

EWA SIKORA

e-mail: e.sikora@nencki.edu.pl

Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego
Polska Akademia Nauk
ul. Ludwika Pasteura 3, 02-093 Warszawa

Biologia w poszukiwaniu eliksiru młodości

https://doi.org/10.36921/kos.2023_2955

Odkąd istniejemy, ludzie starają się przeciwstawić nieuchronności śmierci. Ta walka dała początek religiom, które przez wieki dominowały ludzką kulturę a także była kluczowa dla filozofii, która kształtowała nasze cywilizacje. Czy jednak możliwe jest, że naukowe rozwiązanie dla uzyskania nieśmiertelności jest wreszcie na wyciągnięcie ręki? W ostatnich latach sztuczna inteligencja (SI) doszła do etapu, w którym zdaje się być gotową do zrewolucjonizowania każdego aspektu naszego życia. Być może to właśnie zmieni sposób, w jaki myślimy o – a może nawet doświadczamy – śmierci. Czy ludzkość będzie istnieć bez cielesności biologicznej w najbliższej przyszłości? Czy ludzie i sztuczna inteligencja mogą połączyć się w jedno istnienie?

Tymczasem wizjonerzy reprezentujący geronaukę (naukę o starzeniu i długowieczności) tacy jak Aubrey de Grey przewidują, że już wkrótce nasze życie, na skutek rozwoju technologii medycyny (niekoniecznie SI), osiągnie długość wręcz dochodzącą do tysięcy lat. Aubrey de Grey do niedawna w swoich przewidywaniach był dość odosobniony. Ostatnio jednak słyszy się coraz mocniejsze głosy innych naukowców przemawiające za możliwością znaczącego wydłużenia życia człowieka, i chociaż może niekoniecznie osiągnięcia wiecznej młodości i wieku matuzalekowego, ale życia w zdrowiu do jego maksymalnej granicy, którą wyznacza dzisiaj pani Janne Louis Calment ze swoją ponad 122-letnią historią. W tym przypadku wkład SI nie jest bez

znaczenia, gdyż może przyczynić się m.in. do efektywnego odkrycia skutecznego leku wydłużającego znacząco życie i opóźniającego starość. Wygląda na to, że do pewnego stopnia starość można leczyć. Idea geronauki zakłada, że u podstaw chorób związanych z wiekiem i biologicznego procesu starzenia leżą dokładnie te same komórkowe i molekularne mechanizmy. Wpływając na nie możemy nie tylko wyleczyć choroby wieku podeszłego, ale znacznie opóźnić starzenie. Z pomocą w „leczeniu” starości przychodzi zatwierdzony na początku roku 2022 przez WHO, i wdrażany przez wszystkie państwa członkowskie, nowy system klasyfikacji leków ICD-11 (International Classification of Diseases ICD-11 system). W klasyfikacji tej dotychczasową „starość” („old age”) w kategorii „Ogólnych Symptomów” zastąpiono terminem: „Aging-associated decline in intrinsic capacity”, czyli „związany ze starzeniem spadek wewnętrznych możliwości”. Co więcej, istnieje około czternaście „pasujących terminów” do tego kodu określanego jako MG2A, włączając w to „słabość starczą”, „atrofię starczą”, „wyczerpanie starcze”, „osłabienie starcze”, a także samo „starzenie się”. Wszystkie te terminy pozwalają na bezpośrednie określenie starzenia się jako stanu chorobowego lub zestawu ogólnych objawów medycznych! A więc, starzenie poddaje się leczeniu.

Jeszcze nie tak dawno lek przeciw starości uważano by za czystą herezję, bo starość była uznawana za normalny etap naszej fizjologicznej egzystencji.

Jeszcze ćwierć wieku temu naukowcy wychodzili z założenia, że można rozróżnić starzenie fizjologiczne, którego najlepszym przykładem są osoby dożywające stu i więcej lat (tzw. *successful aging*), i starzenie patologiczne, obarczone licznymi chorobami wieku podeszłego i przedwczesną śmiercią, nie pozwalającą na osiągnięcie tak sędziwego wieku jak 100 lat. Obecnie starość jako chorobę można leczyć, a co najważniejsze można w badaniach klinicznych testować leki łagodzące objawy starzenia, a nie tylko konkretnych chorób związanych ze starzeniem, takich jak choroby neurodegeneracyjne, układu krążenia, kości i stawów, metaboliczne jak cukrzyca typu II. Tu jednak rodzi się pewien istotny problem. Chociaż znamy wiele mechanizmów starzenia, które niejednokrotnie nazywamy markerami starzenia, to jednak paradoksalnie, ciągle bardzo trudno określić, co takiego może zmienić potencjalny lek przeciwstarzeniowy, jeśli nie da się tego opisać jako zmiany objawów chorobowych? Ale i tutaj w ostatnich dekadach nauka zaczyna przynosić rozwiązania. Otóż opisano zegary biologiczne, które określają w sposób dosyć obiektywny wiek biologiczny. Na wiek biologiczny, w odróżnieniu od kalendarzowego, możemy nieświadomie i świadomie wpływać, przyspieszając albo spowalniając zegar biologiczny. Zegary biologiczne, do których należą najbardziej rozwijające się zegary epigenetyczne, nie odnoszą się bezpośrednio do chorób, ale do procesów biologicznych, które w ostatnim przypadku są modyfikacjami chemicznymi DNA i białek budujących chromatynę. Dobra wiadomość jest taka, że nie tylko leki, ale też nutraceutyki czyli substancje naturalne o działaniu leczniczym, oraz właściwy styl życia czyli dieta, aktywność fizyczna, unikanie nadmiernego stresu a także dbałość o dobry sen, aktywność intelektualną i socjalną, wpływają na te modyfikacje chemiczne, z których metylacje DNA są najlepiej opisane i stosunkowo łatwe do zmierzenia, np. w tkankach obwodowych takich jak krew.

