

Staranje, celična senescenca in zdravljenje s starostjo povezanih bolezni

Eva Prašnikar, Jure Borišek in Andrej Perdih

Staranje obravnavamo kot neizogiben naravni proces, ki se odvija v praktično vsakem organizmu. V zadnjih letih so raziskave pokazale, da proces staranja le ni popolnoma tog in programiran in bi bilo nanj mogoče vplivati s pravilno načrtovanimi posegi. Ker je starost dejavnik tveganja pri večini s starostjo povezanih bolezni, kot so na primer demenca, povišani krvni tlak, arterioskleroza, rak, avtoimunske in druge bolezni, ali celo njihov glavni vzrok, bi s tovrstnimi posegi potencialno pripomogli tudi k zdravljenju teh bolezni. Zato v zadnjem desetletju potekajo intenzivne raziskave, kako bi lahko bolje razumeli proces staranja in njegovo vlogo pri razvoju s starostjo povezanih bolezni ter s pomočjo različnih tehnologij in pristopov vplivali na zmanjšanje njihovega pojavljanja.

Staranje

Staranje je naravni proces, ki poteka pri vseh živih bitjih. Poznamo delitev na kronološko in biološko staranje. Pri kronološkem staranju gre za čas, ki preteče od rojstva do smrti in ga lahko razdelimo na več starostnih obdobj, ki jih zaznamujejo različne značilnosti. Pri človeku se starostna obdobja lahko razdelijo na obdobje novorojenčka, dojenčka, otroka, mladostnika, odraslega in starostnika. Medtem ko ima vsako obdobje svoj čar, ima tudi svoje slabosti. Otroštvo pogosto povezujemo z otroško brezskrbnostjo, hektično obdobje mladostništva in odraslosti s številnimi izzivi, ki pomagajo izoblikovati našo osebnost, s samostojnostjo in tudi z vedno večjo odgovornostjo, medtem ko obdobje starostnikov lahko vodi v bolj umirjene tirnice, namenjene osebnim interesom.

Pri biološki starosti mislimo predvsem na zdravstveno stanje posameznika. Z leti namreč upada funkcionalno delovanje našega organizma, vse bolj se manjša mobilnost, včasih upada tudi zmožnost miselnih procesov in sčasoma se lahko pojavijo s starostjo povezane bolezni, kot so demenca, povišani krvni tlak (hipertenzija), rak, avtoimunske in druge bolezni. Z drugimi besedami, z leti se slabša naše zdravstveno stanje, postajamo vedno bolj »krhki« ter vedno bolj odvisni od skrbi drugih. Starejši so zaradi svojih omejitev, ki izvirajo iz upadajoče fizične zmogljivosti, včasih tudi odrinjeni na rob družbe, kar poleg očitnih težav lahko vodi tudi v osamljenost in kopičenje negativnih čustev ter predstavlja dodatni vzrok za razvoj številnih bolezenskih stanj. Starost torej ne prinaša le obilico zdravstvenih problemov, temveč tudi socialne stiske.

Delež starejše populacije se zaradi višje stopnje preživetja v zgodnjih letih ter sočasne ga padanja rodnosti vztrajno povečuje in bo do leta 2050 predstavljal kar 22 odstotkov celotnega svetovnega prebivalstva, kar pomeni več kot petino ranljivejšega prebivalstva s specifičnimi potrebami. Tako lahko pričakujemo korenite spremembe v družbi, kjer se bo verjetno pojavilo več produktov, namenjenih lažšanju težav starejših, ter številne izzive na socialnih in ekonomskih področjih, vključno z zdravstvom, kjer se bo zaradi povišanega števila ostarelih povečala tudi potreba po zdravniški oskrbi in delovni sili, potrebni za njeno zagotavljanje.

Številne organizacije, na primer Svetovna zdravstvena organizacija (SZO), se že desetletja trudijo prispevati h kakovostnejšemu življenju starostnikov, kar med drugim zajema tudi ozaveščanje prebivalstva o ugo-

tovljenih ukrepih in aktivnostih, s katerimi lahko izboljšajo kakovost življenja v visoki starosti (slika 1). Ti vključujejo pozornost pri zdravi prehrani, kjer smernice priporočajo uživanje sadja, zelenjave in drugih vlaknin, vnašanje raznolikih virov proteinov (na primer meso, ribe, oreščki, jajca) in živil z višjo vsebnostjo kalcija. Za ohranjanje zdravja je zelo pomemben kakovosten spanec, omejevanje stresa in za ohranjanje telesne zmogljivosti tudi zmerno ukvarjanje s športom. Telesna vadba pripomore tudi h krepitvi spomina in spoznavnih sposobnosti, pri tem je učinkovito tudi igranje raznih družabnih in namiznih iger, učenje novih spretnosti (na primer tujega jezika) ter vnašanje sprememb v vsakodnevno ustaljeno življenje.

