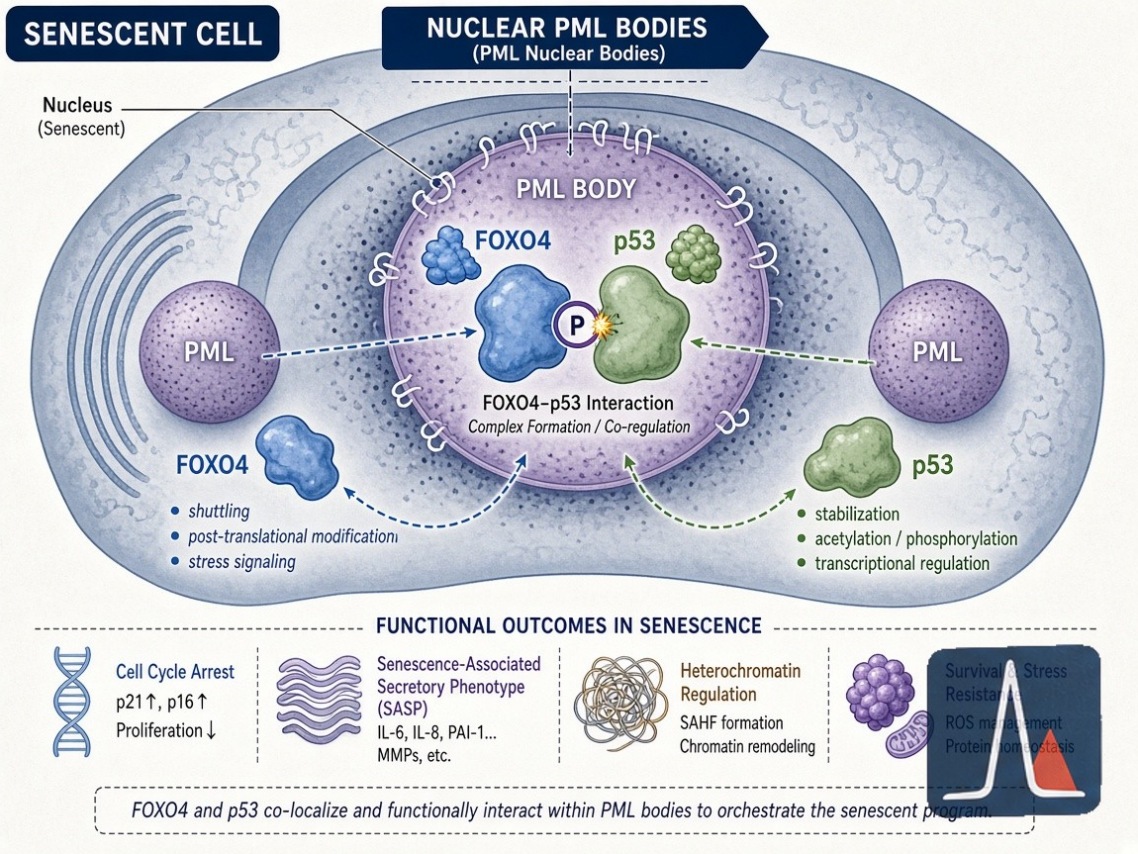
FOXO4-DRI en informes publicados sobre células senescentes

22 de octubre de 2026

Los artículos indexados de células y animales describen FOXO4-DRI como un péptido D-retro-inverso diseñado que interfiere en la interacción FOXO4–p53, y dichos registros no establecen el uso de viales de investigación.

FOXO4-DRI en informes publicados sobre células senescentes

Los artículos indexados de células y animales describen FOXO4-DRI como un péptido D-retro-inverso diseñado que interfiere en la interacción FOXO4–p53, promoviendo la exclusión nuclear de p53 y la apoptosis selectiva en células senescentes. Dichos registros no establecen el uso de viales de investigación. FOXO4-DRI es únicamente para investigación de laboratorio.



FOXO4 secuestra p53 en el núcleo de las células senescentes; la interferencia diseñada libera p53 hacia las mitocondrias.

