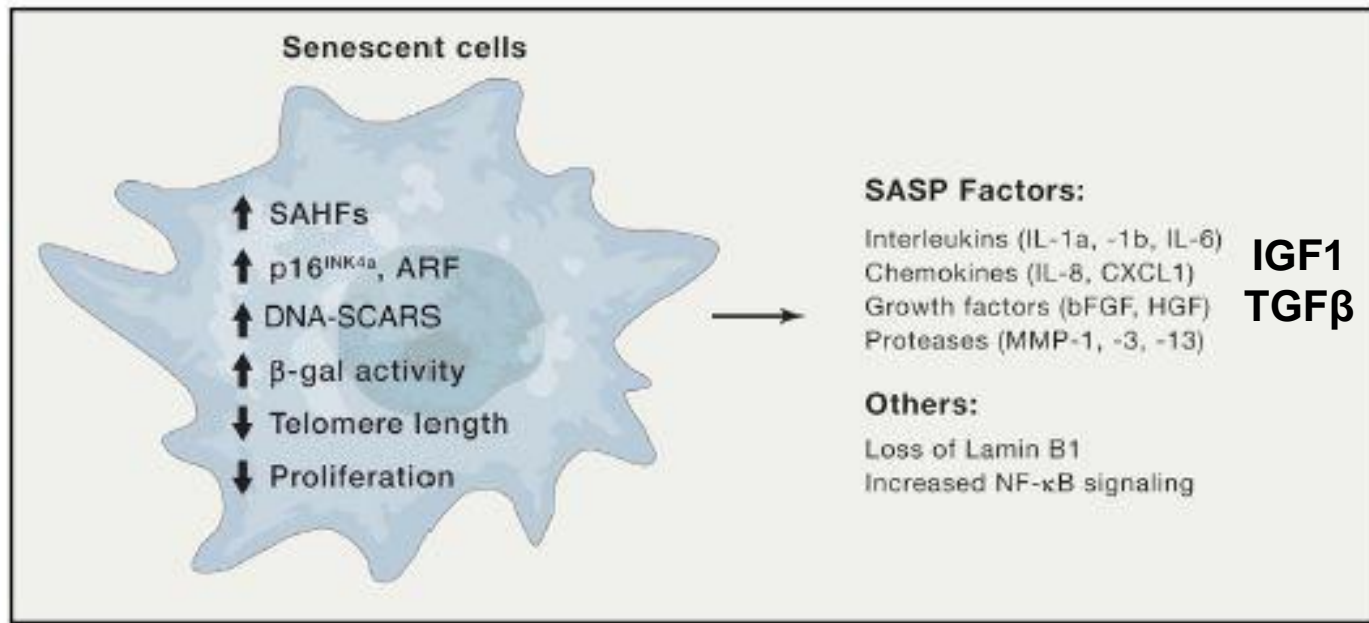
CONTROL



SENESCENT



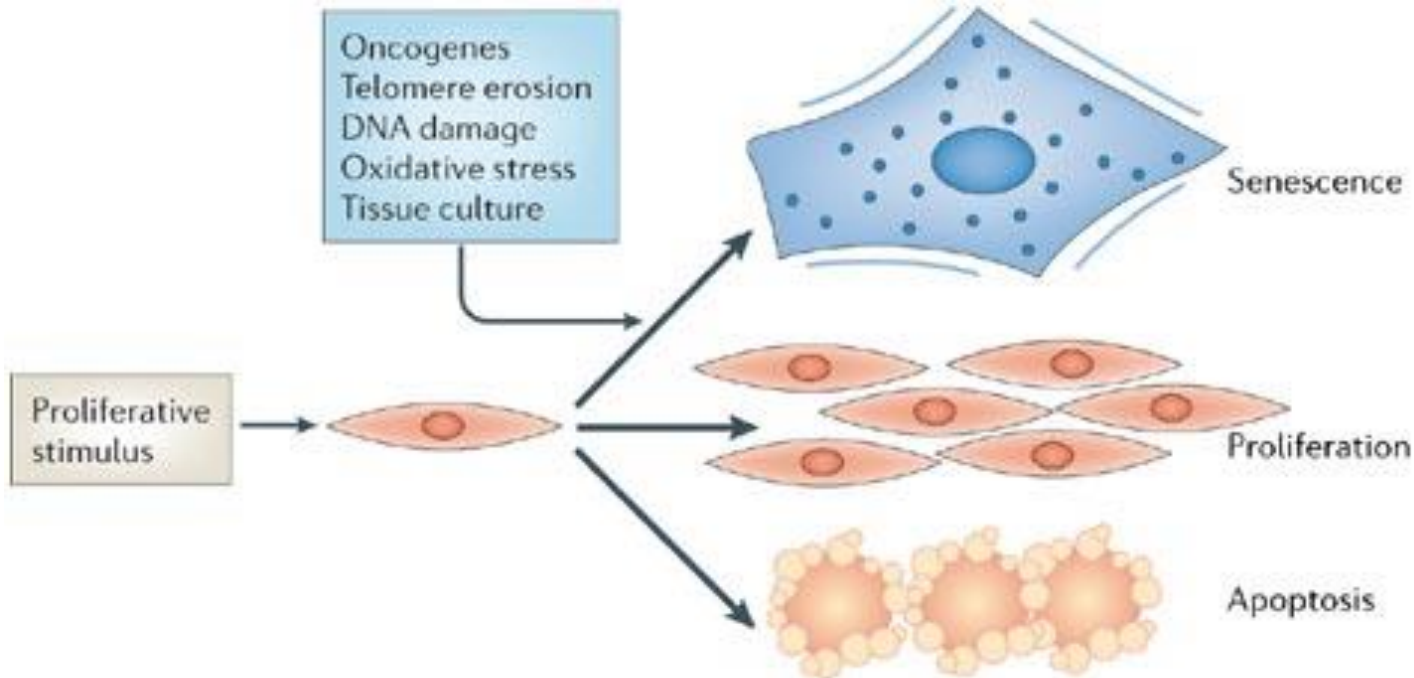
SENESCÊNCIA



O SASP pode variar...

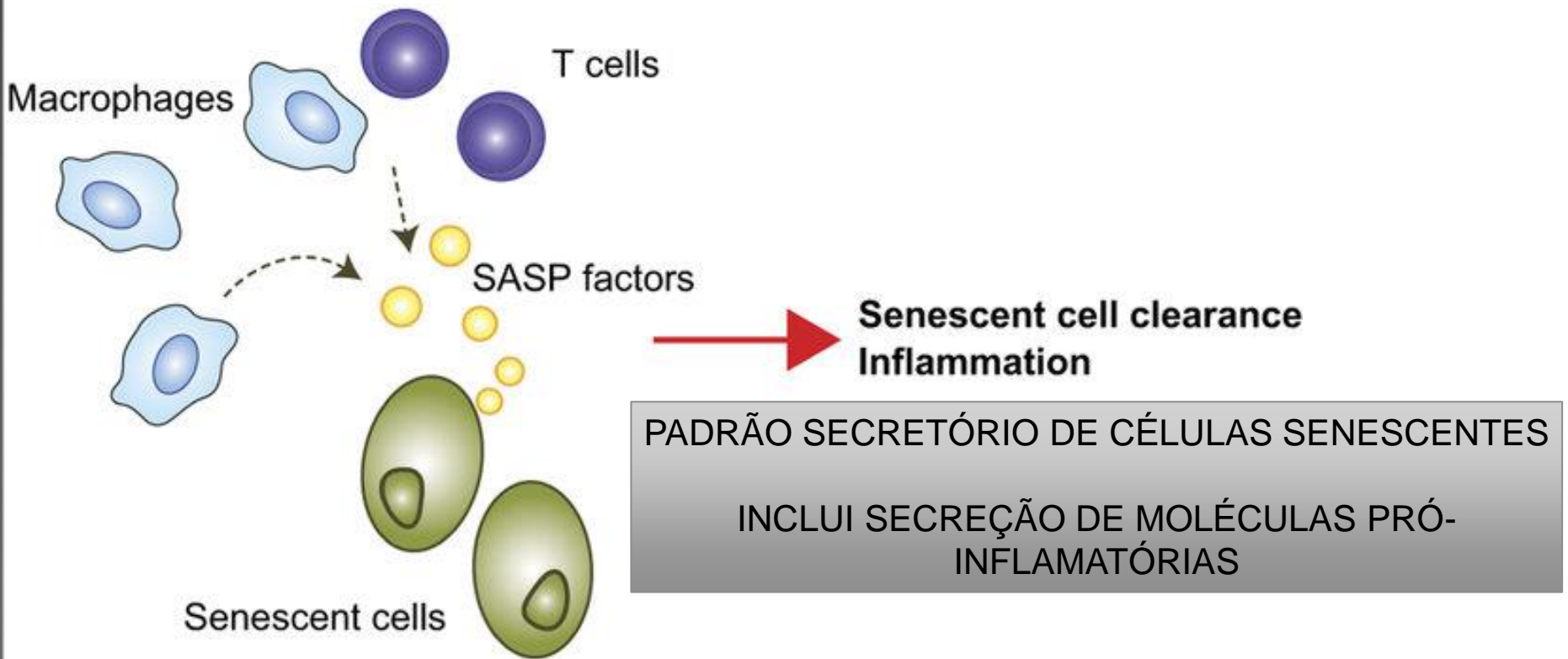
He e Sharpless, 2017

INFLAMAÇÃO



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

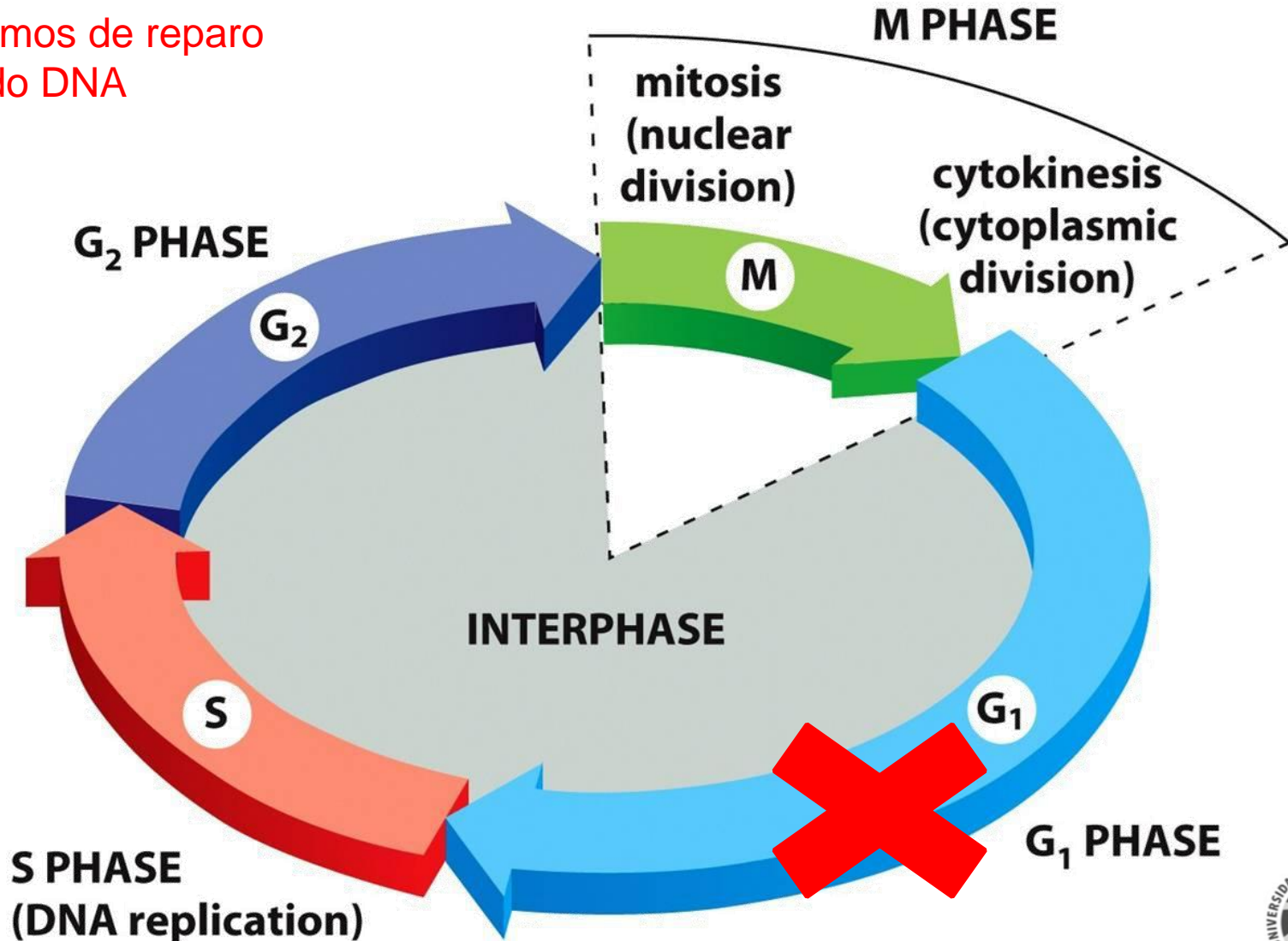
Senescência é diferente de apoptose, é um dos mecanismos de controle da proliferação celular.



O processo inflamatório envolvido com o SASP será de suma importância para o surgimento de doenças e ou sua progressão.

