

Zdrowy tryb życia remedium na starość

Starość zależy od nas



MONIKA PUZIANOWSKA-KUŹNICKA
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
PAN w Warszawie, Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego w Warszawie
mpuzianowska@imdik.pan.pl
Prof. dr hab. n. med. Monika Puzianowska-Kuźnicka
zajmuje się klinicznymi i molekularnymi aspektami
ekstremalnej długowieczności i zdrowego starzenia, w tym
endokrynologią starzenia. Bada również molekularne
mechanizmy starzenia się skóry.

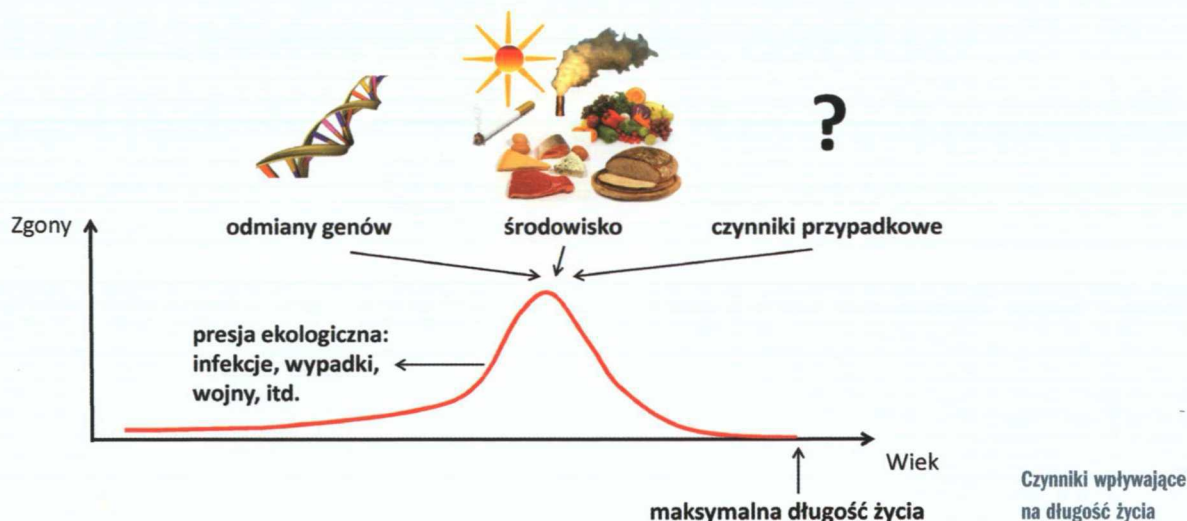


JACEK KUŹNICKI
Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej
i Komórkowej w Warszawie
jkuznicki@iimcb.gov.pl
Prof. dr hab. Jacek Kuźnicki zajmuje się molekularnymi
mechanizmami chorób neurodegeneracyjnych takich
jak choroba Alzheimera, Parkinsona czy Huntingtona.
Interesują go również szlaki przekazywania sygnałów
w mózgu zależne od jonów wapnia lub kateniny.

Starzenie się organizmu jest skutkiem procesów zachodzących na poziomie molekularnym. Za jego tempo i przebieg w głównej mierze odpowiadają nie geny, ale czynniki środowiskowe, a więc dieta i tryb życia

Tak jak większość procesów patofizjologicznych starzenie organizmu rozpoczyna się na poziomie molekularnym. Jeszcze do niedawna rolę sprawczą w starzeniu przypisy-

