

Badania nad złożonymi procesami starzenia u ludzi

Opóźnić starość



EWA SIKORA
Instytut Biologii Doświadczalnej
im M. Nenckiego, Warszawa
Polska Akademia Nauk
ewa.sikora@nencki.gov.pl
Prof. dr hab. Ewa Sikora kieruje Pracownią
Molekularnych Podstaw Starzenia w IBD PAN

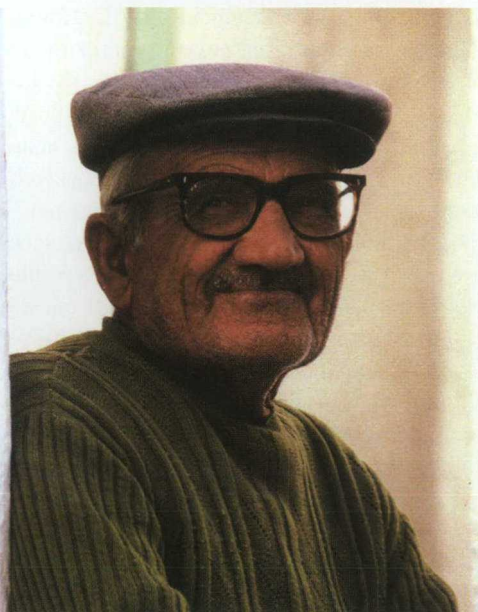
Żyjemy dziś dłużej niż nasi przodkowie. Wiąże się to z zachorowalnością na choroby wieku podeszłego. Dobrą profilaktyką tych chorób może się okazać spowalnianie procesu starzenia

Dane demograficzne mówią o gwałtownym wzroście populacji osób w podeszłym wieku niemalże na całym świecie. W krajach wysoko rozwiniętych najszybciej przyrastającą grupą wiekową są osoby starsze, w tym ponadstuletnie. Pomimo iż proces starzenia związany jest z wzrostem zachorowalności na choroby wieku podeszłego, to ogólna sprawność ludzi w podeszłym wieku znacząco się poprawia. Taki stan rzeczy napawa optymizmem, ale ma też bardzo poważne implikacje socjoko-

nomiczne. Stanowi również niezwykle pole działania dla naukowców i klinicystów różnych dziedzin. Prawdziwym wyzwaniem dzisiejszych czasów jest zadbanie o jakość życia osób w podeszłym wieku, która jest nierozdzielnie związana z dobrostanem wszystkich ludzi, niezależnie od tego, do której grupy wiekowej się zaliczają.

Dlaczego tak długo żyjemy?

Zgodnie z ewolucyjną teorią starzenia autorstwa Toma Kirkwooda starzenie nie jest genetycznie zaprogramowane, lecz stanowi wynik kompromisu pomiędzy zasobami wydatkowanymi na reprodukcję a utrzymanie organizmu. Jesteśmy posiadaczami „ciała jednorazowego użytku”. Proces selekcji ukierunkowany jest na jak najwydajniejsze przekazanie genów potomstwu. Organizm jest najlepiej przystosowany do radzenia sobie z wpływem środowiska wewnętrznego i zewnętrznego do czasu intensywnego rozmnażania się. Zatem, choć starzenie nie jest genetycznie zaprogramowane, wiąże się ze zmianą funkcji genów, których produkty biorą udział w regulacji metabolizmu, ochronie antyoksydacyjnej, naprawie DNA czy też regulacją procesów sta-



Peter Helbrand/www.sas.hu

Prawdziwym wyzwaniem dzisiejszych czasów jest zadbanie o jakość życia osób w podeszłym wieku

rzenia i śmierci komórkowej. Istnieją również genetyczne różnice osobnicze, które sprawiają, że nie wszyscy starzejemy się jednakowo i jednakowo długo żyjemy.