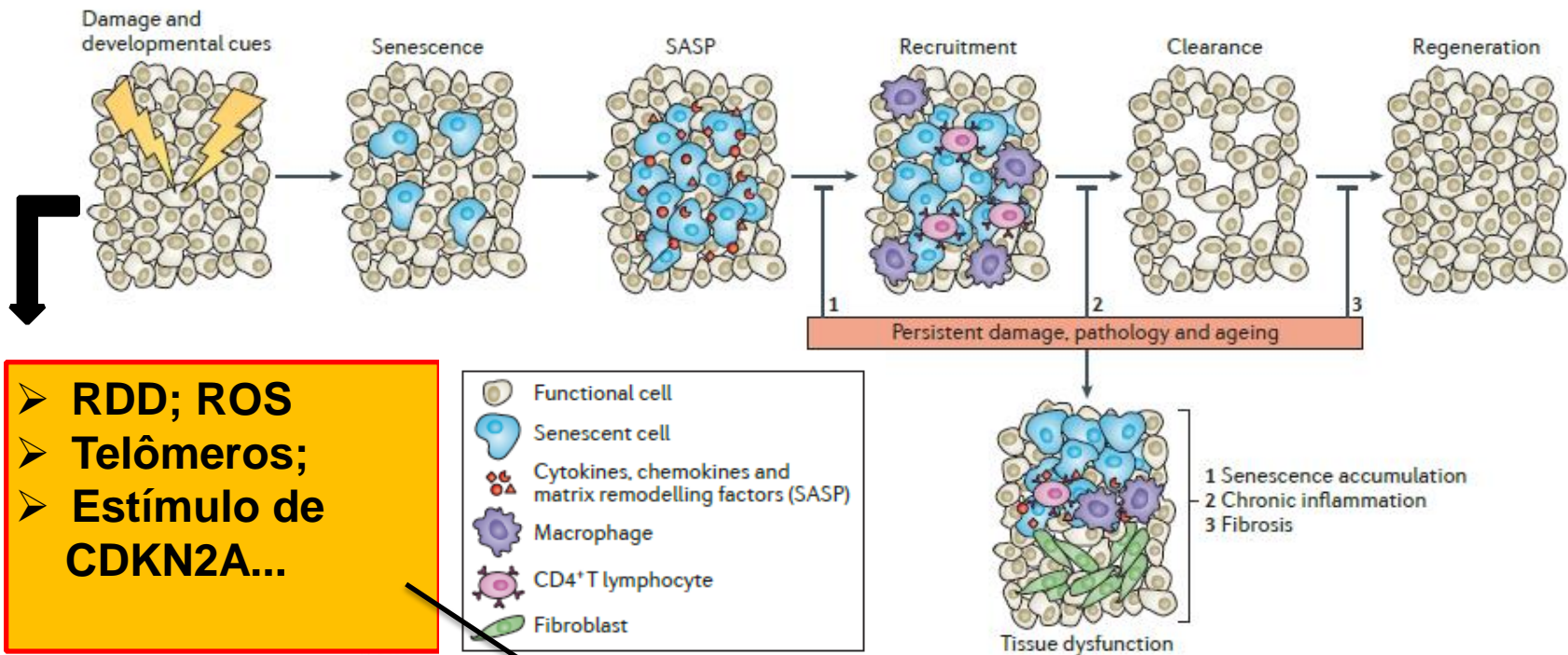
SENESCÊNCIA

Mecanismos de reparo
do DNA



SENESCÊNCIA

Senescência → depuração/remoção → regeneração

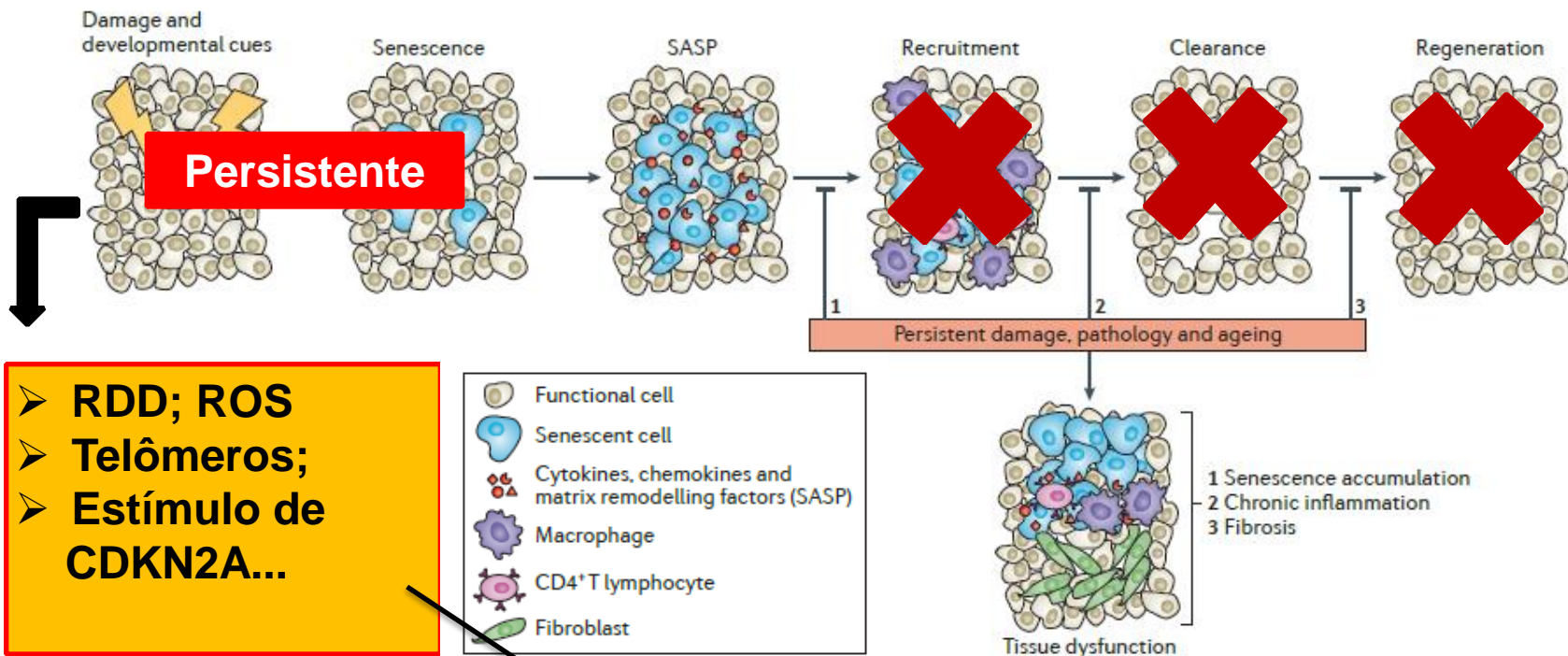


- RDD; ROS
- Telômeros;
- Estímulo de CDKN2A...

Supressores tumorais

SENESCÊNCIA

Senescência → depuração/remoção → regeneração

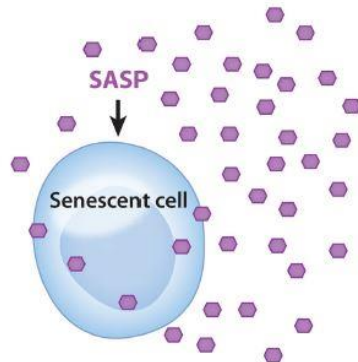
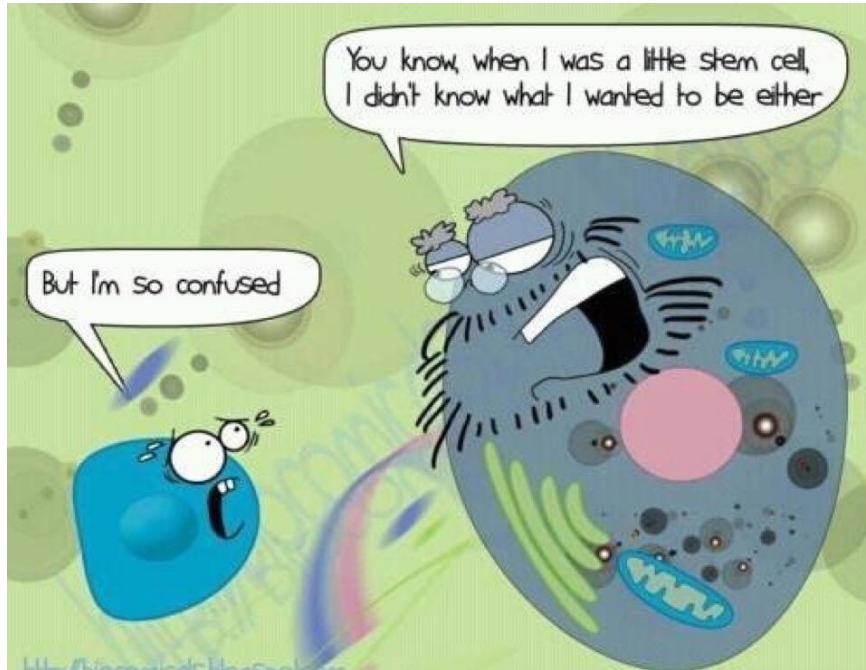


- RDD; ROS
- Telômeros;
- Estímulo de CDKN2A...

Supressores tumorais

SENESCÊNCIA

1.



**Efeito
parácrino**

Declínio da função imune
Mudanças nas células do SI

2.

- Memory T cells
- Homeostatic autoproliferation
- Clonal expansion
- Inhibitory receptor expression (e.g. CD85j and KLRG-1)
- Cytotoxic function
- Inflammaging

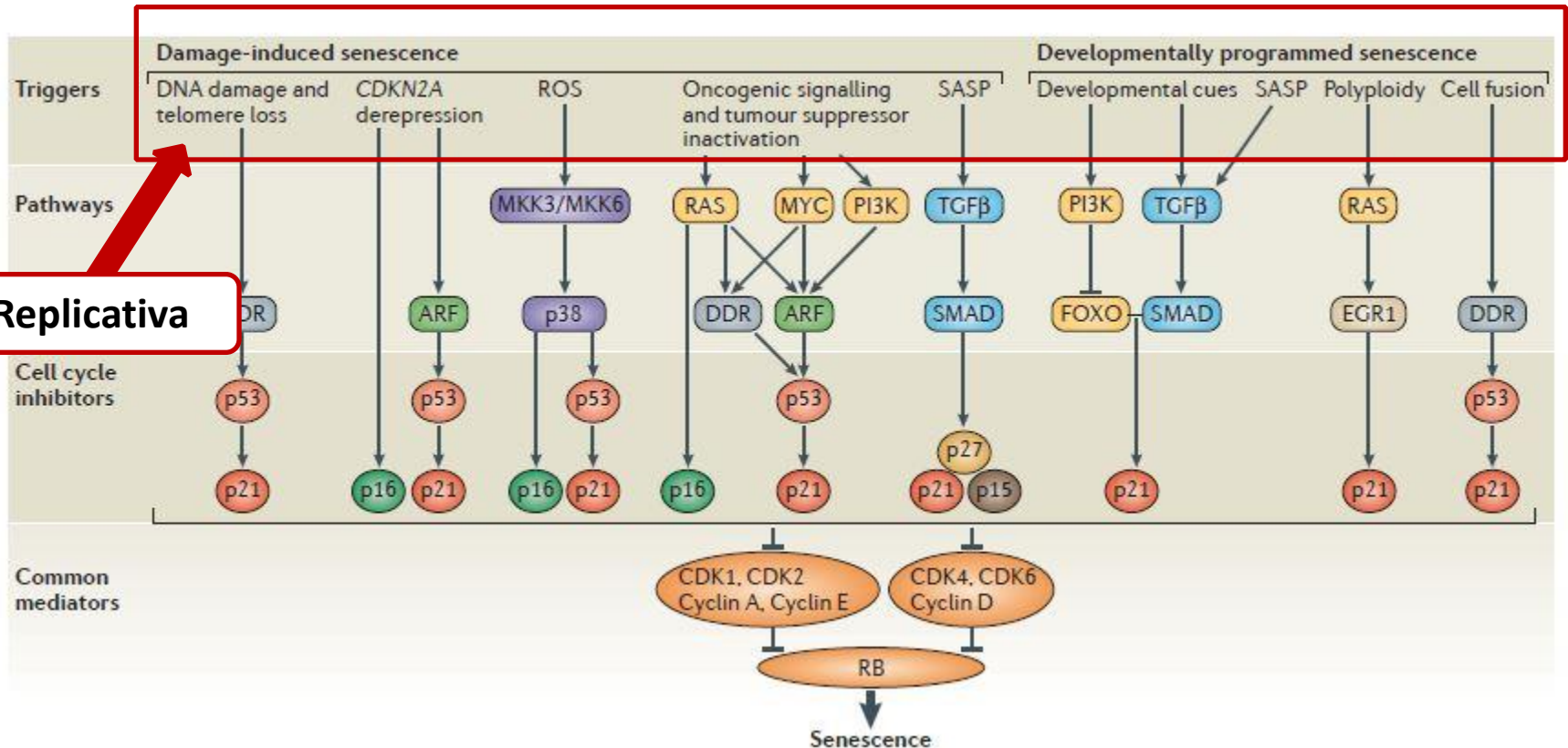


- Thymic output
- Naive T cells
- TCR diversity
- Proliferative capacity
- Costimulatory receptor expression (e.g. CD28 and CD27)
- Telomere length

