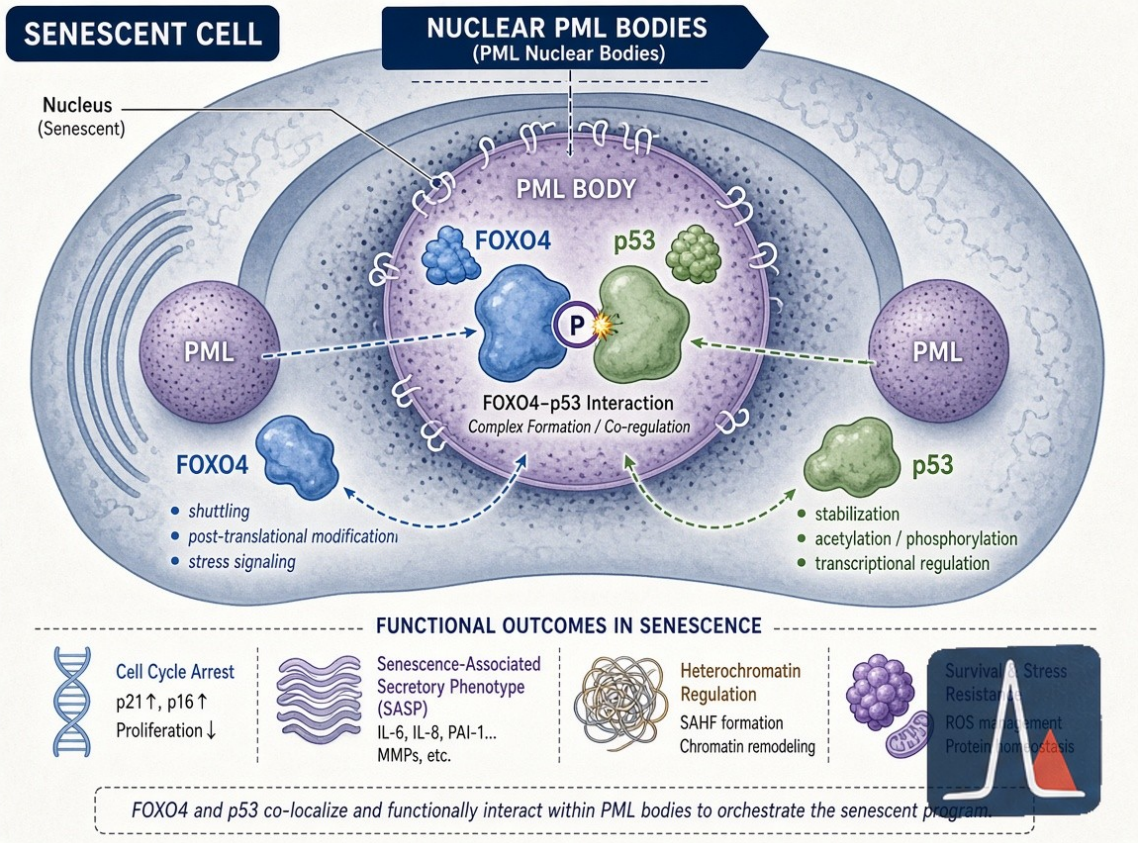
FOXO4-DRI in gepubliceerde rapporten over senescente cellen

22 oktober 2026

Geïndexeerde cel- en dierstudies beschrijven FOXO4-DRI als een ontworpen D-retro-inverso-peptide dat interfereert met de FOXO4–p53-interactie, en die verslagen stellen geen gebruik van het onderzoeksflesje vast.

FOXO4-DRI in gepubliceerde rapporten over senescente cellen

Geïndexeerde cel- en dierstudies beschrijven FOXO4-DRI als een ontworpen D-retro-inverso-peptide dat interfereert met de FOXO4–p53-interactie, waardoor nucleaire uitsluiting van p53 en selectieve apoptose in senescente cellen worden bevorderd. Die verslagen stellen geen gebruik van het onderzoeksflesje vast. FOXO4-DRI is uitsluitend bedoeld voor laboratoriumonderzoek.



FOXO4 houdt p53 vast in de kern van senescente cellen; ontworpen interferentie laat p53 vrij richting mitochondriën.

