

# De biologie van veroudering: lang zullen we leven!

Aristoteles:

“Hoop is voor de jeugd, want de jeugd heeft de toekomst”

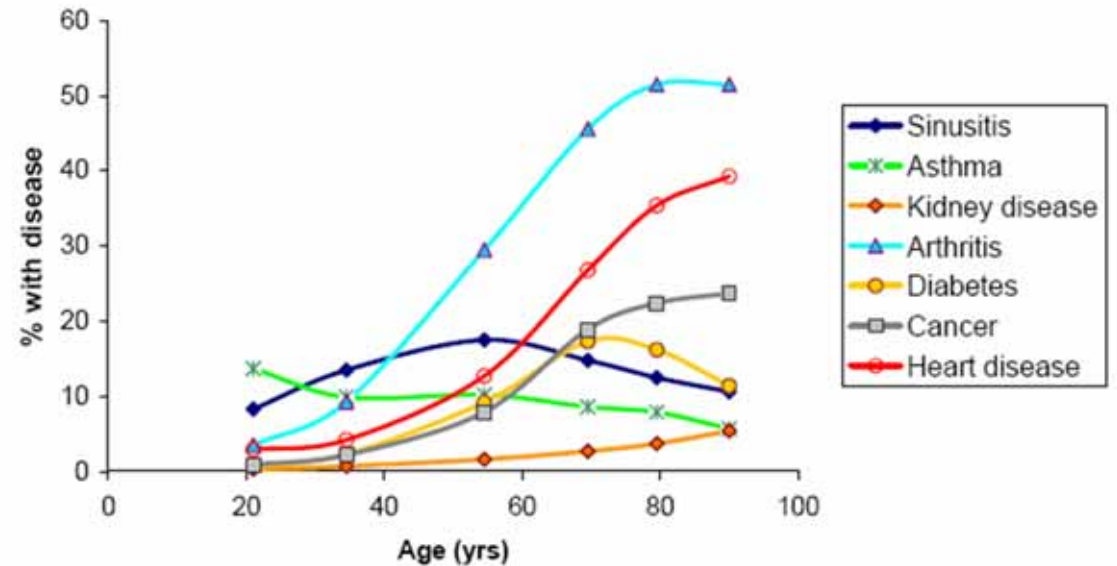
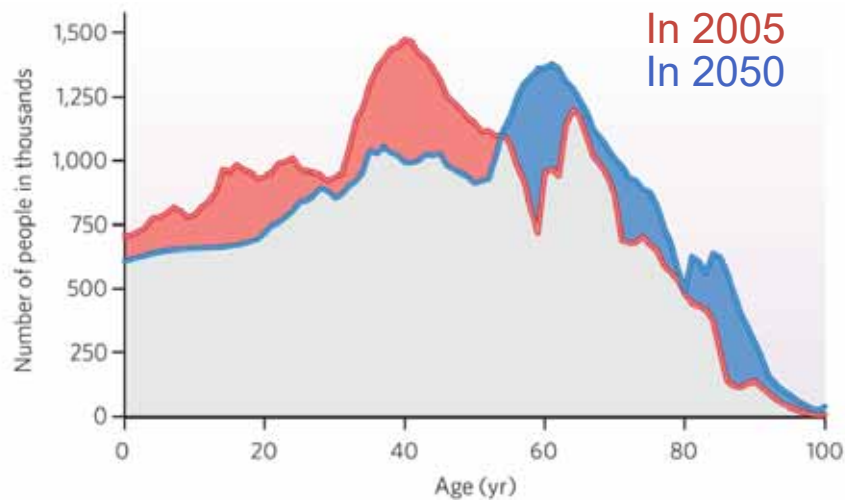
... of ouderen toch ook?



Peter L.J. de Keizer  
p.l.j.dekeizer@umcutrecht.nl  
Peter@Clearabiotech.com

We worden steeds ouder

Maar tegen welke prijs?



Is het mogelijk gezondheid te behouden of zelfs te herstellen?