Yu et al., 2015

SENESCÊNCIA

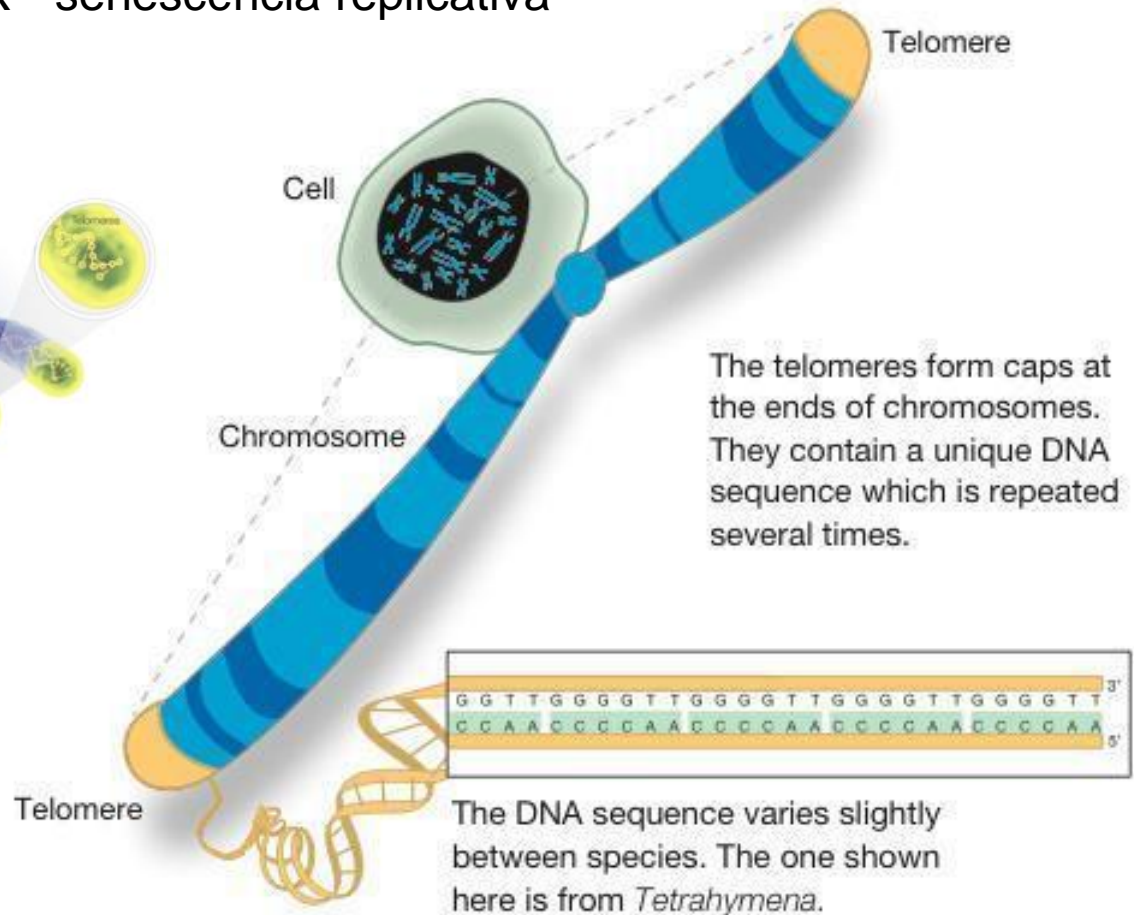
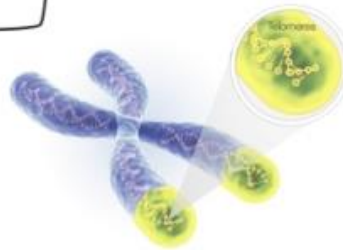
Tipos de senescência celular



Replicativa

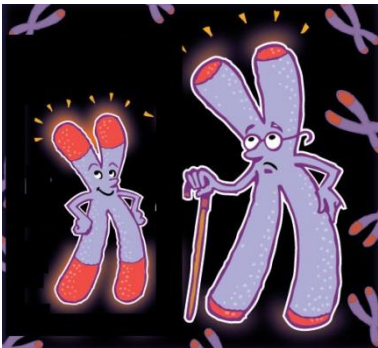
TELÔMEROS

- ✓ Qualquer disfunção no telômero , ex: mutação telomerase;
- ✓ Criticamente curtos → DDR - senescência replicativa

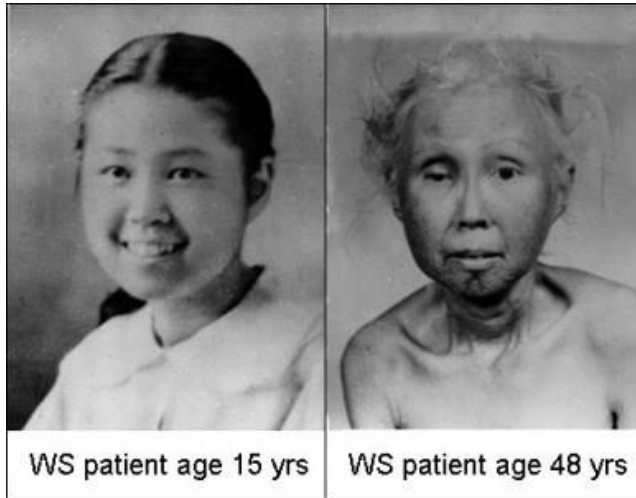


The telomeres form caps at the ends of chromosomes. They contain a unique DNA sequence which is repeated several times.

The DNA sequence varies slightly between species. The one shown here is from *Tetrahymena*.



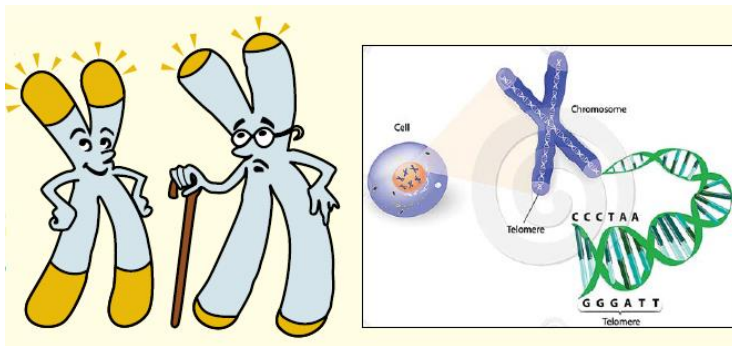
SÍNDROMES X TELÔMEROS



Síndrome de Werner

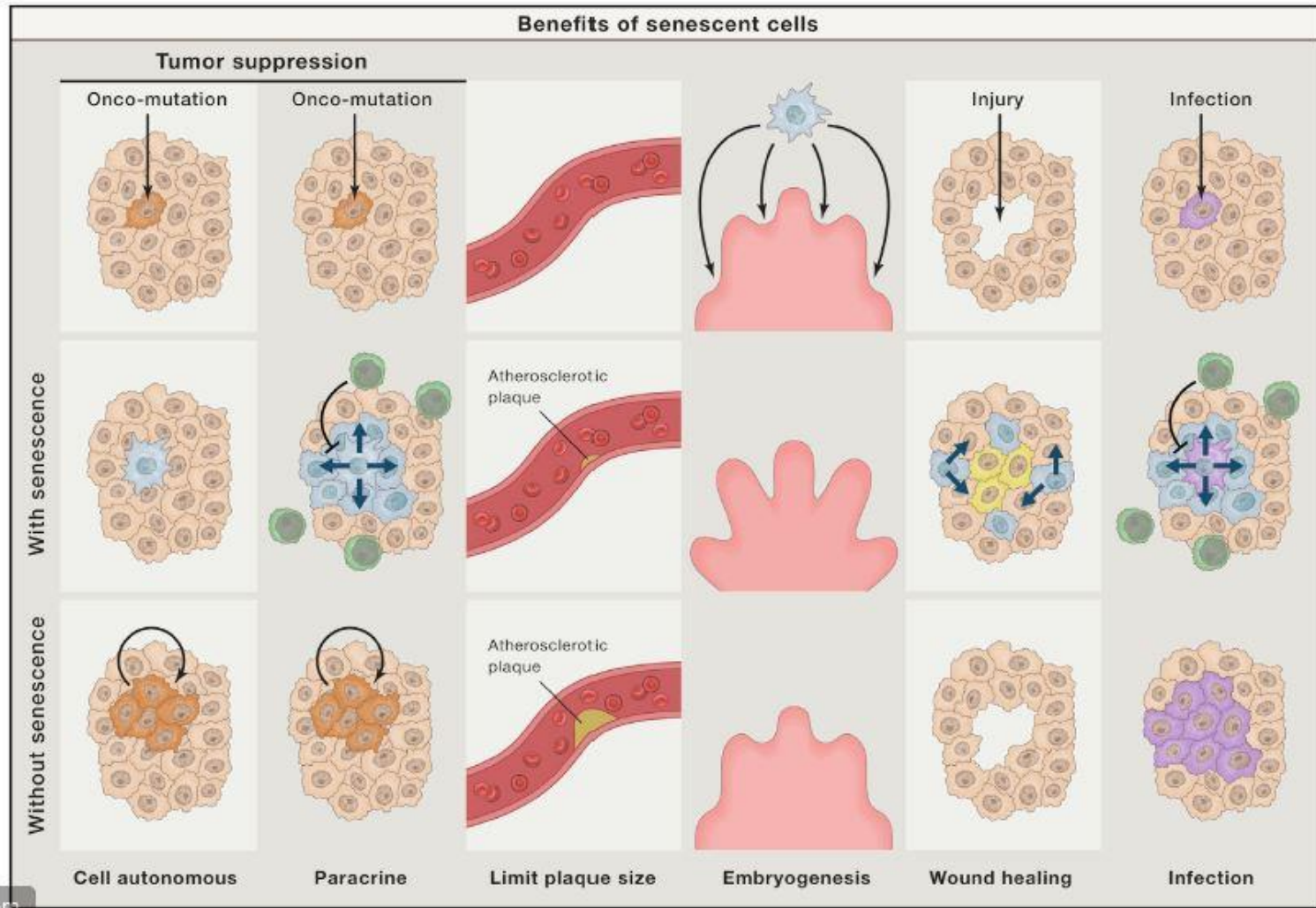


Síndrome de Progeria Hutchinson Gilford



Céls ex ~~am~~ p16

SENESCÊNCIA



SENESCÊNCIA

Efeitos benéficos sobre doenças:

Câncer

Fibrose Hepática e Oral

Aterosclerose

Doenças cardíacas (fibrose)

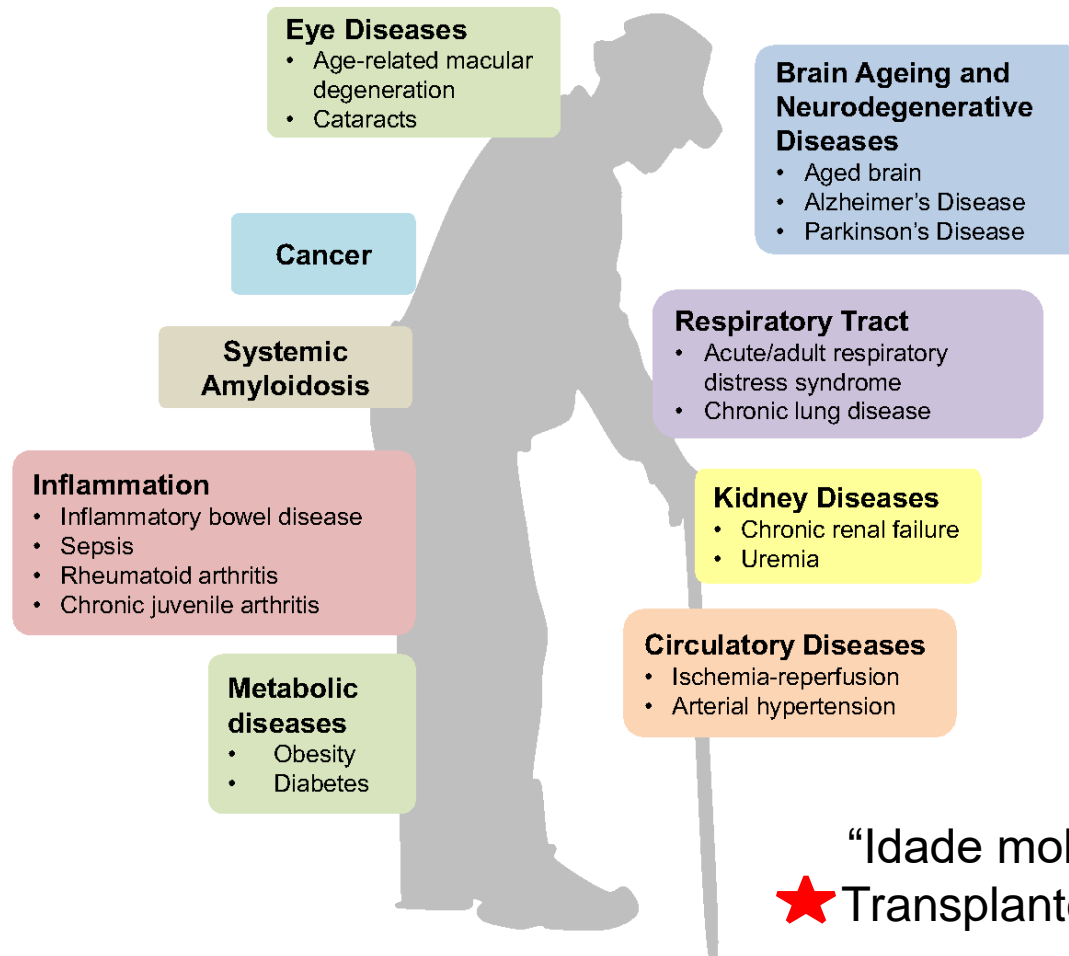
Hipertensão Pulmonar

QUANDO EFETIVA!