Identidad química y contexto del catálogo

FOXO4-DRI es un péptido sintético de penetración celular basado en un segmento del dominio forkhead de FOXO4 humano, sintetizado en la configuración D-retro-inverso para la resistencia a las proteasas y fusionado a una secuencia derivada de TAT para la captación celular. Se diseñó de forma racional como inhibidor competitivo de la interacción nuclear FOXO4–p53 que

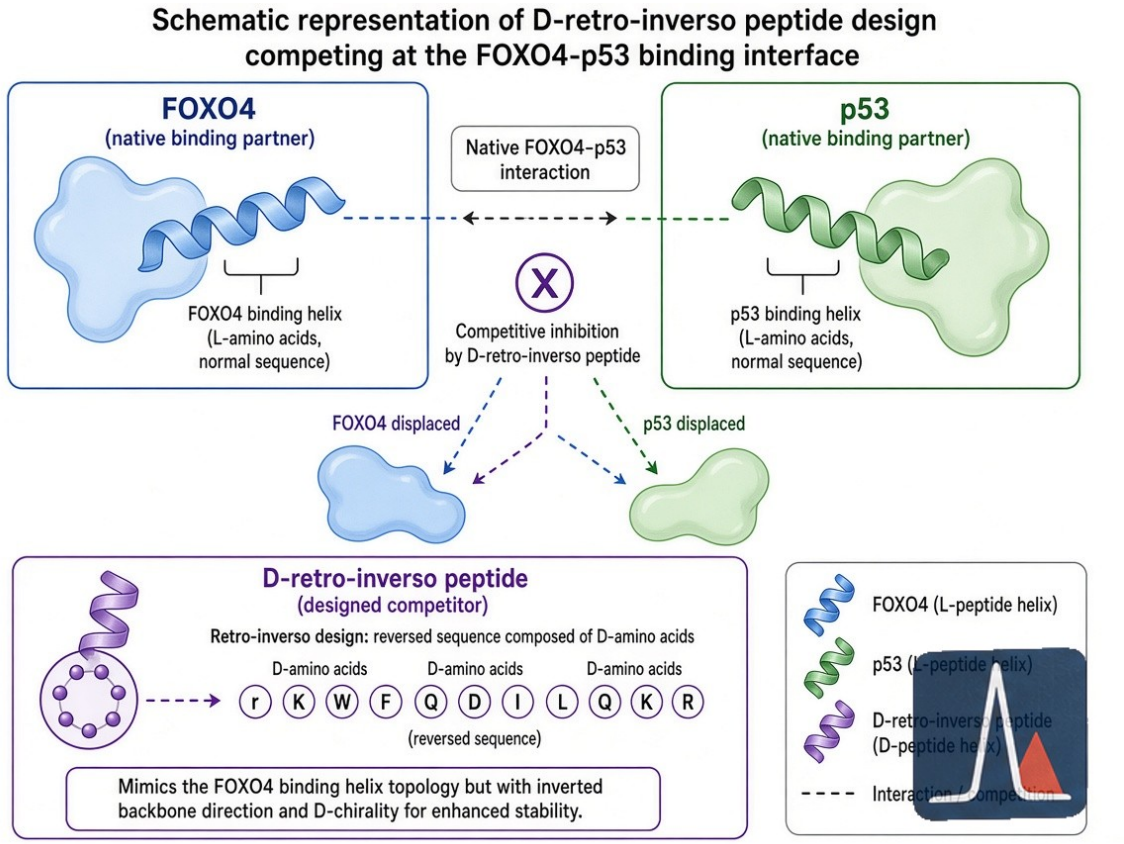
Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

contribuye a mantener la viabilidad de las células senescentes. En el catálogo de Rierink se suministra estrictamente como producto químico de investigación para experimentos de laboratorio controlados en modelos de senescencia en cultivo celular y sistemas preclínicos. Los materiales de este sitio son únicamente para investigación de laboratorio. No son medicamentos.