Chemische identiteit en cataloguscontext

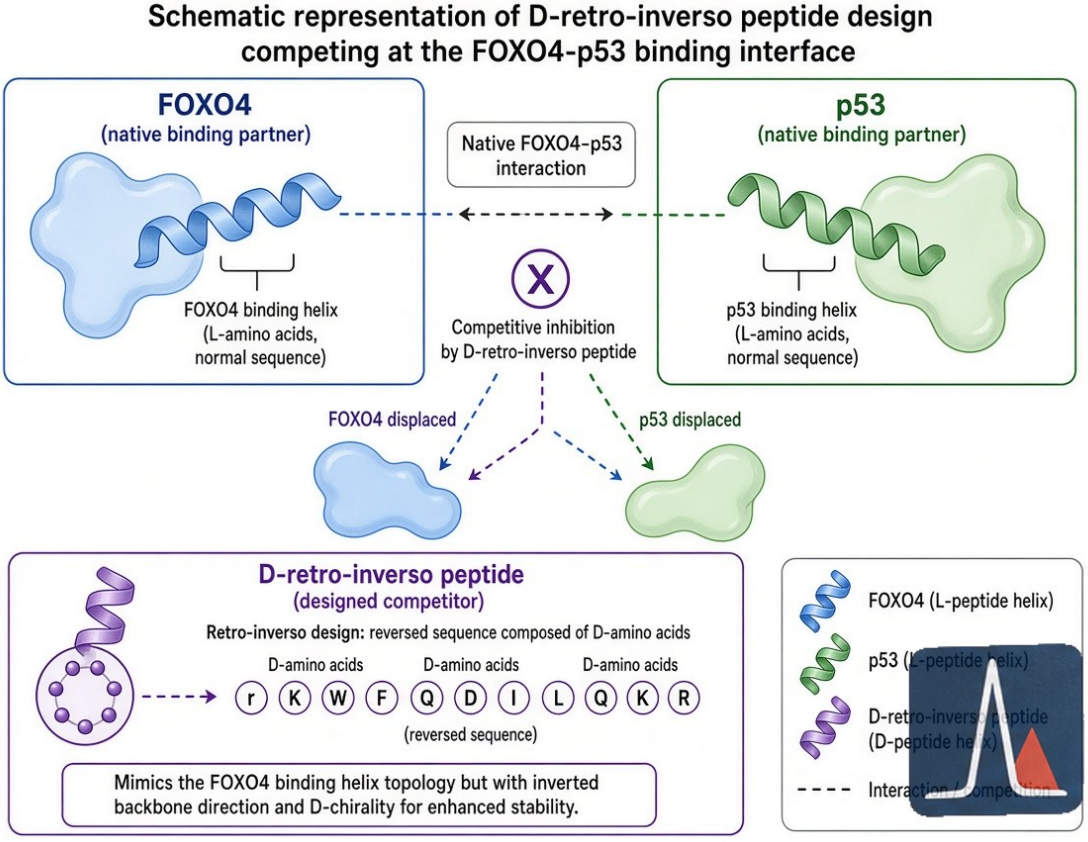
FOXO4-DRI is een synthetisch celpenetrerend peptide op basis van een segment van het humane FOXO4-forkheaddomein, gesynthetiseerd in de D-retro-inverso-configuratie voor proteaseresistentie en gefuseerd aan een van TAT afgeleide sequentie voor cellulaire opname. Het is rationeel ontworpen als competitieve remmer van de nucleaire FOXO4–p53-interactie die bijdraagt aan de levensvatbaarheid van senescente cellen. In de Rierink-catalogus wordt het

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

strikt geleverd als onderzoekschemicalie voor gecontroleerde laboratoriumexperimenten in celkweekmodellen van senescentie en preklinische systemen. Materialen op deze site zijn uitsluitend bedoeld voor laboratoriumonderzoek. Het zijn geen geneesmiddelen.