Presenetljivo je, da se s starostjo povezane bolezni manj pogosto pojavljajo pri posameznikih, ki živijo več kot sto let. Še več, tudi potomci posameznikov, ki so dočakali izjemno visoko starost, navadno živijo dlje od povprečja in so prav tako manj podvrženi

k pojavljanju s starostjo povezanih bolezni. Zato se lahko vprašamo, ali bi podaljšanje življenjske dobe do največje možne meje omililo te zdravstvene probleme in s tem povečalo kakovost življenja starostnikov?

Zaradi velike kompleksnosti s starostjo povezanih bolezni pri njihovem zdravljenju še ne znamo odpraviti vzrokov za njihov nastanek, kot to na primer veliko lažje storimo pri zdravljenju bakterijskih okužb z uporabo antibiotikov. Trenutno zdravljenje se osredotoča predvsem na blaženje znakov in simptomov teh bolezni. Tako denimo pri sladkorni bolezni telesu zgolj dodajamo potrebni inzulin, ne posegamo pa v procese, ki povzročajo zmanjšano sintezo inzulina v organizmu ali manjšo občutljivost celic nanj. Poleg tega se pri starostnikih pogosto pojavlja več bolezni hkrati, kar posledično zahteva uvedbo več sočasnih terapij, s katerimi se pogosto ločeno obravnavajo simptomi vsake od prisotnih bolezni.

Visoka starost je glavni dejavnik tveganja za razvoj številnih bolezni, povezanih s

Slika 1: Nekatere aktivnosti, s katerimi lahko povečamo kakovost življenja in s tem podaljšamo tudi življenjsko dobo.



starostjo. Zato številne skupine znanstvenikov po svetu preučujejo hipotezo, ali bi lahko z zunanjim vplivom na mehanizme, ki uravnavajo procese staranja, podaljšali tudi obdobje odsotnosti teh bolezni in tako povečali kakovost življenja starejšega prebivalstva. Da bi lahko znanstveno ovrednotili to zelo drzno smer raziskav, moramo najprej podrobno razumeti sam proces staranja ter določiti dejavnike, ki k staranju najbolj prispevajo. To bi omogočilo načrtovanje specifičnih posegov, s katerimi bi ključne dejavnike procesa staranja omilili ali popolnoma odstranili in s tem zakasnili in zmanjšali pojavljanje s starostjo povezanih bolezni.

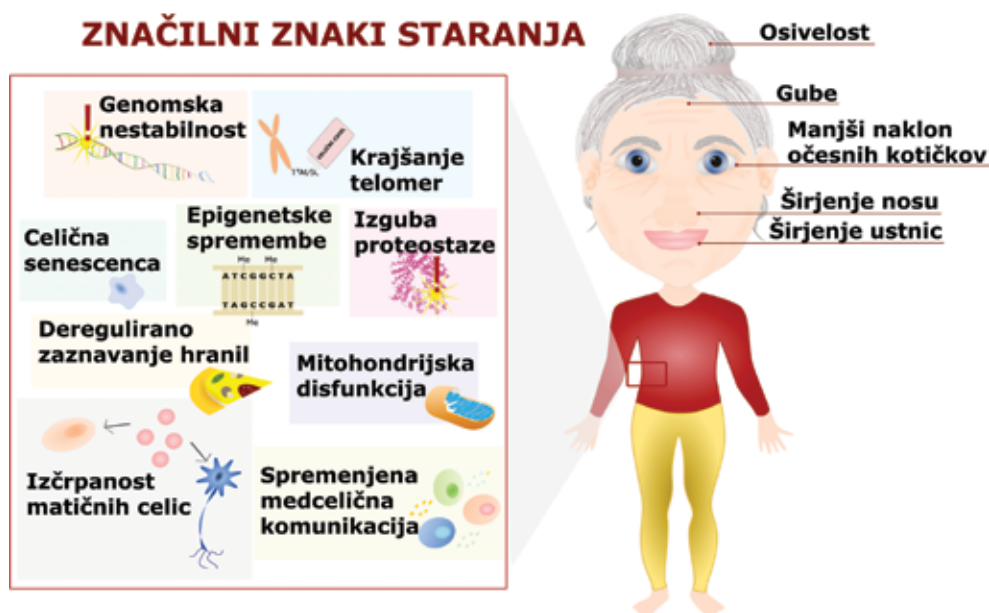
Značilni znaki staranja

Intenzivne raziskave na področju razumevanja procesov staranja ponujajo vse več pomembnih spoznanj o njegovih temeljnih značilnostih. Poleg vseh dobro poznanih vidnih sprememb na telesu, kot so nagnjena koža, osivelost, širjenje nosu in ustnic in manjši naklon očesnih kotičkov, staranje

spremljajo tudi premnoge biokemijske spremembe, ki se z različno intenziteto pojavijo pri vseh organizmih (slika 2).