Informe preclínico fundacional de 2017 (fibroblastos humanos in_vitro y modelos animales)

El artículo de referencia de 2017 en *Cell* (Baar et al.) identificó FOXO4 como un factor de viabilidad en células senescentes mediante su interacción con p53 en los cuerpos PML y en DNA-SCARS. Los investigadores diseñaron FOXO4-DRI para interrumpir de forma competitiva esta unión. En fibroblastos pulmonares humanos IMR90 cultivados y convertidos en senescentes mediante radiación ionizante, agotamiento replicativo, peróxido de hidrógeno o doxorubicin, el péptido provocó la exclusión nuclear de p53, la translocación mitocondrial, la activación de caspase-3/7 y apoptosis selectiva (se notificó una selectividad de ~11.7 a 12 veces frente a los controles en proliferación). En tres modelos murinos —quimiotoxicidad por doxorubicin, envejecimiento acelerado XpdTTD/TTD y animales envejecidos de forma natural—, la administración sistémica intermitente se asoció con una menor carga de senescencia, mitigación de los efectos de la quimiotoxicidad, mejor forma física, densidad del pelaje y marcadores de función renal. Limitación: Se trata únicamente de observaciones controladas de viabilidad en cultivo celular y de modelos de roedores; los hallazgos son específicos de los sistemas experimentales, los métodos de inducción, los regímenes a corto plazo y los criterios de valoración empleados. Informar de un ensayo en humanos no constituye una orientación para utilizar el material de investigación de ese modo.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

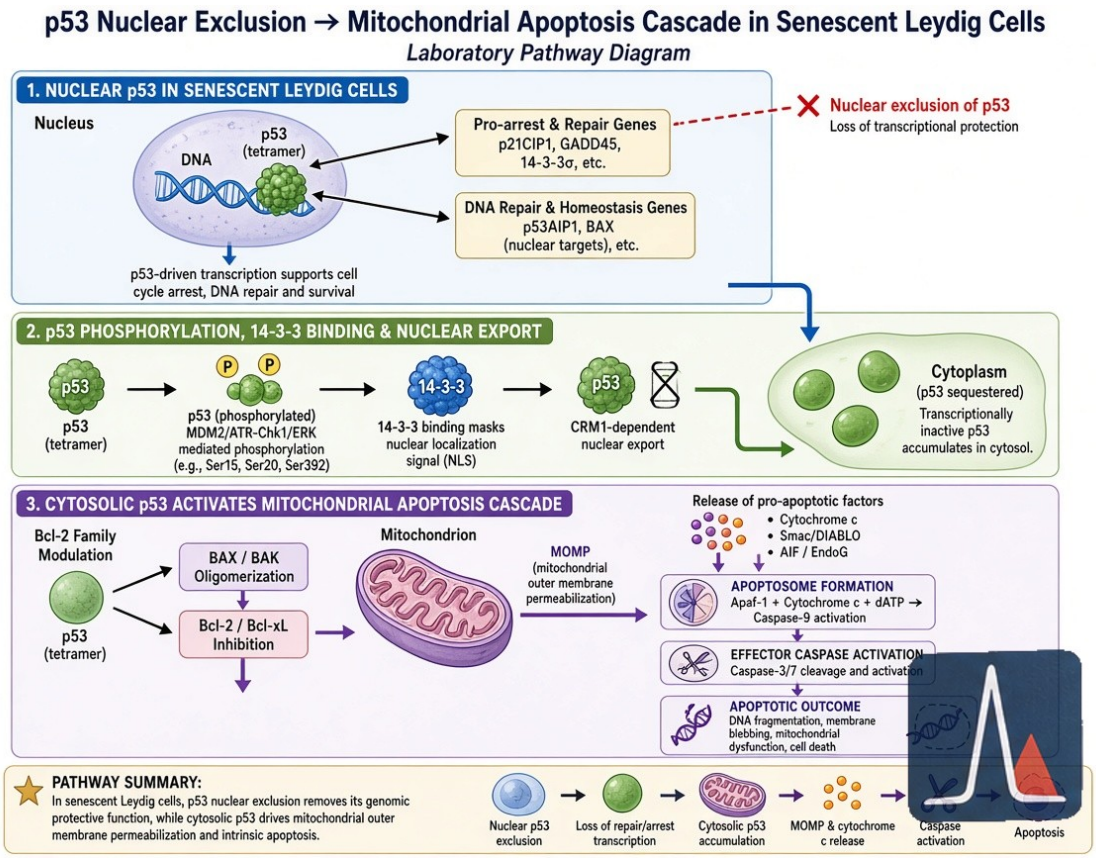


FOXO4-DRI está diseñado como una secuencia en imagen especular para conferir estabilidad y el desplazamiento competitivo de FOXO4 nativo.