Fundamenteel preklinisch rapport uit 2017 (in_vitro humane fibroblasten en diermodellen)

Het toonaangevende artikel in *Cell* uit 2017 (Baar et al.) identificeerde FOXO4 als een levensvatbaarheidsfactor in senescente cellen via de interactie met p53 in PML-lichaampjes en DNA-SCARS. Onderzoekers ontwierpen FOXO4-DRI om deze binding competitief te verstoren. In gekweekte humane IMR90-longfibroblasten die senescent waren gemaakt door ioniserende straling, replicatieve uitputting, waterstofperoxide of doxorubicine, veroorzaakte het peptide nucleaire uitsluiting van p53, mitochondriale translocatie, activering van caspase-3/7 en selectieve apoptose (gerapporteerd circa 11,7- tot 12-voudige selectiviteit ten opzichte van prolifererende controles). In drie muismodellen—doxorubicine-chemotoxiciteit, XpdTTD/TTD-versnelde veroudering en van nature verouderde dieren—was intermitterende systemische toediening geassocieerd met een verminderde senescentielast, mitigatie van chemotoxiciteitseffecten en verbeterde fitheid, vachtdichtheid en markers van nierfunctie. Beperking: dit zijn uitsluitend waarnemingen in gecontroleerde celkweeklevensvatbaarheid en knaagdiermodellen; de bevindingen zijn specifiek voor de gebruikte experimentele systemen, inductiemethoden, kortetermijnregimes en eindpunten. Het rapporteren van een humane studie is geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal op die manier te gebruiken.

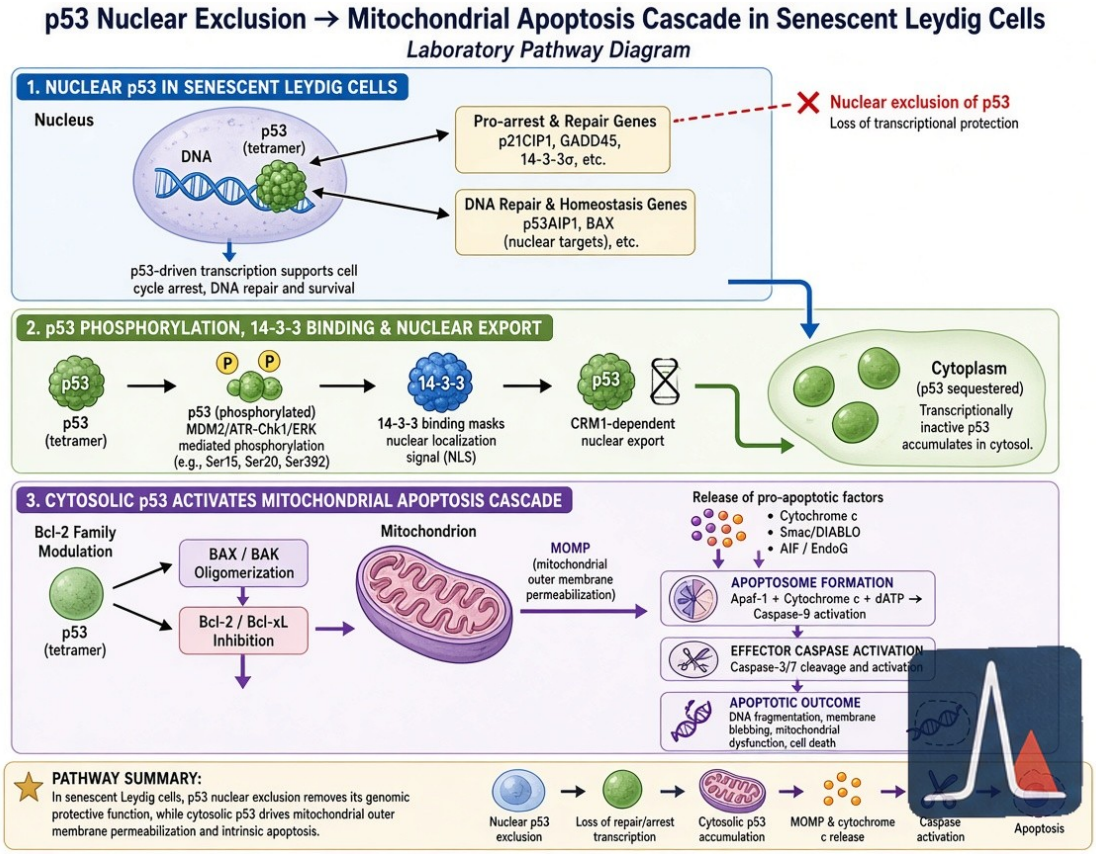


FOXO4-DRI is ontworpen als spiegelbeeldsequentie voor stabiliteit en competitieve verdringing van natief FOXO4.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