SENESCÊNCIA

Senescência x Envelhecimento

SENESCÊNCIA



“Idade molecular”
★ Transplante renal;

ENVELHECIMENTO

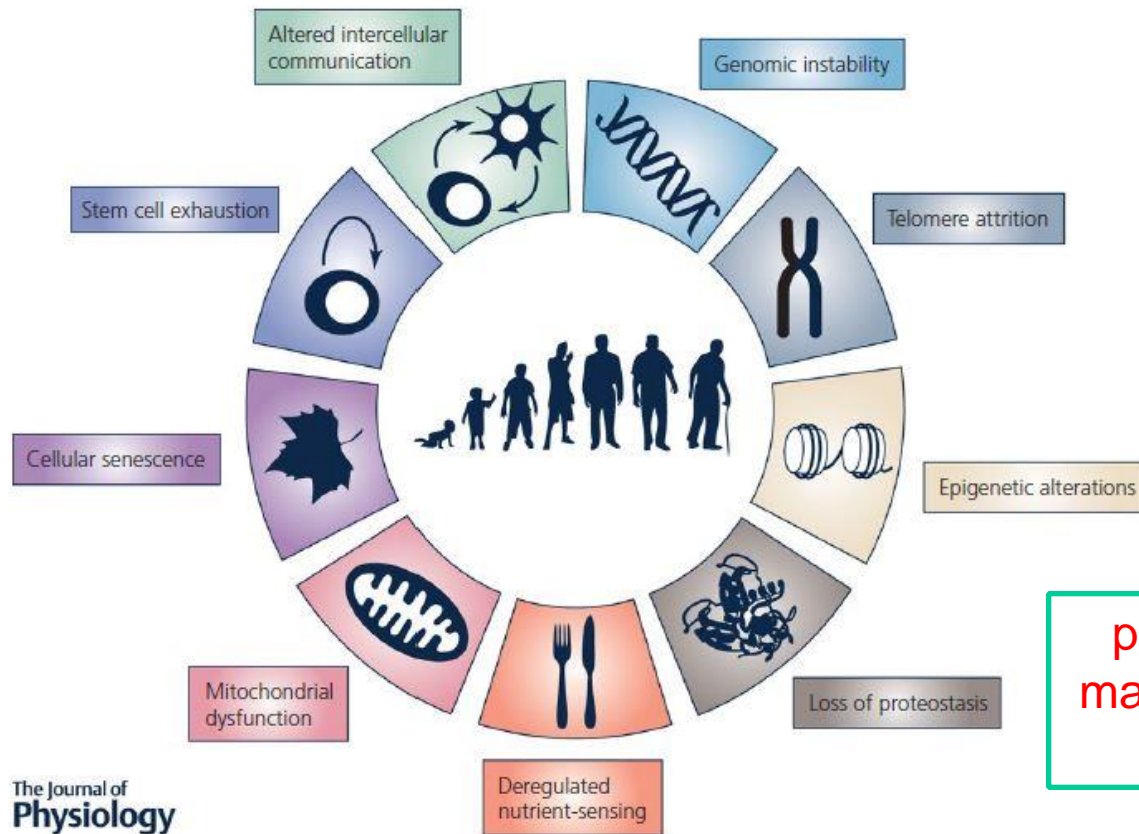


Figure 1. Hallmarks of tissue ageing

A full explanation is provided in the text. Adapted from Lopez-Otin *et al.* (2013).

pele, fígado,
mama, pulmão,
baço

Declínio progressivo das funções do organismo
Senescência - condição que progride com a idade
↑ risco de doenças

ENVELHECIMENTO

Associado com um série de doenças
Conhecidas como doenças do envelhecimento

Diabetes tipo II

Cancer

Doenças neurodegenerativas

Doenças autoimunes

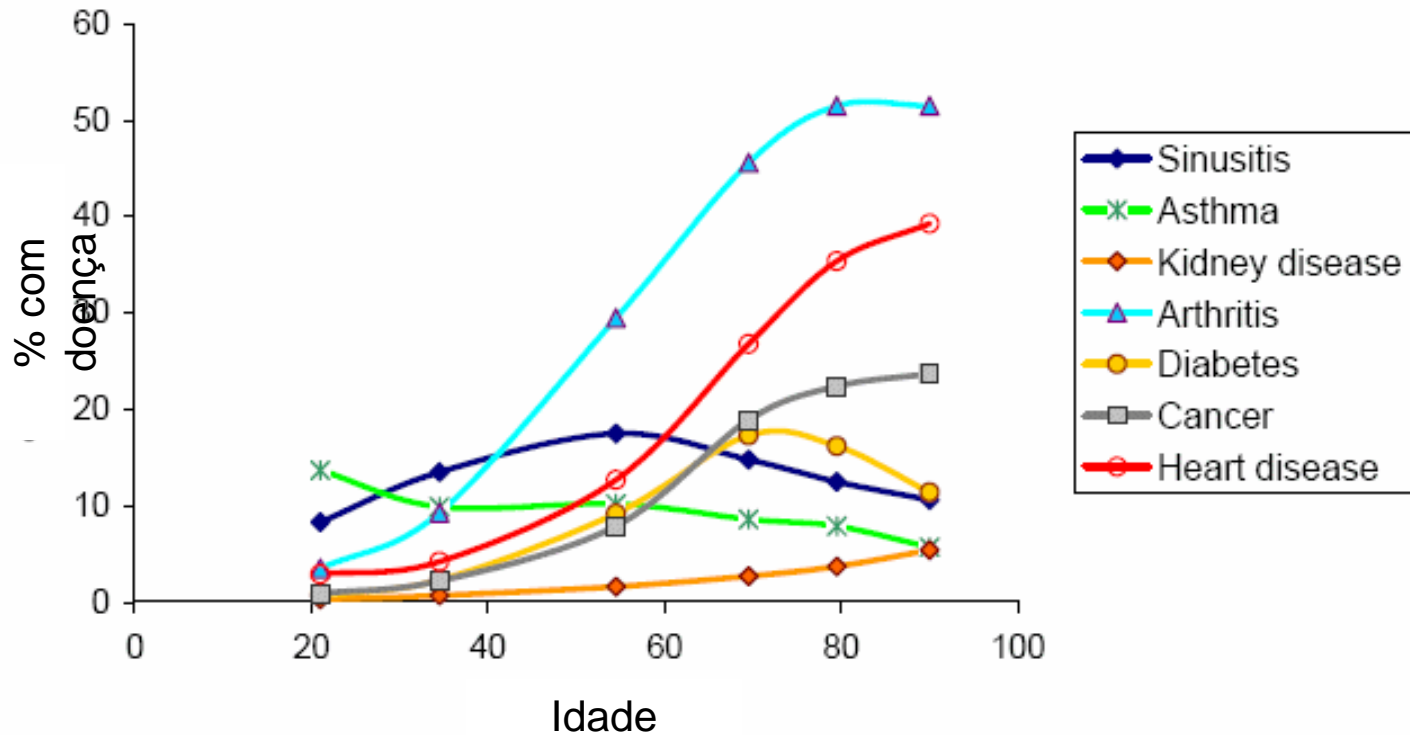
Doenças cardíacas

Declínio da função imune....

Senescência + depuração ineficiente + SASP excessivo + regeneração ineficaz = fenótipo envelhecimento

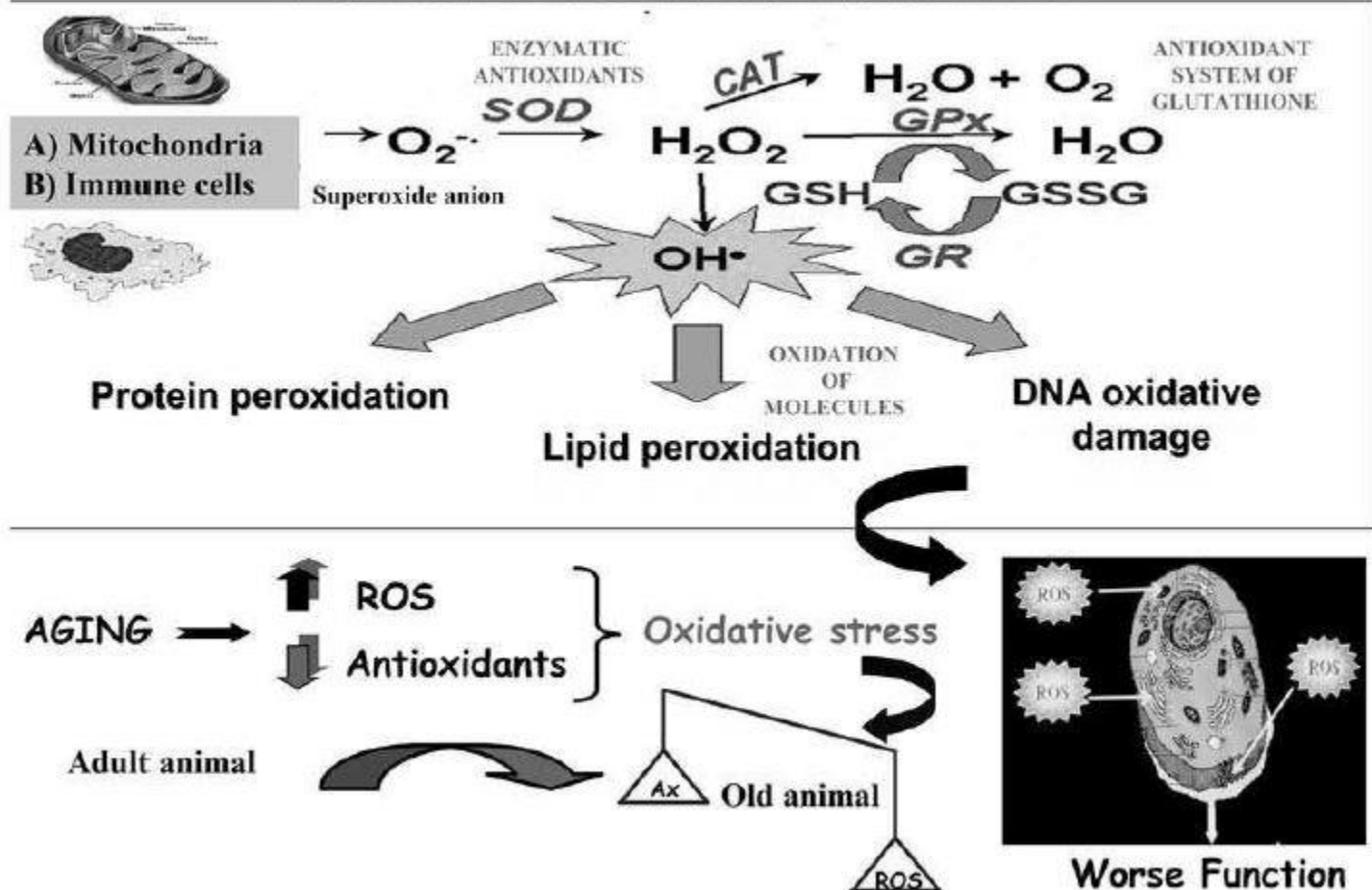
ENVELHECIMENTO

O envelhecimento está associado há uma condição de inflamação crônica (\uparrow IL-6, TNF α e \downarrow céls SI)