wano działaniu reaktywnych form tlenu, które uszkadzają cząsteczki komórkowe, a zwłaszcza DNA, jednak coraz częściej zwraca się uwagę na inne, dodatkowe przyczyny tego zjawiska, na przykład na związaną z wiekiem zmianę aktywności genów zachodzącą wskutek tzw. dryfu epigenetycznego. Modyfikacje epigenetyczne, czyli metylacja genomowego DNA, modyfikacje białek histonowych związanych z DNA oraz działanie krótkich niekodujących RNA (mikroRNA) wpływają na aktywność genów bez zmiany ich sekwencji. Epigenom, choć generalnie niezmienny, może być w subtelny sposób modyfikowany, przede wszystkim wskutek oddziaływań środowiskowych. Starzenie na poziomie molekularnym wiąże się więc nie z akumulacją zmian w sekwencji genów, ale z zaburzeniami ich funkcjonowania, na które – poprzez procesy epigenetyczne – wpływają również warunki środowiskowe. Zmiany na poziomie molekularnym prowadzą do stopniowego pogarszania funkcjonowania komórki, a w rezultacie – do jej starzenia (ang. *senescence*) i śmierci. Wskutek tego organizm stopniowo traci zdolność do utrzymania homeostazy i w związku z tym ryzyko zachorowania na tzw. choroby związane z wiekiem (takie jak cukrzyca typu 2, różnego typu nowotwory, choroby neurodegeneracyjne czy choroby układu krążenia), zwane również chorobami cywilizacyjnymi, systematycznie rośnie.



Na tempo i przebieg procesu starzenia wpływa wiele czynników, które można podzielić na trzy grupy: genetyczne, niegenetyczne (głównie środowiskowe) i przypadkowe (rycina powyżej). Badania bliźniąt monozygotycznych dowiodły, że 90. roku życia odmiany genów, które otrzymaliśmy od rodziców, odpowiadają za przebieg starzenia i długość życia zaledwie w 20-25%. Do tego czasu główną rolę odgrywiają czynniki środowiskowe, co potwierdzają także inne liczne badania obserwacyjne, epidemiologiczne i interwencyjne. Chociaż ludzie na ogół skłonni są winić za swój stan zdrowia „złe geny”, w rzeczywistości członkowie rodziny zwykle dzielą zamiłowanie do niezdrowych potraw i braku ruchu, przez co cierpią na podobne schorzenia. Jedynie w rzadkich przypadkach rodzinną skłonność do choroby można faktycznie przypisać występującej wśród krewnych mutacji zwiększających ryzyko zachorowania.

Sekret stulatków

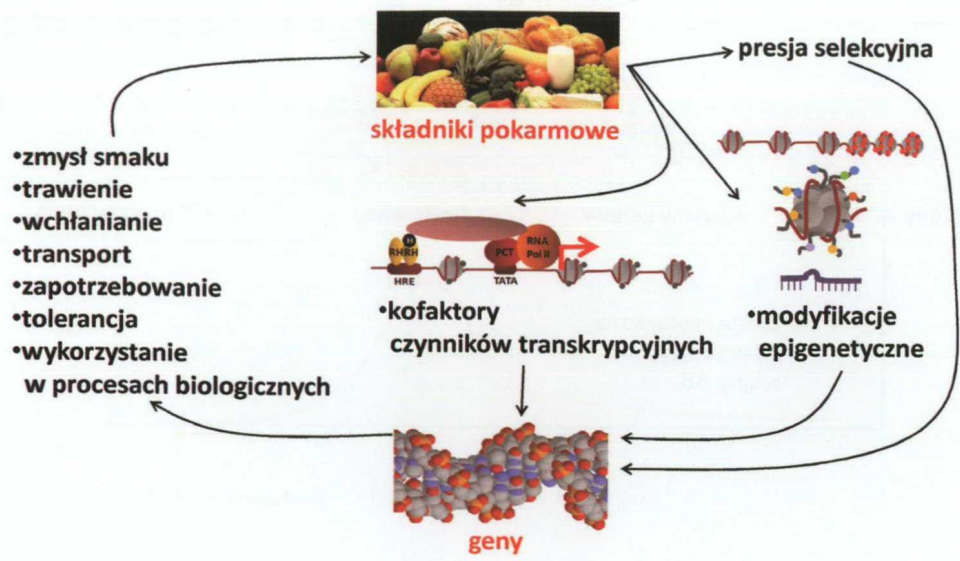
Czynniki genetyczne zaczynają odgrywać kluczową rolę w procesie starzenia dopiero po 90. roku życia, a ich rola staje się szczególnie wyraźna u osób, które przekroczyły 100 lat. Poszukiwania molekularnych mechanizmów pomyślnego starzenia (długiego i zdrowego życia) prowadzone są obecnie przez wielu badaczy, w tym nasze zespoły. Niezwykle dużo informacji przynoszą badania na modelach zwierzęcych, w których dokonuje się manipulacji genetycznych polegających na usuwaniu danego genu lub zastępowaniu go odpowiednio zmutowaną kopią, albo dokonuje się kontrolowanych manipulacji środowiskowych, a następnie obserwuje się wpływ takiej interwencji na fenotyp starzenia. U ludzi z kolei analizuje się związek występowania określonych odmian genów z ryzykiem zachorowania

lub z długością życia, albo też prowadzi badania porównawcze w skali całego genomu.