Modellen van Leydigcel-senescentie en reproductieve veroudering (in_vitro en dier, 2020–2024)

Een artikel in *Aging (Albany NY)* uit 2020 en een vervolg in *Experimental Gerontology* uit 2024 onderzochten met waterstofperoxide geïnduceerde senescente muis-TM3-Leydigcellen in kweek en van nature verouderde mannelijke muizen. De rapporten stelden dat de nucleaire lokalisatie van FOXO4 toeneemt met de leeftijd in humane Leydigcellen en dat FOXO4-DRI nucleaire uitsluiting van p53 en apoptose selectief induceerde in senescente Leydigcellen, terwijl geselecteerde SASP-componenten afnamen. Bij verouderde muizen werd behandeling in verband gebracht met een verbeterd testiculair micromilieu, verhoogd circulerend testosteron en betere maten van spermatogenese en spermakwaliteit. Beperking: dit zijn uitsluitend rapporten over cellijnen en knaagdiermodellen van endocriene veroudering; humane fysiologische vertaling en langetermijnuitkomsten zijn niet getest.



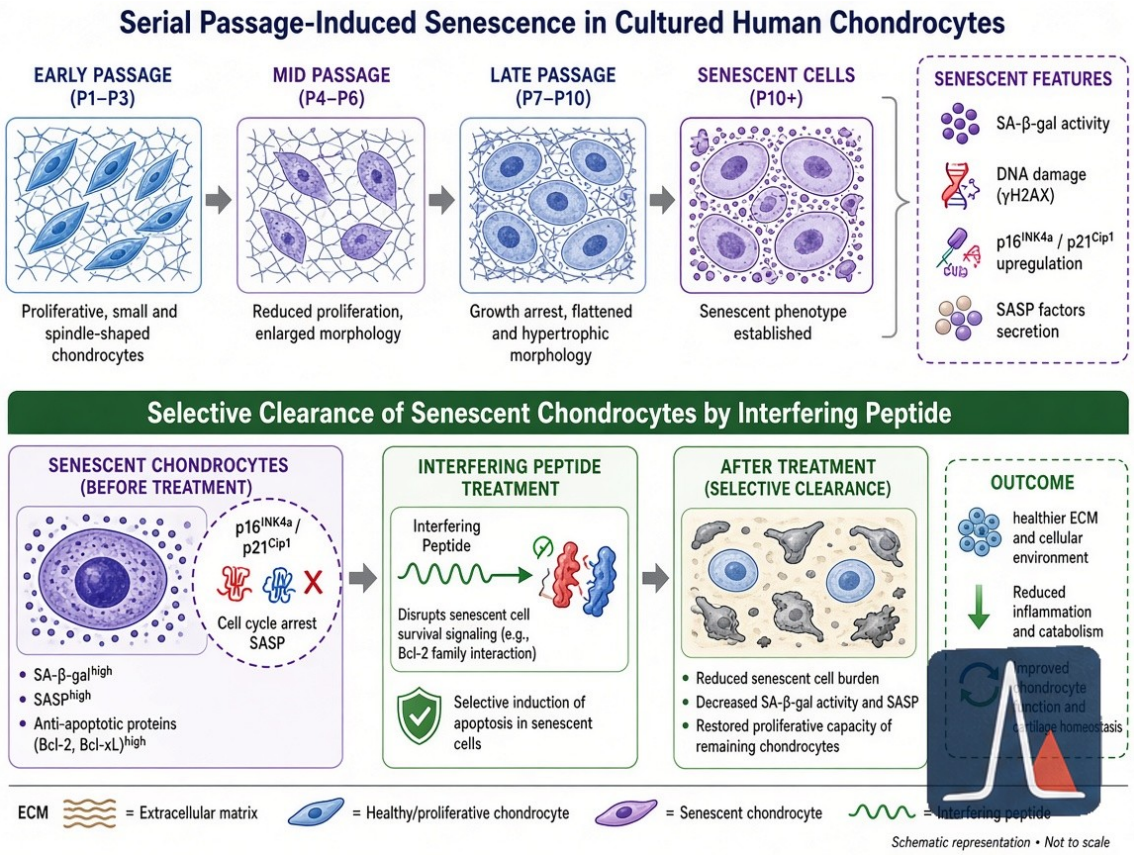
Verstoring van FOXO4-p53 maakt translocatie van p53 en caspaseactivering mogelijk, selectief in senescente cellen.