Staranje se kaže s kopičenjem poškodb genetskega materiala, ki lahko nastajajo zaradi notranjih (na primer kopičenja oksidantov, napak pri podvojevanju DNA) ali zunanjih dejavnikov (na primer strupov, ionizirajočega sevanja) in vodijo v genomsko nestabilnost. Pri vsaki celični delitvi se skrajšajo tudi končni, nekodirajoči deli DNA, ki varujejo genetski material in jih imenujemo telomere. Po približno petdesetih celičnih delitvah, kar označujemo tudi kot Hayflickovo mejo, tudi Hayflickov pojav, se telomere skrajšajo do kritične dolžine. Slednje se prepozna kot poškodba DNA, celice se prenehajo deliti ter preidejo v stanje celične senescence. Senescentne celice lahko nastanejo tudi kot odziv na celično poškodbo ali spremenjeno izražanje genov in se s starostjo kopičijo. O tej značilnosti staranja bomo več spregovorili v nadaljevanju. S starostjo prihaja tudi do sprememb, ki vplivajo na iz-

Slika 2: Nekateri značilni znaki staranja pri človeku tako na celični kot na (makroskopski) ravni celotnega organizma.



ražanje genetske informacije, kot so spremeni vzorci metilacije DNA ter spremembe v kromatinu in histonih, kar skupaj poimenujemo epigenetske spremembe. Prav tako izgubimo zanesljivost procesov izgradnje in razgradnje proteinov (tako imenovano proteostazo), kar vodi v kopičenje poškodovanih, nepravilno zviti ali napačno zgrajenih proteinov in njihovih skupkov.

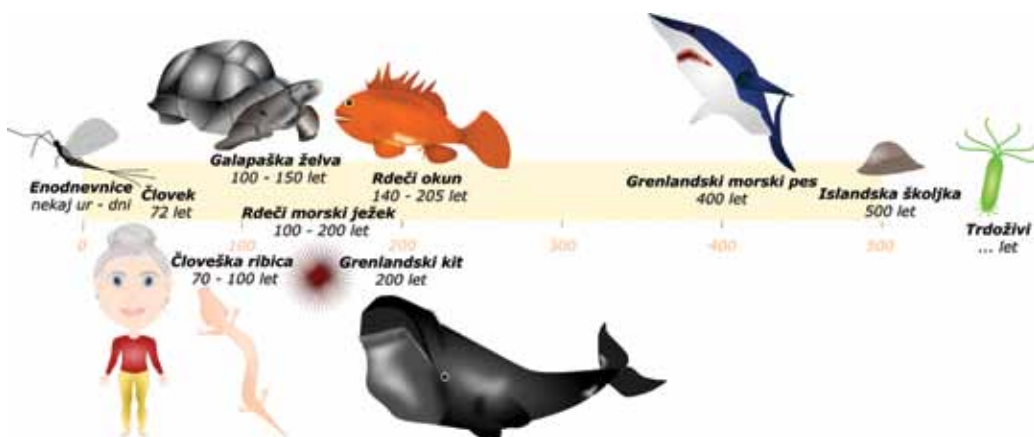
Številne raziskave so pokazale, da zmanjšani kalorični vnos (tako imenovana kalorična restrikcija) podaljša življenjsko dobo pri miših. Slednje potrjuje vlogo zaznavanja signalov, povezanih s hranili, ki se s staranjem deregulira. Za učinkovito delovanje organizma je potrebna tudi zadostna količina energije v primerni obliki, ki jo zagotavljajo mitohondriji, celični organeli, odgovorni za celično dihanje, v obliki molekule ATP (adenozin trifosfata). Vendar mitohondriji s starostjo zaradi kopičenja poškodb ter svojega upočasnjene nastajanja in odstranjevanja pri tej nalogi postanejo manj učinkoviti, kar proces staranja dodatno pospeši. S staranjem svojo funkcijo izgubljajo tudi matične celice, ki so ključnega pomena pri obnovi tkiv. Ne nazadnje se spremenijo tudi vzorci medceličnega sporazumevanja, ki vplivajo na mehanistične in funkcionalne značilnosti vseh tkiv. Vidimo lahko, da je staranje kompleksen več-

dimenzionalen proces, odvisen od številnih prepletajočih dejavnikov.