Modelos de senescencia de células de Leydig y de envejecimiento reproductivo (in_vitro y animal, 2020–2024)

Un artículo de 2020 en *Aging (Albany NY)* y un seguimiento de 2024 en *Experimental Gerontology* examinaron células de Leydig murinas TM3 senescentes inducidas por peróxido de hidrógeno en cultivo y ratones macho envejecidos de forma natural. Los informes indicaron que la localización nuclear de FOXO4 aumenta con la edad en las células de Leydig humanas y que FOXO4-DRI indujo la exclusión nuclear de p53 y apoptosis de forma selectiva en células de Leydig senescentes, al tiempo que reducía componentes seleccionados del SASP. En ratones envejecidos, el tratamiento se vinculó con un mejor microentorno testicular, testosterona circulante elevada, mejores medidas de espermatogénesis y calidad espermática. Limitación: Se trata únicamente de informes de líneas celulares y de modelos de envejecimiento endocrino en roedores; no se evaluaron la traslación fisiológica humana ni los resultados a largo plazo.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

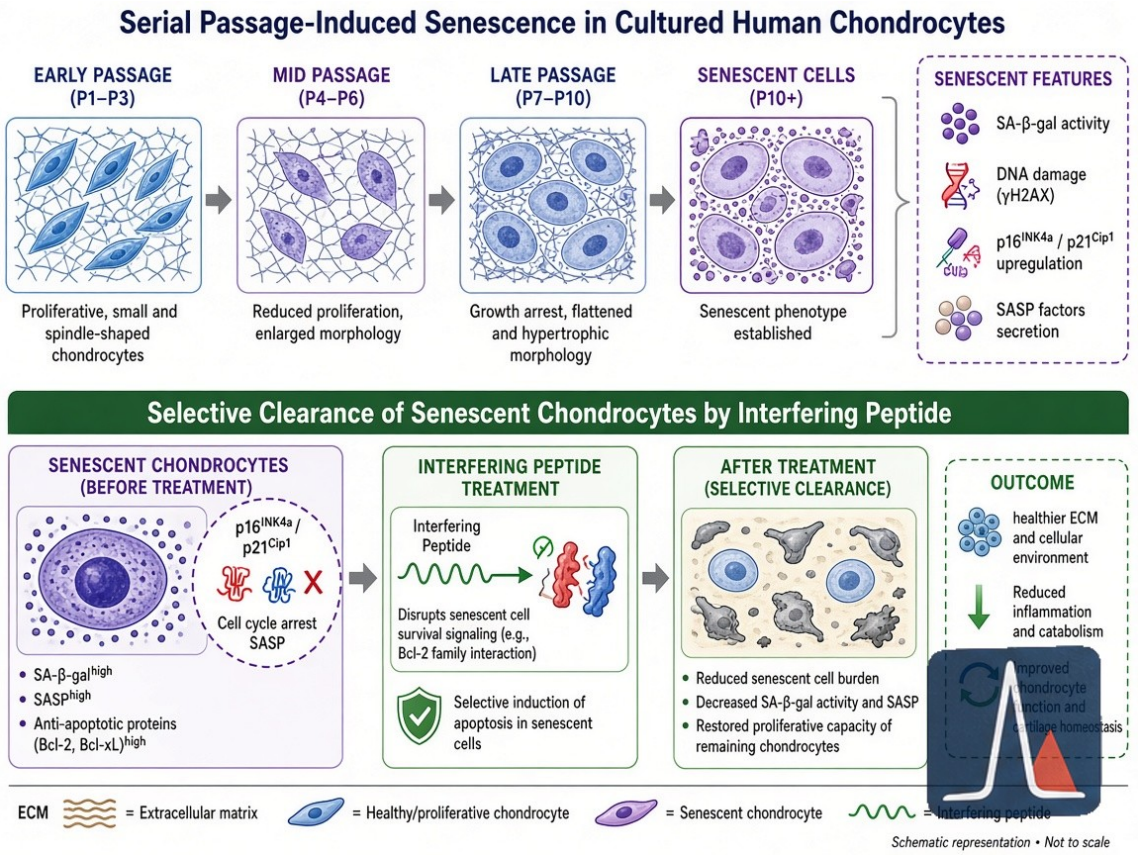


La interrupción de FOXO4-p53 permite la translocación de p53 y la activación de caspasas de forma selectiva en células senescentes.