Chromatyna zlokalizowana jest w jądrze, które na ogół zajmuje centralne miejsce w każdej komórce. Komórki z kolei są podstawowymi cegiełkami budującymi tkanki naszego organizmu. Z czasem w organizmie przybywa komórek, które mają wiele nienaprawionych uszkodzeń, zarówno organelli, takich jak mitochondria jak też makrocząsteczek, czyli białek i DNA. Komórek, w których zawodzą mechanizmy samonaprawy, recyklingu (autofagii), podziałów i śmierci, a których cała energia życia jest skierowana na aktywność wydzielniczą. Zamknięte w pęcherzykach, albo całkiem wolne, czynniki wzrostowe, cytokiny prozapalne, drobnocząsteczkowe RNA (tzw. mikroRNA), enzymy i róż-

nego rodzaju przekaźniki i inne białka uwalniane są do środowiska z tych, jak się je określa "starych komórek", czyniąc w organizmie istne spustoszenie poprzez rozprzestrzenianie procesu starzenia komórkowego oraz przewlekłego stanu zapalnego o niskim nasileniu, ale bardzo poważnych konsekwencjach w postaci chorób związanych z wiekiem. Nie tylko starzenie komórek wielu tkanek, ale również tak zwany *inflammaging* wraz ze starzeniem się komórek układu odpornościowego (*immunosenscence*) czynią nasz organizm bardziej podatnym na choroby i mniej wrażliwym na szczepienia, aczkolwiek nasilenie tych procesów jest wielce zindywidualizowane. Leki przeciwstarzeniowe coraz częściej celują w stare komórki, których eliminacja lub przynajmniej redukcja ma zapewniać efekt poprawy sprawności fizycznej i umiejętności kognitywnych. Ponieważ stare komórki mają też swoje pozytywne działanie, jak chociażby zatrzymanie transformacji nowotworowej czy wspomaganie gojenia ran, to senoterapia czyli celowanie w stare komórki, może dotyczyć ich zdolności wydzielniczej a nie eliminacji całych komórek. Co ciekawe, indukcja starzenia komórek nowotworowych poprzez radio/chemioterapię prowadzi do działań niekorzystnych w postaci oporności, gdyż stare komórki nowotworowe po okresie zatrzymania podziałów mogą nabierać wręcz cech macierzystych, wielce inwazyjnych, komórek nowotworowych.

Proces starzenia się organizmu dotyczy wszystkich jego układów. W sposób najbardziej widoczny starzeje się skóra, która poza endogennymi procesami jest wystawiona na niekorzystne działania środowiska. Chociaż z powodu zmarszczek nie umiera się, to jednak stanowią one namacalny efekt niepożądanego upływu czasu i wpływu środowiska (słońce), wpływając niejednokrotnie na pogorszenie samopoczucia. W tym przypadku rozwój medycyny estetycznej stanowi nadzieję na przywrócenie młodego wyglądu. Coraz więcej technik jest dostępnych, które w kilku lub kilkunastu krokach są w stanie ująć naszej skórze nawet do kilku lat. O ile skóra starzeje się „na naszych oczach”, o tyle starzenie się żeńskiego układu rozrodczego widać głównie po efektach. Występowanie menopauzy u kobiet i niektórych zwierząt stanowi ciągle zagadkę, jednakże wydaje się, że starzenie komórkowe może odgrywać w tym procesie niebagatelną rolę i senoterapia może być rozwiązaniem na późne macierzyństwo. Podobnie wydaje się, że senoterapia może nie tylko opóźnić i łagodzić objawy demencji ale także wpływać pozytywnie na zdolności poznawcze, które z wiekiem bardzo maleją.