In-vitromodel van expansie van humane chondrocyten (in_vitro, 2021)

Een artikel in *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* uit 2021 testte FOXO4-DRI op serieel gepasseerde primaire humane articulaire chondrocyten. In late-passagekweken (PDL9, verrijkt met senescente cellen) versus minimaal geëxpandeerde controles (PDL3) verminderde het peptide volgens het rapport het aantal senescente cellen met meer dan 50 % in één assay, en verlaagde het senescentie-geassocieerde β-galactosidasekleuring, p16/p21-markers en expressie van SASP-factoren in daaropvolgende 3D-pelletkweken. Het chondrogene

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

differentiatiepotentieel werd niet wezenlijk versterkt. Beperking: dit is een volledig in-vitrolaboratoriumexperiment met gekweekte humane cellen, voorbereid voor mogelijk onderzoek naar autologe implantatie; er werden geen dierlijke of klinische uitkomsten van kraakbeenherstel gerapporteerd.

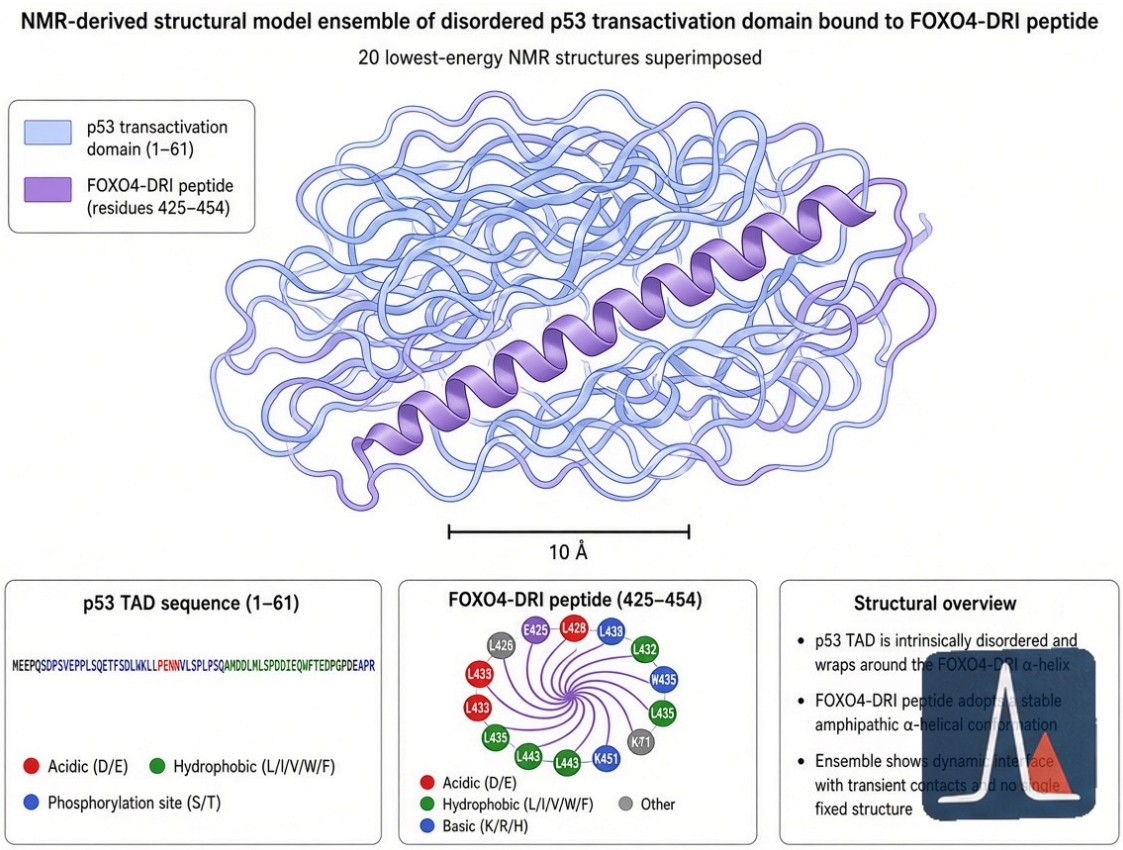


In-vitro-expansie van chondrocyten laat senescente cellen accumuleren die in laboratoriumkweek kunnen worden aangepakt.

Structurele en mechanistische karakterisering (methode/biofysisch, 2025)

Een artikel in *Nature Communications* uit 2025 gebruikte NMR-spectroscopie in oplossing om structuren op te lossen van het ongeordende transactivatiedomein van p53 (voornamelijk TAD2) in complex met het FOXO4-forkheaddomein en met FOXO4-DRI. Het rapport stelde dat het D-retro-inverso-peptide dezelfde p53-regio bindt als natief FOXO4, een tijdelijk gevouwen complex vormt waarin zowel de van FOXO4 afgeleide sequentie als het kationische celpenetrerende deel bijdragen, en dat fosforylering van p53 de affiniteit voor beide partners verhoogt. Dit biofysische/methodenartikel verduidelijkt de moleculaire basis van de oorspronkelijke waarneming uit 2017, maar presenteert geen nieuwe functionele gegevens over cellulaire senescentie of in vivo. Beperking: structuurbiologie van geïsoleerde eiwitten; cellulaire context en effecten op organismeniveau zijn afgeleid uit eerdere preklinische literatuur.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

