



# Kako živetl dlje, a ne biti stari

**Podaljševanje mladosti V umetno postaranih miših obrnili epigenetsko uro**

**Ne glede na stan, genetiko in življenjski slog je univerzalna konstanta staranje. Prav zaradi univerzalnosti in neizprososti nas zamisel o ustavitvi staranja mika že celo zgodovino. Opise večne mladosti ali nesmrtnosti najdemo že v zgodnjih abrahamskih religijah, z iskanjem eliksirjev življenja in vodnjakov mladosti pa sta prežeti vsa zahodna kultura in – znanost.**

## MATEJ HUŠ

Naivno bi bilo enačiti neumrljivost z večno mladostjo, kar kaže tudi moderna znanost. Čeravno je podaljšala življenjsko dobo, to pomeni daljšo starost. Biti dlje ali večno mlad, morda obrniti puščico časa in staranje spremeniti v pomlajevanje, pa je precej izmuzljivejši cilj. O njegovi oddaljenosti plastično priča na ducate novodobnih milijarderjev, od tehnoloških mogotcev Marka Zuckerberga in Jeffa Bezosa do futurista Raya Kurzweila, in zagonskih podjetij, ki jim kljub vlaganju nepredstavljive količine denarja staranja še ni uspelo ustaviti.

## Zakaj se staramo

Prvi korak pri reševanju kateregakoli izziva je razumevanje, torej zakaj se staramo. Odgovor je večplasten, vztrajno preizpraševanje pa pokaže, da uporabljamo napačno vprašalnico. Staramo se seveda zaradi teka časa, zaradi česar se povečuje skupna izpostavljenost telesa škodljivim vplivom. Njihovo poznavanje omogoča upočasniti pešanje, saj jih lahko skušamo brzdati. A temeljno vprašanje mora biti, *kako* se staramo, torej kaj se dogaja v telesu pod vplivom teh dejavnikov in zakaj se napače kljub popravljalnim mehanizmom kopičijo.

Zunanji znaki staranja so očitni in banalni: nastanek gub, sivenje las, zmanjševanje kostne mase, plahnenje mišic, kognitivni upad in pešanje na vseh drugih področjih, od delovanja imunskega sistema do hitrosti premikanja. Zdi

se, kot da bi imeli naši sestavni deli zaradi obrabe predpisano življenjsko dobo, podobno kot avtomobil. A takšen pogled spregleda pomembno razliko. Človeško telo ima različne popravljalne mehanizme, celice se obnavljajo. Mit o zamenjavi vseh celic vsakih sedem let je le mit, a celice, sicer različno naglo, umirajo in nadomeščajo jih nove. Zakaj to obnavljanje ni povsem natančno in zakaj se sčasoma ustavi?

Do leta 1961 so raziskovalci menili, da se človeške celice delijo v nedogled in so v praksi nesmrtni. Šele Leonard Hayflick je pokazal, da se normalna celica razdeli zgolj približno 50-krat, nato pa ostari in se ne deli več. Ob delitvi se zaščitni konci kromosomov, ki se imenujejo telomere, ne podvojijo v celoti, zato so vsakokrat malce krajši. Ura tiktaka. Da postopek ni nepovraten, sta z odkritjem encima telomeraza, ki telomere ponovno podaljša, šele leta 1984 odkrili Carol W. Greider in Elizabeth Blackburn, za kar sta skupaj z Jackom Szostakom leta 2009 prejeli Nobelovo nagrado. Sliši se obetavno, a telomeraze so aktivne le v spolnih in matičnih celicah. Drugod povzročijo – raka.

## Kako se staramo

Ker vsi simptomi staranja temeljijo na dogajanju v celicah, se raziskave osredotočajo nanje. Na Inštitutu Maxa Plancka za biologijo staranja v Kölnu so navedli devet znakov staranja: kopičenje napak v DNK, krajšanje končnih delov kromosomov (telomer), spreminjanje kemijskih označb na DNK (epigenetske spremembe), nepopolno odstranjevanje okvarjenih proteinov, poslabšanje zaznavanja koncentracije hranil, pešanje delovanja mitohondrijev, nabiranje ostarelih celic, pomanjkanje matičnih celic, spremembe v medcelični komunikaciji. Staranje je kompleksen proces, ki ima tudi v celicah več pojavnih oblik.