Razlike v staranju med vrstami

Staranje ne poteka pri vseh organizmih z enako hitrostjo. Tako so v naravi odkrili organizme, ki se starajo izjemno hitro. Takšen primer je na primer red žuželk enodnevnic, ki živijo zgolj od nekaj ur do nekaj dni. Človek sodi v tako imenovane srednje hitro starajoče vrste in v povprečju dočaka 72 let (74,2 leta ženske in 69,8 leta moški). Trenutno najstarejšo dokumentirano starost 122 let in 164 dni je dočakala superstoletnica (to je oseba, ki dočaka 110 let ali več) Francozinja Jeanne Calment. Nekateri znani primeri dolgoživečih vrst so grenlandski morski pes (*Somniosus microcephalus*, 400 let), kit (*Balaena mysticetus*, 200 let), galapaška želva (*Chelonoidis nigra*, 100 do 150 let), islandska školjka (*Arctica islandica*, 500 let), rdeči morski ježek (100 do 200 let), riba rdeči okun (*Sebastes aleutianus*, 140 do 205 let) in tudi človeška ribica (*Proteus anguinus*, 70 do 100 let), ki je najdlje živeča dvoživka. Obstajajo tudi zelo redke vrste, ki sploh ne kažejo opaznih znakov staranja, takšen primer so nekateri trdoživi (*Hydra*) iz debla ožigalkarjev (slika 3).

Slika 3: Časovnica pričakovanih življenjskih dob različnih vrst.

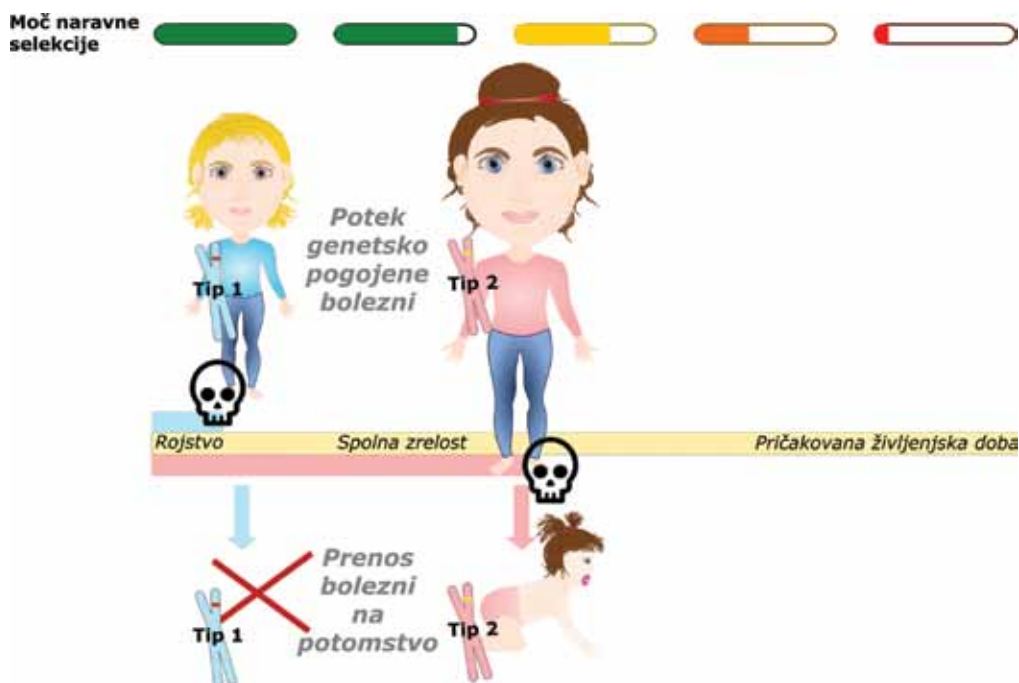


Opažanje, da nekateri organizmi kažejo zgolj zanemarljive znake staranja, je najverjetneje povezano z njihovo reproduktivno oziroma razmnoževalno sposobnostjo (angleško *reproductive fitness*): sposobnostjo posameznikov vrste, da prenesejo svoje gene v naslednjo generacijo. Slednje lahko razložimo z vplivom evolucijske hipoteze naravnega izbora. Pri naravnem izboru se iz generacije v generacijo prednostno prenašajo geni, ki kodirajo lastnosti, ki osebkove povečajo (oziroma vsaj ne zmanjšajo) možnosti preživetja v danem okolju.