Modelo de expansión in vitro de condrocitos humanos (in_vitro, 2021)

Un artículo de 2021 de *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* evaluó FOXO4-DRI en condrocitos articulares humanos primarios sometidos a pases seriados. En cultivos de pase tardío (PDL9, enriquecidos en células senescentes) frente a controles mínimamente expandidos (PDL3), se informó de que el péptido redujo el número de células senescentes en más de un 50 % en un ensayo, disminuyó la tinción de β-galactosidasa asociada a la senescencia, los marcadores p16/p21 y la expresión de factores SASP en cultivos posteriores en pellets 3D. El potencial de diferenciación condrogénica no se potenció de forma sustancial. Limitación: Se trata de un experimento de laboratorio enteramente in vitro sobre células humanas cultivadas preparadas para investigación de posible implantación autóloga; no se notificaron resultados de reparación del cartílago en animales ni clínicos.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

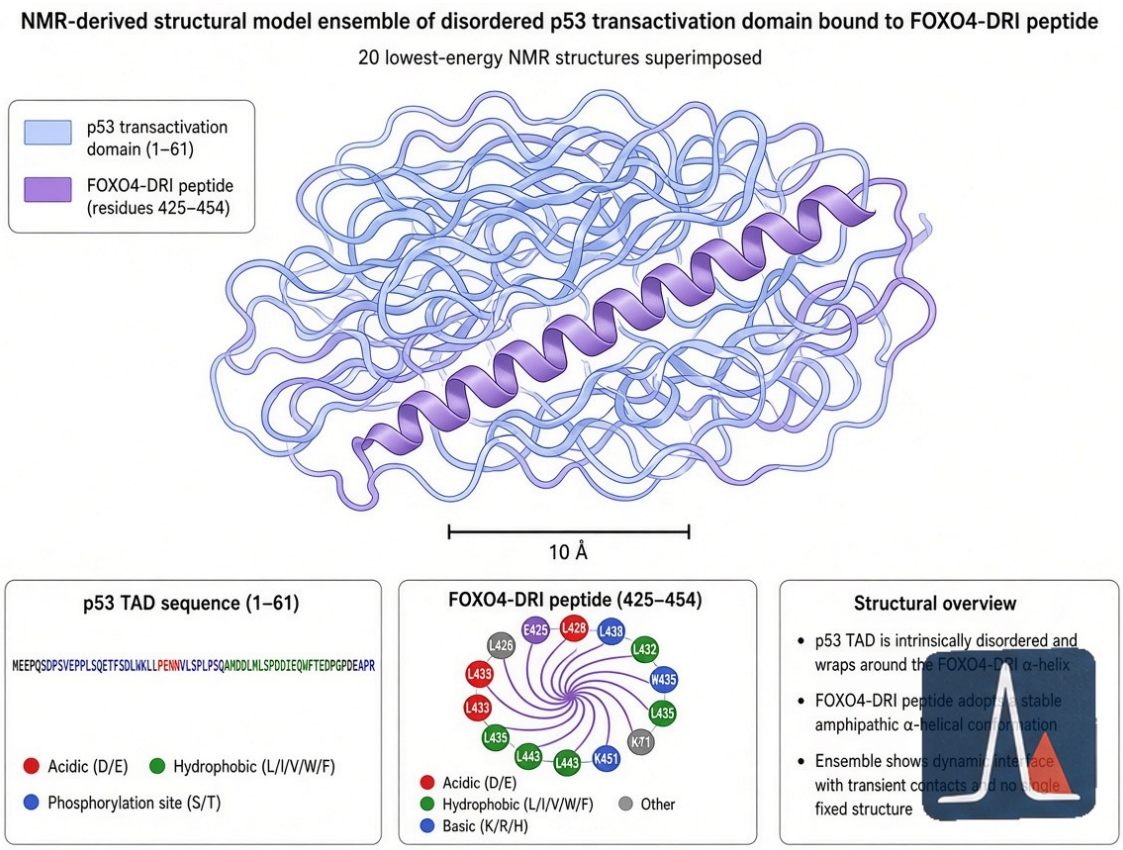


La expansión in vitro de condrocitos acumula células senescentes que pueden ser diana en cultivo de laboratorio.