Obecnie znanych jest kilkadziesiąt genów potencjalnie zaangażowanych w regulowanie tempa starzenia u człowieka. Do najważniejszych należą położone blisko siebie geny APOE i TOMM40, a także geny kodujące komponenty szlaku insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu oraz geny czynników transkrypcyjnych FOXO. Inne geny brane pod uwagę to geny szlaku mTOR, geny sirtuin, geny kodujące białka naprawy DNA i deaktywatory reaktywnych form tlenu. Co ciekawe, najnowsza metaanaliza wyników badań całogenomowych pokazuje, że odmiany genetyczne związane z długowiecznością u osób rasy kaukaskiej nie są identyczne z tymi, które wiążą się z długowiecznością u Japończyków. Być może istnieje niewiele wspólnych dla wszystkich ludzi genów regulujących tempo starzenia, natomiast większość z nich jest specyficzna dla danej rasy, co może być skutkiem oddziaływania zróżnicowanego środowiska (presja selekcyjna). Tak więc na razie wyniki badań nie są jednoznaczne i jesteśmy dopiero w początkowej fazie poznawania genetycznych mechanizmów regulujących tempo starzenia u ludzi.

Źródło wiecznej młodości

Jak na razie, najlepszym działaniem opóźniającym postęp starzenia i zapobiegającym jego negatywnym skutkom jest prowadzenie zdrowego trybu życia. Szczególnie znaczenie ma prawidłowa dieta, która poprzez procesy epigenetyczne może wpływać na funkcjonowanie genomu (rycina na str. 22). Obecnie za najkorzystniejszą pod tym względem uważa się dietę pełnowartościową z ograniczeniem kalorii, która pokrywa 100% zapotrzebowania na mikroelementy, witaminy, niezbędne aminokwasy itp., ale zawiera 20-30% mniej



Interakcje pomiędzy składnikami pożywienia i genomem. Składniki diety wpływają na aktywność genów w wielu mechanizmach, w tym poprzez modyfikacje epigenetyczne oraz bezpośredni wpływ na aktywność czynników transkrypcyjnych. Obecność w diecie konkretnych jej składników wywiera presję selekcyjną i promuje utrwalenie w populacji takich odmian genetycznych, które kodują białka umożliwiające ich strawienie i przyswojenie

kalorii niż dieta *ad libitum*. Najnowsze wyniki sugerują, że skuteczne w opóźnianiu starzenia może być ograniczenie kaloryczne jedynie o 10-15%, ale wymaga to dalszych badań. Niezwykle istotny jest też skład diety. Osobom zdrowym, bez specjalnych wymogów dietetycznych, poleca się dietę opartą na nieprzetworzonych i nisko przetworzonych produktach roślinnych (warzywa, owoce, pełne ziarna, orzechy), z niewielką ilością oleju pochodzenia roślinnego i produktów zwierzęcych, najlepiej ryb i owoców morza. Warunki te spełniają na przykład tradycyjne diety śródziemnomorskie, których skuteczność potwierdzono licznymi badaniami. Korzystna jest także dieta wegetariańska, trzeba jednak pamiętać o uzupełnianiu niektórych składników (np. witaminy B₁₂ i B₆). Nie poleca się natomiast diet niezrównoważonych (niedoborowych). Przyszłością prewencji i leczenia dietetycznego jest z pewnością dieta personalizowana, oparta na sekwencji genomu. Inne ważne czynniki opóźniające starzenie to umiarkowana, ale regularna aktywność fizyczna, oraz unikanie negatywnych czynników środowiskowych, takich jak używki (tytoń, nadmiar alkoholu itp.), nadmierna ekspozycja na słońce, chemikalia itd.