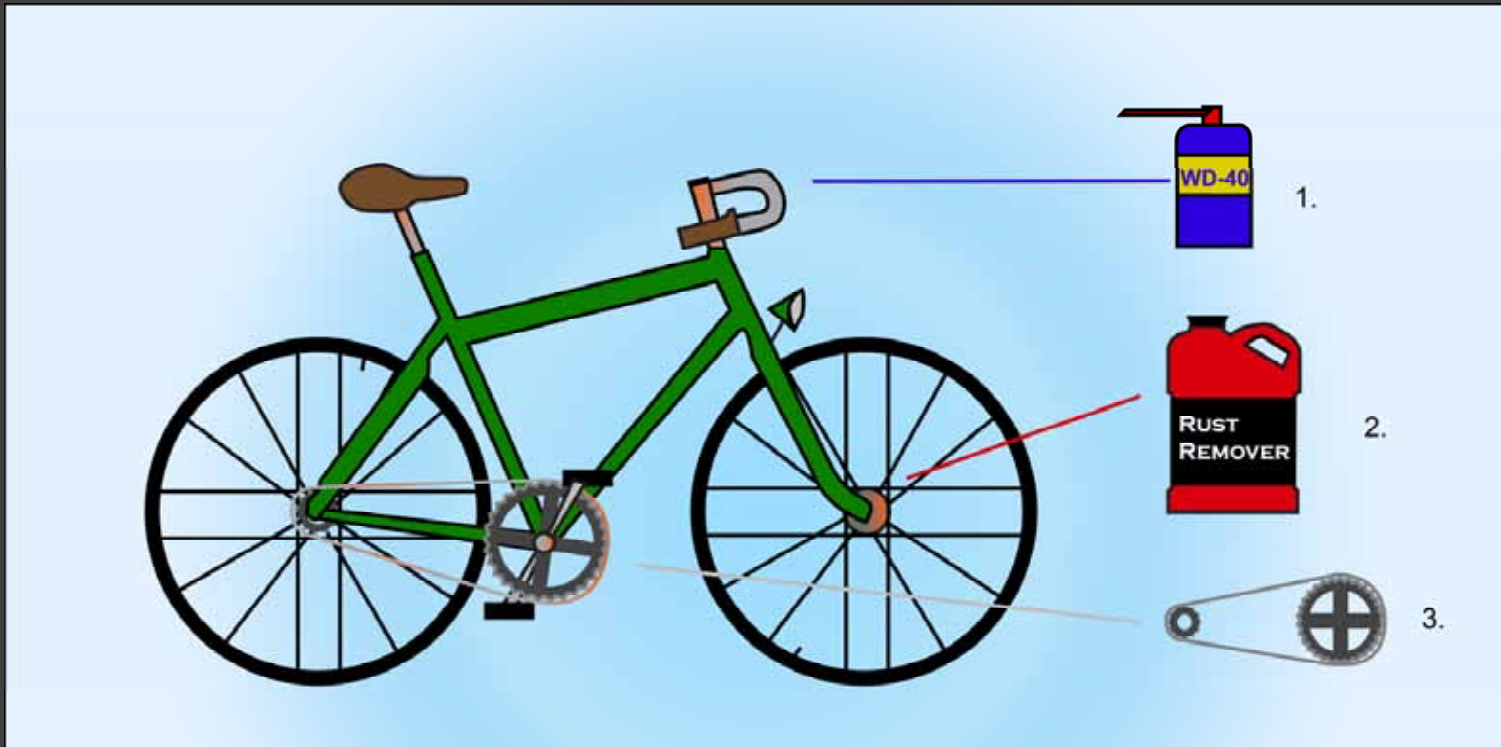


# Wat veroorzaakt veroudering op celniveau?

Doel: ---| Senescente cellen?



# Wat zijn de mogelijkheden om “roestvorming” in het menselijk lichaam tegen te gaan?



Vergelijking in mensen:

- Voorkómen van roest:



Minder eten/meer bewegen  
Nadeel: moeilijk vol te houden



- Anti-senescence behandeling?