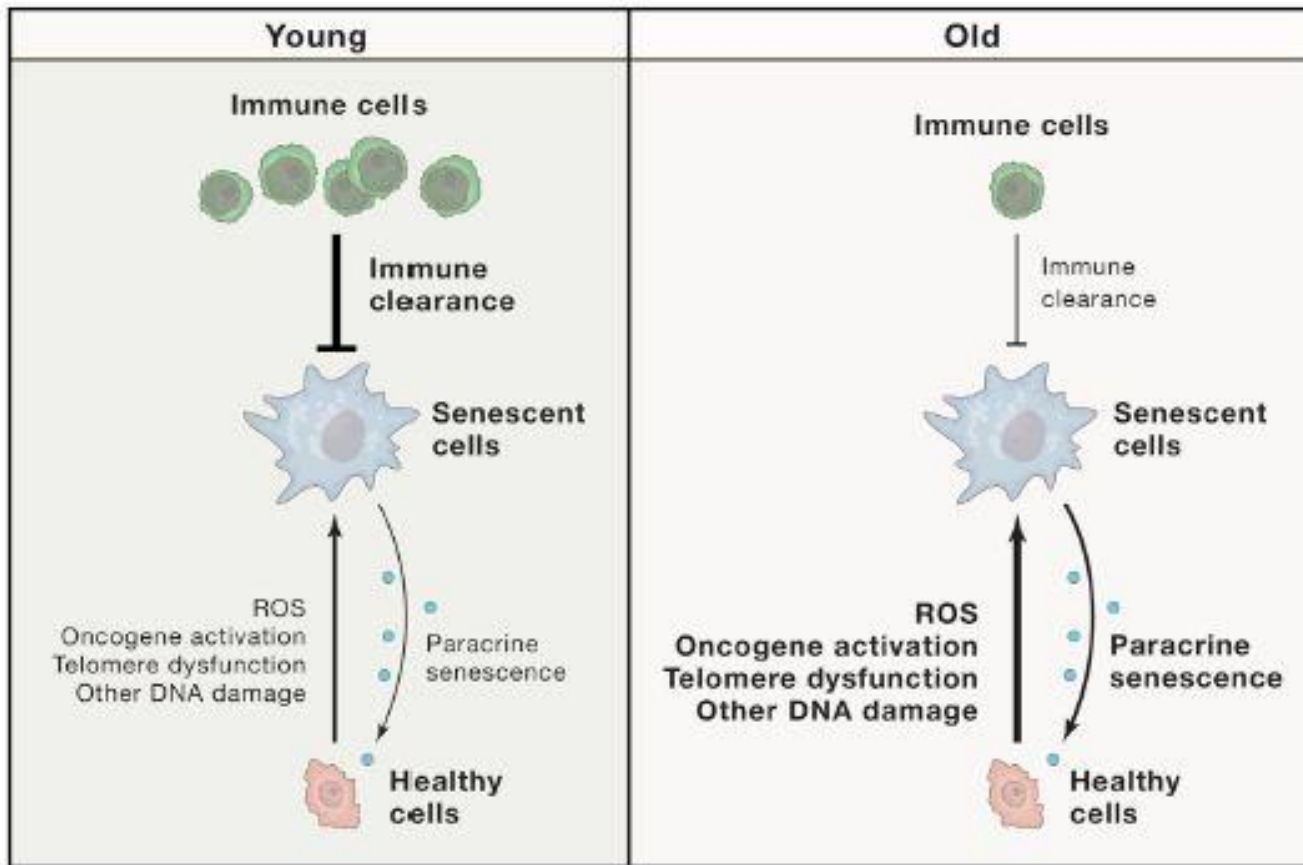
ENVELHECIMENTO

THE AGING THEORY OF OXIDATION

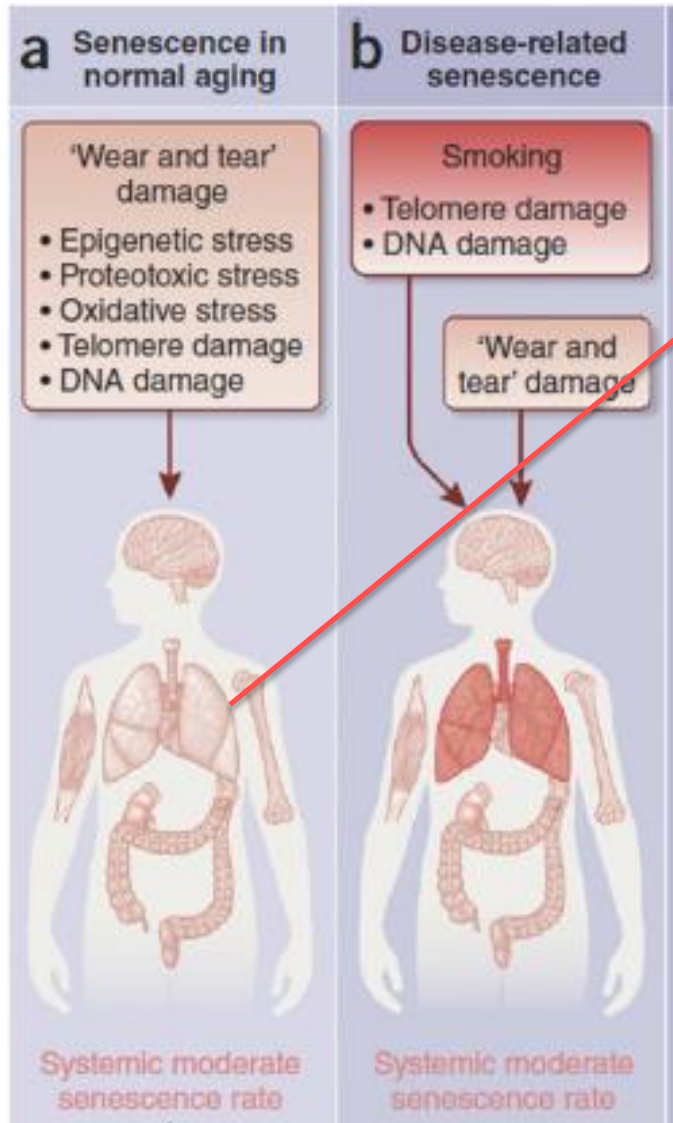


★ INFLAMAÇÃO

Células danificadas que se acumulam no organismo em vários tecidos



ENVELHECIMENTO



Senescência normal do envelhecimento



Fatores estressores

↑ Desafio



↑ Senescência

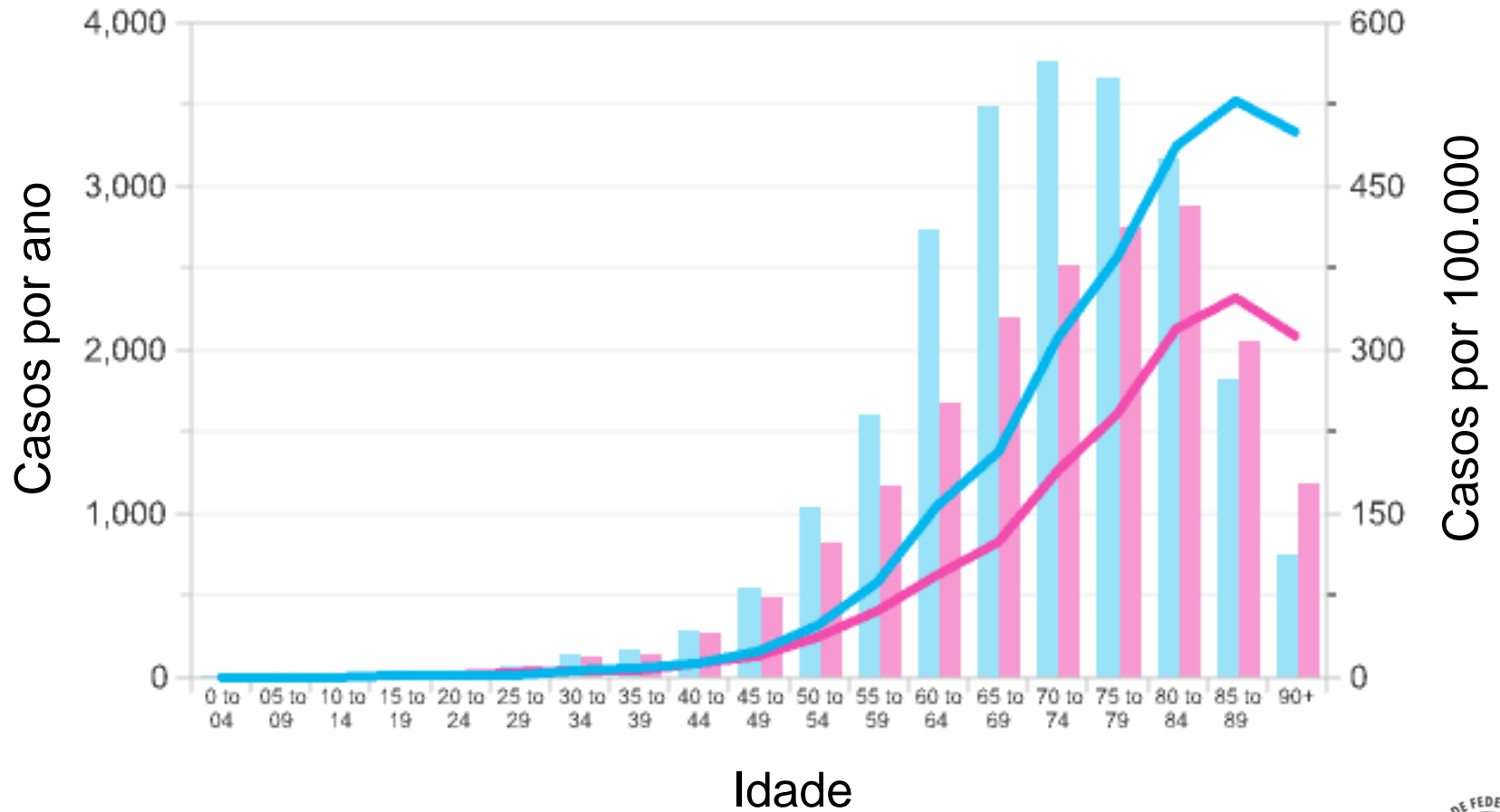
↑ Doenças



EX: DPOC

Childs et al., 2015

CÂNCER



CÂNCER

SASP
"Faca de dois gumes"

Células danificadas

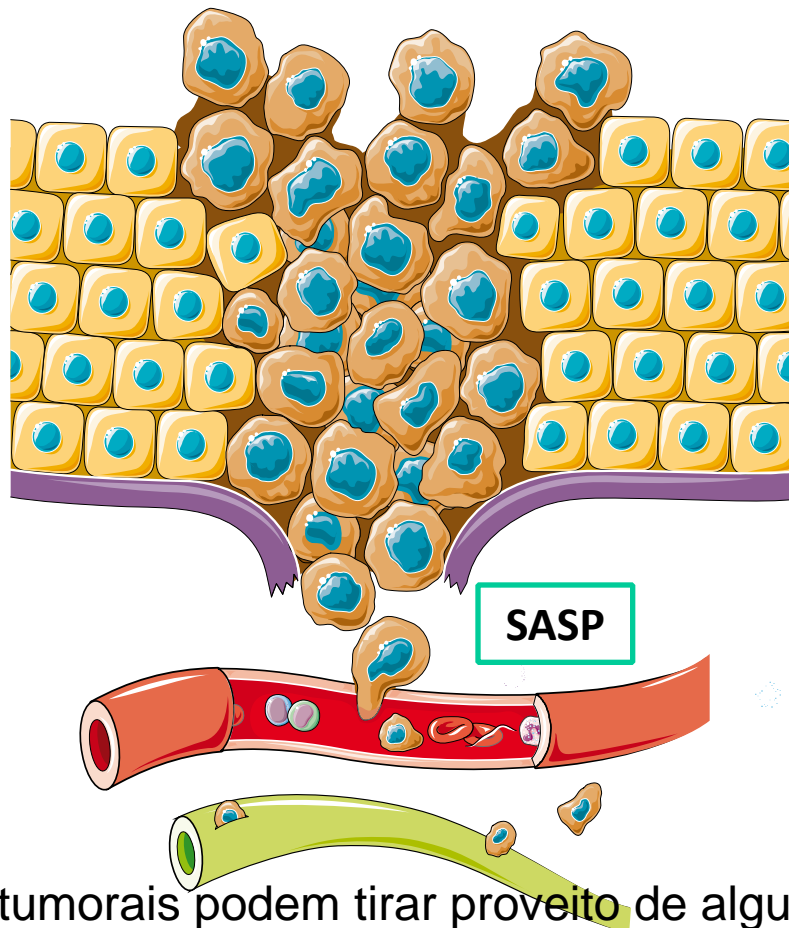


Acúmulo de dano celular severo e de células senescentes/danificadas com o aumento da idade.

Células normais

CÂNCER

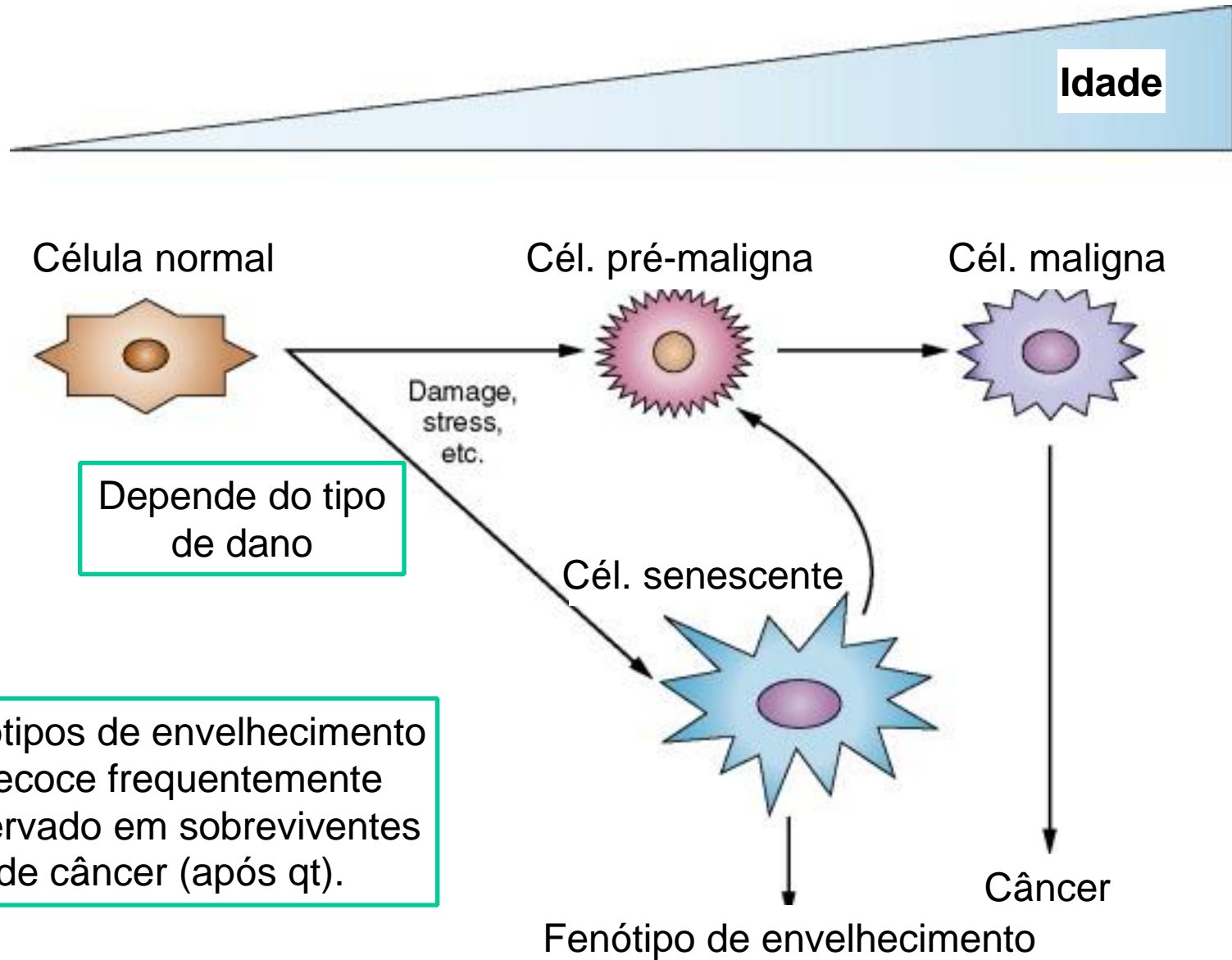
CÉLULAS DEFEITUOSAS PODEM DAR ORIGEM A CÉLULAS NEOPLÁSICAS



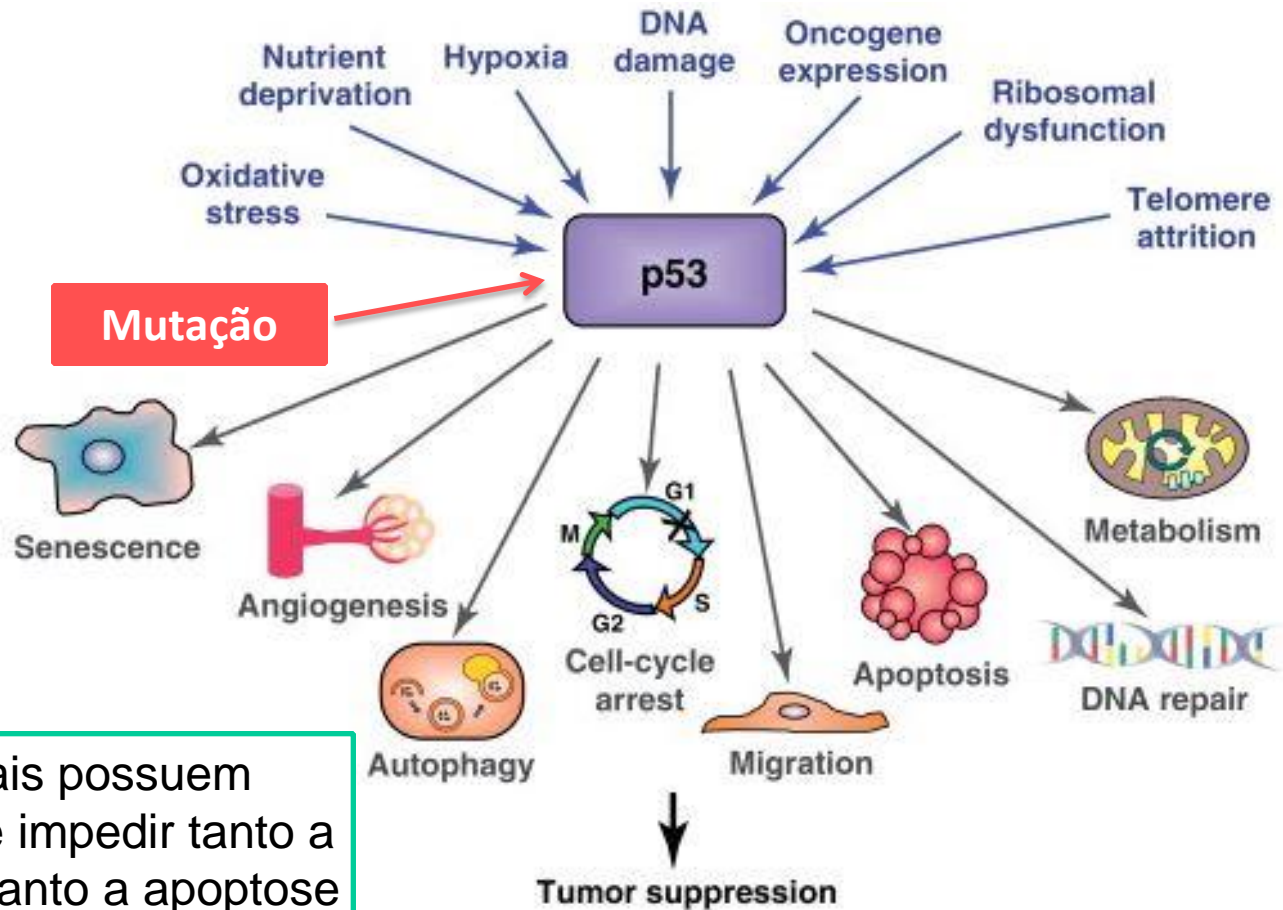
Citocinas pró-inflamatórias
↑ **angiogênese, proliferação e**
sobrevivência de células
tumorais.