Za poenostavljeno razlago zgornjih trditev vzamemo primer dveh genetsko pogojenih bolezni pri človeku, kjer pri prvem tipu oseba zaradi napredovanja bolezni umre pri petih letih in pri drugem pri tridesetih letih (slika 4). Verjetnost za ohranitev gena iz prvega tipa bolezni v neki teoretični populaciji je izredno majhna, medtem ko obstaja velika možnost za ohranitev gena drugega

tipa bolezni. Takšen sklep izvira iz predpostavke, da smrt osebe z genom za prvi tip bolezni (pri petih letih) nastopi, še preden je ta sposobna imeti potomce, medtem ko je oseba z drugim tipom bolezni (pri tridesetih letih) razmnoževalno sposobna, preden nastopi smrt. Po tej analogiji se geni, ki se v obdobju pred razmnoževalnim obdobjem ali med njim izkažejo kot ugodni ali nevtralni, ohranijo, prav tako pa se ohranijo tudi geni, ki se izkažejo za pogubne šele po koncu biološke reproduktivne dobe (slika 4). Da bi bila zadeva še bolj kompleksna, so ti geni v obdobju pred replikacijo organizma lahko včasih celo ugodni za preživetje. Če združimo celotni premislek, bo imela hipotetična vrsta, ki je razmnoževalno sposobna vse do svoje smrti, z vidika preživetja najbolj optimalen genetski material. Tako ni presenetljivo, da pri organizmih, ki živijo dlje, opazimo, da razmnoževalna sposobnost pogosto z leti ne upada.

Slika 4: Vpliv evolucijske hipoteze naravnega izbora in razmnoževalne sposobnosti na prenos gena za genetsko pogojeno bolezen.



Kot smo videli, je staranje kompleksen proces, ki je poleg genetike odvisen tudi od drugih dejavnikov. Poleg tega opisana evolucijska teorija na podlagi naravnega izbora ne upošteva sposobnosti drugačnega izražanja posameznih genov (genotipa) pri različnih posameznikih (fenotipih) glede na dejavnike okolja, s katerimi se posameznik sooča v življenju. To sposobnost imenujemo fenotipska plastičnost (angleško *phenotypic plasticity*). Za primer lahko vzamemo čebelo delavko in matico, ki se ne razlikujeta le po nalogah, ki jih opravljata (na primer skrb za zalego, nabiranje nektarja, zaleganje), temveč tudi po videzu (na primer po velikosti). Do sedaj niso odkrili nobenega gena, ki bi določal, v katero od njiju bo ličinka odrasla. Pravzaprav so ugotovili, da je odločilni dejavnik način hranjenja ličink. Ličinka, hranjena z velikimi količinami matičnega mlečka, odraste namreč v matico, medtem ko ostale čebele odrastejo v čebele delavke. Zanimivo je tudi, da imata matica in čebela delavka različni življenjski dobi. V obdobju intenzivne lege jajčec matice živijo kar od pet do sedem let, medtem ko čebele delavke živijo zgolj od enega do dveh mesecev.

Medvrstna raznolikost procesov staranja tako v številnih pogledih pripomore k boljšemu razumevanju prednosti in slabosti določenih njenih komponent. Po drugi strani pa lahko pomeni tudi izziv pri izbiri primernih živalskih modelov za preučevanje ključnih procesov staranja pri človeku, kjer so zaradi potrebnega časa za izvedbo študije te pogosto neizvedljive. Rezultati, pridobljeni na različnih modelnih organizmih (na primer miših, podganah, primatih in tako dalje), bi bili idealno neposredno prenosljivi na razumevanje staranja človeka. Zato je izbira primerne modelnega organizma ključna za vsako raziskavo.