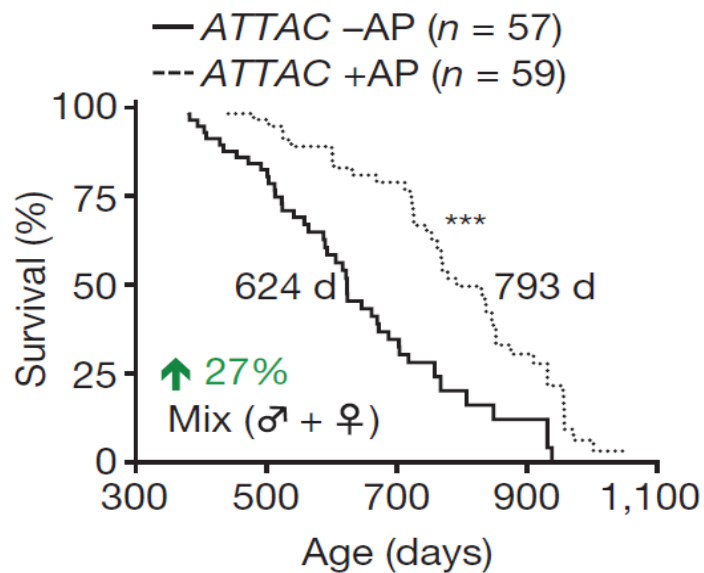


- Weefsels vervangen?

Alleen nog als proof-of-concept

Baar, van Willigenburg and de Keizer, Oncotarget, 2017

# Het genetisch verwijderen van senescente cellen verbetert de levensduur en de gezondheid van oude muizen!



Hoofddoel:

Kunnen we therapiën ontwikkelen om  
senescente cellen te verwijderen?

-> FOXO4-p53 blockers

# De vroege evolutie van FOXO4-p53 remmers als anti-senescence medicijnen

2008



## FOXO4 induces senescence in stressed cancer cells

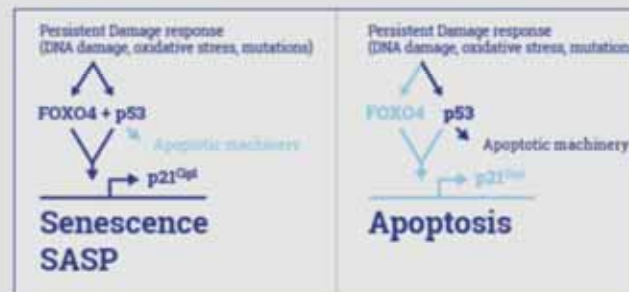
FOXO4 can physically interact with p53 under conditions of stress. In response to excessive stress signaling, pathways are turned on to counter the negative consequences. FOXO4-p53 signaling is important for this response.

2009



## FOXO4 inhibition induces apoptosis in senescent cells via p53

FOXO proteins are downstream targets of the senescence response. Oncogene-mutation, as well as other forms of persistent stress can lead to a chronic damage response. As a consequence, anti-stress signaling is activated. This is for instance evident from FOXO4 phosphorylation and activation. This led us to the following model (e.g. P.L.J. de Keizer, Ph.D. dissertation and de Keizer et al., 2010, Cancer Research):



2010



## First generation of FOXO4-p53 blocking peptides

Identification by our team that FOXO4 is a pivot in maintaining the viability of senescent cells. Using primary senescent cells, we observed that removing FOXO4 could trigger a "clean" cell death response, known as apoptosis. This created a new window of opportunity to eliminate these deleterious cells. As we found FOXO4 to also exert a protective response to chemotherapy, it additionally opened the door towards development of methods to overcome therapy resistance of cancer cells.

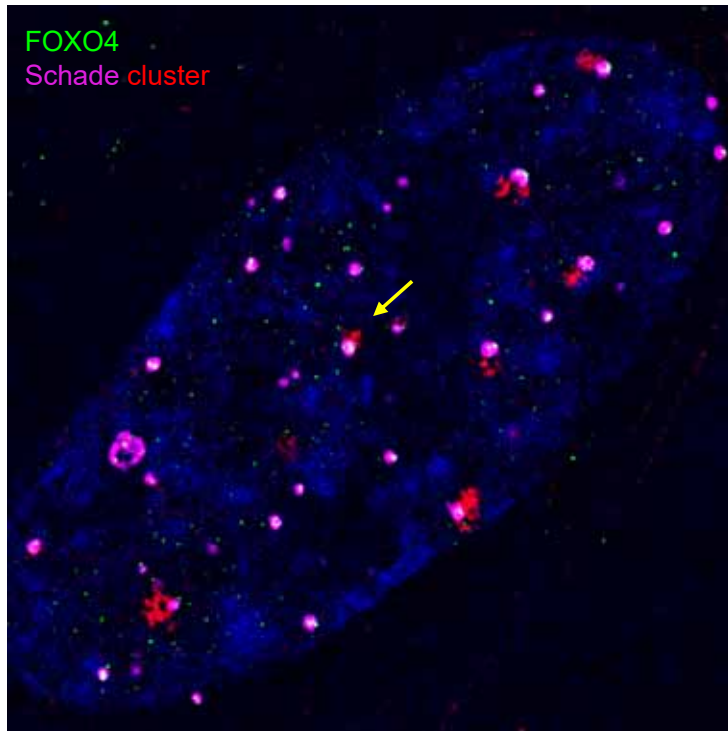


CLEARA

[www.clearabiotech.com](http://www.clearabiotech.com)