Caracterización estructural y mecanística (method/biophysical, 2025)

Un artículo de 2025 de *Nature Communications* empleó espectroscopia de RMN en disolución para resolver las estructuras del dominio de transactivación desordenado de p53 (principalmente TAD2) en complejo con el dominio forkhead de FOXO4 y con FOXO4-DRI. El informe indicó que el péptido D-retro-inverso se une a la misma región de p53 que el FOXO4 nativo, forma un complejo plegado de manera transitoria en el que contribuyen tanto la secuencia derivada de FOXO4 como la porción catiónica de penetración celular, y que la fosforilación de p53 aumenta la afinidad por ambas parejas. Este artículo biofísico/metodológico aclara la base molecular de la observación original de 2017, pero no presenta nuevos datos de senescencia celular ni datos funcionales in vivo. Limitación: Biología estructural de proteínas aisladas; el contexto celular y los efectos a nivel de organismo derivan de la bibliografía preclínica previa.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

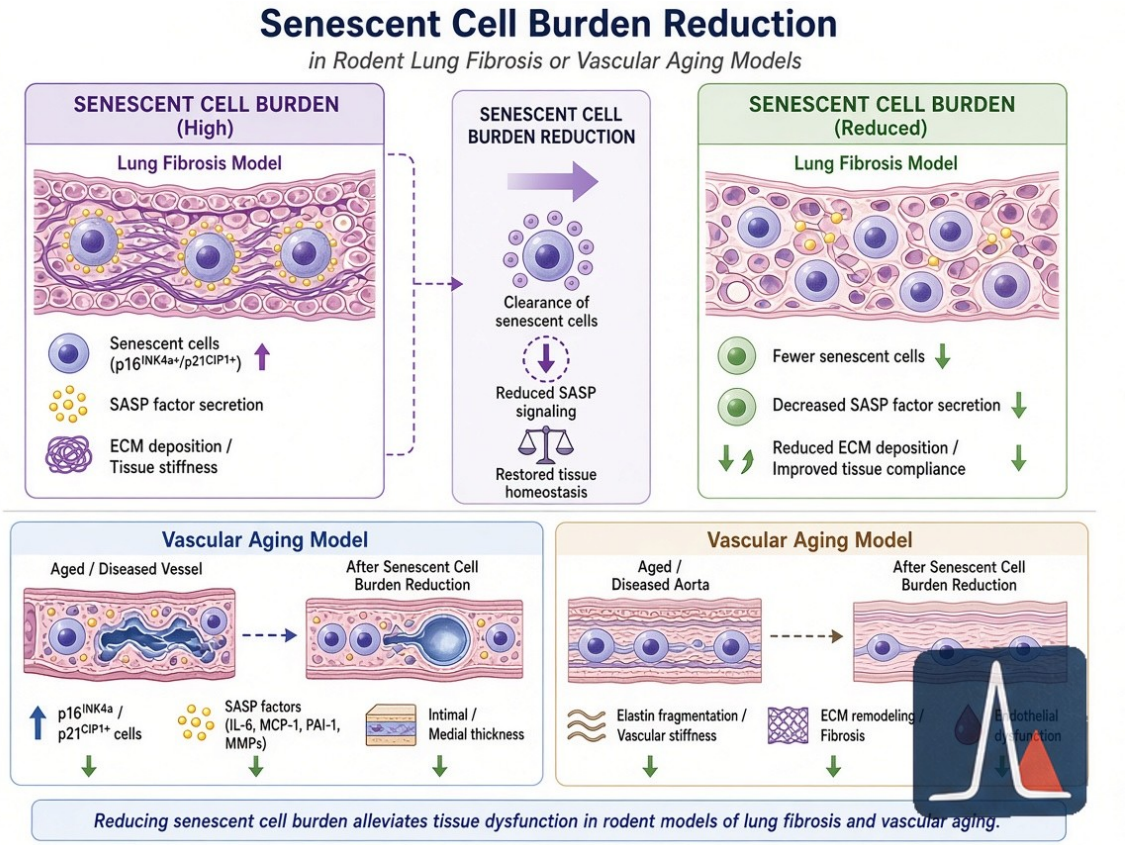


Los estudios biofísicos cartografían el plegamiento transitorio al unirse los dominios desordenados.