Pośrednim dowodem na to, że nie ma genetycznego programu starzenia (który byłby odpowiednikiem genetycznego programu rozwoju), jest fakt, że starość w cyklu życia występuje poza okresem zdolności reprodukcyjnej. Dlatego też hipotetyczne geny odpowiedzialne za włączenie programu starzenia nie mogą podlegać selekcji. Z drugiej jednak strony, zgodnie z tak zwaną teorią antagoniściej pleiotropii, geny, które mają pozytywny wpływ na przebieg rozwoju, a więc podlegające selekcji, mogą na starość działać na jego niekorzyść. Sytuację komplikuje to, że bardzo trudno jest określić początek starości. Proces starzenia wydaje się ciągły, chociaż mówienie o biologicznym starzeniu od momentu poczęcia czy narodzin organizmu wydaje się nieuzasadnione. Niewykluczone jednak, że biologiczne starzenie zaczyna się już w trakcie okresu reprodukcji. Dotyczy zarówno mężczyzn, którzy teoretycznie mogą być reproduktorami do późnej starości, jak i kobiet, u których okres menopauzy przypada na czas, w którym niektóre biologiczne symptomy starzenia mogą być już bardzo zaawansowane. Naukowcy ciągle poszukują markerów starzenia, które w dość jednoznaczny sposób mogłyby wyznaczać biologiczny wiek człowieka. Jest to niezwykle trudne, gdyż na proces starzenia składają się czynniki genetyczne (warianty genów), środowiskowe, a także czysty przypadek. Niedawno rozpoczął się projekt EU FP7 Mark-Age koordynowany przez prof. Alexandra Buerkele z niemieckiego Uniwersytetu w Konstancji, w który zaangażowanych jest kilkanaście krajów Europy. Ma on za zadanie zweryfikowanie istniejących oraz wykrycie nowych znaczników starzenia człowieka. W tym celu zbadanych będzie prawie 4000 osób w różnym wieku. Nasz udział w tym projekcie polega na rekrutacji 600 osób z Warszawy oraz poszukiwaniu znaczników starzenia układu odpornościowego.

Cykle życia

W naturze osobniki stare występują niezwykle rzadko, natomiast w środowisku chronionym, jakim jest na przykład laboratorium, starzenie ma szansę dobitnie się ujawnić. Każdy lub prawie każdy gatunek zwierząt roz-

mnażających się płciowo charakteryzuje się specyficzną maksymalną długością życia osobników. Inna jest ona dla nicienia *Caenorhabditis elegans* (około 3 tygodni), myszy laboratoryjnej (około 3 lat) i człowieka (122 lata). Tak wielkie różnice w maksymalnej długości życia można w przybliżeniu wyjaśnić czasem potrzebnym na przejście całego cyklu życiowego od narodzin, poprzez wydanie potomstwa, aż do spadku funkcji i nieuchronnej śmierci. Maksymalna długość życia człowieka została wyznaczona przez rekordzistkę Jeanne Calment, która umarła w 1997 roku, przeżywszy 122 lata i 164 dni. Chociaż nikt dotychczas tego rekordu nie pobił, to jednak współczesne prognozy demograficzne mówią o tym, że gwałtownie rośnie spodziewana długość życia (wartość, jak sama nazwa mówi, inna od maksymalnej czy też średniej długości życia), która w niektórych krajach dla każdej dziewczynki urodzonej w 2010 roku może wynieść

Badania naukowe pozwolą na lepsze poznanie mechanizmów długowieczności

nawet 100 lat. Chłopcy mogą się spodziewać nieco krótszego życia, dlatego że mężczyźni, z ciągle niewiadomych przyczyn, żyją krócej niż kobiety.

Wieczna młodość?

Żyjemy i będziemy żyć dłużej, gdyż nasze obecne środowisko jest „chronione” – pozbawione wielu naturalnych wrogów i niekorzystnego wpływu złych warunków życia, z którymi borykali się nasi przodkowie. Przyczynił się do tego oczywiście postęp medycyny i higieny. Zarówno długość życia, jak i proces starzenia są plastyczne. Jednakże wielu wybitnych biogerontologów przestrzega przed propagowaniem idei medycyny przeciwstarzeniowej, która obiecuje życie bez starzenia. Proces starzenia jest tak złożony i tak ściśle powiązany z metabolizmem oraz chorobami wieku podeszłego, że zgodnie z dzisiejszą wiedzą wieczna młodość wydaje się nieosiągalna.