# 2011: Senescente cellen maken een eiwit genaamd FOXO4 aan dat aan beschadigde DNA littekens bindt



DNA van een senescente cell



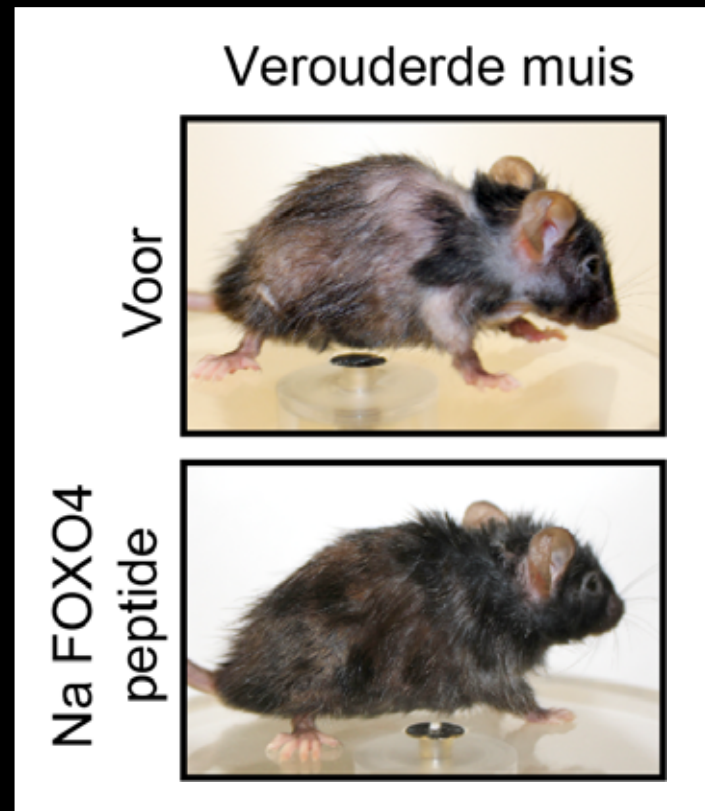
# De evolutie van FOXO4-p53 remmende peptiden