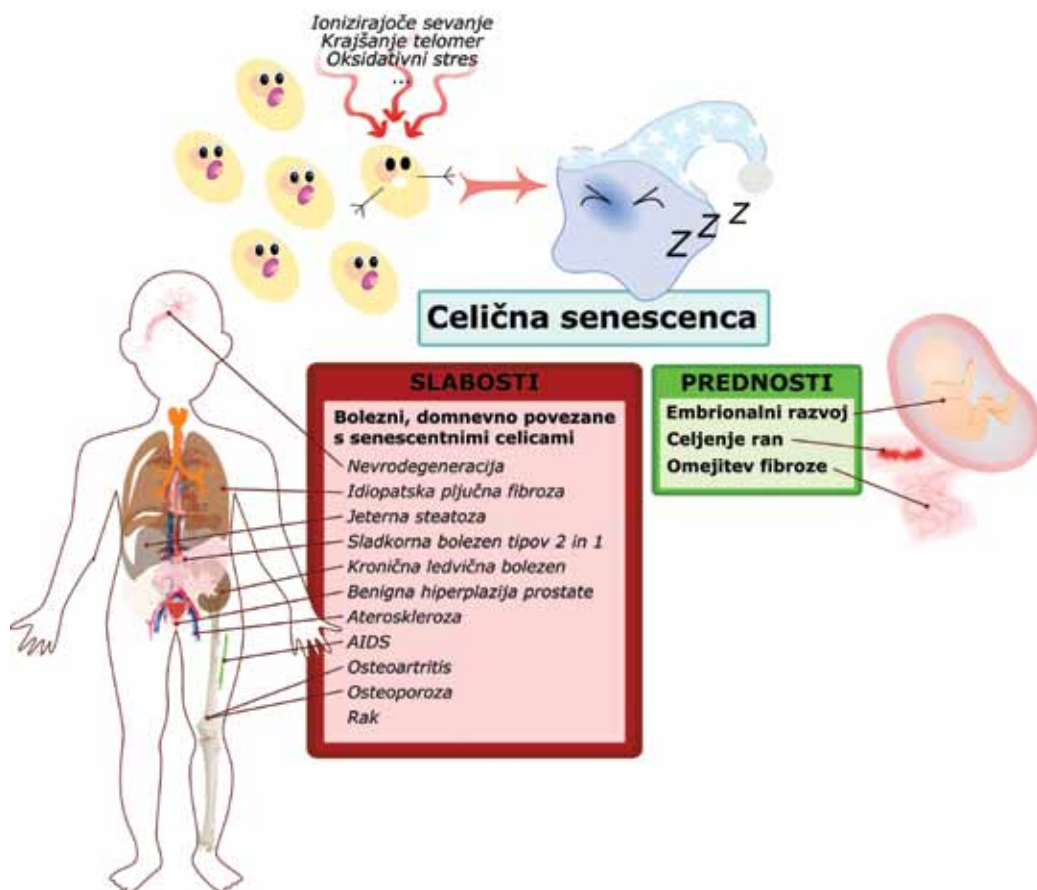
Celična senescenca, senescentne celice in zdravljenje s starostjo povezanih bolezni

Kot smo že omenili, je celična senescenca eden od splošnih znakov staranja, pri ka-

terem se celica v odziv na poškodbo kot posledico na primer ionizirajočega sevanja ali oksidativnega stresa kot tudi kritičnega skrajšanja telomer preneha deliti, njen celični cikel pa se trajno ustavi v fazi G1 (slika 5). Nastale senescentne celice nato prepozna naš imunski sistem in jih odstrani. Še vedno ni povsem jasno, kako komponente imunskega sistema prepoznajo senescentne celice. Domnevajo, da njihova prepoznavna vsaj deloma poteka preko specifičnih proteinov, ki jih senescentne celice izražajo na svoji površini. Druga možnost pa je, da komponente imunskega sistema privlačijo raznoliki dejavniki vnetja, ki jih senescentne celice specifično izločajo v okolico kot del s senescenco povezanega sekretornega fenotipa (angleško *senescence-associated secretory phenotype - SASP*), ki je pomembna značilnost senescentnih celic.

Raziskave kažejo, da postane s staranjem organizma odstranjevanje senescentnih celic manj učinkovito, kar posledično vodi v njihovo kopičenje. Povečana količina senescentnih celic ima pomembno vlogo pri razvoju prej omenjenih s starostjo povezanih bolezni, kot tudi pri nekaterih drugih obolenjih (na primer AIDS-u). Ne smemo pa pozabiti, da so pri človeku senescentne celice v embrionalnem razvoju in mlajših letih zelo koristne, saj sodelujejo pri pravilnem razvoju zarodka. Tudi v odraslem obdobju so te celice pomembne pri celjenju ran ter zamejitvi brazgotenja in fibroze (slika 5).