Statistično je staranje povečeva-

nje verjetnosti, da bo organizem v naslednjem letu umrl. Pri 30-letniku je ta približno 0,1 odstotka, nato pa se vsakih osem let podvoji. Pestro živalsko kraljestvo kaže, da to ni biološka nujnost. Morski ježki, nekatere vrste želv, jastogi, različne vrste ploskih črvov ali trdoživi imajo ves čas življenja približno enako verjetnost za smrt in se vidno ne starajo.

Pri iskanju odgovorov na kompleksna vprašanja ne smemo izgubiti ptičje perspektive, ki je pri bioloških vprašanjih evolucija. Razvoj in ohranjanje katerihkoli sposobnosti sta energijsko potratna, zato jih brez očitne evolucijske prednosti ne bo. Čemu torej služi staranje? Peter Medawar je že leta 1952 predpostavil, da evolucijski pritisk deluje samo proti škodljivim mutacijam, ki se izrazijo pred razmnoževanjem. Na gene, ki imajo škodljive posledice kasneje v življenju, evolucija ne vpliva, zato se dedujejo. Pet let pozneje je George Williams razmišljal še naprej: geni, ki so v starosti škodljivi, lahko imajo celo evolucijsko prednost, če v mladosti povečajo verjetnost za razmnoževanje. To ni tako neverjetno, saj so številne raziskave pokazale na tesno povezavo med rakom in staranjem. Geni in mehanizmi, ki varujejo pred prvim, imajo vpliv na drugo.

Danes je teorij staranja več, razvrstimo pa jih lahko v dve skupini: bodisi gre za načrtovano, domala programirano dogajanje v telesu, bodisi gre za nabiranje napak in okvar. Za zdaj nobena izmed njih ni popolnoma zadovoljiva, prav mogoče pa resnico opisuje neka njihova kombinacija.

## Manj jesti

Medtem ko preizkusov na celicah in živalih ne manjka, je iskanje odgovorov na ljudeh zaradi razumljivih omejitev dopustnega in možnega težavnejše. Staranje trenutno ni prepoznano kot bolezen, ljudje pa prostovoljno težko kore-

nito in sistematično spremenijo svoj življenjski slog zavoljo proučevanja. Razmeroma dolga pričakovana življenjska doba takisto razvodeni kratkoročna opažanja.

A že v 30. letih prejšnjega stoletja so prve raziskave na miših pokazale, da zmanjšanje energijskega vnosa izboljša zdravje in podaljša življenjsko dobo. Podobne rezultate so kasneje opazili tudi pri kvasovkah, črvih, mušicah, podganah in psih. Dve znameniti ameriški raziskavi iz 80. let na opakah rezus sta pokazali, da ima največji vpliv na dolgoživost kakovost in raznolikost prehrane, manjšega pa tudi količina hrane.

Poskusi na ljudeh so omejeni na nekaj mesecev ali let, zato namesto dolgoživosti merijo upočasnjevanje staranja. Slednje običajno ocenjujejo z različnimi parametri zdravstvenega stanja in posrednimi označevalci v krvi. Največja tovrstna raziskava (CALERIE) je potekala na Univerzi Duke. Ugotovili so, da že dve leti 12-odstotnega zmanjšanja količine zaužitih kalorij tudi pri ljudeh z normalno telesno maso merljivo izboljša zdravstveno stanje in posredne parametre staranja. Tudi druge, manj obsežne študije so pokazale različne pozitivne učinke znižanega energijskega vnosa.

### Dolgoživost iz tabletke

Živa bitja so lena tudi na celični ravni. Če imajo celice na voljo obilico hranil, jih veselo uporabijo za pridobivanje energije, obnavljanje strukturi in gradnjo novih. Ob pomanjkanju pa so prisiljene reciklirati obstoječe, kar imenujemo avtofagija. Celice s tem mehanizmom najprej razgradijo nepotrebne ali okvarjene komponente, da iz njih sestavijo nove, to pa pozitivno vpliva na zdravje in dolgoživost. Pomanjkanje hranil avtofagijo vključuje prek kompleksnih signalnih poti, med katerimi najpomembnejšo (TOR) najdemo v praktično vseh kompleksnih živih bitjih.