Peptide 1 (2011): Slecht oplosbaar

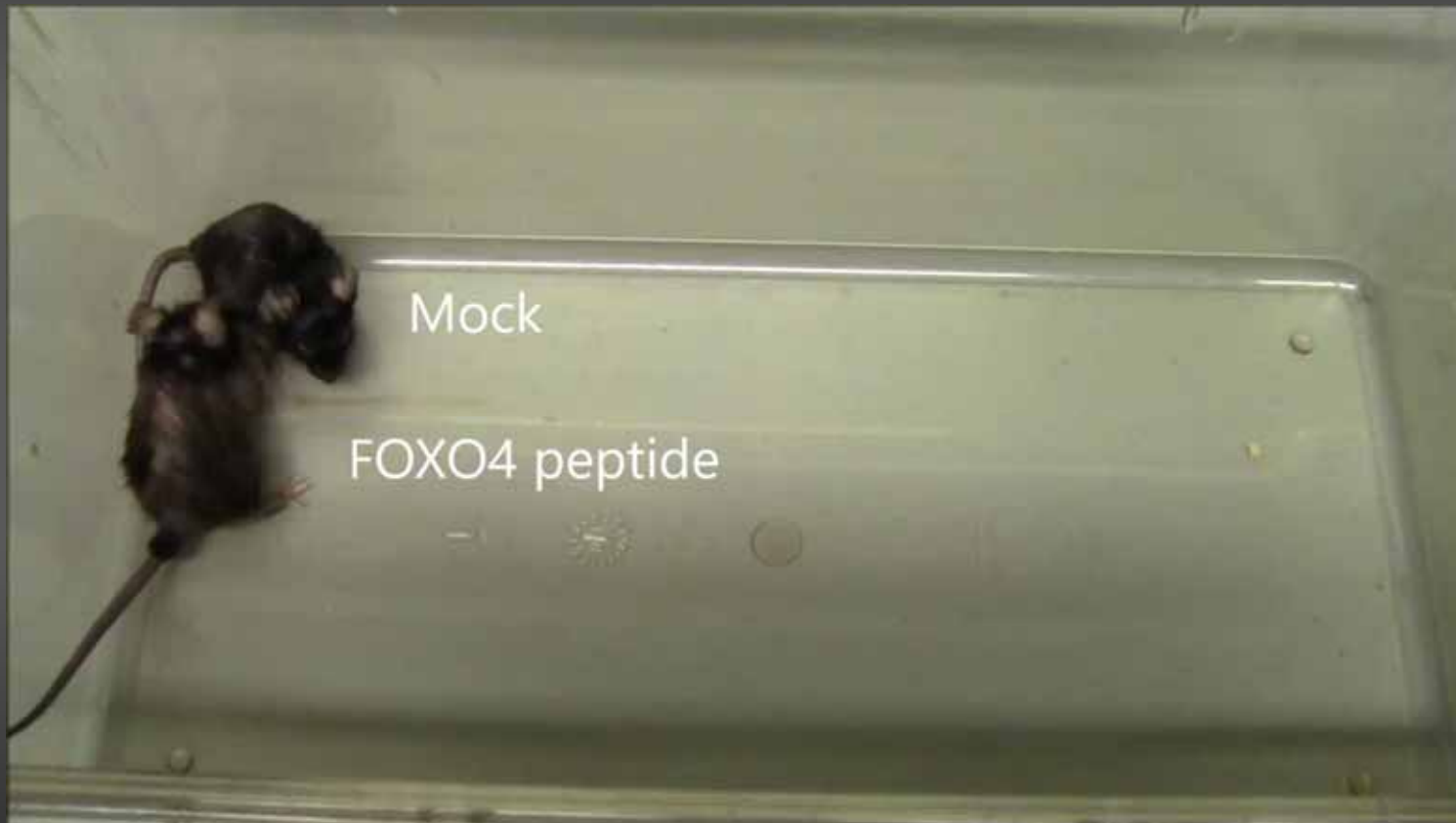
Peptide 2 (2012): Water/PBS oplosbaar  
Zeer hoge concentraties nodig

Peptide 3 (2015): Water/PBS oplosbaar  
Gunstigere doseringen mogelijk

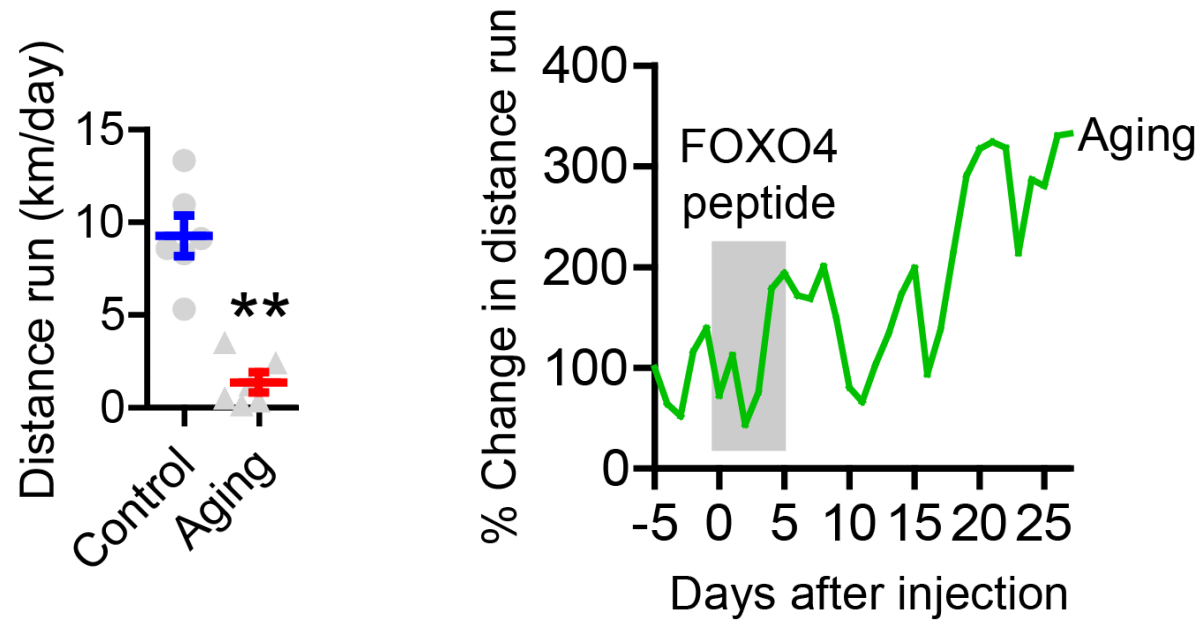
# Anti-senescence behandeling kan de vacht van een (snel) verouderde muis herstellen



