

Biológia starnutia – stručný prehľad molekulových a bunkových mechanizmov

Prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.

Oddelenie klinickej patofyziológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Na základe súčasných hypotéz týkajúcich sa predlžovania života sa starnutie považuje za progresívny prirodzený dej spojený s degradáciou jednotlivých súčastí organizmu, ktorý je do určitej miery geneticky podmienený. Aktuálne poznatky o starnutí na molekulovej a bunkovej úrovni sú odvodené z animálnych modelov a mutovaných organizmov. Tieto postupy spolu s niektorými intervenciami, napríklad s kalorickou reštrikciou a liečbou metformínom, dovolili odhaliť viaceré subcelulárne potenciálne ciele, ktoré sa zúčastňujú v celom spektre biologických procesov. V predkladanom článku sú uvedené niektoré z týchto cieľov a aj potenciálne možnosti pre intervenciu týkajúcu sa spomaľovania starnutia, ktoré však potrebujú overenie v klinických štúdiách.

Kľúčové slová: biológia starnutia, molekulové a bunkové mechanizmy, intervencie

Aging biology – a brief overview of molecular and cellular mechanisms

Based on the current hypotheses of life longevity, aging is the progressive natural stochastic degradation of parts of organism, which is in part genetically regulated. Our current understanding of molecular and cellular aging processes is derived from model organisms and mutants. These approaches together with some interventions, such as caloric restrictions and treatment with metformin revealed subcellular potential targets that participate in a spectrum of biological programs. Here we briefly summarize some of these important molecular and cellular processes and possible interventions, which must be confirmed in clinical trials.

Key words: aging biology, molecular and cellular mechanisms, interventions

Úvod

Starnutie je multifaktorovo podmienený progresívny proces zhoršovania fyziologickej integrity organizmu, ktorý vedie k štrukturálnym a funkčným zmenám a následnej vulnerabilite na rôzne patologické stavy. V renomovanom časopise *Cell* (2013) bola nedávno publikovaná informácia o identifikácii 9 hlavných bunkových a molekulových charakteristík starnutia. Patria k nim:

- genómová instabilita,
- epigenetické zmeny,
- poruchy proteostázy (s nedostatočnou autofágiou),
- akumulácia senescentných buniek
- skracovanie telomér,
- zmena senzorov energetického stavu bunky,
- mitochondriálna dysfunkcia,
- vyčerpanie kmeňových buniek,
- abnormálna intercelulárna komunikácia (1).

Vedecké výsledky ostatných rokov týkajúce sa molekulových a bunkových dejov demonštrujú isté paralely starnutia a nádorového procesu. Autori Lopez-Otin et al. (1) zo špičkových európskych onkologických pracovísk sa týmto paralelám detailne venovali, pričom poukázali na to, že aj napriek rozdielom medzi karcinogenezou a starnutím, ich spoločným podkladom je akumulácia poškodenia vnútri buniek a narušenie vzájomnej komunikácie buniek. V etiológii oboch dejov majú dôležitú úlohu najmä zápal, oxidačný

stres, neuroendokrinná nerovnováha a genetické vplyvy. V spomaľení starnutia sa v predklinických modeloch demonštrovala užitočnosť niektorých látok priaznivo ovplyvňujúcich nádorový proces – napr. rapamycínu, resveratrolu, metformínu (1 – 3).

Teória starnutia a dlhovekosti

V súčasnosti sme svedkami pribúdajúcich teórií objasňujúcich starnutie, ktoré sa uberajú dvoma smermi. Starnutie opisujú ako:

- stochastický (náhodný) alebo
- vývojovo-geneticky podmienený dej (4 – 6).

Pod stochastický smer patria najmä teórie modifikácie proteínov priečnymi väzbami, mutácií mitochondriálnej DNA, somatických mutácií a chyby v oprave DNA. Podľa niektorých autorov neexistuje žiadny dôkaz, že vekové zmeny v postreprodukčnom období sú riadené genetickým programom. Prevažuje u nich názor, že starnutie je molekulárna porucha, ktorá spočíva v nestabilite väčšiny komplexných makromolekúl, ktorých správanie je podriadené termodynamickým zákonom. Je známe, že entropia (neusporiadanosť) sústavy časom rastie (4).

V rámci vývojovo-genetického smeru sa intenzívne študujú napríklad gény dlhovekosti, bunkové starnutie v kontexte s telomérmi a bunková smrť.