Modelos preclínicos adicionales (in_vitro, animal, 2022–2026)

Los informes indexados de 2022–2026 aplicaron FOXO4-DRI en ratones con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (reducción de la carga de miofibroblastos, del depósito de matriz extracelular, del SASP y de la gravedad histológica de la fibrosis), en células endoteliales humanas sometidas a estrés por privación de oxígeno y glucosa y en ratones envejecidos/progeroides (apoptosis de la vía p53 notificada, disminución de los marcadores de senescencia vascular y mejora de la función aórtica), y en fibroblastos senescentes derivados de queloides o cultivos de órganos (exclusión nuclear de p53-pS15 e inducción de apoptosis). Un estudio en roedores de 2023 publicado en *Circulation* señaló que la eliminación de células senescentes, incluidos los enfoques que utilizan este péptido, puede empeorar la hemodinámica en determinados modelos de hipertensión pulmonar, lo que ilustra la dependencia del contexto. Todas siguen siendo observaciones en cultivo celular, explante o modelo murino. Limitación: Hallazgos específicos del modelo; el beneficio o el riesgo neto de la eliminación de células senescentes varía según el tejido, el estado de la enfermedad y el momento.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.



Los modelos preclínicos informan de efectos variables de la apoptosis dirigida de células senescentes sobre la homeostasis tisular.

Resumen de la evidencia y del contexto de investigación

La bibliografía indexada revisada por pares sobre FOXO4-DRI consiste en ensayos mecanísticos de senescencia in vitro, modelos murinos dirigidos de envejecimiento o lesión, un artículo estructural de alta resolución y varias revisiones secundarias. No se identificaron ensayos clínicos en humanos que administraran FOXO4-DRI en los registros de PubMed o ClinicalTrials.gov hasta 2026. Cada informe resumido es un hallazgo de laboratorio vinculado a su sistema experimental, método de inducción y lectura específicos; ninguno constituye un resultado clínico ni aporta base alguna para inferir la seguridad, la dosificación, la identidad o la eficacia de material de grado de investigación fuera de protocolos de laboratorio estrictamente controlados. El éxito preclínico en fenotipos murinos seleccionados no predice resultados en humanos, y en algunos modelos aparecen señales adversas dependientes del contexto. Estas reseñas se dirigen a investigadores cualificados que evalúan la bibliografía primaria; el compuesto sigue estando estrictamente destinado únicamente a la investigación de laboratorio.

Fuentes

• Baar MP et al. Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging. *Cell*. 2017. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.031 (PMID: 28340339).
• Zhang C et al. FOXO4-DRI alleviates age-related testosterone secretion insufficiency by

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

targeting senescent Leydig cells in aged mice. *Aging (Albany NY)*. 2020. DOI: 10.18632/aging.102682 (PMID: 31959736; PMCID: PMC7053614).
• Huang Y et al. Senolytic Peptide FOXO4-DRI Selectively Removes Senescent Cells From in vitro Expanded Human Chondrocytes. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021. DOI: 10.3389/fbioe.2021.677576 (PMID: 33996787).
• Bourgeois B et al. The disordered p53 transactivation domain is the target of FOXO4 and the senolytic compound FOXO4-DRI. *Nat Commun*. 2025. DOI: 10.1038/s41467-025-60844-9 (PMID: 40593617; PMCID: PMC12216184).
• Li Y et al. FOXO4-DRI improves spermatogenesis in aged mice through reducing senescence-associated secretory phenotype secretion from Leydig cells. *Exp Gerontol*. 2024. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112522 (PMID: 39025385).
• Additional indexed reports: Kong et al. (*Commun Biol* 2025, keloid model, PMID: 39994346); Hu et al. (endothelial/vascular senescence, *Front Bioeng Biotechnol* ~2026); Born et al. (*Circulation* 2023, pulmonary hypertension context); reviews in *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* (2026) and *Antioxidants* (2026).

Se accedió a todas las fuentes a través de PubMed, Europe PMC o sitios de revistas. Se revisaron los textos completos en cuanto al tipo de estudio, los detalles del modelo, los resultados notificados y las limitaciones. No se utilizaron afirmaciones de proveedores comerciales ni debates en foros.

Toda la información y los productos mencionados son exclusivamente para uso de laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.