Že prej smo omenili, da znanstveniki, ki raziskujejo procese staranja, ugotavljajo, da staranje ni popolnoma deterministični biološki proces in bi ga bilo v prihodnosti z zunanjimi posegi (na primer različnimi molekulami), ki temeljijo na poznavanju biokemijskih mehanizmov, v principu mogoče deloma upočasniti. V prihodnosti bi tako lahko zdravila, ki se sedaj uporabljajo pri zdravljenju različnih s starostjo povezanih bolezni (na primer zdravilne učinkovine za zdravljenje sladkorne bolezni, nižanje krvnega tlaka in tako dalje), nadomestila zdra-



Slika 5: Zgoraj: nastanek senescentnih celic kot odgovor na različne dejavnike. Spodaj: nekatere bolezni, povezane s kopičenjem senescentnih celic, ter njihove koristne fiziološke vloge v organizmu.

vila, ki bi ciljala na temeljne procese, ki vodijo do nastanka teh bolezenskih stanj.

Raziskave v tej smeri že intenzivno potekajo: od genetskih posegov, kjer poskušamo vplivati na učinke ravnega hormona, do kalorične restrikcije, kjer nadzorovano omejujemo vnos hranil. Za dokaj uspešne so se pokazale tudi nekatere že obstoječe zdravilne učinkovine. Najbolj raziskani molekuli sta rapamicin, imunosupresivna (imunki odziv zavirajoča) zdravilna učinkovina, ki se uporablja za preprečevanje zavrnitve organov pri presaditvi (posebno pri presaditvi ledvic), ter metformin, ki se že dolgo uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2.

Hipotezo, da z odstranitvijo senescentnih celic lahko podaljšamo življenjsko dobo organizma in zakasnimo potek nekaterih bolezni, so eksperimentalno že potrdili s poskusi na miših. Tako so pri preiskovanih živalih dosegli upočasnjeno staranje in ublažitev simptomov nekaterih bolezni, kot je jetrna steatoza. Poleg tega so raziskovalci opazili tudi zmanjšano pojavnost ponovnega obolenja za rakom ter izboljšano fizično aktivnost pri miših s ozdravljenim rakom. Vpliv kombinacije spojin, ki odstranijo senescentne celice, so testirali tudi pri ljudeh, obolelih za idiopatsko pljučno fibrozo (pljučno boleznijo, pri kateri prihaja do

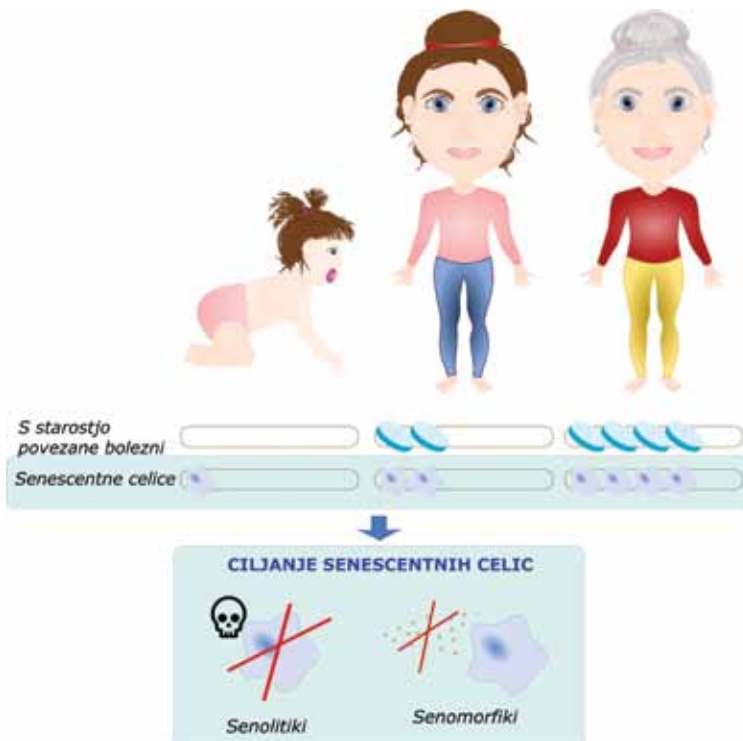
brazgotinjenja pljučnega tkiva), kjer se je pokazalo, da zdravljenje pripomore k izboljšanju fizične zmogljivosti bolnikov.

Ciljanje na senescentne celice je tako trenutno eden izmed najbolj obetavnih raziskav novih metod zdravljenja s starostjo povezanih bolezni. Shematski prikaz pristopa, kako bi odstranjevanje senescentnih celic lahko preprečilo ali pa vsaj zakasnilo nastanek s starostjo povezanih bolezni, prikazuje slika 6. Poznamo vsaj že dve strategiji vpliva na senescentne celice. Prva je specifično odstranjevanje senescentnih celic, druga pa spreminjanje uravnavanja njihove funkcije in morfologije oziroma upočasnitev njihovega nastanka.