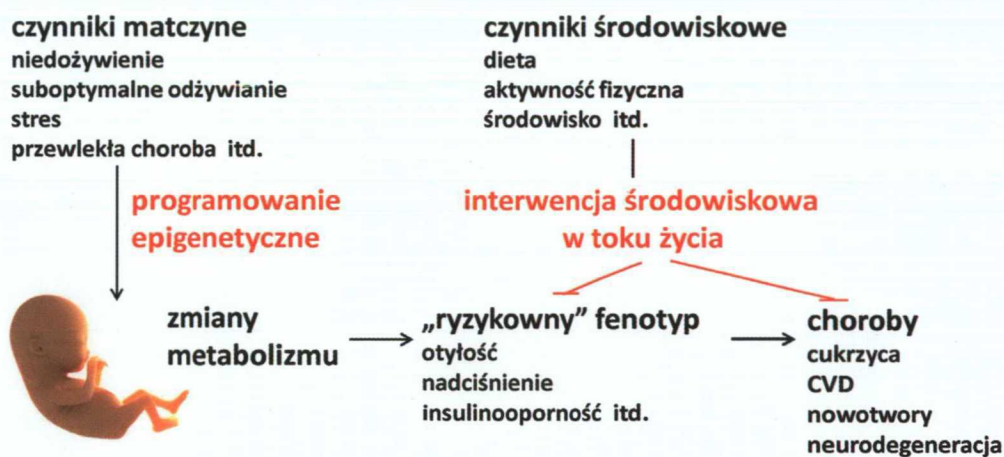
Od lat trwają badania mające na celu opracowanie farmaceutyków, które pozwoliłyby spowolnić proces starzenia. Zadanie to nie jest łatwe ze względu na wielość czynników uczestniczących w regulowaniu tego procesu. Obecnie wiele nadziei wiąże się z lekami, które neutralizowałyby na poziomie molekularnym negatywny wpływ środowiska, takimi jak metformina, rapamycyna i resweratrol. Dzięki nim organizm funkcjonowałby na przykład tak jak na zdrowej diecie niskokalorycznej, bez względu na faktyczny skład posiłków. W tygodni-

ku „Science” z kolei niedawno pokazano, że proces starzenia u myszy można spowolnić, przetaczając im krew od młodszych osobników lub podając czynnik białkowy GDF11. Chociaż udało się go uzyskać w postaci czystej, na razie ciągle jeszcze nie znamy w pełni molekularnego mechanizmu jego działania. Tak więc mimo obiecujących wyników badań nie należy się szybko spodziewać na rynku skutecznych leków przeciw starości.

Smutna twarz starości

Starzenie się społeczeństw staje się coraz poważniejszym problemem krajów rozwiniętych. Chociaż z jednej strony przesuwana się granica starości i ludzie coraz dłużej pozostają aktywni, rośnie też odsetek osób dotkniętych chorobami przewlekłymi, w tym neurodegeneracyjnymi, do których zalicza się chorobę Alzheimera i chorobę Parkinsona. Ocenia się, że w Polsce żyje obecnie ok. 400 tysięcy osób dotkniętych otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i liczba ta będzie wzrastać. Dzięki rozwojowi medycyny osoby nią dotknięte są często w dość dobrym stanie fizycznym, ale wymagają ciągłej opieki, a ich choroba trwa latami, stając się tragedią dla nich samych oraz ich bliskich.

W rzadkich przypadkach (ok. 5%) choroba Alzheimera jest spowodowana dziedziczną mutacją jednego z trzech genów kodujących presenilinę 1 lub 2 albo białko prekursorowe amyloidu (APP), która powoduje rozwój choroby we wczesnym wieku, czasami już w trzeciej lub czwartej dekadzie życia. Jednakże dla większości populacji głównym czynnikiem ryzyka zachorowania jest wiek. Niektóre badania sugerują, że rozwój choroby można opóźnić poprzez zdrowe odżywianie, utrzymywanie prawidłowego