Dogłębne badania naukowe pozwolą na lepsze poznanie mechanizmów długowieczności, definiowanej jako zbliżanie się do maksymalnej długości życia osobników danego gatunku. Ważne w tym wypadku są zarówno warianty genów poszczególnych osób, w tym członków rodzin długowiecznych, jak i styl

Badania nad złożonymi procesami starzenia u ludzi

życia. Tego typu badaniom poświęcony był właśnie zakończony grant EU FP6 o akronimie GEHA (*Genetics of Healthy Ageing*), koordynowany przez prof. Claudio Franceschiego z Uniwersytetu w Bolonii. Analiza genotypu oraz fenotypu kilku tysięcy badanych osób z wielu krajów Europy, w tym kilkuset z Polski, pozwoli wkrótce na uzyskanie danych przybliżających nas do odpowiedzi na pytanie, czy i które geny predestynują do długiego życia. Funkcjonalna analiza wariantów genów związanych z długowiecznością powinna znacząco poszerzyć naszą wiedzę na temat mechanizmów procesu starzenia i możliwości jego modyfikacji.

Dlaczego się starzejemy?

Wydaje się, że niezależnie od różnic maksymalnej długości życia osobników różnych gatunków podstawowe mechanizmy starzenia są bardzo podobne u większości z nich. U ich podstaw leżą ścieżki sygnalizacyjne zapoczątkowane uszkodzeniami makrocząsteczek, przede wszystkim DNA, prowadzące do zmian funkcjonalnych komórek, a co za tym idzie, całego organizmu. Najogólniej rzecz ujmując, to metabolizm, który jest podstawową cechą żywych organizmów, jest też przyczyną gromadzenia się uszkodzeń komórek. Co ciekawe, takie uszkodzenia w strukturach komórkowych nie zawsze prowadzą do śmierci lub prostego upośledzenia funkcji komórek. Często zmiany związane są z uruchomieniem pewnych procesów lub/i nabyciem przez komórkę nowych funkcji, które zaczynają działać na niekorzyść organizmu, powodując obniżenie jego funkcjonalności i wzrost zachorowalności na choroby charakterystyczne dla wieku podeszłego: neurodegeneracyjne, układu krążenia, zespół metaboliczny, nowotwory.

Zdecydowana większość organizmów charakteryzuje się oddychaniem tlenowym wytwarzającym energię potrzebną do ich funkcjonowania. Na początku lat 50. ubiegłego wieku Denham Harman zaproponował tak zwaną wolnorodnikową lub inaczej mitochondrialną teorię starzenia. Zgodnie z nią reaktywne formy tlenu produkowane przede wszystkim podczas oddychania komórkowego przebiegającego w mitochondriach stanowią główną przyczynę uszkodzeń cząsteczek i struktur komórkowych. Mitochondrialna teoria starzenia, mimo narastających kon-



Leonardo Falaschini/www.sxc.hu

trowersji i wątpliwości, jest ciągle bardzo atrakcyjna. Jednakże wychodząc z założenia, że jedną z ważniejszych przyczyn starzenia komórkowego są uszkodzenia DNA, trudno nie zauważyć, że reaktywne formy tlenu stanowią tylko jeden z wielu czynników indukujących te uszkodzenia. Badania procesu starzenia komórkowego, którego nie należy mylić ze śmiercią komórkową, prowadzone są bardzo intensywnie. Mimo braku jednoznacznych markerów starzenia komórkowego i starzenia całego organizmu, lista cech „starej” komórki ciągle się powiększa. Mówiąc krótko: „stara” komórka to taka, która nieodwracalnie zaprzestała podziałów, bardzo znacząco powiększyła swoje rozmiary oraz ma wysoki poziom białka p21, które jest na końcu ścieżki sygnalizacyjnej prowadzącej od uszkodzeń DNA. Uszkodzenia DNA prowadzące do starzenia komórki mogą być indukowane nie tylko poprzez reaktywne formy tlenu, ale także bakterie, wirusy (w tym onkogenne), czynniki wzrostowe czy replikację DNA zachodzącą podczas podziałów komórkowych. Co ciekawe, skracanie telomerów (końcówek chromosomów) zachodzące z każdym podziałem komórkowym lub też związane z utratą funkcji białek wiążących się z telomerami prowadzi do uruchomienia ścieżki sygnalizacyjnej uszkodzeń DNA. Chociaż każda komórka ma zdolność naprawy uszkodzeń DNA, to jednak komórki stare nie wykorzystują tej możliwości. Ponadto wykazano niedawno, że występuje ścisły związek pomiędzy starzeniem komórkowym indukowanym uszkodzeniami DNA, a tak zwanym sekrecyjnym fenotypem, czyli

Na przebieg procesu starzenia wpływa styl życia, w tym sposób żywienia

produkcją przez starą komórkę czynników prozapalnych, które przyczyniają się do powstania chronicznego łagodnego stanu zapalnego w starzejącym się organizmie.