# Anti-senescence behandeling kan verouderde muizen weer wat actiever maken



# Het weghalen van senescente cellen kan de renwielactiviteit van verouderde muizen herstellen







The mouse in the back received a drug to eliminate senescent cells and looks healthier than its scraggly companion. Foto: de Keizer

### Molecule kills elderly cells, reduces signs of aging in mice

By Mitch Leslie | Mar. 23, 2017, 12:00 PM



FOREVER YOUNG?  
VANAVOND, 22:30



### Studio Erasmus

Peter de Keizer & Marjolein Bar

PLANT & DIER  
Door Cees van Maanen

### Verjonging hersteld in oude muizen

24 MARCH 2017 18:12 UUR



Bij een met het peptide behandelde verouderde muis (links) is herstel van de haargroei zichtbaar; de niet behandelde muis (rechts) zit vol kale plekken. Foto: Peter de Keizer

Peter L.J. de Keizer, PhD  
p.l.j.dekeizer@umcutrecht.nl  
Peter@Clearabiotech.com



# De 3<sup>e</sup> generatie is nog NIET veilig genoeg voor gebruik bij mensen

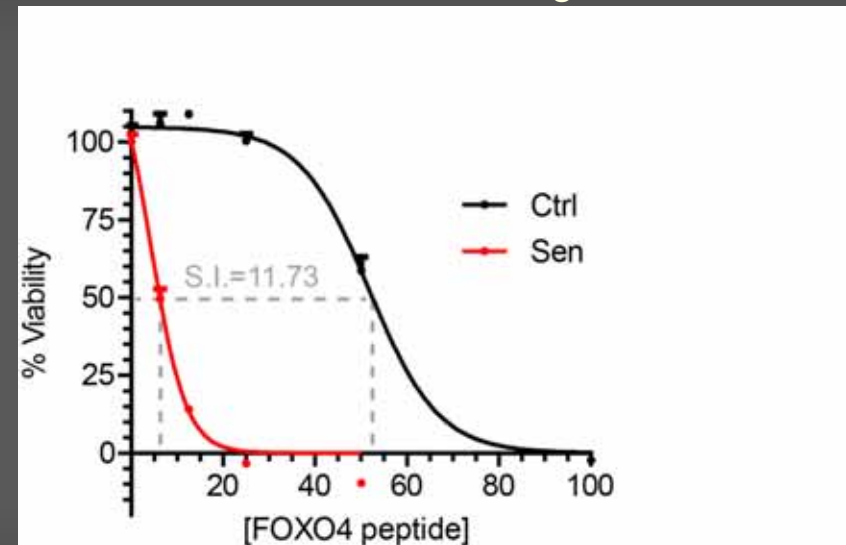


Warning!

Onderzoeker waarschuwt: middel voor verjonging nog niet geschikt voor mensen



Selectiviteit van ~10 is nog onvoldoende



Baar ... de Keizer, Cell 2017

-> De 4<sup>e</sup> generatie FOXO4-p53 remmers zijn in de maak voor humaan gebruik



Marjolein Baar



Diana Putavet

UMCU – Center for Molecular Medicine



Peter de Keizer, PhD

James Peyer, PhD

Alexandra Bause, PhD

Tobias Madl, PhD

[www.clearabiotech.com](http://www.clearabiotech.com)  
[info@clearabiotech.com](mailto:info@clearabiotech.com)