Odhaduje sa, že maximálna dĺžka života je geneticky podmienená na 25 – 30 %. Dlhovekosť je determinovaná génmi zodpovednými za mieru fyziologickej rezervy organizmu, za reparáciu

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(3): 162–164

a obrat (tzv. turnover) buniek, za odpovede na negatívne stresory (ku ktorým patrí hlad, teplota). U osôb dožívajúcich sa vysokého veku býva často prítomná alela $\epsilon 2$ apolipoproteínu E (5).

Dlhovekosť sa pokúšajú objasniť aj neuroendokrinné, imunologické a ďalšie teórie.

Známy expert v oblasti biológie starnutia prof. Leonard Hayflick uvádza, že ak by sa úspešne podarilo eliminovať príčiny smrti uvádzané v úmrtných listoch, očakávaná dĺžka života by sa tým predĺžila o 15 rokov (4).

Dlhovekosť v predklinických modeloch

Od izolácie prvého dlhodobo-prežívajúceho hlístovca *Caenorhabditis elegans* uplynulo viac ako 30 rokov (1).

Predĺženie života bolo v modelových organizmoch (v ktorých sa využívali červy, mušky, myši) dosiahnuté najmä ako dôsledok:

- zvýšenej efektivity respiračného metabolizmu prostredníctvom AMP-dependentnej kinázy (AMPK),
- blokády signalizácie „inzulín-IGF-I receptor“ (Insulin-like growth factor, rastový faktor podobný inzulínu),
- blokády mTOR (pri inhibícii TORC1, dráhy SKN-1/Nrf a DAF-16/FoxO aktivujú protektívne gény, zvyšujú rezistenciu na stres a predlžujú život) (7),
- aktivácii protektívnych NAD dependentných deacetyláz – sirtuínov.

Sirtuíny (silent information regulators) sú enzýmy zodpovedné za efektívnejší bunkový mechanizmus, za autofágiu, apoptózu, inhibíciu zápalu (1, 8 – 10). U cicavcov je známych 7 sirtuínov (SirT1-7). Aktivátorom sirtuínu 1 (SIRT1) je polyfenol resveratrol.

Úloha jednotlivých sirtuínov a ich genetických polymorfizmov v procese starnutia u ľudí je predmetom narastajúceho počtu štúdií.

Vybrané možnosti predlžovania života

Kalorická reštrikcia

K najúspešnejším intervenciám na spomalenie starnutia patrí primeraná kalorická reštrikcia, a to najmä tým, že modifikuje mitochondriálnu aktivitu a znižuje oxidačný stres (8) (obrázok). Efekt zníženého príjmu kalórií súvisí do určitej miery aj s redukciami signálnych inzulínu, IGF1 a glukózy (11). Metformín používaný v terapii diabetes mellitus 2. typu bol efektívny v predlžovaní života v predklinických experimentoch (napr. u hlodavcov). Je otáznou, či bude efektívny aj v predlžovaní života u ľudí. V súčasnosti tento problém overuje klinická štúdia TAME (Targeting Aging with Metformin) schválená FDA (12).