Żyjący na przełomie wieku XIX i XX Ilja Miecznikow uważał, że prawdziwym eliksirem młodości

jest jogurt. Nie od dzisiaj wiadomo, że skład pożywienia zapewnia organizmowi nie tylko składniki budulcowe, energetyczne, witaminy i enzymy niezbędne do funkcjonowania, ale to co jemy oddziałuje na ścieżki sygnałowe, które nieustannie są aktywowane bądź hamowane, zapewniając prawidłowe działanie tej niezwykle skomplikowanej maszyny, jaką jest organizm. Co ciekawe, integralną jego część stanowi mikrobiom. Około kilograma bakterii zasiedlających nasze jelita nie tylko zapewnia nam prawidłową pracę układu pokarmowego, ale również odpornościowego oraz centralnego układu nerwowego. Zaburzenie homeostazy mikrobiomu zaburza homeostazę organizmu i przyczynia się do jego starzenia. Jogurt, który jest bogaty w probiotyki, nie przywróci młodego składu naszej mikrobioty ale z pewnością może złagodzić objawy jej zmian, towarzyszących starzeniu organizmu. Podobnie jak aktywność fizyczna i prawidłowa dieta. Wydaje się, że również senolityki wpływają odmładzająco na mikrobiom.

„Dieta cud”, to marzenie niemalże każdego, kto zmaga się nadmiarem kilogramów. Wydaje się, że taką dietą może być restrykcja kaloryczna, czyli codzienne obniżenie kalorii bez powodowania niedoborów żywieniowych. W wyniku ograniczeń kalorii nie tylko gubimy kilogramy, ale dajemy sobie szansę na dłuższe i zdrowsze życie. Jednak koszty tego mogą być bardzo wysokie w postaci apatii, spadku libido i zaniechania życia towarzyskiego. Dlatego, taką dużą nadzieję dla otyłych, których spodziewana długość życia jest niższa od przeciętnej, wybaczeniem mogą być mimetyki diety niskokalorycznej. Należą do nich metformina, rapamycyna czy resweratrol. Ingerują one bardzo mocno w metabolizm i stosowanie ich jako leków przeciwstarzeniowych ma swoje ograniczenia.

Obecnie jesteśmy świadkami mody na długowieczność. Pokolenie trzydziesto- i czterdziestolatków intensywnie poszukuje sposobu na wydłużenie życia. Inwestuje swój czas i pieniądze w aktywność fizyczną, właściwy sposób odżywiania czy medycynę estetyczną. Powstają kliniki długowieczności, w których możemy określić swój wiek biologiczny i wszelkie niedobory a także podjąć zindywiduali-

zowane działania, zmierzające do obniżenia wieku biologicznego. Na razie jest to sposób na długowieczność dla bogatych. Podobnie jak zażywanie nieraz kilkudziesięciu różnych substancji dziennie, które mają zatrzymać na dłużej młodzieńczy wigor. Rynek oferuje nam nieprzebraną ilość substancji „przeciwstarzeniowych”. Jednak zażywanie ich wszystkich jest nie tylko drogie, ale wydaje się nierozsądne. Nie ma bowiem gwarancji, że substancje te działają będą w sposób addytywny. Mało jest jeszcze badań o synergicznym działaniu nutraceutyków. Dlatego osoby, które pragną żyć zdrowo i długo, powinny z uwagą śledzić postępy badań naukowców i otwierać się również na ich krytyczne spojrzenie. Monografia „Biologia w poszukiwaniu eliksiru młodości” nie porusza wszystkich aspektów tych badań, ale mamy nadzieję, że jest dobrym początkiem i będzie zachętą dla autorów do dzielenia się swoją, nawet czasami kontrowersyjną wiedzą, z chętnymi na przyjęcie tej wiedzy czytelnikami.

Proces starzenia jest wieloaspektowy i złożony, ale co ciekawe—oddziałując na jeden z elementów starzenia się organizmu, np. na epigenom, mikrobiom, czy stare komórki—można uzyskać globalny efekt odmłodzenia.

Pamiętaj o tym droga Czytelniczko, drogi Czytelniku, kiedy będziesz czytał w tym wydaniu rozdziały poruszające różne aspekty starzenia! Wszystko jest połączone. Ruszając mały kamyczek można spowodować lawinę korzystnych procesów. W dobie coraz większej świadomości ludzi o realnych możliwościach przeciwdziałania starzeniu i to często poprzez działania, które nie wymagają wielkich nakładów ekonomicznych, ale rzetelnej wiedzy, dajemy Państwu do ręki tę monografię, która w sposób, mamy nadzieję przystępny, wzbogaci Waszą wiedzę na temat starzenia i długowieczności. Mamy również nadzieję, że numer ten zachęci młodych adeptów biologii i medycyny do zajęcia się tym zagadnieniem w sposób profesjonalny, który w przyszłości przyczyni się do rozwoju geronauki i zachowania ludzkości w jej pełnym wymiarze biologicznym.

Życzymy owocnej lektury.