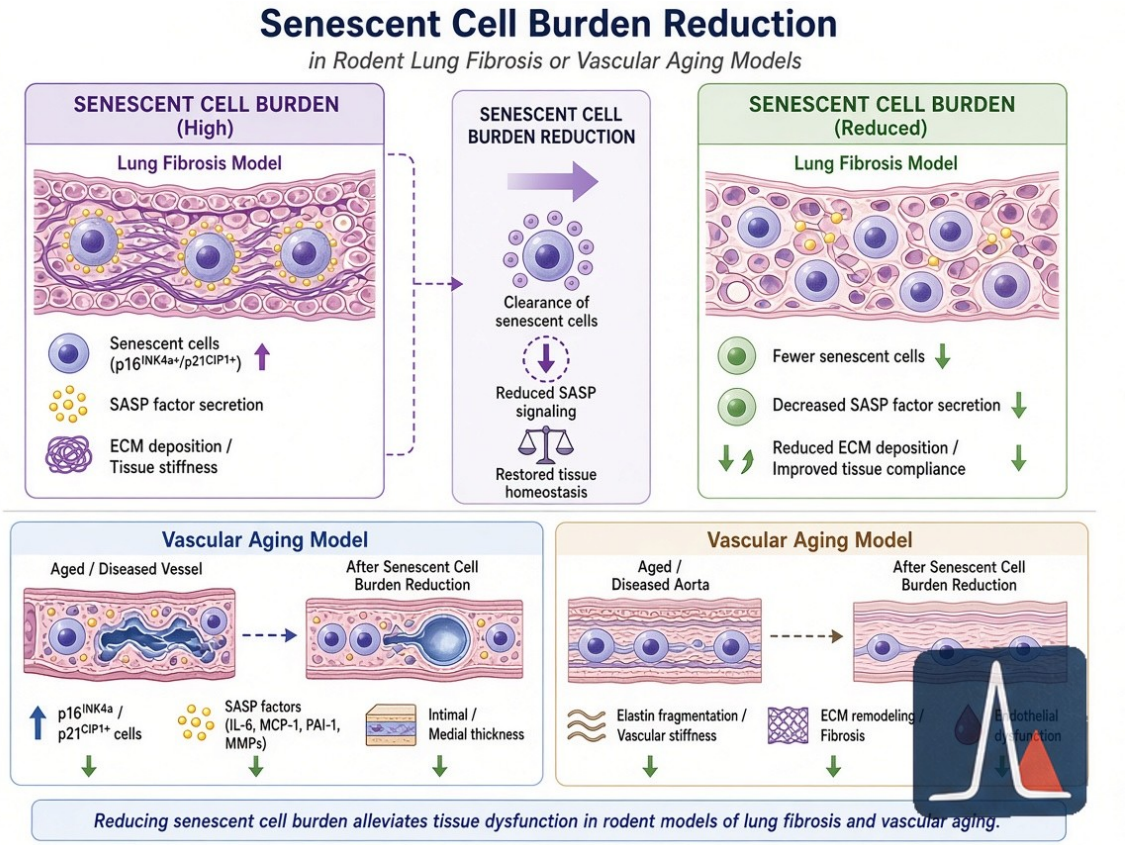


Biofysische studies brengen tijdelijke vouwing in kaart bij binding van de ongeordende domeinen.

Aanvullende preklinische modellen (in_vitro, dier, 2022–2026)

Geïndexeerde rapporten uit 2022–2026 pasten FOXO4-DRI toe in muizen met door bleomycine geïnduceerde longfibrose (verminderde myofibroblastenlast, extracellulaire-matrixafzetting, SASP en histologische fibrose-ernst), in humane endotheelcellen onder zuurstof-glucosedeprivatie en in verouderde/progeroïde muizen (gerapporteerde apoptose via de p53-route, verlaagde markers van vasculaire senescentie en verbeterde aortafunctie), en in van keloïd afgeleide senescente fibroblasten of orgaankweken (nucleaire uitsluiting van p53-pS15 en inductie van apoptose). Eén knaagdierstudie in *Circulation* uit 2023 merkte op dat eliminatie van senescente cellen, inclusief benaderingen met dit peptide, de hemodynamiek kan verslechteren in bepaalde modellen van pulmonale hypertensie, wat contextafhankelijkheid illustreert. Alle blijven waarnemingen in celkweek, explantaat of muismodel. Beperking: modelspecifieke bevindingen; netto voordeel of risico van klaring van senescente cellen varieert naar weefsel, ziektetoestand en timing.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.



Preklinische modellen rapporteren variabele effecten van gerichte apoptose van senescente cellen op weefselhomeostase.

Samenvatting van het bewijs en onderzoekscontext

De peer-reviewed geïndexeerde literatuur over FOXO4-DRI bestaat uit mechanistische in-vitrosenescentie-assays, gerichte knaagdiermodellen van veroudering of letsel, één structureel artikel met hoge resolutie en verscheidene secundaire reviews. Er zijn geen