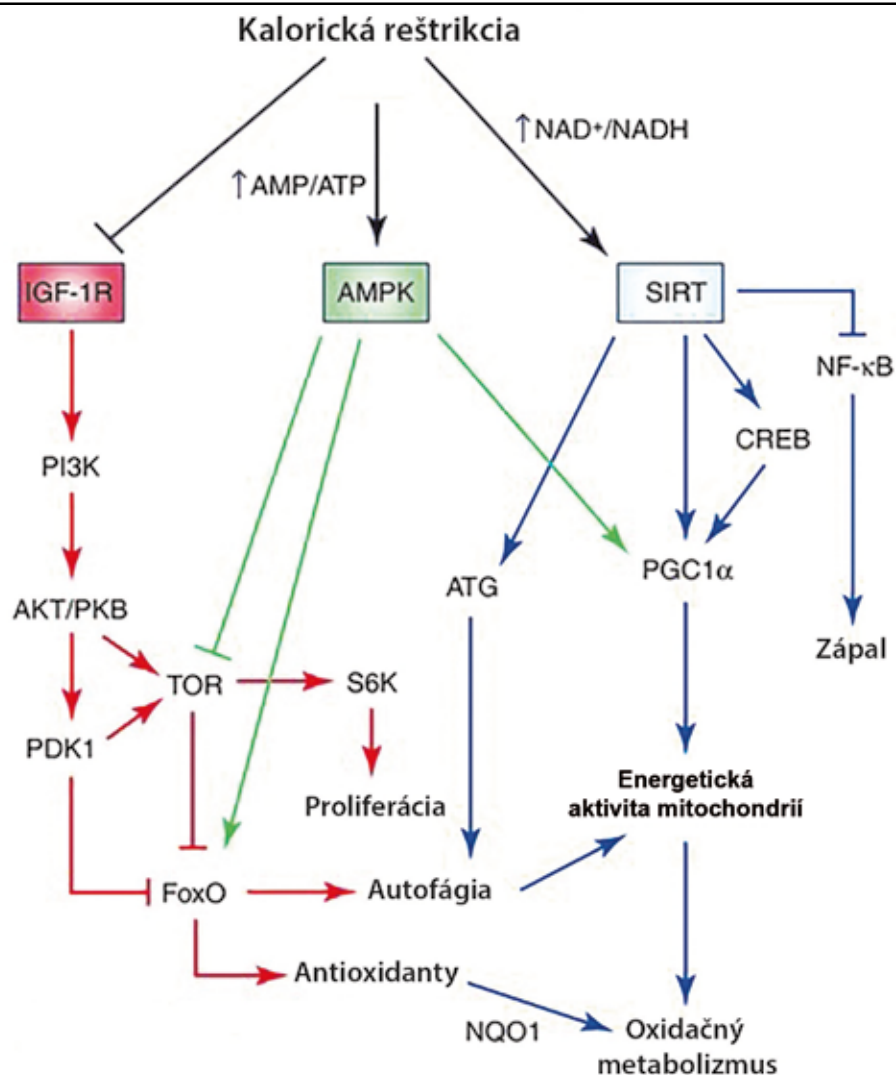
Kalorická reštrikcia spomaľuje aj nástup kardiovaskulárnych ochorení, kognitívnej deklínacie, zlepšuje autonómnú rovnováhu a správnu génovú expresiu v skeletálnom svalstve.

Jej benefit však nie je univerzálny, diskutabilná je jej miera a trvanie (8, 13 – 15). Pre správne pochopenie interakcií medzi fungovaním molekulových dráh zapojených do starnutia a stupňom kalorickej reštrikcie sú potrebné ďalšie štúdie.

Zvýšená pohybová aktivita

U jedincov so zvýšenou fyzickou aktivitou bola zistená väčšia dĺžka telomér, znížená zápalová aktivita, lepší stav kmeňových buniek, podpora neurogenézy v mozgu, lepšia plasticita mozgu, primeraná autofágia aj odolnosť proti negatívnym stresorom (16, 17). Nedávno boli uverejnené výsledky štúdie, ktorej cieľom bolo zistiť, aká frekvencia, intenzita a trvanie fyzickej aktivity ovplyvňuje dĺžku telomér (v leukocytoch) v súbore vyše 5 800 probandov vo veku 20 – 84 rokov (17). Fyzická záťaž bola udávaná americkými mužmi aj ženami v 62 pohybových aktivitách. Výsledky ukázali, že teloméry sa každým rokom chronologického veku skracujú o 15,6 bázových párov. Jedinci s vysokou pohybovou aktivitou mali biologický vek (na bunkovej úrovni) nižší

Obrázok. Molekulové mechanizmy predlžovania života pomocou kalorickej reštrikcie (podľa 8)



Vysvetlivky: IGF-1R – receptor pre rastový faktor podobný inzulínu; AMPK – AMP dependentná proteinkináza; SIRT – sirtuíny (protektívne deacetylázy)

o 9 rokov (140 bázových párov $\pm 15,6$) v porovnaní s probandmi, ktorí mali sedavý štýl života. Signifikantný bol aj rozdiel medzi probandmi s vysokou a nízkou aktivitou (8,8 roka) a aj medzi jedincami s vysokou a strednou fyzickou aktivitou (7,1 roka). Jedinci s vysokou aktivitou (beh 40 minút muži a 30 minút ženy) päť dní v týždni mali najdlhšie teloméry (17). Potenciálnym obmedzením používania telomér ako biomarkerov starnutia môže byť skutočnosť, že tieto koncové časti chromozómov môžu byť ovplyvnené viacerými faktormi vonkajšieho prostredia, genetickými faktormi aj príjmom potravy (18).

Odstraňovanie senescentných buniek

Bunková senescencia je ireverzibilný proces, počas ktorého bunky strácajú schopnosť deliť sa. Objavuje sa v dôsledku maximálneho skrátenia dĺžky telomér. Senescentné bunky sú viabilné bunky, ktoré aktívne komunikujú so svojím prostredím: produkujú chemokíny, proinflamačné cytokíny matrix metaloproteinázy

a rastové faktory. Autori z Mayo Clinic College of Medicine v Rochestri v roku 2016 publikovali v prestížnom časopise Nature výsledky animálneho experimentu na transgénnych myšiach, ktorým sa pokúsili ovplyvniť dĺžku života elimináciou senescentných buniek exprimujúcich p16Ink4a s využitím látky AP20187.