Céls tumorais podem tirar proveito de alguns dos efeitos moleculares de inflamação para o seu crescimento e metástase.

CÂNCER



CÂNCER



C els tumorais possuem mecanismos de impedir tanto a senescência quanto a apoptose inibindo vias e mantendo a sobrevivência das células.

Resposta SASP \neq

OBESIDADE

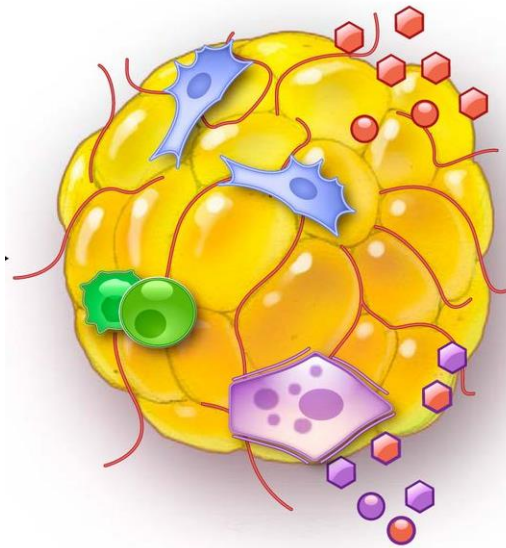
Inflamação do envelhecimento



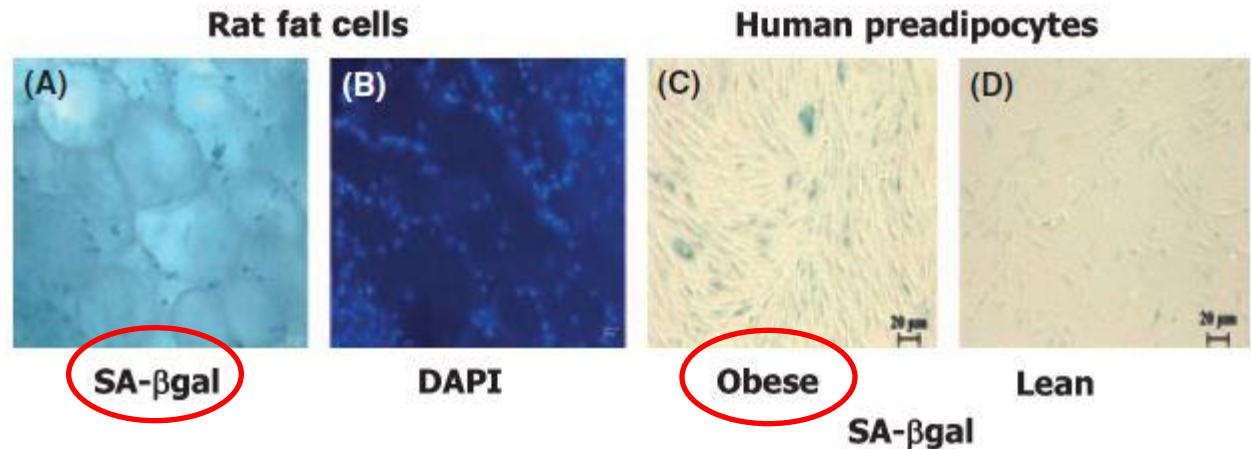
- ✓ A inflamação crônica (↑ senescência) do tecido adiposo está relacionada com a RI;
- ✓ A RI → DM2;
- ✓ Células progenitoras são + sensíveis senescência;



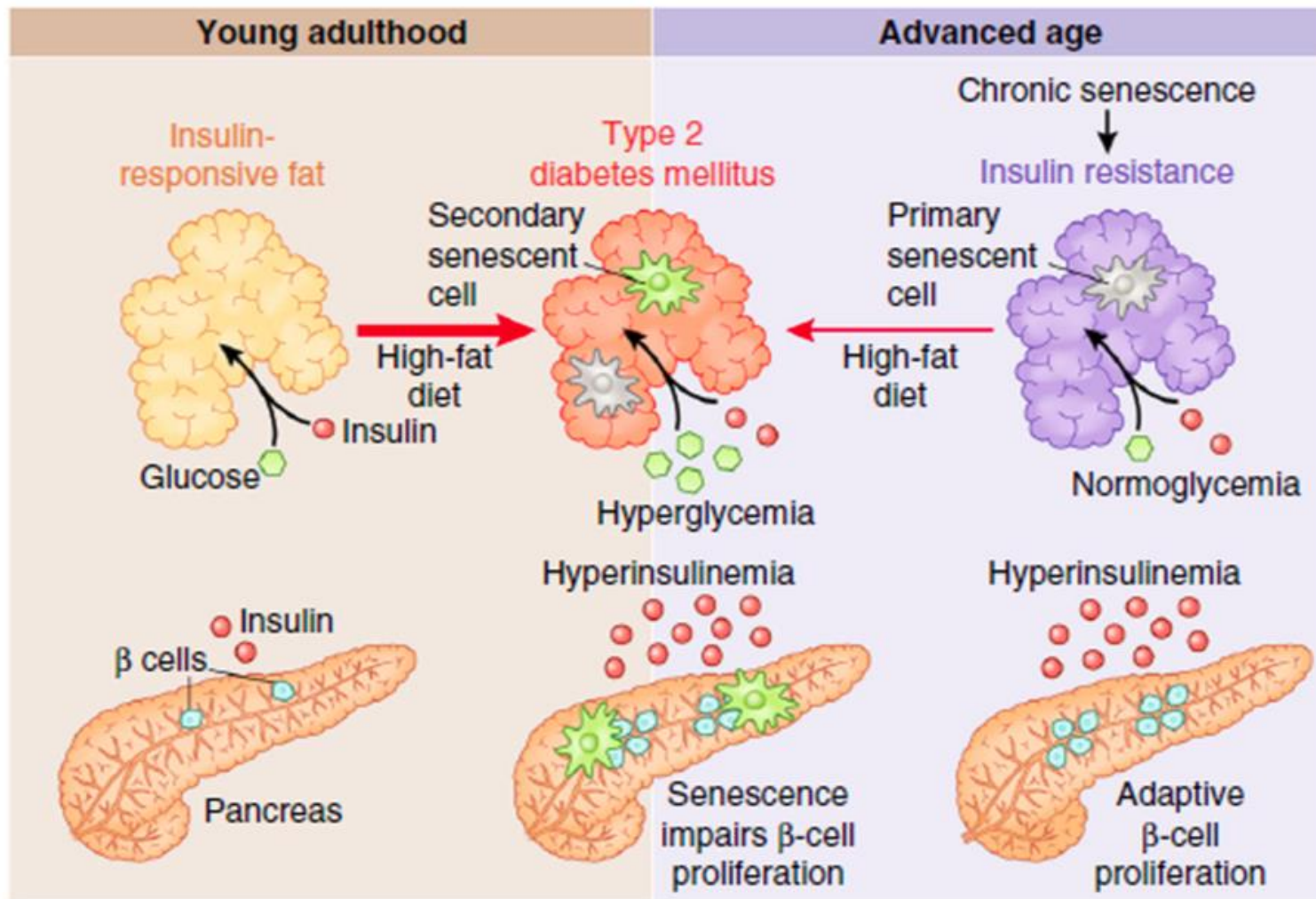
Ambiente favorável - doenças



Tecido adiposo →



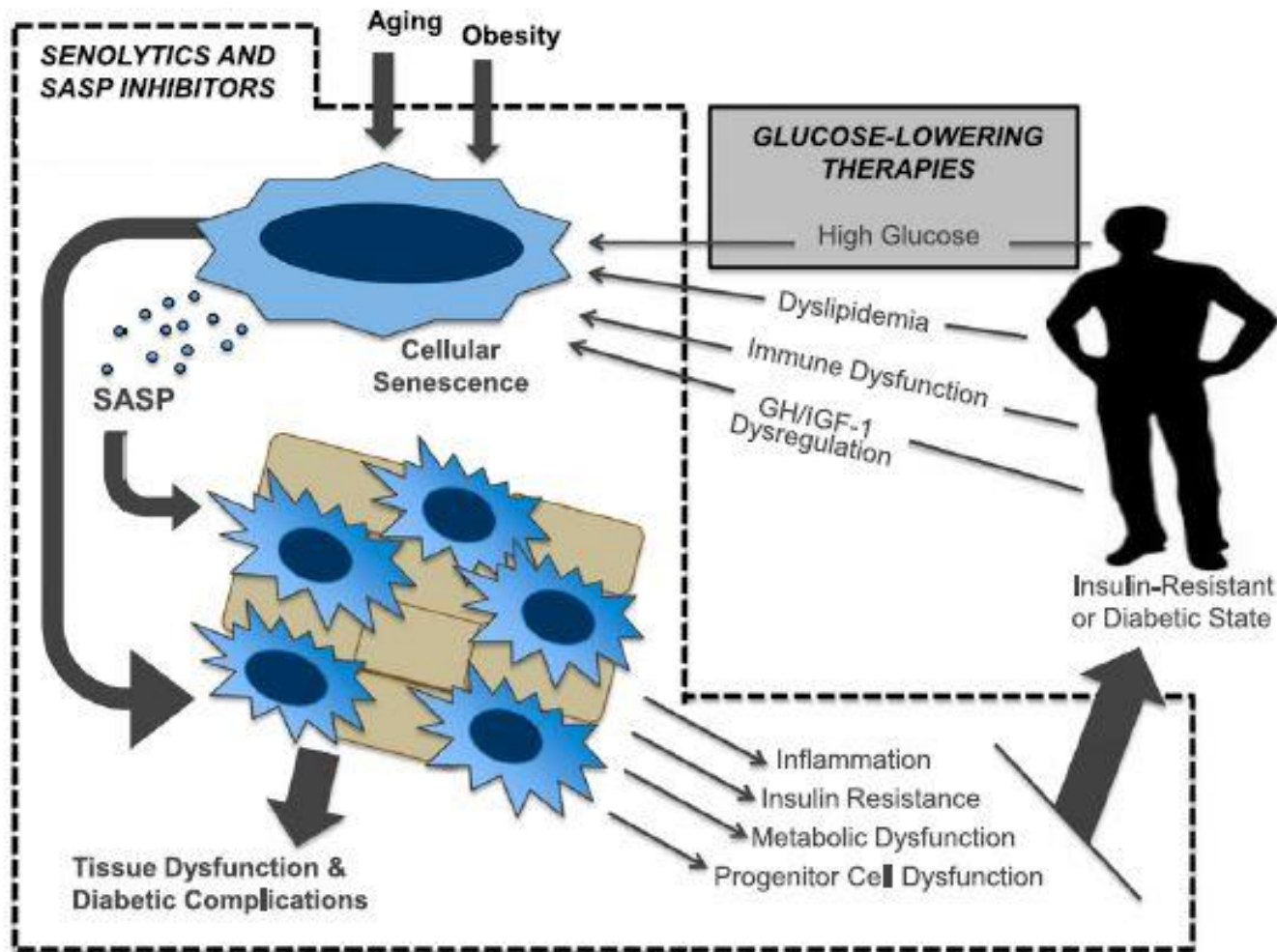
DIABETES TIPO II



Childs et al., 2015

A senescência de células β pancreáticas tem sido implicada como contribuinte para a DM2.

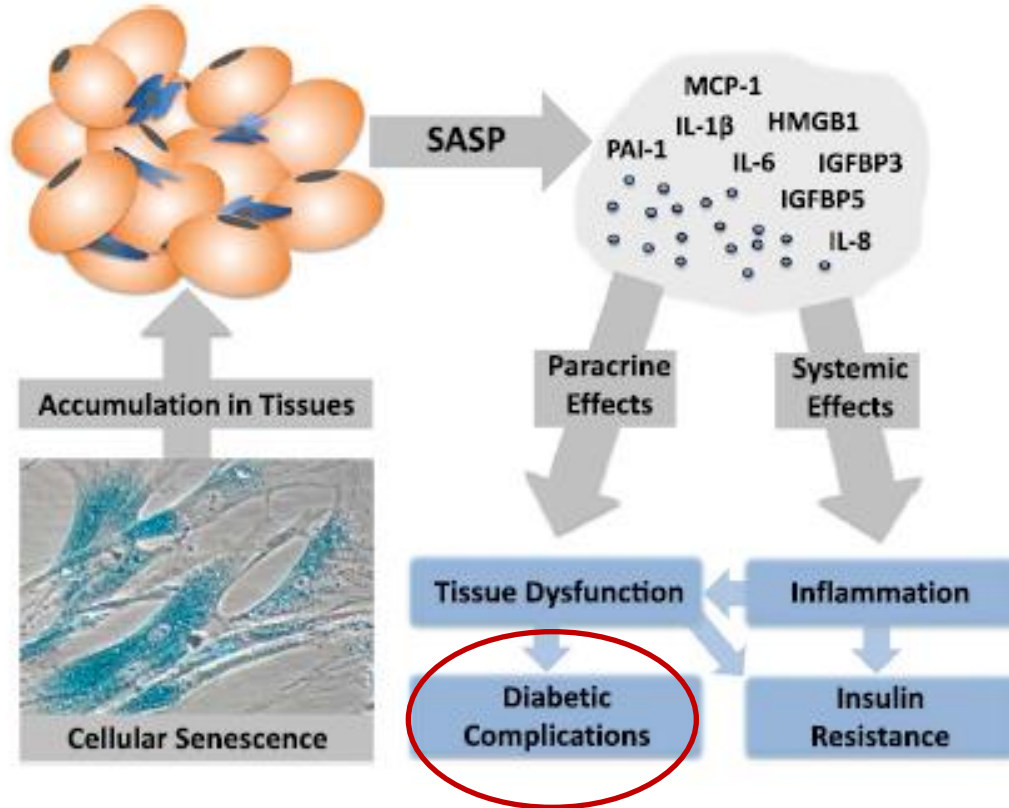
DIABETES TIPO II



A senescência pode tanto levar ao desenvolvimento quanto contribuir para a progressão do DM2.