Chroniczny stan zapalny

Chroniczny stan zapalny, w odróżnieniu od ostrego stanu zapalnego, który ma charakter przejściowy i powoduje usunięcie patogenu oraz gojenie się rany, jest zjawiskiem niekorzystnym. Ponieważ wraz z wiekiem w organizmie przybywa starych komórek, bardzo znacząco mogą się one przyczyniać do nasilenia chronicznego łagodnego stanu zapalnego. Co więcej, wykazano, że również komórki nowotworowe mogą pod wpływem naświetlania oraz leków przeciwnowotworowych ulegać starzeniu. Stare komórki nowotworowe, podobnie jak stare komórki prawidłowe, mają zdolność do wydzielania do środowiska różnych białek, w tym cytokin prozapalnych.

Okres starości to nasilająca się kruchość organizmu związana z osłabieniem wzroku, słuchu, postępującą utratą tkanki mięśniowej (sarkopenia) i kostnej (osteopenia i osteoporoza), zmianami miażdżycowymi naczyń krwionośnych i w końcu zapadalnością na choroby wieku podeszłego.

Między mechanizmami starzenia a etiologią chorób związanych ze starzeniem istnieje ścisły związek. Łagodny stan zapalny leży u podstaw takich chorób, jak miażdżycza naczyń prowadząca często do chorób serca, zespół metaboliczny (wzrost ciśnienia tętniczego, otyłość, insulinooporność), nowotwór, choroba Alzheimera. We wszystkich tych przypadkach występuje w tkankach lub/i w surowicy wzrost poziomu cytokin prozapalnych: interleukiny-6 (IL-6), interleukiny-1 (IL-1), czynnika martwicy nowotworu- TNF- α .

Wygląda na to, że badań chorób związanych z wiekiem nie powinno się prowadzić w oderwaniu od badań procesów starzenia. Starzejący się organizm stwarza dogodne środowisko do rozwoju chorób, ale również choroby wieku podeszłego wzmocniają fenotyp starzenia.

Wraz z obserwowanym wzrostem średniej i spodziewanej długości życia coraz więcej osób ma szansę zestarzeć się, a co za tym idzie, istnieje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia u nich chorób wieku podeszłego. Bardzo często też organizm starych ludzi jest atakowany jednocześnie przez wiele chorób.

Leczenie ich nie zawsze jest skuteczne, gdyż proces starzenia dotyczy całego systemu.

Dieta spowalnia proces

Bazując na założeniu, że starzenie jest plastyczne, należy się zastanowić, czy spowolnienie procesu starzenia nie jest najlepszą profilaktyką chorób wieku podeszłego. Na przebieg procesu starzenia wpływa styl życia, w tym sposób żywienia. Uważa się, że wiele tak zwanych nutraceutyków, czyli składników pożywienia pochodzenia naturalnego, poprzez swoje działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne może modyfikować proces starzenia, a tym samym opóźnić choroby wieku podeszłego. Najlepszym przykładem plastyczności procesu starzenia jest restrykcja kaloryczna, która prowadzi do przedłużenia życia badanych organizmów i złagodzenia symptomów starzenia, w tym łagodnego stanu zapalnego. Jednakże dla człowieka długofalowa restrykcja kaloryczna jest trudna do stosowania ze względu na negatywny wpływ na psychikę, dlatego też poszukuje się nutraceutyków i farmaceutyków, które by ją zastąpiły.

Niezwykle istotne jest badanie mechanizmów starzenia pojmowanego jako proces biologiczny podlegający skomplikowanym regulacjom, a nie jako zwykła destrukcja. ■

Chcesz wiedzieć więcej?

- Kirkwood T. (2005). *Czas naszego życia. Co wiemy o starzeniu się człowieka*. Kielce: Charaktery.
 Sikora E., Bartosz G., Witkowski J. (Red.). (2009). *Biogerontologia*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.



Współczesne prognozy demograficzne mówią, że gwałtownie rośnie spodziewana długość życia