Peter L.J. de Keizer, PhD  
[p.l.j.dekeizer@umcutrecht.nl](mailto:p.l.j.dekeizer@umcutrecht.nl)  
[Peter@Clearabiotech.com](mailto:Peter@Clearabiotech.com)



“De muis die 113 werd”  
*De Volkskrant* (Sir Edmund) - 30 en 31 maart 2018



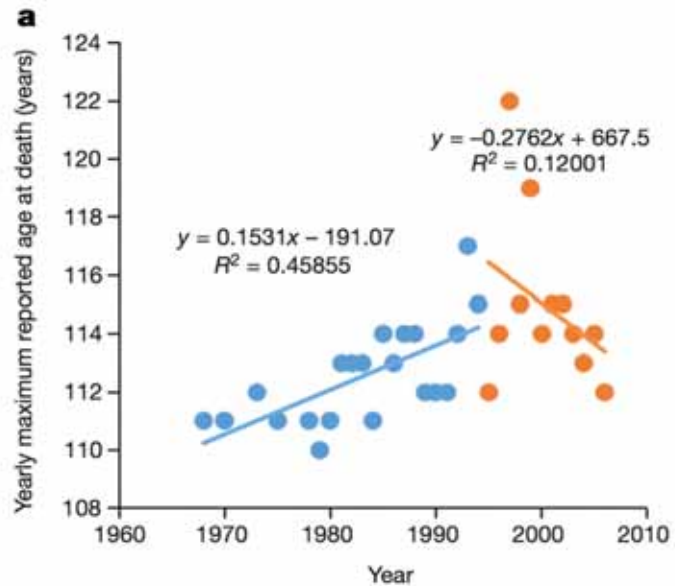
Peter L.J. de Keizer, PhD  
p.l.j.dekeizer@umcutrecht.nl  
Peter@Clearabiotech.com



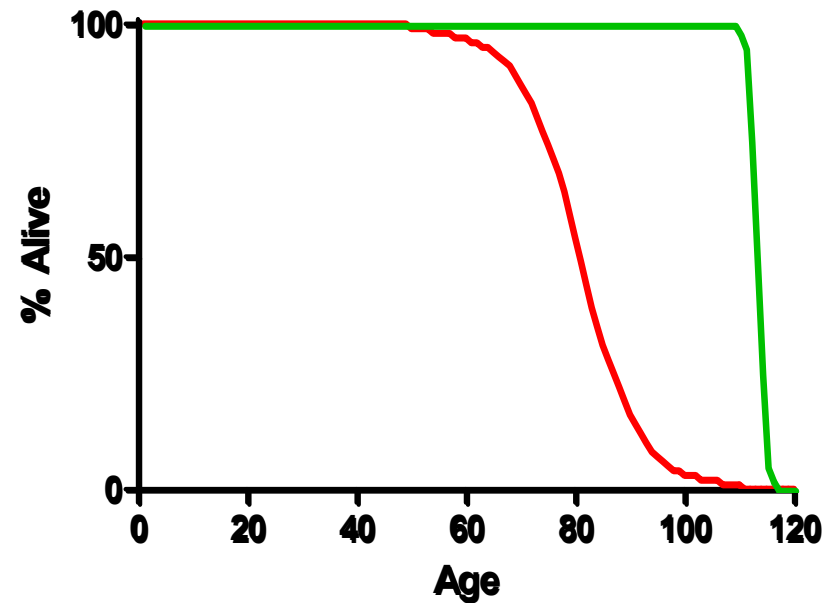
**CLEARA**



# Wat kunnen resultaten als deze betekenen voor de samenleving?



Dong et al., 2016, Nature



# Acknowledgements

2004 - 2009



- Boudewijn Burgering
- Arjan Brenkman
- Tobias Dansen

2009 - 2012



- Judith Campisi
- Marco deMaria
- Petra de Keizer-Burger

2012 - 2017



- Marjolein Baar
- Diana Putavet
- Hester van Willigenburg
- Renata Brandt
- Jullian Klein
- Yvonne Rijksen
- Danny Feijtel

2018 - onwards



- Boudewijn Burgering
- Diana Putavet



- Tobias Madl
- Benjamin R. M. Bourgeois
- Sarah Stryeck

Financial support:



Peter L.J. de Keizer, PhD  
 p.l.j.dekeizer@umcutrecht.nl  
 Peter@Clearabiotech.com