DIABETES TIPO II

Senolíticos + redução da glicose → Opção terapêutica



↑ Células senescentes: pele, rim, endotélio, retina...
↑ Toxicidade da glicose → ↑ danos

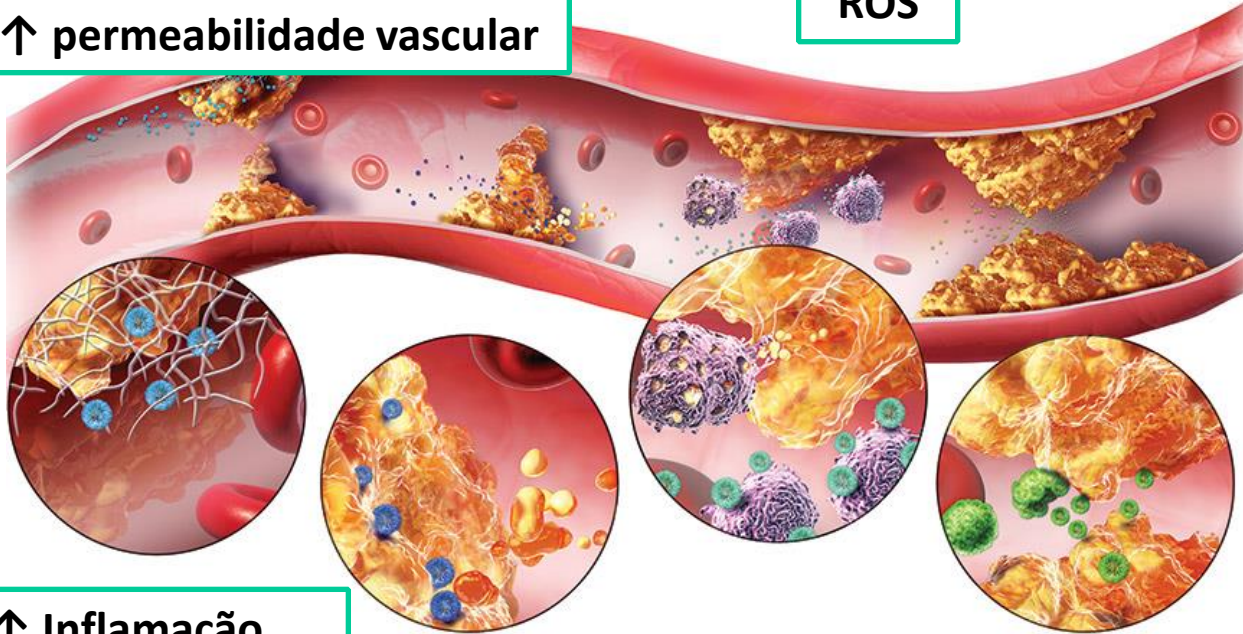
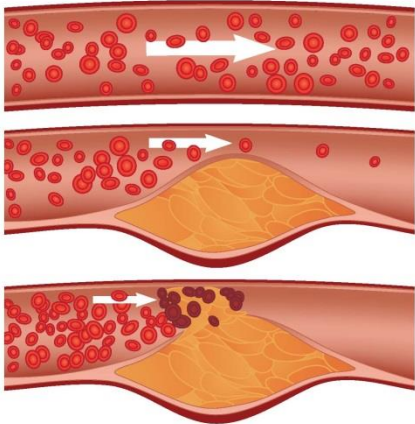
ATEROSCLEROSE

★ **Disfunção endotelial +
↑ moléculas de adesão**

LDL – LDL oxidado

ROS

↑ permeabilidade vascular

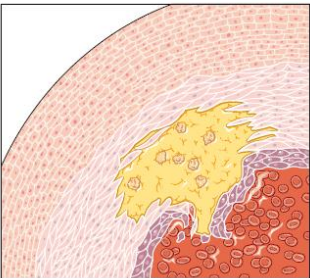


↑ Inflamação

Sistema Imune

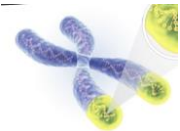
↑ prolif VCMs ★

**SASP -
ruptura**



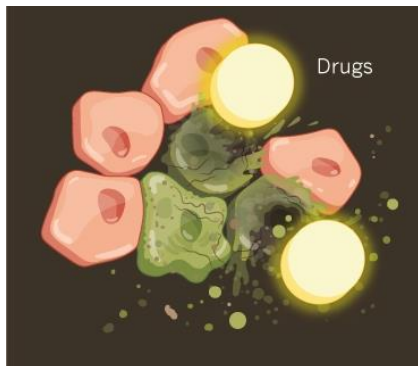
↑ Senescência

↑ Inflamação



Por que isso é importante??

- ✓ Doenças crônicas impactam muito na SP;
- ✓ Possível aumento da expectativa de vida com maior qualidade;
- ✓ Senoterapia e possíveis alvos terapêuticos, como farmacológicos e dietéticos;
- ✓ Prevenção – Nutrição – Tratamento com Antioxidantes;
- ✓ Direções futuras – caminho em potencial - é necessário mais estudos;
- ✓ Cuidado ao extrapolar para humanos;



Pró-senescentes

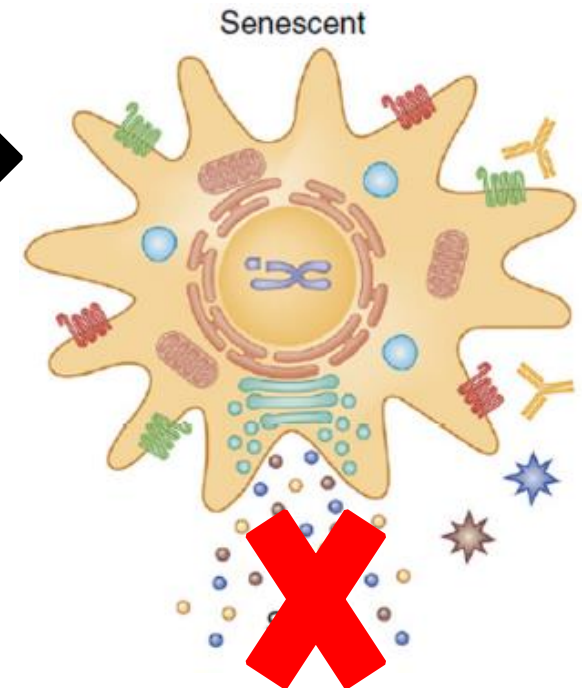
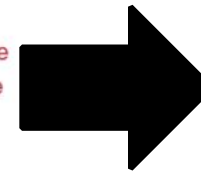
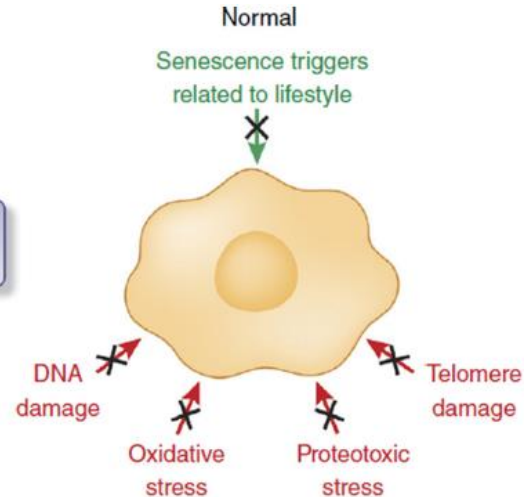
- ✓ Resposta fibrótica;
- ✓ Câncer;
- ✓ Reparo de tecidos;

Anti-senescentes

- ✓ Câncer;
- ✓ Sarcopenia;
- ✓ Mucosite oral;
- ✓ Cicatrizes (disfunção tecidual)

Por que isso é importante??

Prevention of senescence triggers



Senescent cell killing

Senoptotic and/or senolytic compounds targeting:

- Survival pathways
- Anti-apoptotic mechanisms

Immune system-mediated clearance:

- Augmented native removal
- T cell targeting
- NK cells
- Antibodies
- Antibody-mediated drug delivery

SASP inhibition

Agents interfering with SASP production or activity including:

- NF κ B and p38 inhibitors
- IL1 α blockers
- Rapamycin
- Metformin

"I THOUGHT I WAS A
NATURAL KILLER."

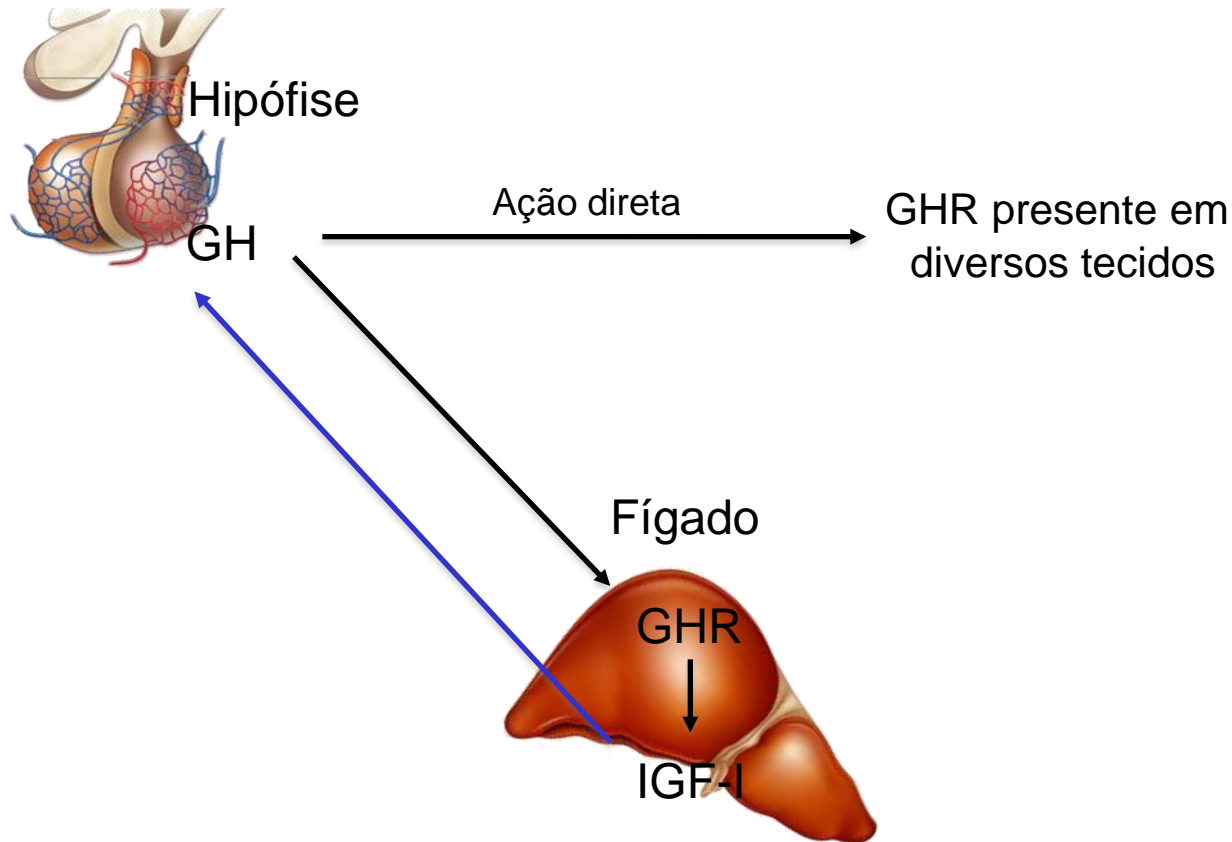


↑ imunidade

Childs et al., 2015

GH e IGF-1

Hipótese da somatomedina



IGF-1, é ↑ senescência celular.

Quanto ↑ a atividade do IGF1 em camundongos
↑ a carga de céls senescentes e ↓ o tempo de vida.