To povzročita nižji energijski vnos in več športne aktivnosti, raziskovalci pa iščejo kemične ustreznice. V črvih, mušicah in miših je najobetavnejše zdravilo rapamicin (sirolimus), ki zavira delovanje imunskega sistema, zato se pri ljudeh uporablja proti zavrnitvi presajenih organov. V testih na živalih so pokazali, da imajo precej nižje koncentracije povsem drugačne učinke. Ker izključuje TOR, okrepi avtofagijo in opazno podaljša življenjsko dobo.

Iz še ne dobro pojasnenih razlogov deluje tudi metformin,

ki se uporablja za obvladovanje sladkorne bolezni in je eno najpogostejše predpisanih zdravil. Pri miših je njegovo uživanje podaljšalo življenjsko dobo, in ker nima hudih stranskih učinkov, se bo letos v ZDA začela šestletna klinična študija na 3000 starostnikih. Prvikrat se preizkuša zdravilo, ki obljublja podaljšanje življenja.

### Ura, ki teče nazaj

Vse celice z jedrom imajo zapis celotnega genoma, čeprav uporabljajo le manjši del, ki je zanje pomemben. V znamenitem eksperimentu iz leta 1962 je John Gurdon v žabjem jajčecu jedro zamenjal z jedrom iz odrasle črvesne celice. Jajčece se je normalno razvilo v paglavca, s čimer ni le ustvaril prvega klona odrasle živali, temveč je dokazal, da imajo tudi odrasle specializirane celice vso potrebno informacijo za razvoj celotnega živega bitja.

Ključno vlogo tako pri raziskavah kakor za zdravljenje in morda upočasnitev staranja igrajo matične celice. Te nespecializirane, nediferencirane celice, ki se šele razvijejo v različne vrste celic, najdemo zlasti v mladih organizmih, s staranjem pa jih je čedalje manj. Do leta 2006 je veljalo, da je njihov razvoj v posamezno vrsto celic neobrnljiv pojav, nato pa sta Kazutoši Takahaši in Šinja Jamanaka odkrila, da že aktivacija zgolj štirih genov – Myc, Oct3/4, Sox2 in Klf4 – omogoča pretvorbo somatskih (odraslih) celic nazaj v matične celice. Mišje celice iz veznega tkiva (fibroblaste) sta pretvorila v matične celice (inducirane pluripotentne celice). Že leto pozneje sta raziskovalni skupini iz Kjota in Wisconsinu to ponovili s človeškimi celicami. Četverico genov danes imenujemo Jamanakovi faktorji, za odkritja pa sta Jamanaka in Gurdon leta 2012 prejela Nobelovo nagrado.

### Kaj je novega

Čeprav Jamanakovi faktorji delujejo tudi na človeških celicah, je do obrnitve staranja celotnega organizma še dolga pot. Kot pri toliko tovrstnih zdravilih, posegih in terapijah tudi tod preži rak. Poskusi s trajno aktiviranimi Jamanakovimi faktorji so imeli strašljive izide. Celice v različnih organih so se dediferencirale v matične celice, ki niso več opravljale svojih funkcij, kar je povzročilo odpoved organov. Obenem se novonastale matične celice lahko razvijejo v karkoli, zaradi česar so nastali groteskni tumorji – teratom (denimo celice las, zob ali oči v

tumorjih v želodcu).