Hipoteza programowania epigenetycznego. Nieodpowiednie środowisko na etapie rozwoju embrionalnego i płodowego może wywołać subtelne zmiany epigenomu skutkujące niekorzystną zmianą aktywności genów, zmianą metabolizmu i większym ryzykiem wystąpienia chorób związanych z wiekiem. Interwencja środowiskowa zmniejszająca to ryzyko może być podjęta w każdym momencie, ale najlepsze skutki przynosi interwencja wczesna

ciśnienia i poziomu glukozy we krwi, aktywność fizyczną oraz ćwiczenie pamięci. Podejmowanie takich działań ma sens nawet wtedy, kiedy już rozpoznano wczesne etapy otępienia, ponieważ spowalnia to dalszy rozwój choroby. Najgorszym rozwiązaniem jest izolacja chorego, ponieważ kontakty z ludźmi i światem zewnętrznym również mają działanie terapeutyczne.

Ćwiczmy mózg!

W prowadzonych przez nas w ramach projektu PolSenior badaniach stwierdziliśmy niemal liniową odwrotną zależność między liczbą lat edukacji a ryzykiem wystąpienia otępienia. Co więcej, u osób lepiej wykształconych i pracujących umysłowo klinicznie jawne skutki choroby neurodegeneracyjnej pojawiają się później i może ona przebiegać wolniej, ponieważ osoby takie mają większe możliwości kompensowania ubytków – na przykład łatwiej jest im znaleźć synonim pozwalający zastąpić zapomniane w danym momencie słowo. Ciągła aktywność umysłowa jest również istotna dla utrzymania wysokiego poziomu umiejętności poznawczych w naturalnym procesie starzenia. Aktywnością taką może być na przykład gra na instrumencie muzycznym albo nauka języków, nawet rozpoczęta w późnym wieku.

Chociaż o starości zaczynamy zwykle myśleć dopiero na dość późnym etapie życia, na jej przebieg wpływ ma całe życie człowieka. Niektórzy badacze twierdzą, że istotny wpływ na nasze zdrowie może mieć stan rodziców przed poczęciem, a nawet to, co działo się we wcześniejszych pokoleniach. Na ryzyko wystąpienia chorób związanych z wiekiem u potomstwa duży wpływ wydaje się mieć stan zdrowia ciężarnej matki, jej dieta i śro-

dowisko, w którym przebywała (rycina powyżej). Na wzrost tego ryzyka wpływają jednak przede wszystkim nieodpowiednie zachowania już po urodzeniu, a im dłużej podlegamy negatywnym wpływom środowiskowym, tym większe ryzyko, że będziemy starzeć się szybciej. Dlatego też trzeba od najmłodszych lat zapoznawać dzieci z zasadami prawidłowego odżywiania i przyzwyczajać je do regularnej aktywności fizycznej. Na zmianę złych nawyków nigdy jednak nie jest za późno i nawet jeśli przejdziemy na zdrową dietę i oderwiemy się od kanapy i telewizora dopiero na emeryturze, to i tak przyniesie to pozytywne skutki.

Chociaż na pomoc pacjentom przychodzi rozwój nauki i medycyny, ciągle liczy się stara prawda, że lepiej zapobiegać, niż leczyć. Tak więc niezależnie od molekularnego mechanizmu starzenia dla złagodzenia jego przebiegu kluczowe jest podejmowanie prostych działań zapobiegawczych. Jakość naszej starości leży przede wszystkim w naszych rękach. ■

Chcesz wiedzieć więcej?

Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. (red.) (2012). *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce*. Termedia Wydawnictwa Medyczne 2012. Monografia projektu PolSenior dostępna jest po wypełnieniu formularza rejestracyjnego: <http://polsenior.iimcb.gov.pl/monografia>.

Mossakowska M., Broczek K., Wieczorowska-Tobis K., Klich-Raczka A., Jonas M., Pawlik-Pachucka E., Safranow K., Kuznicki J., Puzianowska-Kuznicka M. (2014). Cognitive performance and functional status are the major factors predicting survival of centenarians in Poland. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*; 69. 1269-1275.

Sebastiani P., Bae H., Sun F.X., Andersen S.L., Daw E.W., Malovini A., Kojima T., Hirose N., Schupf N., Puca A., Perls T.T (2013). Meta-analysis of genetic variants associated with human exceptional longevity. *Aging (Albany NY)*; 5. 653-661.