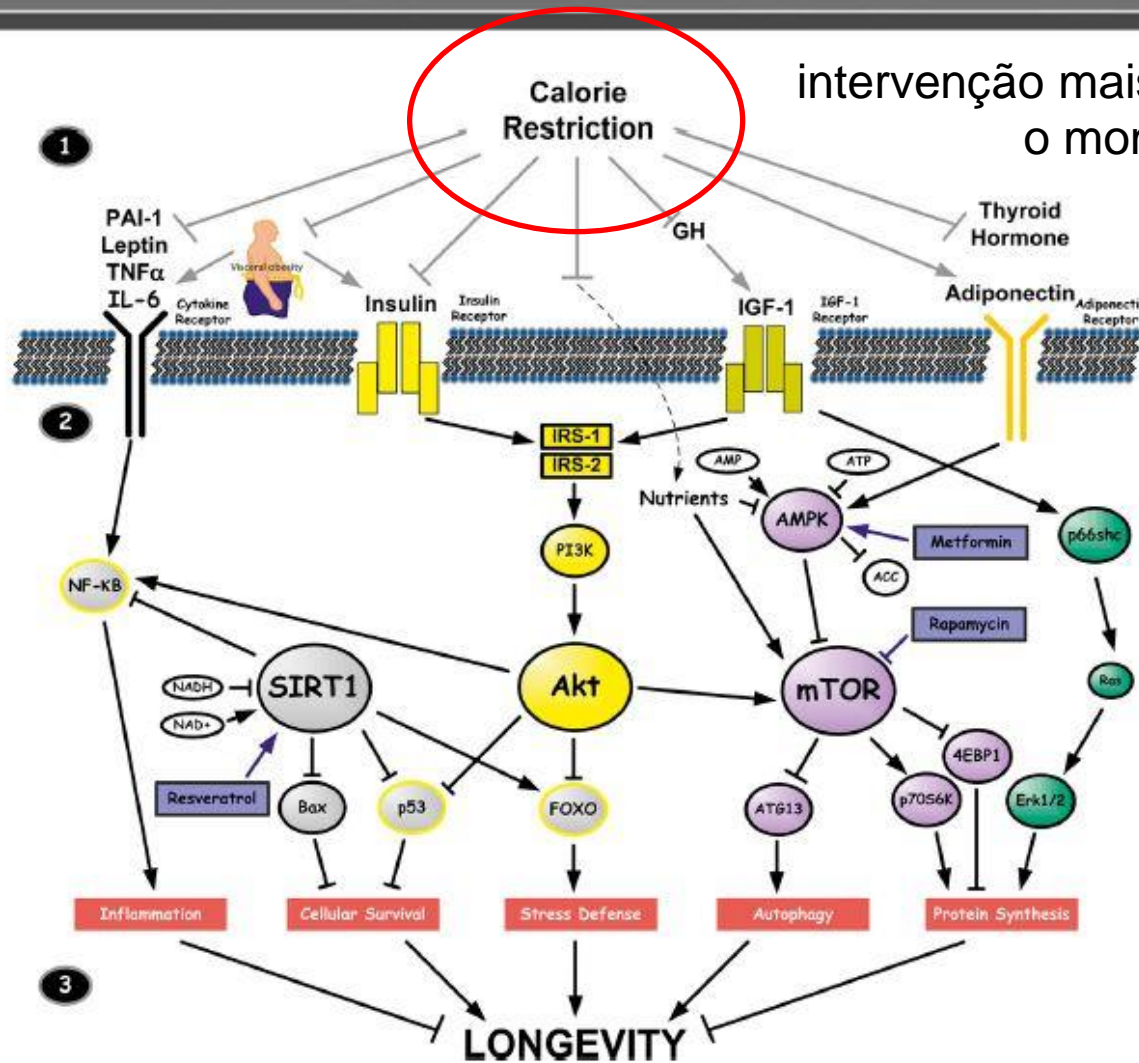
GH e IGF-I

Camundongo GHR(-/-) viveu 1819 d (~ 5 anos) - título de camundongo mais velho
Aumento da expectativa média de vida de + 55% para machos e + 38% para fêmeas



↓ céls senescentes;
↓ proliferação cel

RESTRIÇÃO CALÓRICA



intervenção mais promissora até o momento

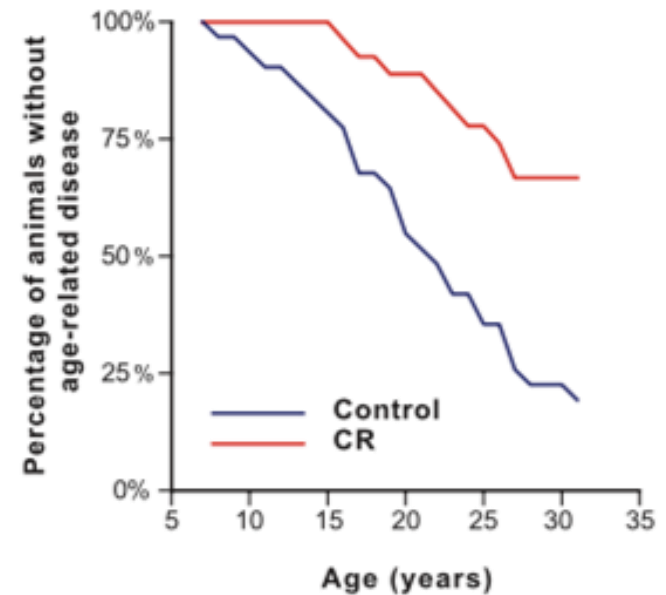
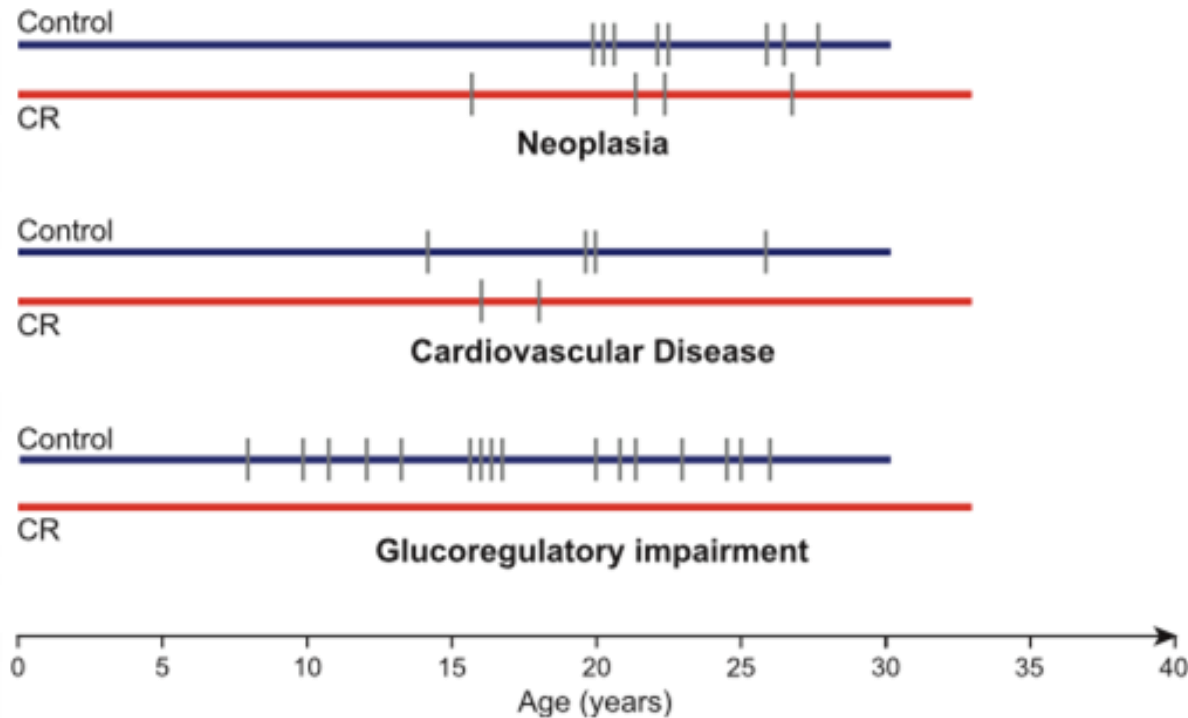
↑ defesa antioxidantes ao estresse oxidativo
↓ as células senescentes

Barzilai et al., 2012



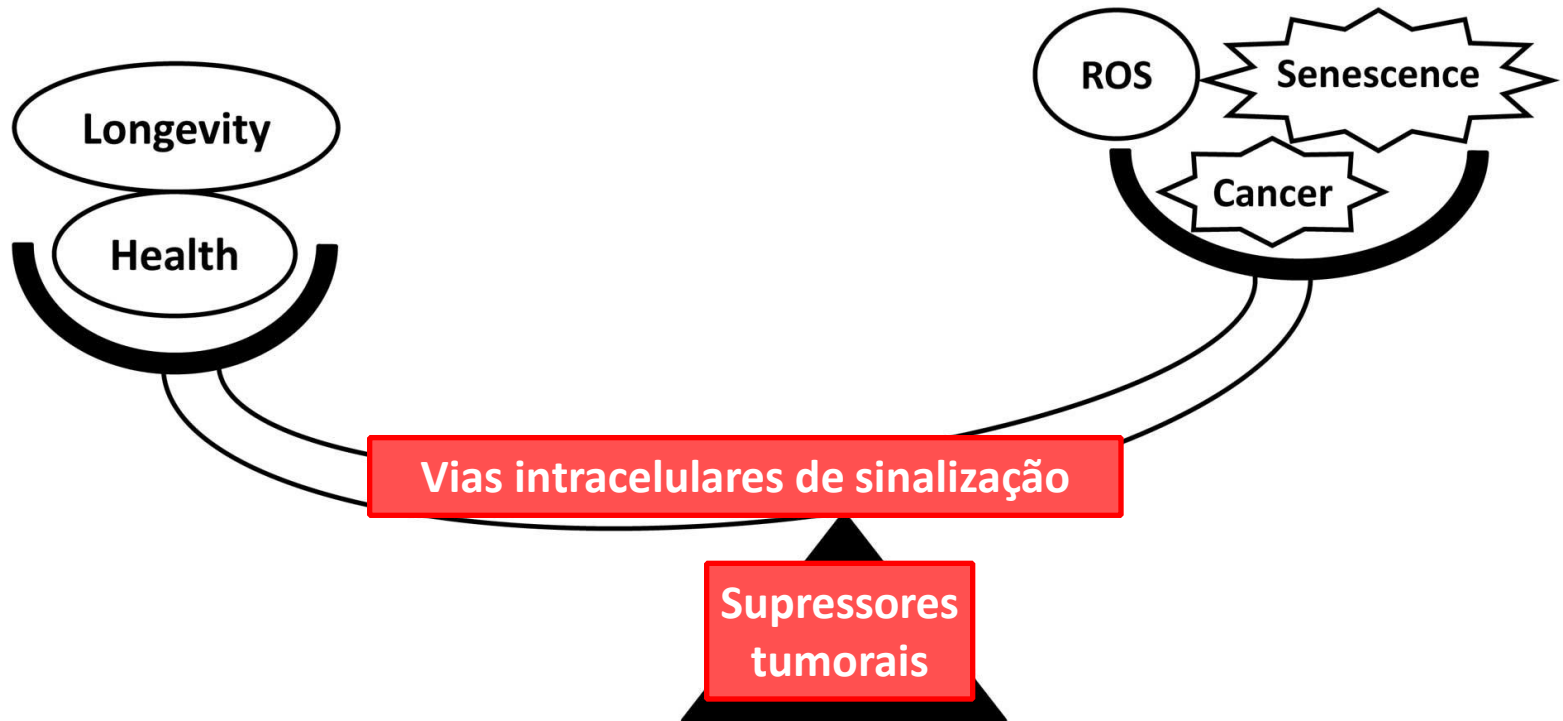
RESTRIÇÃO CALÓRICA

Primeiro estudo mostrando benefício da RC em primatas
↓ massa corporal e de tecido adiposo – 9x + sensíveis a insulina



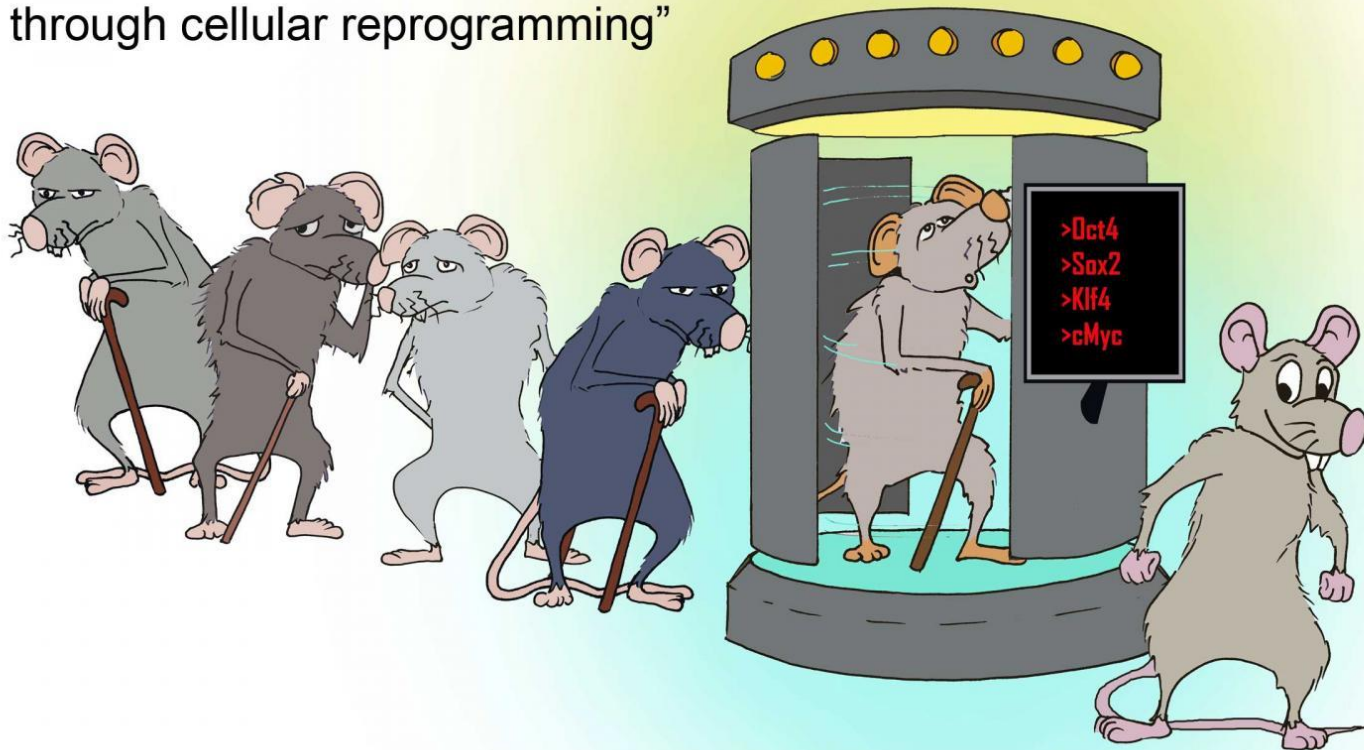
Quase **75%** dos macacos submetidos a RC não apresentaram doenças relacionada a idade com 30 anos comparados ao controle com **25%** dos animais.

FINALIZANDO...



OBRIGADA !!

“Turning back the aging clock
through cellular reprogramming”



Contato:
drika_neske@yahoo.com.br