Desetletje pozneje je znanost stopila še korak dlje. Januarja letos so raziskovalci s Harvarda pod vodstvom Davida Sinclaira z Jamanakovimi faktorji »pomladili« miši, ki so jih pred tem umetno postarali. To so bile gensko tako spremenjene miši, da se jim je DNK sicer na nebitvenem delu pogosteje cepila in krpala. Ker popravljalni mehanizmi niso popolni, so se kopičile epigenetske spremembe, kar se dogaja pri staranju. Miši so se resnično hitreje starale: osivele so, slabše so videle, teže so se premikale. Aktivacija Jamanakovih faktorjev v teh miših je obrnila nekatere epigenetske spremembe. Mišim se je izboljšal vid, pridobile so mišično maso, delovanje ledvic se je popravilo ... Prav tako januarja je druga skupina pod vodstvom Noaha Davidsohna iz zagonskega podjetja Rejuvenate preizkusila resnično 124 tednov stare miši, kar je zanje visoka starost. Po aktivaciji treh Jamanakovih faktorjev so te miši živele še 18 tednov, kontrolna skupina pa le devet.

Drugi strokovnjaki svarijo pred preoptimističnim tolmačenjem rezultatov. V prvi raziskavi so obrnili nekaj prej umetno pospešenih znakov staranja, v drugi so nekoliko podaljšali življenjsko dobo. Po tem ni možno sklepati, da je staranje program, ki ga lahko preprosto obrnemo, pojasnjuje profesor genetike Jan Vijg z newyorškega Albert Einstein College of Medicine. Profesor molekularne biologije in genetike Wolf Reik dodaja, da še ni jasno, kako dobro umetno staranje v prvi raziskavi posnema pravo staranje. A oba priznavata, da sta eksperimenta domišljena, rezultati pa navdse mikavni.

Obe skupini trdita, da drži informacijska teorija staranja. Pešamo, ker se izgublajo epigenetske informacije, ne pa, ker bi različni vplivi okolja kvarili našo DNK, saj to celice popravljajo. Za potrditev te hipoteze o staranju bodo nujne dodatne raziskave. A že sedaj je znano, da se epigenom izboljša z zdravo prehrano, rednim gibanjem, zadostno količino spanja ter izogibanjem kajenju in alkoholu. Vse to pa so dejavniki, ki jih za upočasnitev staranja in večjo kakovost življenja svetujejo domala vse teorije staranja. Težko bi dejali, da tega nismo vedeli.

Dr. Matej Huš je znanstveni sodelavec na Kemijskem inštitutu.

**Statistično je staranje povečevanje**

*verjetnosti, da bo organizem v naslednjem letu umrl. Pestro živalsko kraljestvo kaže, da to ni biološka nujnost.*

## KJE ŽIVIJO NAJDLJE

Pet območij na svetu, kjer ljudje v povprečju živijo dlje kot drugod, se imenuje modra območja. Okinava na Japonskem, Sardinija v Italiji, Nikoya v Kostariki, Ikarija v Grčiji in Loma Linda v ZDA so kraji s sorodnim življenjskim slogom, ki vključuje veliko zelenjave in malo mesa, zmernost pri vnosu kalorij, malo uživanja alkohola in tobaka, redno ukvarjanje s športom in močno družbeno povezanost. Na Sardinijo so leta 2004 opozorili italijanski in francoski znanstveniki, kmalu zatem pa so seznam še razširili.

## KOLIKO SMO ZARES STARI

Medtem ko je kronološka starost organizma enostavno določljiva, saj enakomerno tiktaka vse od rojstva, je biološko starost kot merilo razvitosti v zgodnjem delu življenja in iztrošenosti v nadaljevanju težje opredeliti, kaj šele natančno izmeriti. Za njeno določitev se uporabljajo različni posredni označevalci, na primer krvni tlak, vid, sluh, gibljivost sklepov, koncentracija holesterola v krvi.

V raziskavah najpogosteje uporabljen biokemični test se imenuje epigenetska ura. Že od odkritja DNK vemo, da imajo nekatere baze pripete metilne skupine, v 60. letih pa so odkrili, da se njihov delež s starostjo predvidljivo spreminja. Možnosti so osupljive. Že zgolj iz analize DNK je močno približno ugotoviti starost. Hkrati pa to omogoča oceno biološke starosti, čeprav še vedno ni jasno, ali je metilacija DNK odgovorna za dolgoživost ali obratno.



Znanost je sicer res podaljšala življenjsko dobo, vendar to pomeni daljšo starost. FOTO SHUTTERSTOCK