Prvo skupino molekul imenujemo senolitiki (angleško *senolytics*) in povzročajo specifično odstranjevanje senescentnih celic (slika 6). To dosežemo z delovanjem na bolj aktivirane biokemične poti v senescentnih celicah, zlasti tiste, ki sodelujejo pri njihovi

odpornosti proti programirani celični smrti – apoptozi. Druga skupina so senomorfiki (angleško *senomorphics*), imenovani tudi senostatiki, spojine, ki delujejo na fenotip senescentnih celic, predvsem na uravnavanje izločanja snovi, povezanih s senescenco (SASP). Tako te spojine zmanjšajo njihove škodljive učinke na okoliško tkivo ali zakasnijo nastop senescence ter pri tem ne povzročajo apoptoze senescentnih celic (slika 6). Čeprav so raziskave na tem področju večinoma še v začetnih stopnjah, so nekatere spojine z odkrito aktivnostjo na senescentne celice že prešle v različne faze kliničnih študij.

Kljub številnim prizadevanjem in raziskavam za boljše razumevanje senescentnih celic in razvoju terapij, ki bi delovale nanje, še vedno ostaja veliko nerešenih pomembnih vprašanj. Tako še vedno ni v celoti pojasnjen mehanizem njihovega nastanka in razlog za njihovo kopičenje v kasnejših sta-



Slika 6: Zgoraj: shematski prikaz, kako bi odstranjevanje senescentnih celic lahko preprečilo ali pa vsaj zakasnilo nastanek s starostjo povezanih bolezni. Spodaj: Najpomembnejša terapevtska pristopa vplivanja na senescentne celice.

rostnih obdobjih. Težava se pojavlja tudi pri prepoznavanju senescentnih celic. Še vedno niso odkrili popolnoma specifičnih spojin, imenovanih biomarkerji senescence, ki jih te celice izločajo in bi omogočile njihovo zanesljivo prepoznavanje. Prav tako zaradi različnih potekov staranja pri živalskih vrstah študije na njih ne omogočajo, da bi lahko premočrtno sklepali, kako bi vplivali na človeka.

Zaključek

Raziskave procesov staranja, vključno s celično senescenco, so ta hipotetizirali med naj-

bolj vročih raziskovalnih področij, ki zaradi pospešenega staranja prebivalstva le še pridobiva na pomenu. Terapevtsko uporabnost pristopov ciljanja na senescentne celice v človeški medicini, kot smo jo opisali v prispevku, bodo dokončno ovrednotile prihodnje raziskave. Nedvomno bi vsak znanstveni preboj v tej smeri pomenil veliko spremembo pri zdravljenju številnih s starostjo povezanih kroničnih bolezni in pripomogel k večji kakovosti življenja starajoče se človeške populacije.

Slovarček:

Kalorična restrikcija. Nadzorovano stradanje, zmanjšani celokupni vnos kalorij.

S starostjo povezane bolezni. Bolezni, ki se pogosteje pojavijo pri starejših posameznikih (na primer demenca, povišani krvni tlak, rak, avtoimunske bolezni in tako dalje).

SASP (angleško *senescence associated secretory phenotype*). Značilne snovi, ki jih izločajo senescentne celice (na primer vnetni dejavniki).

Staranje organizmov. Čas, ki preteče od rojstva in ga po navadi spremlja stopnjevanje funkcionalni upad telesnih funkcij.

Senescenca. Stanje trajne ustavitve celičnega cikla.

Senomorfiki. Spojine, s katerimi vplivamo na nastanek in/ali lastnosti senescentnih celic.

Senolitiki. Spojine, s katerimi povzročimo celično smrt senescentnih celic.

Viri:

Finch, C. E., 1998: *Variations in senescence and longevity include the possibility of negligible senescence.*

The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 53: B235–B239.

Kirkland, J. L., Tchkonia, T., Zhu, Y., Niedernhofer, L. J., Robbins, P. D., 2017: *The clinical potential of senolytic drugs.* *Journal of the American Geriatrics Society*, 65: 2297–2301.

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., Kroemer, G., 2013: *The hallmarks of aging.* *Cell*, 153: 1194–1217.

Prašnikar, E., Boršček, J., Perdih, A., 2021: *Senescent cells as promising targets to tackle age-related diseases.* *Aging Research Reviews*, 66.