humane klinische studies geïdentificeerd waarin FOXO4-DRI werd toegediend in PubMed- of ClinicalTrials.gov-records tot en met 2026. Elk samengevat rapport is een laboratoriumbevinding gebonden aan het specifieke experimentele systeem, de inductiemethode en de uitkomstmaat; geen ervan vormt een klinische uitkomst of levert enige basis om veiligheid, dosering, identiteit of werkzaamheid van onderzoeksmateriaal af te leiden buiten strikt gecontroleerde laboratoriumprotocollen. Preklinisch succes in geselecteerde muisfenotypen voorspelt geen humane uitkomsten, en contextafhankelijke ongunstige signalen verschijnen in sommige modellen. Deze overzichten zijn bedoeld voor gekwalificeerde onderzoekers die de primaire literatuur beoordelen; de verbinding blijft strikt voor laboratoriumonderzoek.

Bronnen

• 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 targeting senescent Leydig cells in aged mice. *Aging (Albany NY)*. 2020. DOI:

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

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).
• Aanvullende geïndexeerde rapporten: Kong et al. (*Commun Biol* 2025, keloïdmodel, PMID: 39994346); Hu et al. (endotheliale/vasculaire senescentie, *Front Bioeng Biotechnol* ~2026); Born et al. (*Circulation* 2023, context van pulmonale hypertensie); reviews in *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* (2026) en *Antioxidants* (2026).

Alle bronnen zijn geraadpleegd via PubMed, Europe PMC of tijdschriftsites. Volledige teksten zijn beoordeeld op studietype, modeldetails, gerapporteerde uitkomsten en beperkingen. Er zijn geen claims van commerciële leveranciers of forumdiscussies gebruikt.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.