Účinky AP20187 testovali na ročných myšiach (v čase, keď sa začínali prejavy starnutia), ktoré rozdelili do dvoch skupín – jednej polovici podávali počas 6 mesiacov AP20187, druhej dávali kontrolnú látku. Medián dĺžky života myši, ktorým boli eliminované senescentné bunky, sa predlžil o 17 – 35 % (19).

Záver

Intervencie spomaľujúce proces starnutia na molekulovej úrovni sú atraktívnou témou biomedicínskeho výskumu. V práci boli uvedené vybrané subcelulárne a celulárne mechanizmy podieľajúce sa na fyziologických procesoch starnutia zároveň s perspektívnymi možnosťami

mi ich ovplyvnenia. Aj keď boli v ostatných 10 rokoch objasnené viaceré dôležité molekuly, dráhy a bunkové procesy prispievajúce k starnutiu v predklinických modelových organizmoch, nie je dosiaľ jasné, nakoľko budú tieto modely a vedomosti v oblasti mechanizmov starnutia prínosom pre spomalenie starnutia u ľudí. Zostáva veriť, že k priaznivému ovplyvňovaniu starnutia prispedia aj nové klinické štúdie.

Pri nefarmakologických aj farmakologických intervenciách, ktoré mnohí experti považujú za zmysluplné a perspektívne, bude však nevyhnutné zohľadňovať aj komplexitu interakcií s fyzikálnym a sociálnym prostredím.

Literatúra

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–1217.
2. Blagosklonny MV. Aging: ROS or TOR. *Cell Cycle*. 2008;7:3344–3354.
3. Lee-Chang C, Bodogai M, Martin-Montalvo A, et al. Inhibition of breast cancer metastasis by resveratrol-mediated inactivation of tumor-evoked regulatory *B cells*. *J Immunol*. 2013; 191:4141–4151.
4. Hayflick L. Biological aging is no longer an unresolved problem. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1100:1–13.
5. Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med*. 2003;70(1):3–22.
6. DiLoreto R, Murphy CT. The cell biology of aging. *Mol Biol Cell*. 2015;26(25):4524–4531.
7. Robida-Stubbs S, Glover-Cutter K, Lamming DW, et al. TOR signaling and rapamycin influence longevity by regulating SKN-1/Nrf and DAF-16/FoxO. *Cell Metab*. 2012;15(5):713–724.
8. Lopez-Lluch G, Navas P. Calorie restriction as an intervention in ageing. *J Physiol*. 2016;594(8):2043–2060.
9. Hirvonen K, Laivuori H, Lahti J, et al. SIRT6 polymorphism rs117385980 is associated with longevity and healthy aging in Finnish men. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):41.
10. Razi S, Cogger VC, Kennerson M, et al. SIRT1 Polymorphisms and Serum-Induced SIRT1 Protein Expression in Aging and Frailty: The CHAMP Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(7):870–876.
11. Anisimov VN. Metformin: do we finally have an anti-aging drug? *Cell Cycle*. 2013;12(22):3483–3489.
12. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, et al. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab*. 2016;23(6):1060–1065.
13. Huffman DM, Schafer MJ, LeBrasseur NK. Energetic interventions for healthspan and resiliency with aging. *Exp Gerontol*. 2016;86:73–83.
14. Ravussin E, Redman LM, Rochon J, et al. A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction: Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(9):1097–1104.
15. Rizza W, Veronese N, Fontana L. What are the roles of calorie restriction and diet quality in promoting healthy longevity? *Ageing Res Rev*. 2014;13:38–45.
16. Denham J, O'Brien BJ, Charchar FJ. Telomere Length Maintenance and Cardio-Metabolic Disease Prevention Through Exercise Training. *Sports Med*. 2016;46(9):1213–1237.
17. Tucker LA. Physical activity and telomere length in U.S. men and women: An NHANES investigation. *Prev Med*. 2017;100:145–151.
18. Mather KA, Jorm AF, Parslow RA, et al. Is telomere length a biomarker of aging? A review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011; 66(2):202–213.
19. Baker DJ, Childs BG, Durik M, et al. Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*. 2016; 530(7589):184–189.

Prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.
 Oddelenie klinickej patofyziológie
 Lekárska fakulta Univerzity
 Komenského
 Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
 beata.mladosičova@fmed.uniba.sk

